

БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО ГЛАВОБОЛИЕ И БОЛКА

CERHALGIA

THE OFFICIAL JOURNAL OF THE BULGARIAN HEADACHE AND PAIN SOCIETY

VOLUME 18

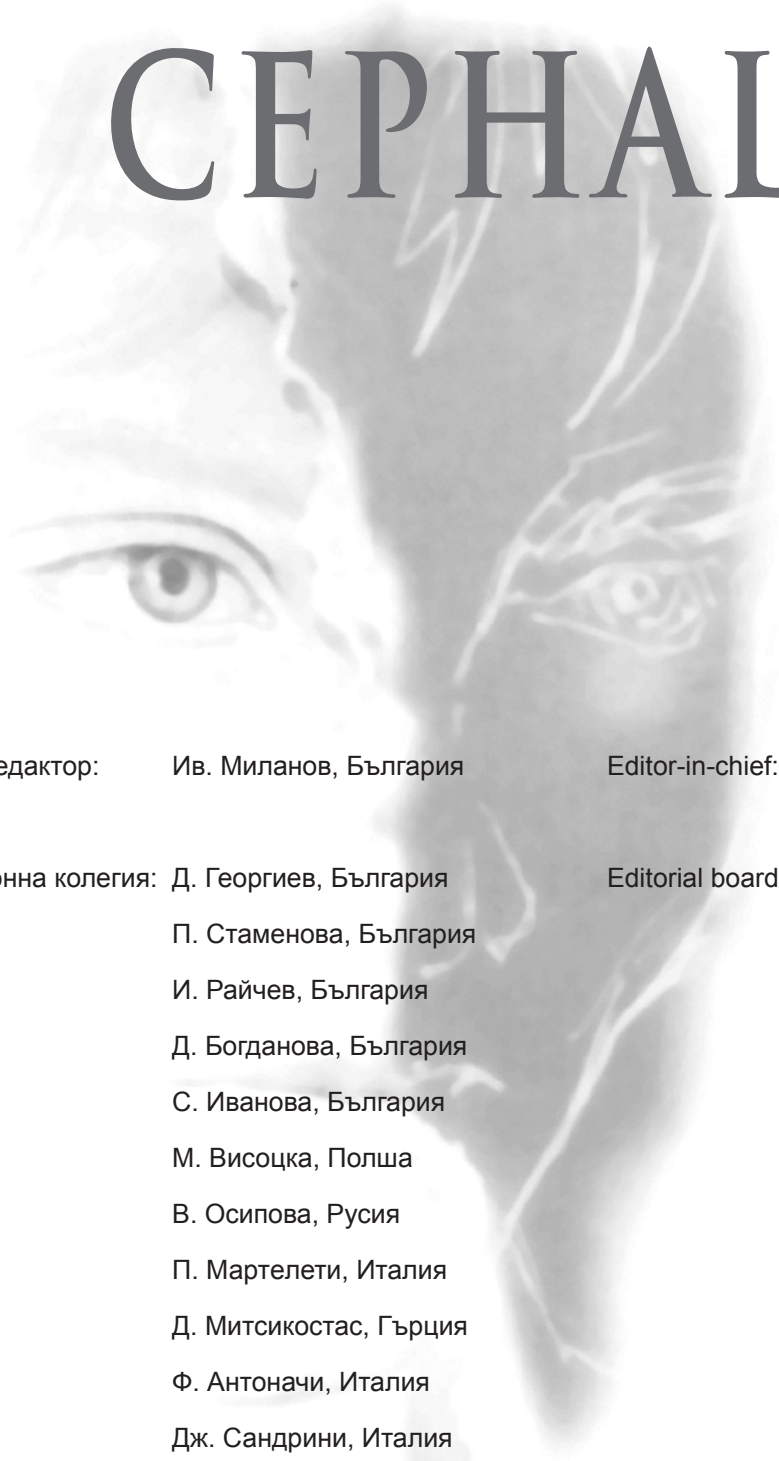
Number 1 and 2

December 2016



**BULGARIAN
HEADACHE
AND PAIN
SOCIETY**

CERHALGIA



Главен редактор: Ив. Миланов, България

Editor-in-chief:

I. Milanov, Bulgaria

Редакционна колегия: Д. Георгиев, България
П. Стаменова, България
И. Райчев, България
Д. Богданова, България
С. Иванова, България
М. Висоцка, Полша
В. Осипова, Русия
П. Мартелети, Италия
Д. Митсикостас, Гърция
Ф. Антоначи, Италия
Дж. Сандрини, Италия
Дж. Напи, Италия

Editorial board:

D. Georgiev, Bulgaria
P. Stamenova, Bulgaria
I. Rajchev, Bulgaria
D. Bogdanova, Bulgaria
S. Ivanova, Bulgaria
M. Wisocka, Poland
V. Osipova, Russia
P. Marteletti, Italy
D. Mitsikostas, Greece
F. Antonaci, Italy
G. Sandrini, Italy
G. Nappi, Italy

Секретар: В. Грозева, България

Secretary:

V. Grozeva, Bulgaria

CERPHALGIA

СЪДЪРЖАНИЕ

Б. Б. Михов, О. И. Колев	
Вестибуларна мигрена: диагностични критерии.....	8
В. Тодоров, Д. Богданова, Ив. Миланов	
Транскраниална магнитна стимулация за лечение на главоболие	15
В. Тодоров, Д. Богданова, Ив. Миланов	
Репетитивна транскраниална магнитна стимулация за лечение на болка	23
В. Тодоров, Д. Богданова, Ив. Миланов	
Репетитивна ТМС над първичната моторна кора за лечение на хронична мигрена – пилотно проучване.....	31
Р. Кузманова, И. Стефанова	
Депресия, тревожност и нежелани лекарствени ефекти при прием на антиепилептични медикаменти.....	37
Р. Кузманова, И. Стефанова	
Причини за промяна на антиепилептичната терапия.....	43
Р. Кузманова, И. Стефанова	
Нежелани психиатрични ефекти при лечение с антиепилептични медикаменти	48

CONTENTS

B. B. Mihov, O. Kolev	
Vestibular migraine: diagnostic criteria	8
V. Todorov, D. Bogdanova, I. Milanov	
Transcranial magnetic stimulation for the treatment of headache.....	15
V. Todorov, D. Bogdanova, I. Milanov	
Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of pain.....	23
V. Todorov, D. Bogdanova, I. Milanov	
Repetitive TMS over the primary motor cortex for treatment of chronic migraine – a pilot study.....	31
R. Kuzmanova, I. Stefanova	
Depression, anxiety and adverse events of antiepileptic drugs.....	37
I. Stefanova, R. Kuzmanova	
Causes of revision of the antiepileptic treatment.....	43
R. Kuzmanova, I. Stefanova	
Psychiatric adverse events of antiepileptic drugs.....	48

ИНСТРУКЦИИ ЗА АВТОРИТЕ

„Cephalgia“ е официален орган на Българското Дружество по Главоболіе и Болка и се издава 2 пъти годишно. Публикуват се обзорни статии, оригинални статии, кратки научни съобщения и клинични случаи и писма до редактора от всички области на неврологията. Приемат се само непубликувани материали. Авторите подписват декларация, че предоставения материал не е предложен за печат на друго място. Предоставените материали и описанията в тях изследвания трябва да отговарят на етичните стандарти. При съавторство утвърдената за печат статия трябва да бъде подписана от всички автори.

Ръкописите трябва да бъдат отпечатани в един екземпляр, на лист със стандартен размер - A4 на интервал 1,5. Всяка страница трябва да съдържа 30 машинописни реда, с 60 знака на ред. Трябва да бъдат и записани на CD или USB, на редакторска програма Windows Microsoft Word 97/2000XP и подходяща програма за приложенията.

НАЧИН НА ОФОРМЯНЕ НА СТРАНИЦИТЕ:

Редакционна статия с текст до 3 страници. Възлага се от Редакцията.

Обзорните статии трябва да съдържат резюме, да бъдат до 10 стандартни страници и с до 40 книгописни източника.

Оригинални статии – до 8 страници, включително резюме, таблици, фигури и книгопис. Включват заглавна страница, резюме, кратък увод, контингент, методи, резултати, обсъждане и книгопис (до 20 източника).

Кратки научни съобщения и клинични случаи до 4 страници и книгопис (до 10 източника).

Информации и рецензии на книги. Съдържа информация за конгреси и конференции, нови книги, актуална лекарствена информация, предстоящи събития.

Страници на читателя. Поместват се писма до редактора, в които се коментират публикувани материали, кратки описания на случаи и дискусии по актуални проблеми.

Заглавната страница съдържа пълно и съкратено заглавие, имената на авторите с инициалите им, техните академични степени и месторабота, адрес за кореспонденция, на български и английски език, с телефон, факс и e-mail. Институцията, в която авторите работят, се означава с цифра за името им, ако работят на различни места.

Резюмето е на български и английски език, общо до 40 реда, отпечатани на отделна страница. Трябва да съдържа заглавие, имената на авторите, въведение, информация за целта и обекта на проучването, методиките, получените резултати и обсъждане. Посочват се до 6 ключови думи, подредени по азбучен ред.

Таблиците и илюстрациите (фигури, диаграми, формули) се представят на отделен лист, номерирани, с кратко заглавие, като в текста се отбелязва мястото им. Трябва да са готови за непосредствено полиграфично възпроизвеждане. Текстове под фигурите се представят на отделен лист. Публикуват се само ясни черно-бели снимки. Публикуването на цветни снимки се заплаща от автора. Мерителните единици да се

представят по SI-система и да се изписват на латиница.

Книгописът трябва да се отпечата на отделен лист. Авторите да се подгреждат по азбучен ред, като се изписват фамилиите и инициалите на всички автори. В началото се изброяват източниците на кирилица, а след тях на латиница. Заглавията да се представят изцяло, а съкратените названия на списанията - както в Index Medicus. В текста цитираните автори се означават с поредния номер от книгописа. Данните в книгописа се представят по следния начин:

Статия от списание: Автор (и). Заглавие на статията. Заглавие на списанието (съкратено по Index medicus), година на издаване, том, номер на книгката, страница (om-go). Пример: Andersen, G., Vestergaard, K., Lauritzen, L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. Stroke, 1994, 25, 6, 1099-1104.

Публикации от сборник или част от книга: Автор (и). Заглавие. В: Заглавие на сборника. Издател (и). Местопубликуване, година на издаване, страница (om-go). Пример: Binnie, C., Jeavons, M. Photosensitive epilepsies. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence, Roger, J., Bureau, M., Dravet, Ch., Dreifuss, F.E., Perret, A., Wolf, P., eds., London: John Libbey & Company, Ltd, 1992, 299-305.

Цяла книга: Автор (и). Заглавие. Подзаглавни данни. Местопубликуване, издателство, година на издаване, общ брой страници. Пример: Calligaro, K., De-Laurentis, D., Baker, W. Management of Extracranial Cerebrovascular Disease. Philadelphia-New York: Lippincott – Raven Publishers, 1997, 217 pp.

Изпращайте материалите на адрес:

Главен редактор на „Cephalgia“
Акад. проф. д-р Иван Миланов, д.м.н.
УМБАЛНП „Св. Наум“
ул. „Любен Русев“ № 1, IV км
София 1113
<http://www.cephalgia.org>

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Cephalgia is the official journal of the Bulgarian Headache and Pain Society. It is published 2 times per year. It publishes reviews, original articles, short communications and case reports, and letters to the editor in neurology and related areas. Manuscripts are considered for publication with the understanding that they have not been published elsewhere except in abstract form. The authors have to confirm this by signing a declaration. All co-authors have to sign the final version of the accepted for publication material. All materials and published examinations should correspond to the ethical standards. Articles undergo peer review.

Papers must be written in English. Please submit your printed manuscript and illustrations (standard A4 pages), accompanied by electronic version (text in Windows Microsoft Word 97/2000XP and figures in an appropriate Windows program) written on CD or USB.

AUTHORS ARE KINDLY ASKED TO PREPARE THE MANUSKRIPTS IN THE FOLLOWING WAY:

Editorials, consisting of up to 3 pages, when approved by the Editorial Board.

Review articles up to 10 standard typewritten pages (30 lines, 60 characters per line) and up to 40 reference sources.

Original papers – up to 8 standard pages, including tables, figures and references. References may contain up to 20 sources. The original papers include short introduction, material, methods results, discussion and references. The measures should be given according to SI-system. All abbreviations should be explained when appeared for the first time.

Short communications and case reports up to 4 pages and up to 10 references.

Letters to the Editor with comments on previously published papers, short case reports and discussion on current problems. The limit is 1 page, not including the title page, abstract, tables, figures and up to 10 references.

Book reviews and information. It includes information for new books, congresses and conferences, new drugs, future events in neurology.

Authors are kindly asked to prepare the manuscripts in the following way:

The title page should carry the full title, the short running title, the authors with their initials, academic degrees, institutional affiliations, address for correspondence, with telephone, fax and e-mail. If there are more than two authors from different institution, please mark their names with a superscript index.

An **abstract** in Bulgarian and English languages up to 40 lines on a separate sheet is required. The abstract should contain title, authors, objective, background, methods, results and conclusions plus up to 6 keywords in alphabetic order.

The **tables** should be numbered consecutively throughout, presented on separate sheets with a short title.

The **illustrations** (figures, diagrams, formulas) should be ready for reproduction. Explanatory legends should be provided on a separate sheet of paper.

Pictures Please, submit only well-contrasted black and white high-quality pictures. Colour illustrations will be accepted if the author pays the extra costs.

References should be presented in alphabetic order on a separate sheet with all authors' names and full title of papers. In the text the authors should be indicated by the number from the reference list.

The reference should be presented as follows:

Journal paper: (1) author(s), (2) title, (3) journal name (as abbreviated in Index Medicus). (4) year of publication, (5) volume, (6) journal number, (7) inclusive pages. Example: Andersen, G., Vestergaard, K., Lauritzen, L. Effective treatment of post stroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. Stroke, 1994, 25, 6, 1099-1104.

Book: (1) author(s), (2) title, (3) city of publication, (4) publisher, (5) year of publication, (6) total number of pages. Example: Calligaro, K., DeLaurentis, D., Baker, W. Management of Extracranial Cerebrovascular Disease. Philadelphia-New York: Lippincott – Raven Publishers, 1997, 217 pp.

References to books: (1) authors(s), (2) chapter title, (3) title of book, (4) editor(s), (5) city of publication, (6) publisher, (7) year of publication, (8) specific pages. Example: Binnie, C., Jeavons, M. Photosensitive epilepsies. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. Roger, J., Bureau, M., Dravet, Ch., Dreifuss, F.E., Perret, A., Wolf, P., eds. London: John Libbey & Company, Ltd, 1992, 299-305.

Offprints may be purchased, provided the order is received with the corrected proof.

Please send the materials to the following address:

Editor-in-chief of „Cephalgia“
Acad. Prof. Ivan Milanov, MD, PhD, DSc.
University Hospital „St. Naum“
1, Luben Rusev str.,
Sofia 1113, Bulgaria
<http://www.glavobolie.org>

ЕТИЧНИ ПРИНЦИПИ НА CERHALGIA

Cerhalgia избира висококачествени научни статии, след рецензиране от специалисти в Неврологията. Рецензирането и целият процес по публикуване са изчерпателни, обективни и честни. Репутацията на списанието се дължи на доверието на читателите, авторите, учените, рецензентите, редакторите, обекта на изследване, спонсорите и администраторите на националната здравна политика.

Дизайн на научната работа и Етика

Научните изследвания трябва да се провеждат при високи стандарти за контрол както на качеството, така и на анализа на данните. Записът на пълните данни трябва да се съхранява и да може да се предостави за разглеждане при поискване. Фалшификацията, укриването на данни, докладването на лъжливи данни и изопачаването им представляват научно нарушение. Изисква се документирано одобрение от етичната комисия на дадена структура, когато в научното изследване са включени хора, медицинска документация и човешки тъкани.

Авторство

Авторството представлява значим интелектуален принос към научната работа, определена роля в писането на статията и ревизирането на крайния и вариант; но то може да варира в известна степен. Кои ще са авторите и в каква последователност, трябва да бъде определено от участниците в научния труд сравнително рано, за да се избегнат диспути и недоразумения, които могат да забавят или да попречат на публикуването на труда. Всички автори трябва да поемат отговорността към писането и достоверността на информацията в статията и само един от тях би следвало да гарантира и да поеме отговорността за цялата статия.

Конфликт на интереси и представяне

Авторите трябва да обявят в труда си всички финансови и други значими конфликти на интереси, които са създадени, за да повлияят резултатите или интерпретацията на труда. Всички източници на финансова подкрепа към проекта трябва да бъдат представени.

Примери за потенциални конфликти, които трябва да бъдат описани, включват работна длъжност, консултации, наличност на собственост, хонорари, платена експертна оценка, патентовани апликации/регистрации, стипендии или друг вид финансиране.

Потенциалните конфликти на интереси би трябвало да бъдат описани във възможно най-ранна фаза.

Основни грешки при публикуване

Когато автор установи значима грешка или неточност в труда си, негово задължение е незабавно да уведоми редактора на списанието или издателството и да асистира на редактора за оттегляне или коригиране на труда. Ако редакторът или издателят научат от трета страна, че публикуваният труд съдържа основна грешка, задължение отново на автора е незабавно да оттегли или коригира работата си или да представи на редактора доказателства за вярността на оригиналния труд.

Рецензиране

Рецензентите са експерти, избрани от редакторите на Cerhalgia, за да предоставят писмена оценка на силните и слабите страни на дадена работа, с цел да се подобри докладът и да се определи най-подходящият и с най-добро качество материал за списанието. Обикновено рецензентите, избрани от списанието имат опит с оригинални научни трудове и публикуване.

Редакторски решения

Решенията за одобряване на даден материал и бъдещото му публикуване се основават на неговото значение и важност, оригиналност и яснота, както и на свързаността и с обсега и съдържанието на списанието. Ако впоследствие се установи, че в публикувана статия има грешки и/или недостатъци, редакторът поема отговорността да коригира докладите.

Оригиналност. Предпечат. Връзки с медиите

В Cerhalgia се публикуват оригинални материали, които не са публикувани другаде. Повторно публикуване на друг език или едновременно публикуване в няколко различни списания с различни аудитории, може да се приеме, при условие, че е налице обявяване на оригиналния източник по време на подаването на статията към редакторския екип. По време на подаване на статията към редакцията, авторите трябва да представят детайлно всички свои статии свързани с публикувания вече материал, дори и те да са на друг език, всички техни авторски статии публикувани по тази тема в пресата, всички техни авторски статии на тази тема, публикувани в миналото дори и тези, които са под печат.

Рекламирање

Рекламодаделите и спонсорите нямат никакъв контрол върху редакторския материал. Изискванията на Cerhalgia са всички реклами да идентифицират ясно рекламоателя и неговия продукт или услугата, която предлага. Реклами не се поставят в близост до статии, дискутиращи определен рекламиран продукт, нито до статии докладващи изследване на този продукт. Рекламите са представени и оформени визуално по различен начин от редакторския материал, за да не става объркване. Рекламите се отпечатват от вътрешната страна на кориците и по изключение на последната страница на списанието. Продуктите или услугите, които се рекламират трябва да са свързани с (а) медицинската практика, (б) медицинското обучение, или (в) някакъв друг вид здравна помощ. Списанието има право да откаже всяка една реклама. Рекламирането, преиздаването и всякакви други търговски приходи не оказват влияние върху решенията на редакторския екип на Cerhalgia.

Реагиране при евентуално нарушение

Всички твърдения за нарушение се изпращат до главния редактор на списанието, който преразглежда обстоятелствата и се консултира със зам. редакторите по този повод. Първоначалното изясняване на случая започва, след като всички страни бъдат помолени да предоставят своите доводи и да обяснят обстоятелствата в писмена форма. По въпросите за нарушения във връзка с представени изследователски данни (методи или технически въпроси), главният редактор може да се консултира конфиденциално с експерти, които са заслепени за идентичността на авторите; или ако твърдението е срещу главния редактор - с външен експерт. Главният редактор и зам. редакторите ще вземат решение дали има достатъчно доказателства, които да накарат разумен човек да повярва, че има възможност за извършване на такова нарушение. Тяхната задача не е да определят дали има действително нарушение, нито да установяват детайлите около това нарушение. Когато твърденията се отнасят до автори, рецензирането и публикуването могат да се преустановят за момент, докато не се проведе описаният по-горе процес. Разследването, описано по-горе ще бъде завършено, дори авторите да оттеглят материала си. В случай на твърдения отправени към рецензентите или редакторите, тези лица ще бъдат замесени от други, докато разследването бъде завършено.

ETHICAL PRINCIPLES OF CEPHALGIA

Study Design and Ethics

Research should be conducted to high standards of quality control and data analysis. Data and records must be retained and produced for review upon request. Fabrication, falsification, concealment, deceptive reporting, or misrepresentation of data constitute scientific misconduct.

Documented review and approval from a formally constituted review board (Institutional Review Board or Ethics committee) is required for all studies involving people, medical records, and human tissues.

Authorship

Authorship implies a significant intellectual contribution to the work, some role in writing the manuscript and reviewing the final draft of the manuscript, but authorship roles can vary. Who will be an author, and in what sequence, should be determined by the participants early in the research process, to avoid disputes and misunderstandings which can delay or prevent publication of a paper. All authors must take responsibility in writing for the accuracy of the manuscript, and one author must be the guarantor and take responsibility for the work as a whole.

Disclosure and conflicts of interest

All authors should disclose in their manuscript any financial or other substantive conflict of interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript. All sources of financial support for the project should be disclosed. Examples of potential conflicts of interest which should be disclosed include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. Potential conflicts of interest should be disclosed at the earliest stage possible.

Fundamental errors in published works

When an author discovers a significant error or inaccuracy in his/her own published work, it is the author's obligation to promptly notify the journal editor or publisher and cooperate with the editor to retract or correct the paper. If the editor or the publisher learns from a third party that a published work contains a significant error, it is the obligation of the author to promptly retract or correct the paper or provide evidence to the editor of the correctness of the original paper.

Peer Review

Peer reviewers are experts chosen by editors of Cephalgia to provide written assessment of the strengths and weaknesses of written research, with the aim of improving the reporting of research and identifying the most appropriate and highest quality material for the journal. Regular reviewers selected for the journal are required to meet the minimum standards regarding their background in original research, publication of articles, formal training, and previous critical appraisal of manuscripts.

Editorial Decisions

Decisions about a manuscript are based only on its importance, originality, clarity, and relevance to the journal's scope and content. If a published paper is subsequently found to have errors or major flaws, the Editor takes responsibility for promptly correcting the written record in the journal. Ratings of review quality and other performance characteristics of ed-

itors should be periodically assessed to assure optimal journal performance, and must contribute to decisions on reappointment.

Originality, Prior Publication, and Media Relations

Cephalgia seeks original work that has not been previously published. Republication of a paper in another language, or simultaneously in multiple journals with different audiences, may be acceptable, provided that there is full and prominent disclosure of its original source at the time of submission of the manuscript. At the time of submission, authors should disclose details of related papers they have authored, even if in a different language, similar papers in press, and any closely related papers previously published or currently under review at another journal.

Advertising

Advertisers and donors have no control over editorial material under any circumstances. Cephalgia requires all advertisements to clearly identify the advertiser and the product or service being offered. Commercial advertisements are not placed adjacent to any editorial matter that discusses the product being advertised, nor adjacent to any article reporting research on the advertised product, nor should they refer to an article in the same issue in which they appear. Ads have a different appearance from editorial material so there is no confusion between the two. Ads are to be placed only on the rear, or inside cover pages. Products or services being advertised are germane to (a) the practice of medicine, (b) medical education, or (c) health care delivery. The journal has the right to refuse any advertisement for any reason. Advertising, reprint or other commercial revenue has no impact or influence on editorial decisions.

Responses to possible misconduct

All allegations of misconduct will be referred to the Editor-In-Chief, who will review the circumstances in consultation with the deputy editors. Initial fact-finding will usually include a request to all the involved parties to state their case, and explain the circumstances, in writing. In questions of research misconduct centering on methods or technical issues, the Editor-In-Chief may confidentially consult experts who are blinded to the identity of the individuals, or if the allegation is against an editor, an outside editor expert. The Editor-In-Chief and deputy editors will arrive at a conclusion as to whether there is enough evidence to lead a reasonable person to believe there is a possibility of misconduct. Their goal is not to determine if actual misconduct occurred, or the precise details of that misconduct.

When allegations concern authors, the peer review and publication process for the manuscript in question will be halted while the process above is carried out. The investigation described above will be completed even if the authors withdraw their paper, and the responses below will still be considered. In the case of allegations against reviewers or editors, they will be replaced in the review process while the matter is investigated.

ОБЗОР

ВЕСТИБУЛАРНА МИГРЕНА: ДИАГНОСТИЧНИ КРИТЕРИИ

РЕЗЮМЕ

ОБЗОР

ВЕСТИБУЛАРНА МИГРЕНА: ДИАГНОСТИЧНИ КРИТЕРИИ

Б. Б. Михов, О. И. Колев

Медицински университет – София, МБАЛНП „Св. Наум“, София

В настоящия обзор се обсъжда мигрената, която е свързана с прояви на вестибуларната система. Представена е актуализираната класификация на мигрената, която включва „вестибуларната мигрена“ и ‘вероятната вестибуларна мигрена’. Съществено внимание се отделя на симптомите, които са характерни за вестибуларната мигрена и които включват различни видове световъртеж. Те включват също така и замаяване с гагене, предизвикани при движение на главата. Тези симптоми са с умерен или силен интензитет с продължителност между 5 минути и 72 часа по време на пристъп.

Ключови думи: мигрената, световъртеж, главоболие

ВЪВЕДЕНИЕ

Връзката между мигрената и световъртежа е забелязана от някои ранни невролози на 19-ти век [19], но систематични проучвания на световъртеж, причинен от мигрена са започнали сто години по-късно [17,18]. През последните три десетилетия вестибуларната мигрена се очерта като нозологична единица, която може да засегне до 1% от общото население [22]. Въпреки установяването на този факт, липсата на уни-

ABSTRACT

VESTIBULAR MIGRAINE: DIAGNOSTIC CRITERIA

B. B. Mihov, O. Kolev

Medical University – Sofia, University hospital of Neurology and Psychiatry „Saint Naum“, Sofia

In this review discusses migraine that is associated with symptoms of vestibular system. Presented a revised classification of migraine, which includes 'vestibular migraine' and 'probable vestibular migraine'. Significant attention is paid to the symptoms that are characteristic of vestibular migraine and which include different types of vertigo. They also include dizziness and nausea induced movement of the head. These symptoms are moderate or strong intensity of between 5 minutes and 72 hours during the attack.

Key words: migraines, dizziness, headache

фицирано определение за вестибуларна мигрена затруднява идентифицирането на пациентите както в клинични условия, така и при научни изследвания. В отговор на това, Дружеството на Барани, което представлява международна общност от учени, отоларинголози и невролози, работещи в областта на вестибуларните нарушения, възложи на нарочна комисия да развие диагностичните критерии за вестибуларна мигрена. Определението за вестибуларна мигрена е

част от по-голям стремеж за класификация на невро-отологичните нарушения, определени от Комисията за Класификация на Вестибуларните Нарушения на Дружеството на Барани. Отделни нарушения се определят от класификационни групи, които включват отоларинголози и невролози от най-малко три континента. Форматът на класификацията е по образец на Международната Класификация по Главоболие. Като първа стъпка и предпоставка за класифициране на вестибуларни нарушения. Комисията за Класификация на Вестибуларните Нарушения на Дружеството на Барани публикува консенсус относно дефинициите на вестибуларните симптоми [2].

Една основна цел на определението за вестибуларна мигрена е общото ѝ приемане в рамките, както на вестибуларните общности, така и в общностите по главоболието. Затова проекти на тази класификация бяха обсъдени с Подкомисията за Мигренна Класификация на Международното Дружество по Главоболие (IHS). Окончателно одобрените диагностични критерии са продукт на съгласие между Комисията за Класификация на IHS и Комисията за Класификация на Вестибуларните Нарушения на Дружеството на Барани. Тези критерии са включени в 3-то издание на Международната Класификация по Главоболие, публикувано през 2014 година, в приложението на нови заболявания, които се нуждаят от по-нататъшни изследвания за валидиране. В допълнение, класификацията на вестибуларната мигрена е част от развиващата се Класификация на Вестибуларните Нарушения на Дружеството на Барани. Новата Международна Класификация по Главоболие (ICHD-3) включва само вестибуларна мигрена, докато Класификацията на Барани също съдържа и вероятна вестибуларна мигрена.

1. ДИАГНОСТИЧНИ КРИТЕРИИ ЗА ВЕСТИБУЛАРНА МИГРЕНА

Предишно използвани термини: мигренно-свързан световъртеж/замайване, мигренно-свързана вестибулопатия, мигренозен световъртеж.

За връзката между вестибуларната мигрена и базиларния тип мигрена (мигрена с мозъчна аура съгласно ICHD-3) и връзката между вестибуларната мигрена и доброкачествения пароксизмален световъртеж от детството, моля вижте коментарите

1. Вестибуларна мигрена

A. Най-малко 5 епизода с вестибуларни симптоми¹ на умерен или силен интензитет² с продължителност от 5 минути до 72 часа³

B. Текуща или предишна анамнеза за мигрена с аура или без според Международната Класификация по Главоболие (ICHD)⁴

C. Една или повече мигренни характеристики с поне 50% на вестибуларни епизоди⁵:

- главоболие с най-малко две от следните характеристики: едностранна локализация, пулсиращ характер, умерена или силна по интензитет болка, влошаване при рутинна физическа активност

- фотофобия и фонофобия⁶

- зрителна аура⁷

D. Не по-добре съответстващи на други вестибуларни или ICHD диагнози⁸

2. Вероятна вестибуларна мигрена

A. Най-малко 5 епизода с вестибуларни симптоми¹ на умерена или тежка интензивност², продължаваща от 5 минути до 72 часа³

B. Само един от критериите B и C за вестибуларна мигрена е изпълнен (мигрена анамнеза или мигренни характеристики по време на епизода)

C. Не по-добре съответстващи на други вестибуларни или ICHD диагнози [1]

2.1. Бележки

1. Вестибуларните симптоми, както са определени от Класификацията на Вестибуларните Симптоми на Дружеството на Барани [2] и отговарящи на изискванията за диагностициране на вестибуларната мигрена, включват:

- спонтанен световъртеж включващ:
 - вътрешен световъртеж, фалшиво усещане за собствено движение, и
 - външен световъртеж, фалшиво усещане, че заобикалящият зрителен свят се върти или движи
- позиционен световъртеж, настъпващ след промяна на положението на главата,
- зрително-индуциран световъртеж, предизвикан от сложен или голям движещ се зрителен стимул
- „замайване, предизвикано от движение на главата“, явяващо се по време на движение на главата,
- „замайване, предизвикано от движение на главата“, съпроводено с гадене

Замайването се характеризира с усещане за нарушена пространствена ориентация.

2. Вестибуларните симптоми са оценени като „умерени“ когато те нарушават, но не възпрепятстват ежедневната дейност и „тежки“ ако ежедневните дейности не могат да се извършват.

3. Продължителността на епизодите е силно променлива: около 30% от пациентите имат епизоди с продължителност минути, 30% имат атаки за часове и други 30% имат атаки в продължение на няколко дни. Останалите 10% са с атаки, продължаващи само секунди, които са с тенденция да се повтарят по време на движение на главата, визуална стимулация, или след смяна на положението на главата. При тези пациенти, продължителността на епизода се определя като общия период, по време на който кратките атаки се повтарят. От друга страна има пациенти, на

които може да отнеме четири седмици, за да се възстановят напълно от един епизод. Основният епизод обаче, рядко надвишава 72 часа [23,27].

4. Категориите на мигрената 1.1. и 1.2. от ICDH [15].

5. Един симптом е достатъчен по време на един епизод. Различни симптоми могат да се появят по време на различни епизоди. Асоциирани симптоми могат да се появят преди, по време или след вестибуларни симптоми.

6. Фонофобията се определя като звуково предизвикан дискомфорт. Това е преходен и двустранен феномен, който трябва да се разграничава от recruitment-феномена, който от своя страна е едностранен и персистиращ. Recruitment-феноменът води до засилено и често нарушавано слухово възприятие на силен звук в ухо с отслабен слух.

7. Зрителните аури се характеризират с ярки проблисващи светлини или зигзообразни линии, често със скотом, което пречи на четенето. Зрителната аура типично трае над 5–20 минути и по – малко от 60 минути. Тя често, но не винаги е ограничена в едната половина на зрителното поле. Други видове мигренна аура, напр. соматосензорна или дисфазова аура, не са включени като диагностични критерии, тъй като тяхната феноменология е по – малко специфична и повечето пациенти също имат зрителни аури.

8. Анамнезата и клиничното изследване не предполагат друго вестибуларно нарушение или такова заболяване се подозира, но се изключва със съответни изследвания; или такова разстройство присъства като коморбидно или свързано състояние, но епизодите могат да бъдат ясно разграничени. Пристъпи на мигрена могат да бъдат предизвикани от вестибуларна стимулация [20]. Затова диференциалната диагноза трябва да включва други вестибуларни нарушения, усложнени с наложени пристъпи на мигрена. Вижте „Коментари“ за обсъждане на

конкретни диференциални диагнози.

3. Коментари

3.1. Епидемиология

Вестибуларната мигрена е една от най-честите вестибуларни нарушения, засягаща до 1% от населението [22] и 11% от пациентите в клиники, специализирани за вестибуларно болни [23]. Фамилно свързана вестибуларна мигрена с аутозомно доминантно унаследяване е документирано в няколко фамилии [24].

3.2. Връзка с мигренна аура и базиларен тип мигрена

Мигренната аура и базиларния тип мигрена са термини, определени от ICDH-2 [15]. Само малка част от пациентите с вестибуларна мигрена получават световъртеж си в рамките на 5–60 минути, както е определено за аура. Още по-малко имат световъртеж непосредствено преди да започне главоболието, както се изисква за ICDH категория типична аура с мигренозно главоболие [15]. Следователно, епизоди на вестибуларна мигрена не могат да се разглеждат като мигренни аури.

3.3. Връзка с доброкачествен пароксизмален световъртеж от детството

Докато вестибуларната мигрена може да започне във всяка възраст, ICHD типично започва като ранна проява, наречена доброкачествен пароксизмален световъртеж от детството. Диагнозата изисква пет епизода на тежък световъртеж, възникващи без предвестници, които спонтанно отзвучават след минути до часове. Между епизодите, неврологичния преглед, аудиометрията, вестибуларните функции и ЕЕГ трябва да бъдат нормални [15]. Едностранно пулсиращо главоболие може да се появи по време на пристъпите, но не е задължителен критерий. Бенигнното пароксизмално вертиго от детството се счита за един от предхождащите мигрената симптоми. Поради това преходни мигренозни главоболия не са задължителни за поста-

вяне на диагноза.

3.4. Други симптоми

Преходни слухови нарушения [16], гадене, повръщане, отпадналост, и податливост към кинетоза могат да бъдат свързани с вестибуларна мигрена. Независимо от това, тъй като те също се появяват при различни други вестибуларни нарушения, те не са включени като диагностични критерии.

3.5. Резултати от вестибуларното изследване

Вестибуларната мигрена е класифицирана изцяло на базата на клиничните характеристики, съобщени от пациента. Както за мигрена няма специфични биологични маркери, няма установени такива и за вестибуларна мигрена. Вестибуларната маходка и резултати от тестовете могат да бъдат патологични, особено по време на или малко след един епизод [4,14], но те не са достатъчно специфични за да служат като диагностични критерии.

3.6. Припокриване с Мениерова болест

Мигрената е по-честа при пациенти с Мениерова болест, отколкото в здрави контроли [2]. Случаи на пациенти с характеристики и на Мениерова болест, и на вестибуларна мигрена често са били съобщавани [7,25]. Всъщност мигрената и Мениеровата болест могат да се разглеждат като симптомно свързани [8]. Флукуираща загуба на слуха, тинитус и напрежение в ухото могат да се появят при вестибуларната мигрена, но загубата на слуха не прогресира съществено [16,26]. По подобен начин, мигренните главоболия, фотофобията и дори мигренните аури са често срещани по време на Мениеровите атаки [3,25]. Патофизиологичната връзка между вестибуларната мигрена и Мениеровата болест остава несигурна.

Когато критериите за Мениерова болест [9] са изпълнени, по-специално загубата на слух е документирана чрез аудиометрия, Мениеровата бо-

лест трябва да се диагностицира, дори и ако се появят симптоми на мигрена по време на вестибуларните атаки. Само пациенти, които имат два различни типа атаки, едните отговарящи на критериите за вестибуларна мигрена и другите за Мениерова болест, трябва да бъдат диагностицирани с двете заболявания. Бъдещо преразглеждане на тази класификация може да включва припокриващ синдром вестибуларна мигрена/Мениерова болест [21].

3.7. Други диференциални диагнози

3.7.1. Бенигнено пароксизмално позиционно вертиго (BPPV)

Вестибуларната мигрена може да се прояви с чисто позиционен световъртеж, като по този начин имитира BPPV. Регистрирането на нистагъм по време на острата фаза би било от помощ за диференциалната диагноза. При вестибуларната мигрена, позиционния нистагъм обикновено е постоянен и не е свързана със стимулиране на определен полуокръжен канал. Симптоматичните епизоди имат тенденция да са по-кратки при вестибуларна мигрена (минути до дни, а не седмици) и с по-голяма честота (няколко пъти годишно), а не веднъж на няколко години, за разлика от тези при BPPV [5].

3.7.2. Преходни исхемични атаки (TIAs)

Диференциалната диагноза на вертебробазиларните TIAs трябва да се има предвид особено при пациенти в напреднала възраст. Насочващите характеристики включват съдови рискови фактори, внезапна поява на симптоми, анамнеза за атаки от по-малко от една година, както и ангиографска или ултразвукова находка за съдова патология на вертебралната или проксималната базиларна артерия.

3.7.3. Вестибуларна пароксизмия

Вестибуларната пароксизмия е спорно разстройство, вероятно причинено от притискане на кръвоносните съдове на вестибуларния нерв. Характеризира се с кратки атаки на световъртеж,

с продължителност от една до няколко секунди, който се повтаря неколkokратно дневно. Успешната профилактика с карбамазепин подкрепя диагнозата.

3.7.4. Психиатрично замайване

Тревожността и депресията могат да причинят замайване и да усложнят протичането на вестибуларното заболяване. Замайване, свързано с тревожност, се характеризира със ситуационна провокация, интензивна автономна активация, катастрофално мислене и поведение на съзнателно избягване. Повече от 50% от пациентите с вестибуларна мигрена имат коморбидни психиатрични заболявания [1].

3.8. Мигрена, предизвикана от вестибуларна активация

Калоричната стимулация често предизвиква пристъпи на мигрена в рамките на 24 часа при пациенти с мигрена [20], което показва, че миреноните атаки могат да бъдат по-скоро вторичен ефект на вестибуларна активация, а не нейна причина при чувствителни индивиди. Мигренните симптоми по време на световъртежни атаки не доказват диагнозата вестибуларна мигрена и разглеждането на други потенциални причини остава задължително.

3.9. Провокиращи фактори

Провокация на един епизод може да насочи към диагнозата. Менструация, стрес, липса на сън, дехидратация, и някои храни могат да задействат всички пристъпи на мигрена, но не са включени като диагностични критерии за вестибуларна мигрена, защото тяхната чувствителност и специфичност не са достатъчно адекватно проучени.

3.10. Отговор на антимигренозни лекарства

Благоприятен отговор на антимигренозни лекарства може да подкрепи подозрението за базов мигренен механизъм. Въпреки това, наличието на ефективност от терапията може да бъде повлияно от случайни фактори, включващи

спонтанно подобрение, плацебо ефект или резултат от лекарствени взаимодействия при съчетано използване на други медикаменти. Също така, установяването на терапевтична ефективност може да е от полза за диагностиката, само когато е налична висока чувствителност и специфичност. До момента, доказателствата за лечение на вестибуларна мигрена с антимиგრенозни лекарства са недостатъчни [12]. Следователно, положителен лекарствен отговор не се разглежда като надежден критерий за диагностика на вестибуларна мигрена.

3.11. Хронична вестибуларна мигрена

В тази класификация, вестибуларната мигрена се концептуализира като епизодично нарушение, макар че хроничен вариант на вестибуларна мигрена е докладван [6,28]. Разграничаването между хронична вестибуларна мигрена и синдроми на психично свързан световъртеж се явява особено предизвикателство [13].

Адрес за кореспонденция

д-р Б.Б. Михов

МБАЛНП „Св. Наум“

1113 София, ул. Любен Русев 1

e-mail: budin@mail.bg

Address for correspondence

B.B. Mihov, MD

University Hospital „St. Naum“

1113 Sofia, 1 Luben Rusev str.

e-mail: budin@mail.bg

БИБЛИОГРАФИЯ

- [1] Best, C., Tschan, R., Eckhardt-Henn, A., Dieterich, M. Who is at risk for ongoing dizziness and psychological strain after a vestibular disorder? *Neuroscience*, 2009, 164, 1579–1587.
- [2] Bisdorff, A., Brevner, M., Lempert, T. Classification of vestibular symptoms: Towards an international classification of vestibular disorders. *J Vest Res*, 2009, 19, 1–13.
- [3] Brantberg, K., Baloh, R. Similarity of vertigo attacks due to Meniere's disease and benign recurrent vertigo both with and without migraine. *Acta Otolaryngol*, 2011, 131, 722–727.
- [4] Brevner, M., Zeise, D., Neuhauser, H., Clarke, A., Lempert, T. Acute migrainous vertigo: clinical and oculographic findings. *Brain*, 2005, 128, 365–374.
- [5] Brevner, M., Radtke, A., Clarke, A., Lempert, T. Migrainous vertigo presenting as episodic positional vertigo. *Neurology*, 2004, 62, 469–472.
- [6] Cass, S., Ankerstjerne, J., Yetiser, S., Furman, J., Balaban, C., Aydogan, B. Migraine-related vestibulopathy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1997, 106, 182–189.
- [7] Cha, Y., Brodsky, J., Ishiyama, G., Sabatti, C., Baloh, R. The relevance of migraine in patients with Meniere's disease. *Acta Otolaryngol*, 2007, 127, 1241–1245.
- [8] Cha, Y., Kane, M., Baloh, R. Familial clustering of migraine, episodic vertigo, and Meniere's disease. *Otol Neurotol*, 2008, 29, 93–96.
- [9] Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease. American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Foundation, *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1995, 113, 181–185.
- [10] Cutrer, F., Baloh, R. Migraine-associated dizziness. *Headache*, 1992, 32, 300–304.
- [11] Dieterich, M., Brandt, T. Episodic vertigo related to migraine (90 cases): vestibular migraine? *J Neurol*, 1999, 246, 883–892.
- [12] Fotuhi, M., Glaun, B., Quan, S., Sofare, T. Vestibular migraine: a critical review of treatment trials. *J Neurol*, 2009, 256, 711–716.
- [13] Furman, J., Balaban, C., Jacob, R., Marcus, D. Migraine-anxiety related dizziness (MARD): A new disorder? *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 2005, 76, 1–8.
- [14] Hartman, S., Tusa, R. Nystagmus during attacks of vestibular migraine: An aid in diagnosis. *Audiol Neurotol*, 2010, 15, 241–246.
- [15] International Headache Society Classification Subcommittee, International Classification of Headache Disorders. 2nd Edition, *Cephalalgia*, 2004, 24, 1–160.
- [16] Johnson, G. Medical management of migraine-related dizziness and vertigo. *Laryngoscope*, 1998, 108, 1–28.
- [17] Kayan, A., Hood, J. Neuro-otological manifestations of migraine. *Brain*, 1984, 107, 1123–1142.
- [18] Kuritzky, A., Ziegler, D., Hassanein, R. Vertigo, motion sickness and migraine. *Headache*, 1981, 21, 227–231.
- [19] Living, E., On megrim: sick headache and some allied health disorders: a contribution to the pathology of nerve storms. London, 1873, 129–148.
- [20] Murdin, L., Davies, R., Bronstein, A. Vertigo as a migraine trigger. *Neurology*, 2009, 73, 638–642.
- [21] Neff, B., Staab, J., Eggers, S., Carlson, M., Schmitt, W., Van Abel, K., Worthington, D., Beatty, C., Driscoll, C., Shepard, N. Auditory and vestibular symptoms and chronic subjective dizziness in patients with Meniere's disease, vestibular migraine, and Meniere's disease with concomitant vestibular migraine. *Otol Neurotol*, 2012, 33, 1235–1241.
- [22] Neuhauser, H., Radtke, A., Brevner, M., Feldmann, M., Lezius,

- F., Ziese, T., Lempert, T. Migrainous vertigo: prevalence and impact on quality of life. *Neurology*, 2006, 67, 1028–1033.
- [23] Neuhauser, H., Leopold, M., Brevern, M., Arnold, G., Lempert, T. The interrelations of migraine, vertigo, and migrainous vertigo. *Neurology*, 2001, 56, 436–441.
- [24] Oh, A., Lee, H., Jen, J., Corona, S., Jacobson, K., Baloh, R. Familial benign recurrent vertigo. *Am J Med Genet*, 2001, 100, 287–291.
- [25] Radtke, A., Lempert, T., Gresty, M., Brookes, G., Bronstein, A., Neuhauser, H. Migraine and Menière's disease: is there a link? *Neurology*, 2002, 59, 1700–1704.
- [26] Radtke, A., Neuhauser, H., Brevern, M., Hottenrott, T., Lempert, T. Vestibular migraine – validity of clinical diagnostic criteria. *Cephalalgia*, 2011, 31, 906–913.
- [27] Versino, M., Sances, G. Dizziness and migraine: a causal relationship? *Funct Neurol*, 2003, 18, 97–101.
- [28] Waterston, J. Chronic migrainous vertigo. *J Clin Neurosci*, 2004, 11, 384–388.

ТРАНСКРАНИАЛНА МАГНИТНА СТИМУЛАЦИЯ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ГЛАВОБОЛИЕ

РЕЗЮМЕ

ТРАНСКРАНИАЛНА МАГНИТНА СТИМУЛАЦИЯ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ГЛАВОБОЛИЕ

В. Тодоров, Д. Богданова, Ив. Миланов

*МБАЛНП „Свети Наум“, София;
Медицински Университет - София*

Транскраниалната магнитна стимулация (ТМС) е неинвазивен метод за стимулация на невронни структури при човека. ТМС може да се осъществява чрез приложението на единични магнитни пулсове – еднотелова ТМС (епТМС) или чрез последователни серии от пулсове – репетитивна ТМС (рТМС). Различни терапевтични ТМС протоколи са изследвани с променлив успех при значителен брой пациенти с главоболие. Целта на настоящия обзор е да се систематизират резултатите от наличните терапевтични проучвания. Преобладават изследванията насочени към пациенти с мигрена. По-голямата част от проведените до сега проучвания сочат че: 1) ТМС е без сериозни странични реакции и е добре толерирана при главоболие; 2) епТМС има вероятен ефект при лечение на пристъп от мигрена (с или без аура); 3) високочестотната рТМС над първичната моторна кора и лявата горзо-латерална кора има вероятен ефект за профилактика на мигрена. Данните за ефекта на ТМС като терапия при главоболия различни от мигрена са все още по-оскъдни.

Ключови думи: главоболие, епТМС, лечение, мигрена, рТМС, стимулация

ABSTRACT

TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION FOR THE TREATMENT OF HEADACHE

V. Todorov, D. Bogdanova, I. Milanov

*MHATNP „St Naum“, Sofia;
Medical University - Sofia*

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a noninvasive brain stimulation method. It can be applied either by using single pulses – single pulse TMS (spTMS) or by consecutive trains of pulses – repetitive TMS (rTMS). Various TMS protocols have been used with mixed results in a significant number of patients with headache. The aim of this article is to analyze the results from the available studies. Most of the publications investigate patients with migraine. The results from most of the studies so far show that: 1) TMS is well tolerated in headache; 2) spTMS is likely to have effect in the treatment of migraine attack (with and without aura); 3) high frequency rTMS over the primary motor cortex and the left dorsolateral cortex is likely to have effect in the prevention of migraine. There is considerably less data for the role of TMS in the treatment of other types of headaches.

Keywords: headache, migraine, rTMS, spTMS, stimulation, treatment

ВЪВЕДЕНИЕ

Транскраниалната магнитна стимулация (ТМС) е неинвазивен метод за стимулация на невронни структури при човека. При него се използва принципа на електромагнитната индукция открит от Майкъл Фарадей през 1838 г. Методът се осъществява чрез използване на генератор на мощни краткотрайни магнитни полета – бобина. При поставянето на бобината върху скална създадените магнитни полета проникват локално в подлежащите корови структури и предизвикват електрическа активност в тях, което води до деполяризация или хиперполяризация на неврони. ТМС оказва пряко влияние на мястото на непосредствена стимулация и косвено на отдалечени невронни структури посредством транссинаптични взаимодействия. ТМС може да се осъществява чрез приложението на единични магнитни пулсове – еднотулсова ТМС (епТМС) или чрез последователни серии от пулсове – репетитивна ТМС (рТМС). При класическата рТМС пулсовете се доставят в серии с продължителност няколко секунди разделени от междусериен времеви интервал. Ефектът върху подлежащата кора зависи от честотата на пулсовете – нискочестотната (НЧ) рТМС (<1Hz) има инхибиторен, а височестотната (ВЧ) рТМС (>1Hz) възбуждащ ефект. Докато неврофизиологичните ефекти на епТМС са бързопреходни, приложението на рТМС (особено в последователни сесии) води до промени в коровата възбудимост които продължават и след прекратяване на непосредствената стимулация (19).

Различни терапевтични ТМС протоколи са изследвани с променлив успех при голям брой пациенти с различни неврологични заболявания включително и главоболие.

Повечето от проведените досега проучвания за ТМС при лечение на главоболие са насочени към изследване на пациенти с мигрена. Чисто клиничните изследвания разглеждат ефекта на

епТМС за лечение на пристъп от мигрена и на рТМС за профилактика на мигрена. Данните за ефекта на ТМС като терапия при останалите типове главоболия са все още по-оскъдни.

МИГРЕНА

Въпреки интензивните проучвания и натрупаните познания точната етиопатогенеза на мигрената все още не е напълно изяснена. Разпространяващата се корова депресия (РКД) и активацията на тригеминоvascularната система се приемат за патофизиологичните механизми които обуславят съответно мигренната аура и мигренната болка. Тези два феномена са тясно свързани – РКД е потенциалната първа стъпка в мигренната болка тъй като експериментални проучвания при животни демонстрират нейната способност да активира тригеминоvascularната система. Някои автори предлагат че дори при мигрена без аура съществува РКД в „тихи“ корови зони която може да предизвика мигренен пристъп (20).

При пациенти с мигрена са налични и абнормности в коровата възбудимост и във функцията на стволите структури свързани с обработката на болковите стимули (6). Една от най-характерните абнормности както при мигрена със, така и без аура е липсата на хабитуация на евокираните потенциали (ЕП) в междупристъпния период (14). Наблюдават се още намалена амплитуда на първия блок отговори при ЕП (14), и намалена интракортикална инхибиция в сравнение със здрави контроли (7).

епТМС ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ПРИСТЪП ОТ МИГРЕНА

Базата за използване на епТМС за лечение на мигренен пристъп е способността на методиката да повлиява електрическата активност на мозъка и да прекъсва РКД (23). Използват се портативни апарати чрез които се доставят от 2

до 4 единични магнитни пулса над окципиталната кора възможно най-рано при започване на мигренен пристъп (аура или начална болка). В проучванията за плацебо служат устройства, които издават звук и вибрират подобно на истинските, но не доставят ефективна стимулация.

Съществуват 2 плацебо – контролирани проучвания включващи само пациенти с мигрена с аура. В едното (с 42 пациента) се използва стационарен апарат, като на втория час след приложение се открива сигнификантен ефект по отношение на фоно- и фотофобията и силна тенденция за повлияване на болката и гагенето (31). Второто проучване включва 164 пациента, които използват портативен апарат. Пациентите без главоболие и без използване на медикаменти за остро лечение са сигнификантно повече в групата с истинска епТМС - на втория час (39% / 22%; $p=0,018$), след 24 ч. (29% / 16%; $p=0,04$) и след 48 ч. (27% / 13%; $p=0,03$) (26). При субгрупов анализ се установява, че медикаментите за профилактика нямат влияние върху терапевтичния ефект на епТМС (2). И в двете проучвания броят на нежеланите реакции е нисък и е сравним с между терапевтичната и плацебо групата. При сравнение между епТМС и триптани при лечение на мигренен пристъп се установява че те имат съизмерим ефект (36).

До момента се откриват 3 отворени проучвания, използващи еп ТМС с общо 240 пациента които са с мигрена със и без аура, като са изследвани хиляди мигренни пристъпи (4,11,30). Обобщените резултати показват сигнификантно повлияване на болката при 62 до 81% от пациентите, повлияване на фото и фонофобията при 53 до 74% и повлияване на гагенето при 52 до 71%. Методиката показва по-добри резултати при мигрена с аура в сравнение с мигрена без аура. В най-голямото от отворените проучвания, включващо 190 пациента, приложението на еп ТМС за лечение на пристъпи в продължение на 3 месеца

води и до намаляване на броя на дните в месеца с главоболие. В същото проучване са включени 3 жени по време на бременност във втори триместър. И трите пациентки имат подобрене на мигренните симптоми. В последствие раждат без компликации здрави деца и продължават ТМС терапията в пост-парталния период (4). В нито едно от проучванията не са описани сериозни нежелани реакции.

При провеждане на икономически анализ, лечението на хронична мигрена с епТМС води до регулиране на цената на лечение в сравнение с Botox. (10).

Намрупаните доказателства от проучванията с епТМС дават основание първо на Food and Drug Administration (FDA) (2013г), а в последствие и на United Kingdom's National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2014 г.) да одобряват използването на епТМС устройства за лечение на мигрена в клиничната практика.

рТМС ЗА ПРОФИЛАКТИКА НА МИГРЕНА

Използването на рТМС за профилактика на главоболие е обусловено от дългосрочните пластични ефекти на методиката, които могат да нормализират корвата възбудимост и/или да модулират невронните мрежи, участващи в контрола на болката. Съществуват различни таргети на стимулация при използване на рТМС – първична моторна кора (M1), горзо-латерална префронтална кора (ДЛПФК), вертекс и окципитална кора.

М1 КАТО ТАРГЕТ НА СТИМУЛАЦИЯ

Misra и сътр., провеждат плацебо контролирано проучване със 100 пациенти с хронична мигрена, като използват ВЧ рТМС (10 Hz) над левия M1 в продължение на 3 сесии. Един месец след края на лечението се наблюдава сигнификантна редукция на честотата и силата на главоболието и

подобрене във всекидневното функциониране в групата с истинска стимулация, като при 78,7% от пациентите има намаление в честотата на пристъпите с > 50%. Не се наблюдават сериозни нежелани странични реакции (29). Авторите свързват клиничното подобрене с нарастването на нивото на бета-ендорфин след рТМС (28).

В контраст на предходните резултати в едно малко плацебо контролирано проучване с 9 пациенти с хронична мигрена не се наблюдава ефект от ВЧ рТМС (10 Hz) над М1 и участниците имат лоша поносимост към процедурата (38).

ЛЯВА ДЛПФК КАТО ТАРГЕТ НА СТИМУЛАЦИЯ

До момента се откриват 2 плацебо-контролирани проучвания при които се прилага ВЧ рТМС над лявата горзо-латерална префронтална кора (ДЛПФК) при пациенти с хронична мигрена с противоположни резултати. Едното включващо 11 пациенти, показва сигнификантен ефект на рТМС (9), докато другото с 18 пациенти разкрива по-добър ефект в плацебо групата, отколкото в групата с истинска стимулация (12).

В плацебо-контролирано проучване с 33 участници с епизодична мигрена ВЧ рТМС води до сигнификантно подобрене, като при 70% от пациентите в истинската група се наблюдава намаление на пристъпите с > 50% (18).

Две отворени проучвания с общо 36 пациенти с хронична мигрена също показват полза от ВЧ рТМС над лявата ДЛПФК (25,35). В едното от тях се използва сравнително новата „Н“ бобина, която осигурява по-дълбоко проникване на магнитното поле в подлежащите мозъчни структури (35). В нито едно от изброените изследвания не се наблюдават сериозни нежелани реакции.

ВЕРТЕКС КАТО ТАРГЕТ НА СТИМУЛАЦИЯ

В плацебо-контролирано проучване с 27 пациенти с хронична мигрена се използва НЧ рТМС (1 Hz) над вертекса, като истинската стимулация не показва сигнификантна полза в сравнение с плацебо. Процедурата е без сериозни странични реакции (37).

ОКЦИПИТАЛНА КОРА КАТО ТАРГЕТ НА СТИМУЛАЦИЯ

В отворено проучване с 10 пациента с хронична мигрена се изследва ефекта на квадрипулсовата ТМС (комплексна форма на рТМС) над окципиталната кора. Един месец след терапевтичния курс се наблюдава намаляване на дните с мигрена средно от 20 на 10,4 /месец. Не се наблюдават странични нежелани реакции (16).

ДРУГИ ГЛАВОБОЛИЯ

Главоболие свързано със злоупотреба на медикаменти

Плацебо-контролирано проучване не показва полза от приложението на ВЧ рТМС (20 Hz) над лявата ДЛПФК при 8 пациенти с такъв вид главоболие (21).

Отворено проучване включва 28 пациенти с ексцесивен прием на медикаменти, които използват портативен епТМС апарат за лечение на пристъп в продължение на 12 седмици. В края на периода при 86% от пациентите се наблюдава намаляване на дните на прием на лекарства за остро лечение, при 75% се отбелязва подобрене в скалата за негативно влияние на главоболие - Headache Impact Test, а 18% прекратяват употребата на устройството поради липса на ефект или неудобство (5).

Латерализирани първични главоболия

Отворено проучване включва 55 пациенти - 19 с кластерно главоболие, 21 с тригеминална невралгия и 15 с атипична лицева болка при които

се прилага ВЧ рТМС над контралатералния на болката М1. Протоколът на стимулация включва индукторна фаза с последващи поддържащи сесии за период от 5 месеца. Наблюдават се сигнификантно намаляване на интензитетът на постоянната (фонова) болка, интензитетът на пароксизмалната болка, броят на атациите на ден, като отговора е по-добър на 15-ия ден в сравнение със 180-ия ден след започване на терапията (22). Допълнително ВЧ (10 Hz) рТМС над М1 може да има ефект върху алодинията съпътстваща латерализираните първични главоболия (17).

Хронично тензионно главоболие

В проучване с 40 пациенти е сравнен ефекта от медикаментозна терапия комбинирана с ВЧ рТМС с този от самостоятелна медикаментозна терапия. Наблюдава се по-добър отговор в първата група - 83,3% имат намаляване на интензитета и честотата на главоболието срещу 60% от контролната група (1).

ОБСЪЖДАНЕ

Повечето разгледани проучвания сочат към полза от приложението на епТМС. Освен прекъсване на РКД, възможен допълнителен механизъм на действие на епТМС е инхибирането на нощицептивните тригемино-таламични неврони и таламичните неврони от трети ред, вероятно посредством кортико-таламични пътища (3). Това би могло да обясни възможността на епТМС да повлиява макар и в по-слаба степен и пристъпите на мигрена без аура (4,11). Първостепенна важност за ефективността на методиката има ранната апликация на магнитния пулс в хода на пристъпа, което личи и от по-добрите резултати при използване на портативен апарат (26,30). Две проучвания показват възможността при дългосрочна употреба на метода да се регулират дните с главоболие и приема на медикаменти и оттам неговата възможна индиректна

профилактична полза (4,5).

Въпреки наличието на разнопосочни резултати данните за рТМС за профилактика на мигрена са по-скоро обнадеждаващи. Основни таргети на стимулация при приложението на рТМС са М1 и лявата ДЛПФК. Това са структури които са широко използвани при проучвания на рТМС и различни други болкови състояния (24). Отношението на тези две зони към механизмите на главоболието все още не са ясни, но по всяка вероятност значение имат връзките им (директни и индиректни) със структури, участващи в болковата модуляция - соматосензорна кора, лимбичната система, таламус, мозъчния ствол (27,32). Интересен потенциален таргет на стимулация е окципиталната кора, като място за възникване на РКД при мигрена, но проучванията с клинична насоченост са оскъдни. Недостатък на тази зона е трудното стандартизиране на интензитета на стимулация, който се базира на субективния праг за получаване на фосфени, за разлика от интензитета при стимулиране на М1 и ДЛПФК който се определя като процент от моторния праг (МП).

Подобрене в показателите на главоболието се наблюдава изключително при използването на ВЧ стимулация (5 – 20 Hz). Клиничното подобрене би могло да се обясни с коригиране на патологичната реактивност при мигрена. В контекста на по-старите теории, които възприемат наличието на хипервъзбудимост на кората при мигрена, на пръв поглед съществува парадокс че възбуждащата ВЧ стимулация води до подобрене. Всъщност при мигрена е по-правилно да се говори за променена реактивност отколкото за хипервъзбудимост (15). Потвърждение за това са данните от редица неврофизиологични изследвания които показват, че ВЧ рТМС води до нормализиране на хабитуацията на евокираните потенциали, амплитудата на първия блок евокирани потенциали и интракоровата инхибиция при

пациенти с мигрена. В същото време НЧ рТМС не води до промяна или има обратния ефект (7,8,13). Все повече се изучават и нови комплексни форми на рТМС напр. квадрупулсовата ТМС с надеждата за по силен и дълготраен ефект.

Използваните пулсове в отделната сесия варират от 400 до 2000 пулса/сесия. Курсовете на лечение включват от 3 до 23 сесии, в последователни дни или разделени на индукторна и поддържаща фаза. В описаните проучвания не се установява ясна зависимост между тези параметри и ефективността на процедурите или наличието на странични реакции.

Интензитетът на стимулация варира от 70 до 80% от МП над М1 и от 90 до 110% от МП над ДЛПФК. Като правило използването на по-високи интензитети увеличава риска за възникване на нежелани странични реакции (34).

Огромната част от изследванията използват бобина под формата на цифрата осем, която осигурява по-голяма локалност на стимулация. В едно проучване се използва бобина за дълбока рТМС - „Н“ бобина, която теоретично би довела до по-добър резултат (35). Засега обаче не съществуват сравнителни проучвания за ефективността на двата вида бобини.

Понастоящем съществува консенсус за приетите за безопасни комбинации от стойности на интензитета, честотата, продължителността на отделната серия и междусериен интервал при използване на ТМС (34). При осъществяване на клинични и научни изследвания при здрави контроли и пациенти те трябва да се имат в предвид, независимо от неврологичното състояние.

В сферата на главоболието медикаменти, които носят потенциален риск поради възможност за намаляване на епилептогенния праг са някои от лекарствата използвани за профилактика на мигрена и тензионно главоболие - трициклически антидепресанти (Amitriptyline,

Nortriptyline, Imipramine, Doxepin) – силен потенциален риск; както и Venlafaxine и Mirtazapine – относителен потенциален риск (34).

В описаните проучвания при лечение на главоболие с ТМС не са наблюдавани сериозни странични реакции. Наблюдаваните нежелани ефекти са слаби по сила и бързопреходни. Едно проучване (38), включващо малък брой пациенти с хронична мигрена докладва за засилващо се главоболие и дискомфорт при приложение на ВЧ рТМС. Неговите резултати са в контраст с преобладаващите данни от литературата за добрата поносимост към рТМС при пациенти с хронична мигрена, вкл. пациенти с алогиния (9,12,17,25,29).

Приложението на епТМС по време на бременност при 3 пациентки не води до нежелани странични реакции (4). Данните от проучвания на високочестотната рТМС при бременни, лекувани за рефрактерна на медикаменти депресия също не показват негативни последиствия (33). Тъй като магнитните полета бързо отслабват с нарастване на разстоянието, е малко вероятно фетусът да бъде директно засегнат от ТМС. Независимо от това поради малкия брой пациенти и липсата на достатъчно доказателства при приложението на епТМС и рТМС при бременност трябва внимателно да се отчита съотношението полза/риск за всеки индивидуален случай (34).

ЗАКЛЮЧЕНИЯ

По-голямата част от проведените до сега проучвания сочат че: 1) ТМС е без сериозни странични реакции и е добре толерирана при главоболие; 2) епТМС има вероятен ефект при лечение на пристъп от мигрена (с или без аура); 3) ВЧ рТМС над фронталните зони (М1 и лявата ДЛПФК) има вероятен ефект за профилактика на мигрена.

Независимо от натрупаните до сега данни, поради липсата на независими големи рандомизирани, двойно-слепи и плацебо-контролирани про-

учвания с репликрани резултати, все още не може формално да се препоръча гаген TMC протокол при главоболие. Бъдещи проучвания биха могли да затвърдят ефективността на метода както и да разкрият ползата от нови TMC парадигми в лечението на главоболие

Адрес за кореспонденция:

Д-р Васил Тодоров

МБАЛНП „Св. Наум“, София

Ул. „Любен Русев“ 1, София

Тел.: 0888 137 988

e-mail: v_todorov_1986@abv.bg

Address for correspondence:

Vasil Todorov, M.D.

MHATNP „St Naum“ Sofia

Luben Roussev str. 1

Tel.: 0888 137 988

e-mail: v_todorov_1986@abv.bg

ЛИТЕРАТУРА

1. Ширшова, Е. В., Акарачкова, Е. С. Применение магнитной транскраниальной стимуляции при хронической головной боли напряжения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2012, 112, 7, 62-64.
2. Almaraz, A. C., Dilli, E., Dodick, D. W. The effect of prophylactic medications on TMS for migraine aura. Headache, 2010, 50, 10, 1630-1633.
3. Andreou, A. P., Sprenger, T., Goadsby, P. J. Cortical modulation of thalamic function during cortical spreading depression - unraveling a new central mechanism involved in migraine aura. J. Headache Pain, 2013, 14, 1S, 16.
4. Bhola, R., Kinsella, E., Giffin, N., Lipscombe, S., Ahmed, F., Weatherall, M., Goadsby, P. Single-pulse transcranial magnetic stimulation (sTMS) for the acute treatment of migraine: evaluation of outcome data for the UK post market pilot program. The Journal of Headache and Pain, 2015, 16, 51.
5. Bhola, R., Kinsella, E., Weatherby, S., Ahmed, F., Giffin, N., Maniayar, F., Goadsby, P.J. Use of single pulse TMS (STMS) to treat migraine with medication overuse. Cephalalgia, 2015, 35, 6S, 24.
6. Brighina, F., Cosentino, G., Fierro, B. Brain stimulation in migraine. In: Handbook of Clinical Neurology Vol. 116 (3rd series), Lozano A. M., Hallett M, eds., Elsevier, 2013, 585-98.
7. Brighina, F., Palermo, A., Daniele, O., Aloisio, A., Fierro, B. High-frequency transcranial magnetic stimulation on motor cortex of patients affected by migraine with aura: a way to restore normal cortical excitability? Cephalalgia, 2010, 30, 1, 46-52.
8. Brighina, F., Piazza, A., Daniele, O., Fierro, B. Modulation of visual cortical excitability in migraine with aura: effects of 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation. Exp. Brain Res., 2002, 145, 2, 177-181.
9. Brighina, F., Piazza, A., Vitello, G., Aloisio, A., Palermo, A., Daniele, O., Fierro, B. rTMS of the prefrontal cortex in the treatment of chronic migraine: a pilot study. J. Neurol Sci., 2004, 227, 1, 67-71.
10. Brüggengjürgen, B., Baker, T., Bhogal, R., Ahmed, F. Cost impact of a non-invasive, portable device for patient self-administration of chronic migraine in a UK National Health Service setting. Springerplus, 2016, 5, 1, 1249.
11. Clarke, B.M., Upton, A. R., Kamath, M. V., Al-Harbi, T., Castellanos, C. M. Transcranial magnetic stimulation for migraine: clinical effects. J. Headache Pain, 2006, 7, 5, 341-346.
12. Conforto, A. B., Amaro, E. Jr., Gonçalves, A. L., Mercante, J. P., Guendler, V. Z., Ferreira, J. R., Kirschner, C. C., Peres, M. F. Randomized, proof-of-principle clinical trial of active transcranial magnetic stimulation in chronic migraine. Cephalalgia, 2014, 34, 6, 464-472.
13. Coppola, G., De Pasqua, V., Pierelli, F., Schoenen, J. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on somatosensory evoked potentials and high frequency oscillations in migraine. Cephalalgia, 2012, 32, 9, 700-709.
14. Coppola, G., Pierelli, F., Schoenen, J. Habituation and migraine. Neurobiol Learn Mem, 2009, 92, 2, 249-259.
15. Coppola, G., Pierelli, F., Schoenen, J. Is the cerebral cortex hyperexcitable or hyperresponsive in migraine? Cephalalgia, 2007, 27, 12, 1427-1439.
16. D'Elia, T. S., Vigano, A., Likale, M. F., Sava, S. L., Schoenen, J., Magis, D. Quadripulse Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Visual Cortex for Chronic Migraine Prevention: A Pilot-Trial. Cephalalgia, 2013, 33, 8S, 49.
17. Ekizoglu, E., Sozer-Topçular, N., Baykan, B., Oge, A. E. Assessment of excitability at the brainstem and cortex in primary headaches with allodynia. J. Clin. Neurophysiol., 2015, 32, 2, 119-129.
18. Emara, T., Amin, R., Hamed, S., Salah-eldin, N., Hemeda, M., Ashour, S. Half reduction in number of attacks in episodic migraine with left dorsolateral prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). A randomized controlled study. Cephalalgia, 2015, 35, 6S, 43.
19. George, M., Taylor, J. Theoretical Basis for Transcranial Magnetic Stimulation. In: A Clinical Guide to Transcranial Magnetic Stimulation, Holtzheimer P, McDonald W., eds., New York: Oxford University Press, 2014, 1-7.
20. Goadsby, P. J. Recent advances in understanding migraine mechanisms, molecules and therapeutics. Trends. Mol. Med., 2007, 13, 1, 39-44.
21. Granato, A., Ilbeh, S. M., Trovò, F., Borelli, M., Granello, G., Se-

- menic, M., Monti, F., Pizzolato, G. Transcranial magnetic stimulation as a new approach in medication overuse headache: a pilot study. *J. Headache Pain*, 2013, 14, 1S, 168.
22. Hodaj, H., Alibeu, J. P., Payen, J. F., Lefaucheur, J. P. Treatment of Chronic Facial Pain Including Cluster Headache by Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Motor Cortex With Maintenance Sessions: A Naturalistic Study. *Brain Stimul.*, 2015, 8, 4, 801-807.
23. Holland, P. R., Schembri, C., Fredrick, J., Goadsby, P. J. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of migraine aura? *Cephalalgia*, 2009, 29, 1S, 22.
24. Lefaucheur, J-P et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin. Neurophysiol.*, 2014, 125, 11, 2150-2206.
25. Libera, D. D., Colombo, B., Nuara, A., Spagnolo, F., Straffi, L., Chieffo, R., Coppi, E., Di Maggio, G., Ferrari, L., Houdayer, E., Velikova, S., Zangen, A., Comi, G., Leocani, L. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) as Preventive Treatment of Chronic Migraine: A Safe Approach with a Promising Effect. *Neurology*, 2013, 80, 7, S59.005
26. Lipton, R. B., Dodick, D. W., Silberstein, S. D., Saper, J. R., Aurora, S. K., Pearlman, S. H., Fischell, R. E., Ruppel, P. L., Goadsby, P. J. Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *Lancet Neurol.*, 2010, 9, 4, 373-380.
27. Lorenz, J., Minoshima, S., Casey, K. L. Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain*, 2003, 126, 5, 1079-1091.
28. Misra, U. K., Kalita, J. et al. Is β endorphin related to migraine headache and its relief? *Cephalalgia*, 2013, 33, 5, 316-322.
29. Misra, U. K., Kalita, J., Bhoi, S. K. High-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in migraine prophylaxis: a randomized, placebo-controlled study. *J. Neurol.*, 2013, 260, 11, 2793-2801.
30. Mohammad, Y. M., Hughes, G., Krumah, M. N., Fischell, S., Fischell, R., Ruppel, R., Schweiger, J. Self-administered transcranial magnetic stimulation (TMS) during the aura phase improves and aborts migraine headache. *European Journal of Neurology*, 2006, 13, 247.
31. Mohammad, Y. M., Kothari, R., Hughes, G., Krumah, M. N., Fischell, S., Fischell, R., Schweiger, J., Ruppel, P. Transcranial magnetic stimulation (TMS) relieves migraine headache. *European Journal of Neurology*, 2006, 13, 2S, 23.
32. Osenbach, R. K. Motor cortex stimulation for intractable pain. *Neurosurg. Focus*, 2006, 21, 6, E7.
33. Richards E. M, Payne J. L. The management of mood disorders in pregnancy: alternatives to antidepressants. *CNS Spectr.*, 2013, 18, 5, 261-271.
34. Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., Pascual-Leone, A. Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin. Neurophysiol.*, 2009, 120, 12, 2008-2039.
35. Scatena, P., Sette, G., Rapinesi, C., Kotzalidis, G. D., Ferri, V. R., Di Pietro, S., Raccach, R. N., Ferracuti, S., Orzi, F., Girardi, P. Improved chronic migraine after DTMS. *The Journal of Headache and Pain*, 2014, 15, 1S, 99.
36. Starling, A. J., Scottsdale, A. Z., Dodick, R. P. et al. Comparison of effect size between active and placebo single pulse transcranial magnetic stimulation (spTMS) versus triptans for the acute treatment of migraine. *Neurology*, 2011, 76, 9, A441.
37. Teepker, M., Hötzel, J., Timmesfeld, N., Reis, J., Mylius, V., Haag, A., Oertel, W. H., Rosenow, F., Schepelmann, K. Low-frequency rTMS of the vertex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia*, 2010, 30, 2, 137-144.
38. Teo, W. P., Kannan, A., Loh, P. K., Chew, E., Sharma, V. K., Chan, Y. C. Poor Tolerance of Motor Cortex rTMS in Chronic Migraine. *J. Clin. Diagn. Res.*, 2014, 8, 9, MM01- MM02.

РЕПЕТИТИВНА ТРАНСКРАНИАЛНА МАГНИТНА СТИМУЛАЦИЯ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА БОЛКА

РЕЗЮМЕ

РЕПЕТИТИВНА ТРАНСКРАНИАЛНА МАГНИТНА СТИМУЛАЦИЯ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА БОЛКА

В. Тодоров, Д. Богданова, Ив. Миланов

*МБАЛНП „Свети Наум“, София;
Медицински Университет - София*

В световен мащаб болката е най-честият симптом, който води до търсене на лекарска помощ. Немедикаментозен подход за повлияване на болката е невромодулацията. Един от най-широко използваните неинвазивни невромодулаторни методи е репетитивната транскраниална магнитна стимулация – рТМС. Съществуват значителен брой публикации изследващи приложението на рТМС при разнообразни болкови синдроми. Целта на настоящия обзор е да се систематизират резултатите от наличните терапевтични плацебо-контролирани проучвания с 10 или повече пациенти. Методиката е изследвана при невропатна болка, комплексен регионален болков синдром тип 1 (КРБС 1), фибромиалгия, висцерална и постоперативна болка. Докато аналгетичния ефект на високочестотна рТМС приложена контралатерално над първичната моторна кора (M1) при пациенти с невропатна болка от различен произход се приема за доказано сигнификантно значим, данните по отношение на други болкови синдроми са все още оскъдни и противоречиви.

Ключови думи: болка, лечение, невропатна, рТМС, стимулация

ABSTRACT

REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION FOR TREATMENT OF PAIN

V. Todorov, D. Bogdanova, I. Milanov

*MHATNP „St Naum“, Sofia;
Medical University - Sofia*

Worldwide, the pain is the most frequent symptom that leads the patient to the healthcare professional. One of the methods for treating pain is neuromodulation. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a widely used non-invasive neuromodulation technique. There is a considerable amount of publications investigating the effects of rTMS in various pain syndromes. The aim of this article is to analyze the results from the available so far placebo controlled studies with more than 10 patients. Repetitive TMS is used for treating neuropathic pain, complex regional pain syndrome type 1, fibromyalgia, visceral and postoperative pain. While the analgesic effect of high frequency rTMS applied contralaterally over the primary motor cortex is considered proven in neuropathic pain, the data concerning other pain conditions is still insufficient and controversial.

Keywords: neuropathic, pain, rTMS, stimulation, treatment

ВЪВЕДЕНИЕ

В световен мащаб болката е най-честият симптом, който води до търсене на лекарска помощ. При 28% - 50% от населението присъства хронична болка, като това е свързано с големи медицински разходи. Въпреки наличието на разнообразни терапевтични опции, близо 1/3 от пациентите с хронична болка не се повлияват задоволително от лечението (11).

Немедикаментозен подход за повлияване на болката е невромодулацията. Един от най-широко използваните неинвазивни невромодулаторни методи е репетитивната транскраниална магнитна стимулация – рТМС. Методът се осъществява чрез използване на генератор на мощни краткотрайни магнитни полета – бобина. При поставянето на бобината върху скална създадените магнитни полета проникват фокално на няколко сантиметра в подлежащите корови структури и предизвикват електрическа активност в тях. Това води до деполяризация на неврони, активация на невронни мрежи и промени в коровата възбудимост които продължават и след прекратяване на непосредствената стимулация. РТМС оказва пряко влияние на мястото на стимулация и косвено на отдалечени невронни структури посредством трансинаптични взаимодействия (13). При класическата рТМС пулсовете се доставят в серии с продължителност няколко секунди разделени от междусериен времеви интервал. Ефектът върху подлежащата кора зависи от честотата на пулсовете – нискочестотната (НЧ) рТМС (<1Hz) има инхибиторен, а високочестотната (ВЧ) рТМС (>1Hz) възбуждащ ефект. Интензитетът на стимулация се представя като процент от моторния праг в покой (МП).

Приложена като терапевтичен метод първо в психиатрията, в последно време рТМС намира все по-широко приложение в лечението на различни неврологични състояния (22). Съществу-

ват значителен брой публикации изследващи приложението на рТМС при разнообразни болкови синдроми. Целта на настоящия обзор е да се систематизират резултатите от наличните терапевтични плацебо-контролирани проучвания с 10 или повече пациенти. Проучванията могат да се разделят на такива които изследват невропатната болка и проучвания при друг вид болка.

РТМС ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА НЕВРОПАТНА БОЛКА

Невропатната болка възниква в резултат на увреда на периферната нервна система, гръбначния или главния мозък. Среща се с честота 6-7% от общата популация. При нея се наблюдава ограничената ефективност на медикаментозната терапия: само 30-40% от пациентите съобщават за задоволително облекчаване на болковия синдром (6).

М1 като таргет на стимулация

Преди повече от две десетилетия е открито че стимулирането на първичната моторна кора (М1) чрез епидурални електроди (епидурална стимулация на моторната кора – ЕСМК) има аналгетичен ефект при пациенти с невропатна болка (23). В последствие рТМС на моторната кора е предложена като неинвазивен метод за възпроизвеждане на този аналгетичен ефект.

При анализ на литературата се откриват около 70 публикации свързани с рТМС и невропатна болка. За момента съществуват 21 плацебо-контролирани проучвания с над 10 пациента на активна стимулация с невропатна болка с различен произход при които таргет на стимулацията е М1, контралатерално на страната на болката.

Шест проучвания, обхващащи 138 пациенти изследват ефекта на НЧ рТМС. Те персистиращо показват липса на аналгезия при прилагане на НЧ рТМС (0,5 или 1 Hz) над М1 при невропатна болка. (5,16,23,24,25,37). Поради тези резултати понас-

тоящем НЧ рТМС се приема за неефективна (препоръка Ниво В) (22).

Във всички 21 проучвания е изследван ефекта от ВЧ рТМС. При 17 от тях, обхващащи 568 пациенти процедурата води до сигнификантно намаляване на болката в сравнение с плацебо. (1,2,3,4,5,14,15,17,19,20,23,24,25,26,27,28,31). При 4 проучвания с общо 62 пациента не се открива сигнификантна полза от приложението на ВЧ рТМС над М1 в сравнение с плацебо. (5,16,18,36). При анализ на проучванията с негативен резултат обаче се установяват методологични недостатъци – недостатъци на дизайна и рандомизацията (16), малък брой участници (5,18,36), както и използване на кръгла бобина, която е с по-малко локален ефект от тази с формата на осмица използван при останалите проучвания (36). На базата на тези данни аналгетичния ефект на високочестотна рТМС приложена контралатерално над първичната моторна кора (М1) при пациенти с невропатна болка от различен произход се приема за доказано сигнификантно значим (Ниво А) (22).

При лечение на невропатна болка, редукицията на интензитета на болката с 30 % се асоциира със сигнификантно подобрение в качеството на живот. Обобщените данни от литературата показват намаляване на болката >30% при 42-62% от пациентите и намаляване на болката >50% при 29% от пациентите след ВЧ рТМС. В описаните проучвания плацебо стимулацията води до от 0 до 12% редукиция на болката при 0% до 15% от участниците.

Най-силен аналгетичен ефект след единична сесия на ВЧ рТМС над М1 се наблюдава не непосредствено след сесията, а 2-4 дни след това (27). При повтарящи се рТМС сесии над М1 може да се постигне персистиращ аналгетичен ефект – от 2 седмици до поне 2 месеца. (1,20).

За оптимален ефект М1 трябва да се стимулира с бобина под формата на 8, ориентирана па-

ралелно на интерхемисферната средна линия (предно-задна или задно-предна ориентация) (3). Това се обяснява с факта, че аналгетичният ефект най-вероятно се дължи на стимулацията на повърхностни нервни влакна, разположени тангенциално спрямо повърхността на прецентралния гирус.

В повечето проучвания със стимулация на М1, таргет са моторните зони на ръката или лицето. За да се постигне противоболков ефект не е задължително да се стимулира моторната зона кореспондираща на зоната от тялото откъдето произлиза болката. Съществуват данни за дори по-добър противоболков ефект след стимулиране на корова зона съседна на зоната съответстваща на болезнения участък. Например при стимулиране на моторната зона на ръката могат да се получат добри резултати по отношение на тригеминална невралгия (26).

Все още не ясно дали при различните невропатни синдроми се наблюдава различен ефект, тъй като са наблюдавани позитивни резултати при невропатна болка с различен произход (22). Все пак съществуват разпръснати данни за по-добро повлияване на периферна отколкото на централна невропатна болка. Примери за невропатни синдроми които са изследвани и се поддържат на лечение с ВЧ рТМС са – тригеминална невралгия, увреда на брахиалния плексус, на сауда екипа, на гръбначния мозък, на периферни нерви, диабетна полиневропатия, фантомни болки след ампутация на крайник, постинсултни болкови синдроми (напр. след таламичен инсулт), невропатна болка при малигнени заболявания. Профила на безопасност на процедурата е отличен и тя е добре толерирана от пациентите (22).

Таргети, различни от М1 при лечение на невропатна болка

Едно проучване, включващо 20 пациента, използва невронавигация за приложението на ВЧ рТМС върху различни корови зони. Резултатите

показват липса на аналгетичен ефект на стимулацията над премоторната кора, допълнителната моторна зона и първичната соматосензорна кора, докато аналгетичен ефект се постига само при стимулация на M1 (14).

РТМС ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ДРУГИ ВИДОВЕ БОЛКА

Аналгетичния ефект на рТМС е изследван и при редица състояния с не-невропатна и смесена болка, като най-много данни има по отношение на комплексния регионален болков синдром тип 1 (КРБС 1), фибромиалгията, висцералната и постоперативната болка.

КОМПЛЕКСЕН РЕГИОНАЛЕН БОЛКОВ СИНДРОМ

Представлява рядък болков синдром, засягащ най-често отделен крайник, който се характеризира с хронична болка обикновено диспропорционална на първоначалния увреждащ фактор, алодиния, едем, промяна в цвета и температурата на кожата и абнормна судомоторна активност. Състоянието е трудно податливо на класическо фармакологично лечение. В клиничната практика е уместно приложението на комбиниран терапевтичен подход.

М1 като таргет на стимулация

Две плацебо - контролирани проучвания, включващи общо 32 пациенти, показват сигнификантна редукция на болката при приложение на ВЧ рТМС над М1 при КРБС I тип. След единична сесия противоболковия отговор е кратък – под 1 ч. (35), а при повтарящи се сесии продължителността на ефекта е много вариабилна, като при 1 пациент се наблюдава изчезване на болката за 3 месеца (34).

На базата на тези данни е приет възможен аналгетичен ефект на ВЧ рТМС на М1 при КРБС I тип (Ниво С) (22).

Във второто от посочените проучвания (34),

1 пациент от групата с истинска рТМС (параметри 10 Hz, 100 % от МП, 2500 пулса/сесия, 10 сесии) получава единичен епилептичен припадък след седмата сесия стимулация. При проследяване пациента не развива клинични или ЕЕГ данни за епилепсия.

ФИБРОМИАЛГИЯ

Характеризира се с хронична болка обхващаща много части от тялото, нарушения в съня и вниманието, умора и нестабилност на настроението.

М1 като таргет на стимулация

До момента се откриват 3 независими плацебо - контролирани проучвания с общо 106 пациента, използващи ВЧ рТМС над М1. При едно от тях (с 30 пациента) се постига сигнификантно аналгетично действие, като по-голям ефект се наблюдава върху афективния, отколкото върху сензорно-дискриминативния компонент на болката. (33). При две от проучванията (с общо 68 пациента) се наблюдава подобрение на качеството на живот (9,33) а в едно (с 38 пациента) стимулацията води до подобрение в някои когнитивни тестове (7).

Едно проучване не показва сигнификантен ефект спрямо плацебо на НЧ рТМС над М1 по отношение на болката и настроението (39).

Не се наблюдават сериозни странични реакции.

Дорзо-латерална префронтална кора (ДЛПФК) като таргет на стимулация

Тази зона има доказаната стойност при лечение на депресия (22). Две плацебо-контролирани проучвания с общо 35 пациента показват сигнификантен противоболков и антидепресивен ефект на ВЧ рТМС над левия ДЛПФК (21,38), а едното от тях разкрива още по-добри резултати при приложението на НЧ рТМС над десния ДЛПФК (21). Друго контролирано проучване с 26 пациента обаче не потвърждава тези резултати (10). При

процедурите не се наблюдават сериозни странични реакции.

Поради противоречиви резултати и липса на големи контролирани проучвания все още не могат да се направят препоръки за рТМС над М1 и ДЛПФК при фибромиалгия (22).

ХРОНИЧНА ВИСЦЕРАЛНА БОЛКА

М1 като таргет на стимулация

Едно проучване с общо 21 пациенти със синдром на раздразнено дебело черво не показва значим противоболков ефект на рТМС спрямо плацебо (30).

ДЛПФК като таргет на стимулация

Плацебо контролирано проучване с 20 пациента с висцерална болка в постоперативния период след стомашен байпас показва полза от единична сесия на ВЧ рТМС над левия ДЛПФК, като се постига 40% редукция на използвания морфин постоперативно (8).

Вторична соматосензорна кора като таргет на стимулация

Проучване със 17 пациента с висцерална болка предизвикана от хроничен панкреатит, показва сигнификантен противоболков ефект спрямо плацебо на НЧ рТМС приложена над вторичната соматосензорна кора. Потенциален недостатък на проучването е че вторичната соматосензорна кора е относително дълбоко разположена и е трудно да се стимулира специфично (12).

И тук липсата на големи контролирани проучвания прави невъзможно даването на базирани на доказателства препоръки (22).

ОБСЪЖДАНЕ

Най-широко използваният таргет на стимулация при лечение на болка е М1, като се постига ефект чрез ВЧ стимулация. В механизма на аналгезия най-вероятно роля играят високо организираните реципрочни невронни мрежи между М1 и

соматосензорната кора, както и взаимодействието на М1 с лимбичната система. Предполага се че стимулацията на М1 води до орто- или антигломна активация на IV ред не-болкови сензитивни неврони, които на свой ред имат инхибиращо въздействие върху ноцицептивните корови неврони. Установени са и връзки на М1 с лимбичната система и по-специално с предната част на *gyrus cinguli* (възможност за повлияване на емоционалните аспекти на болката), както и връзки на М1 с таламуса (32).

Друг по-малко използван, но със значителна потенциална полза таргет е ДЛПФК. Приложението на рТМС над тази зона има установен антидепресивен ефект, (22) а е добре известна връзката между хроничната болка и депресията, като при двете състояния е възможно да участват свързани или припокриващи се невронни мрежи. Важно значение за потенциалния аналгетичен ефект е и наличието на анатомични връзки на ДЛПФК със структурите в лимбичната система, таламуса и мозъчния ствол (периаквадуктно сиво вещество, *nucleus cuneiformis*), участващи в болковата модулация (29). В няколко проучвания се постига противоболков ефект чрез ВЧ рТМС над левия ДЛПФК или НЧ рТМС над десния ДЛПФК.

По отношение на коровата възбудимост една от характеристиките при невропатна болка, фибромиалгия и комплексен регионален болков синдром е намалената интракорова инхибиция. След приложението на ВЧ рТМС над М1 и ДЛПФК се наблюдава корекция в този параметър, което корелира с намаляването на болката (7).

В няколко проучвания се отбелязва по-добро повлияване на емоционалното, отколкото на сензорното измерение на болката измерени чрез McGill Pain Questionnaire (3,33,34). Все още не е ясно дали по-добрият ефект на рТМС върху емоционално-афективния компонент на болката е специфичен за рТМС над М1 в определена субпопулация

от пациенти или важи за повлияването на хроничната болка от рТМС като цяло.

По отношение на използваните честоти, ВЧ стимулация (5-20 Hz, най-често 10 Hz или 20 Hz) се използва с успех над М1 (доказано) и левия ДЛПФК, (8,21,38), а НЧ (1 Hz) има ефект при приложение над десния ДЛПФК (21) и вторичната соматосензорна кора (12).

По-голямата част от проучванията при болка използват подпорожни интензитети на стимулация (най-често 80 или 90% от МП). Използването на по-високи интензитети увеличава риска за възникване на нежелани странични реакции.

Броят на пулсовете за сесия в различните проучвания варира от 500 до 4000, най-често – между 1000 и 2000. Възможно е броят на пулсовете на сесия да е свързан със степента на аналгезия, но все още не ясно дали е необходим някакъв минимален брой пулсове за постигане на ефект и дали съществува ефект на „тавана“, при който над определен брой пулсове ефекта не нараства. Използването на много голям брой пулсове за сесия потенциално увеличава риска от възникване на нежелани странични реакции.

Много от информацията за действието на рТМС при болка произлизат от проучвания със само една сесия, но постигането на дълготраен лечебен ефект предполага повтораемост на процедурата. Оптималният брой сесии (дни със стимулация) в курса на лечение при болка не е уточнен. Използвани са 5 до 20 сесии в последователни дни, най-често 5 или 10 с вариабилна продължителност на аналгетичното действие – от 12 дни до 3 месеца след края на лечението. Подход с потенциална полза за удължаване на аналгезията е след начална индукторна фаза със сесии в последователни дни да се прилагат отделни поддържащи сесии през една или няколко седмици за месеци наред. Очевидно стратегията на лечение трябва да е съобразена с индивидуалните

нужди на всеки пациент.

Като цяло приложението на рТМС при болка не води до сериозни нежелани реакции и се толерира добре от пациентите. До момента е описан един изолиран генерализиран епилептичен припадък при пациент с КРБС, в проучване при което се използват леко завишени параметри на стимулация (100 % от МП, 2500 пулса/сесия) в сравнение със средните използвани при болка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщените резултати от изброените проучвания показват:

- Ефективност на ВЧ рТМС приложена контралатерално над М1 при невропатна болка (ниво А)
- Неефективност на НЧ рТМС приложена контралатерално над М1 при невропатна болка (ниво В)
- Възможна ефективност на ВЧ рТМС приложена контралатерално над М1 при КРБС I (Ниво С) (22).

Остава необходимостта да се установи ефективността на рТМС при лечението на не-невропатните болкови синдроми. Все още не са ясни оптималните високи честоти и интензитет, оптималният брой пулсове за сесия, брой сесии в терапевтичен курс както при невропатна, така и при не-невропатна болка. Нужна е допълнителна информация за значението на другите корови зони, различни от М1 за лечение на болката, както и за механизма на аналгетичния ефект.

*Адрес за кореспонденция:
Д-р Васил Тодоров
МБАЛНП „Св. Наум“, София
Ул. „Любен Русев“ 1, София
Тел.: 0888 137 988
e-mail: v_todorov_1986@abv.bg*

Address for correspondence:
Vasil Todorov, M.D.
MHATNP „St Naum“ Sofia
Luben Roussev str. 1
Tel.: 0888 137 988
e-mail: v_todorov_1986@abv.bg

ЛИТЕРАТУРА

1. Ahmed, M. A., Mohamed, S.A., Sayed, D. Long-term antalgic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex and serum beta-endorphin in patients with phantom pain. *Neurol. Res*, 2011, 33, 9, 953-958.
2. André-Obadia, N., Magnin, M., Garcia-Larrea, L. On the importance of placebo timing in rTMS studies for pain relief. *Pain*, 2011, 152, 6, 1233-1237.
3. André-Obadia, N., Mertens, P., Gueguen, A., Peyron, R., Garcia-Larrea, L. Pain relief by rTMS: differential effect of current flow but no specific action on pain subtypes. *Neurology*, 2008, 71, 11, 833-840.
4. André-Obadia, N., Mertens, P., Lelekov-Boissard, T., Afif, A., Magnin, M., Garcia-Larrea, L. Is Life better after motor cortex stimulation for pain control? Results at long-term and their prediction by preoperative rTMS. *Pain Physician*, 2014, 17, 1, 53-62.
5. André-Obadia, N., Peyron, R., Mertens, P., Mauguier, F., Laurent, B., Garcia-Larrea, L. Transcranial magnetic stimulation for pain control. Double-blind study of different frequencies against placebo, and correlation with motor cortex stimulation efficacy. *Clin. Neurophysiol.*, 2006, 117, 7, 1536-1544.
6. Attal, N., Cruccu, G., Haanpää, M., Hansson, P., Jensen, T.S., Nurmikko, T et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur. J. Neurol.*, 2006, 13, 11, 1153-1169.
7. Baudic, S., Attal, N., Mhalla, A., Ciampi de Andrade, D., Perrot, S., Bouhassira, D. Unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex does not affect cognition in patients with fibromyalgia. *J. Psychiatr. Res.*, 2013, 47, 1, 72-77.
8. Borckardt, J. J., Weinstein, M., Reeves, S. T., Kozel, F. A., Nahas, Z., Smith, A. R. et al. Postoperative left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation reduces patient-controlled analgesia use. *Anesthesiology*, 2006, 105, 3, 557-562.
9. Boyer, L., Dousset, A., Roussel, P. et al. rTMS in fibromyalgia: a randomized trial evaluating QoL and its brain metabolic substrate. *Neurology*, 2014, 82, 14, 1231-1238.
10. Carretero, B., Martin, M.J., Juan, A., Pradana, M.L., Martin, B., Carral, M. et al. Low-frequency transcranial magnetic stimulation in patients with fibromyalgia and major depression. *Pain Med*, 2009, 10, 4, 748-753.
11. Crombie, I. K., Croft, P. R., Linton, S., LeResche, L., von Korff, M. Epidemiology of pain. A report of the task force on epidemiology of the International Association for the Study of Pain. Seattle: IASP Pr, 1999, 336 pp.
12. Fregni, F., Potvin, K., Dasilva, D., Wang, X., Lenkinski, R.E., Freedman, S.D. et al. Clinical effects and brain metabolic correlates in non-invasive cortical neuromodulation for visceral pain. *Eur. J. Pain*, 2011, 15, 1, 53-60.
13. George, M., Taylor, J. Theoretical Basis for Transcranial Magnetic Stimulation. In: A Clinical Guide to Transcranial Magnetic Stimulation, Holtzheimer P, McDonald W., eds., New York: Oxford University Press, 2014, 1-7.
14. Hirayama, A., Saitoh, Y., Kishima, H., Shimokawa, T., Oshino, S., Hirata, M. et al. Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *Pain*, 2006, 122, 1, 22-27.
15. Hosomi, K., Shimokawa, T., Ikoma, K., Nakamura, Y., Sugiyama, K., Ugawa, Y. et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex for neuropathic pain: a randomized, multicenter, double-blind, crossover, sham-controlled trial. *Pain*, 2013, 154, 7, 1065-1072.
16. Irlbacher, K., Kuhnert, J., Roricht, S., Meyer, B.U., Brandt, S.A. (Central and peripheral deafferent pain: therapy with repetitive transcranial magnetic stimulation). *Nervenarzt*, 2006, 77, 10, 1196-1203.
17. Jetté, F., Côté, I., Meziane, H. B., Mercier, C. Effect of single-session repetitive transcranial magnetic stimulation applied over the hand versus leg motor area on pain after spinal cord injury. *Neurorehabil. Neural Repair*, 2013, 27, 7, 636-643.
18. Kang, B. S., Shin, H. I., Bang, M. S. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the hand motor cortical area on central pain after spinal cord injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 2009, 90, 10, 1766-1771.
19. Khedr, E. M., Kotb, H. I., Mostafa, M. G., Mohamad, M. F., Amr, S. A., Ahmed, M. A., Karim, A. A., Kamal, S. M. Repetitive transcranial magnetic stimulation in neuropathic pain secondary to malignancy: a randomized clinical trial. *Eur. J. Pain*, 2015, 19, 4, 519-527.
20. Khedr, E. M., Kotb, H., Kamel, N. F., Ahmed, M. A., Sadek, R., Rothwell, J. C. Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2005, 76, 6, 833-838.
21. Lee, S. J., Kim, D. Y., Chun, M. H., Kim, Y. G. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on fibromyalgia: a randomized sham-controlled trial with 1-mo follow-up. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.*, 2012, 91, 12, 1077-1085.
22. Lefaucheur, J. P. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin. Neurophysiol.*, 2014, 125, 11, 2150-2206.
23. Lefaucheur, J. P., Drouot, X., Keravel, Y., Nguyen, J. P. Pain relief

- p induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of precen-
-
- tral cortex.
- Neuroreport*
- , 2001, 12, 13, 2963–2965.
24. Lefaucheur, J. P., Drouot, X., Menard-Lefaucheur, I., Keravel, Y.,
Nguyen, J. P. Motor cortex rTMS restores defective intracortical in-
hibition in chronic neuropathic pain. *Neurology*, 2006, 67, 9, 1568–
1574.
 25. Lefaucheur, J. P., Drouot, X., Menard-Lefaucheur, I., Keravel, Y.,
Nguyen, J. P. Motor cortex rTMS in chronic neuropathic pain: pain
relief is associated with thermal sensory perception improvement.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2008, 79, 9, 1044–1049.
 26. Lefaucheur, J. P., Drouot, X., Menard-Lefaucheur, I., Zerah, F.,
Bendib, B., Cesaro, P. et al. Neurogenic pain relief by repetitive
transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin
and the site of pain. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2004, 75, 4,
612–616.
 27. Lefaucheur, J. P., Drouot, X., Nguyen, J. P. Interventional neuro-
physiology for pain control: duration of pain relief following repeti-
tive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex.
Neurophysiol. Clin., 2001, 31, 4, 247–252.
 28. Lefaucheur, J. P., Ménard-Lefaucheur, I., Goujon, C., Keravel, Y.,
Nguyen, J. P. Predictive value of rTMS in the identification of re-
sponders to epidural motor cortex stimulation therapy for pain. *J.*
Pain, 2011, 12, 10, 1102–1111.
 29. Lorenz, J., Minoshima, S., Casey, K. L. Keeping pain out of mind:
the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation.
Brain, 2003, 126, 5, 1079–1091.
 30. Melchior, C., Gourcerol, G., Chastan, N. et al. Effect of transcranial
magnetic stimulation on rectal sensitivity in irritable bowel syn-
drome: a randomized, placebo-controlled pilot study. *Colorectal*
Dis., 2014, 16, 3, O104–O111.
 31. Onesti, E., Gabriele, M., Cambieri, C. et al. H-coil repetitive tran-
scranial magnetic stimulation for pain relief in patients with diabetic
neuropathy. *Eur. J. Pain*, 2013, 17, 9, 1347–1356.
 32. Osenbach, R. K. Motor cortex stimulation for intractable pain.
Neurosurg. Focus, 2006, 21, 6, E7.
 33. Passard, A., Attal, N., Benadhira, R., Brasseur, L., Saba, G.,
Sichere, P. et al. Effects of unilateral repetitive transcranial mag-
netic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in
fibromyalgia. *Brain*, 2007, 130, 10, 2661–2670.
 34. Picarelli, H., Teixeira, M. J., de Andrade, D. C., Myczkowski, M.
L., Luvisotto, T. B., Yeng, L. T. et al. Repetitive transcranial mag-
netic stimulation is efficacious as an add-on to pharmacological
therapy in complex regional pain syndrome (CRPS) type I. *J. Pain*,
2010, 11, 11, 1203–1210.
 35. Pleger, B., Janssen, F., Schwenkreis, P., Volker, B., Maier, C.,
Tegenthoff, M. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the
motor cortex attenuates pain perception in complex regional pain
syndrome type I. *Neurosci. Lett.*, 2004, 356, 2, 87–90.
 36. Rollnik, J. D., Wustefeld, S., Dauper, J., Karst, M., Fink, M., Kos-
sev, A. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the
treatment of chronic pain – a pilot study. *Eur. Neurol.*, 2002, 48, 1,
6–10.
 37. Saitoh, Y., Hirayama, A., Kishima, H., Shimokawa, T., Oshino, S.,
Hirata, M. et al. Reduction of intractable deafferentation pain due
to spinal cord or peripheral lesion by high-frequency repetitive tran-
scranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *J. Neu-
rosurg.*, 2007, 107, 3, 555–559.
 38. Short, E. B., Borckardt, J. J., Anderson, B. S., Frohman, H.,
Beam, W., Reeves, S. T. et al. Ten sessions of adjunctive left pre-
frontal rTMS significantly reduces fibromyalgia pain: a randomized,
controlled pilot study. *Pain*, 2011, 152, 11, 2477–2484.
 39. Yagci, I., Agirman, M., Ozturk, D., Ere, B. Is the Transcranial Mag-
netic Stimulation an Adjunctive Treatment in Fibromyalgia Pa-
tients? *Turk J Phys Med Rehab*, 2014, 60, 3, 206–211.

РЕПЕТИТИВНА ТМС НАД ПЪРВИЧНАТА МОТОРНА КОРА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ХРОНИЧНА МИГРЕНА – ПИЛОТНО ПРОУЧВАНЕ

РЕЗЮМЕ

РЕПЕТИТИВНА ТМС НАД ПЪРВИЧНАТА МОТОРНА КОРА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ХРОНИЧНА МИГРЕНА – ПИЛОТНО ПРОУЧВАНЕ

В. Тодоров, Д. Богданова, Ив. Миланов

*МБАЛНП „Свети Наум“, София;
Медицински Университет - София*

В сравнение с пациентите с епизодична мигрена, тези с хронична мигрена (ХМ) са с по-лошо качество на живот, по-тежка инвалидизация от главоболие и по-тежка психиатрична и соматична коморбидност.

Проучихме безопасността и ефекта на 5 последователни сесии на високо честотна (ВЧ) репетитивна ТМС (15 Hz, 70% от моторния праг, 1200 пулса/сесия) над първичната моторна кора (М1) при 40 пациента с ХМ. Участниците бяха оценени 30 дни след процедурата. Изследвахме промяната в честотата на главоболието, приема на таблетки за остро лечение, интензитета на болката (VAS) и резултата на Headache Impact Test – 6 (HIT 6).

При 77% от участниците се постигна редукция с $\geq 50\%$ на дните с мигренозно главоболие; 78% бяха с редукция с $\geq 50\%$ на дните с прием на медикаменти за остро лечение; 82% бяха с редукция в силата на мигренозото главоболие; 85% бяха с редукция в сумарната сила на главоболието в месеца и 79% бяха с клинично значима редукция в оценката на HIT 6. Не се наблюдаваха сериозни нежелани реакции.

Репетитивната ВЧ ТМС над М1 с използваните параметри е безопасна и показва ефективност в лечението на ХМ.

Ключови думи: кора, лечение, мигрена, моторна, ТМС, хронична

ABSTRACT

REPETITIVE TMS OVER THE PRIMARY MOTOR CORTEX FOR TREATMENT OF CHRONIC MIGRAINE – A PILOT STUDY

V. Todorov, D. Bogdanova, I. Milanov

*MHATNP „St Naum“, Sofia;
Medical University - Sofia*

Patients with chronic migraine (CM) have worst quality of life, increased headache-related burden and worst psychiatric and medical comorbidities in comparison with patients with episodic migraine.

We investigated the safety and efficacy of 5 consecutive sessions of high frequency (HF) repetitive TMS (15 Hz, 70 % of the motor threshold, 1200 pulses/session) over the primary motor cortex (M1) in 40 patients with CM. We evaluated the patients 30 days after the last session for change of the frequency of headache, symptomatic medication use, headache intensity (VAS) and the result on Headache Impact Test – 6 (HIT – 6).

In 77% of the patients we observed reduction of $\geq 50\%$ of number of migraine days; 78% had reduction of $\geq 50\%$ of number of days with acute medication use, 82% had reduction of migraine headache intensity, 85% had reduction of the overall headache intensity per month and 79% had clinically significant improvement in the HIT 6 score. There were no serious adverse events.

Repetitive HF TMS over M1 used in our study is safe and shows effectiveness for CM treatment.

Keywords: chronic, cortex, migraine, motor, TMS, treatment

ВЪВЕДЕНИЕ

Мигрената е първично главоболие характеризиращо се с повтарящи се атаки от умерена до силна болка. В световен мащаб тя засяга близо 15% от населението (около 1 милиард души) и е с важни персонални и социално-икономически последствия (20). По последната класификация на International Headache Society (IHS), мигрената се разделя на няколко групи с множество подгрупи (5). Специален проблем представлява хроничната мигрена (ХМ). По съвременната дефиниция това е главоболие което е налично повече от 15 дни /месец, за повече от 3 месеца, което има характеристиката на мигрена през поне 8 дни в месеца (5).

В глобален мащаб болестността от ХМ варира между 1,4 – 2,2% (3). Хроничната мигрена съставлява около 7.7% от случаите с мигрена изобщо. Тя е по-честа при жени, в средна възраст (около 40 г.) (2).

Хроничната мигрена се развива от предхождаща ЕМ след постепенно засилване на честотата на пристъпите в рамките на месеци до години – „трансформация, хронификация на мигрената“. Фактори, които се свързват с преминаване към ХМ са: висока честота на атаките при появата на главоболието, злоупотреба с медикаменти, наднормено тегло, нарушения в съня, ексцесивен прием на кофеин, женски пол, наличие на кожна алодиния, нисък социалноикономически статус, психиатрични заболявания, съпътстващи други болкови състояния, големи промени в начина на живот (8,16). Механизмите които водят до трансформация все още не са напълно известни. Роля в хронификацията на главоболието имат: нарушената централна модулация на болката, централната сензитизация, коровата хипервъзбудимост, невrogenното възпаление (1,3,8).

В сравнение с пациентите с ЕМ, тези с ХМ са с по-лошо качество на живот, по-тежка инва-

лизация от главоболие и по-тежка психиатрична и соматична коморбидност (9).

Годишният пряк и непряк разход за пациент с ХМ е 4,4 пъти по-висок в сравнение с този за ЕМ (13).

Лечението на ХМ включва модифициране на факторите за хронификация (ограничаване на приема на симптоматични медикаменти, загуба на тегло и др.), медикаментозна и немедикаментозна терапия, включително невромодулаторни методи.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

Проучихме безопасността и ефекта на високо честотна (ВЧ) рТМС при 40 пациента с ХМ – 32 жени и 8 мъже с възрастов диапазон 23 – 65 г, средно – 40,7 години. Пациентите бяха със средно или висше образование. Всички отговаряха на критериите за хронична мигрена и бяха без медикаментозна профилактика или с непроменена медикаментозна профилактика през последните 3 месеца. При всички се наблюдаваха два вида главоболие - мигренозно главоболие със силен или умерен интензитет, асоциирано с гагене и/или фото – и фонофобия и по-слабо (фоново) подобно на тензионно главоболие, без изразени асоциирани симптоми.

Изследвахме ефекта от ВЧ рТМС над М1 върху броя дни с мигренозно главоболие, броя дни със прием на таблетки за остро лечение, общия брой дни с главоболие, интензитета на болката на мигренозното главоболие и сумарният интензитет на болката за месеца. Пациентите попълваха дневник на главоболието за месеца преди и месеца след стимулацията.

За клинично значимо подобрение на показателите свързани с честотата на главоболието и приема на медикаменти приехме редукция с $\geq 50\%$. За оценка на интензитета на мигренозното главоболие използвахме десетстепенна визуална аналогова скала – VAS (0-10). Допълнително беше

събрана и обработена информация за интензитета на фоновото главоболие между мигренните пристъпи. Като измерител на общата болка която пациента изпитва през месеца като резултат на дните със силно и дните с по-слабо фонове главоболие използвахме сумарната стойност на VAS за месеца за всеки пациент като използвахме формулата: $[(\text{стойност на VAS фонове главоболие} \times \text{брой дни с фонове главоболие}) + (\text{стойност на VAS мигренно главоболие} \times \text{брой дни с мигренно главоболие})] / 30$. За статистическа обработка на резултатите за интензитета на болката използвахме Wilcoxon Signed Rank Test.

Анализирахме и качеството на живот и влиянието на главоболието върху всекидневния живот на пациентите чрез българската версия на Headache Impact Test – 6 (HIT 6). По-високият резултат показва по-силен негативен ефект. Резултат над 60 т. показва извънредно силно влияние, 56-59 т. значително влияние, 50-55 т. известно влияние и 49 т. и по-малко – нищожно или никакво влияние (6).

Параметрите на стимулация бяха: ВЧ rTMS, 15 Hz, 30 пулса /серия, 40 серии (общо 1200 пулса/сесия), 10 с междусериен интервал, интензитет 70% от моторния праг (МП) на т. *interosseus dorsalis I*. Стимулацията се извършваше унилатерално над M1 на горен крайник с бобина с форма на цифрата осем. Курсът на лечение включваше 5 сесии в 5 последователни дни.

Оценката на пациентите се извършваше на първия ден и 30 дни след последната сесия, като се сравняваха месеца преди и след стимулация.

РЕЗУЛТАТИ

Брой дни с мигренно главоболие: Преди лечението броя дни с мигренно главоболие беше средно – 14 дни/месеца (диапазон 8 - 30 дни/месеца). След терапията тези дни бяха средно 5,6 дни/месеца (0 – 30 дни/месеца).

При 77% (n=30) от пациентите се постигна редукция с >50% на дните с мигренно главоболие.

Брой дни с употреба на симптоматични медикаменти: Преди лечението 37 пациенти съобщиха за употреба на медикаменти за остро лечение. Средно дните с прием на медикаменти бяха 12,1 дни/месеца (2-30 дни/месеца). След терапията тези дни бяха средно 4 дни/месеца (0-20 дни/месеца).

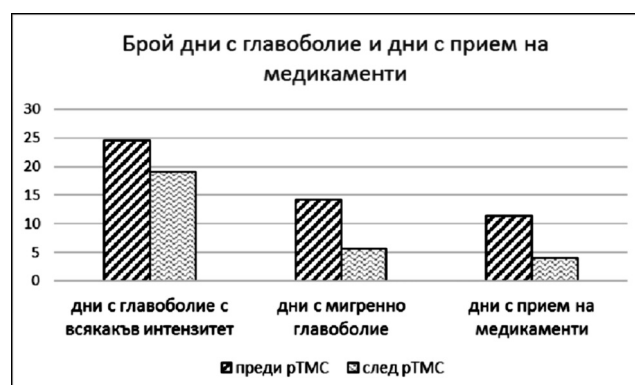
При 78% (n=29) от пациентите се постигна редукция с >50% на дните с прием на медикаменти за остро лечение.

Преди лечението при 11 пациенти се наблюдаваше злоупотреба с медикаменти (прием в > 15 дни/месеца). След терапията 9 (82%) от тях са без злоупотреба.

Общ брой дни с главоболие: Преди лечението всички пациенти бяха с главоболие 15 или повече дни/месеца (дни с мигренно и дни с по-слабо фонове главоболие); средно – 25,4 дни/месеца (15 – 30 дни/месеца). След курса на лечение осреднената стойност на дните с наличие на главоболие от всякакъв вид беше 19,0 дни/месеца (5 – 30 дни/месеца).

При 23 % (n=9) от пациентите се наблюдава редукция на дните с > 50%.

Фиг. 1. Промяна в дните/месеца с главоболие и прием на медикаменти след rTMS.



Сила на мигренното главоболие: Преди лечението средната оценка на VAS за мигренното главоболие беше 9,0 (8 – 10). След терапията

средната оценка беше 6,0 (0-10). Наблюдава се сигнификантна промяна, Wilcoxon test - p стойност = 0,000001 < 0,05.

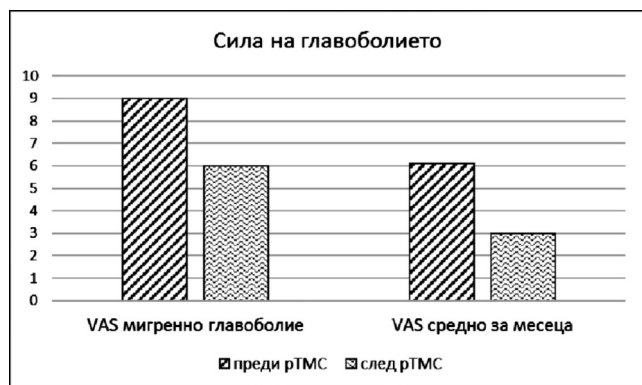
При 82% ($n=32$) от пациентите имаше редуция в интензитета на болката.

Сумарна сила на главоболието в месеца:

Преди лечението средната оценка на този показател беше 6,1 (3,3 – 10,0), а след терапията беше 3,0 (0,5 – 7,3). Наблюдава се сигнификантна промяна, Wilcoxon test - p стойност = 0,000001 < 0,05.

При 85% ($n=33$) от пациентите имаше редуция с >1 на този показател.

Фиг. 2. Промяна в интензитета на болковите показатели след рТМС.



Резултат на НИТ 6: Преди лечението средната оценка на НИТ 6 беше 64,3 т. (50 – 76). След терапията беше 51,9 т. (40 – 72).

При 79% ($n=31$) от пациентите се наблюдава клинично сигнификантна редуция в оценката на НИТ 6.

Фиг. 3. Дял на пациентите с подобрене в резултата на НИТ 6 след рТМС.



РТМС – безопасност: Една пациентка напусна по собствено желание проучването поради засилени главоболие и замаяване след 2 сесии на лечение и беше изключена от последващия анализ на резултатите. При проследяване след 30 дни при нея не се наблюдаваха отклонения от неврологичния и соматичния статус в сравнение с изходна позиция. От пациентите завършили проучването 5 (13%) съобщиха за бързо преходна замаяност първите дни на стимулацията, 4 (10%) за преходно засилване на главоболието по време на стимулацията, 1 (3%) събщи за преходно неприятно тръпнене в областта на скалпа няколко дни след терапевтичния курс. Не се наблюдаваха сериозни нежелани странични реакции.

ОБСЪЖДАНЕ

Нашите резултати показват сигнификантно намаляване на интензитета на болката, честотата на дните с мигренозно главоболие и приема на медикаменти при над 77% от пациентите. При 79% се наблюдава редуцирано негативно влияние на главоболието измерено чрез НИТ 6. Наблюдава се тенденция за редуциране и на общата честота на главоболието от всякакъв вид, но сигнификантно намаляване се постига само при 23%. С други думи след процедурата при повечето пациенти персистира главоболие, но с много по-слаби клинични характеристики, по-слабо влияние върху всекидневното функциониране и рядко налагащо прием на симптоматични медикаменти. Установено е че именно дните със силно главоболие са най-инвалидизиращи за пациентите с ХМ и се препоръчват като първи изследван показател при клинични проучвания (17).

В литературата до момента се откриват малък брой публикации използващи рТМС над М1 при пациенти с хронична мигрена. Misra и съавт., провеждат отворено проучване при 51 пациенти (11), а в последствие и плацебо контролирано при 100 пациенти с епизодична и хронична мигрена

(12). Те използват ВЧ рТМС над лявата М1 (10 Hz, 70% от МП, 600 пулса/сесия, 3 сесии). Един месец след края на лечението, в групата с истинска стимулация се наблюдава сигнификантна редукция на честотата на главоболието (при 78,7% от пациентите), силата на главоболието (при 76,6 %) и подобрение във всекидневното функциониране. При субгрупов анализ за пациентите с ХМ се открива още по-добро повлияване – 90,2 % са с намаление на честотата и 85,2 % с намаление на силата (12).

В едно малко плацебо контролирано проучване на Тео и съвм. с 9 пациенти с ХМ не се наблюдава ефект от ВЧ рТМС (10Hz, 80% от МП, 1000 пулса/сесия, 10 сесии) над М1 и участниците имат засилващо се главоболие и дискомфорт от процедурата (18).

Резултатите от нашето изследване се доближават до тези на Misra и съвм., но е трудно да се проведе акуратен сравнителен анализ поради някои различия в използваните методи за подбор и оценка на пациентите. Допълнителен фактор за несъвпаденията в резултатите може да бъдат различните параметри на стимулация между всяко едно проучване.

Стимулирането на първичната моторна кора има установена ефективност при лечението на невропатна болка (7,19). Тази зона има редица проекции към корови и подкорови области свързани с обработката на болката (15). Точният механизъм за повлияването на мигрената не е ясен. Едно проучване свързва клиничното подобрение с нарастването на нивото на бета-ендорфин след рТМС (10).

Нашите резултати разкриват сравнително добра поносимост към процедурата при хронична мигрена, което се наблюдава и в проучванията на Misra и съвм. (11, 12) както и в обзор на приложението на ТМС техники при главоболие като цяло (4). Резултатите на Тео и съвм. показват лоша поносимост, което би могло да се обясни с изпол-

звания по-висок интензитет на стимулация, но поради малкия брой пациенти не би могло да се направи базиран на доказателства извод (18).

ЗАКЛЮЧЕНИЯ

РТМС над М1 показва ефективност за регулиране на интензитета на болката, броя на дните с мигренозно главоболие и броя на дните с прием на медикаменти, което води до подобряване на качеството на живот и функционирането на пациентите с хронична мигрена. Като цяло процедурата с описаните параметри на стимулация е добре толерирана и не води до сериозни странични реакции. Провеждането на плацебо – контролирани проучвания ще даде допълнителни данни за терапевтичните възможности на метода.

Адрес за кореспонденция:

*Д-р Васил Тодоров
МБАЛНП „Св. Наум“, София,
Ул. „Любен Русев“ 1,
Тел.: 0888 137 988,
e-mail: v_todorov_1986@abv.bg*

Address for correspondence:

*Vasil Todorov, M.D.,
MHA TNP „St Naum“ Sofia,
Luben Roussev str. 1,
Tel.: 0888 137 988,
e-mail: v_todorov_1986@abv.bg*

ЛИТЕРАТУРА

1. Aurora, S. K., Kulthia, A., Barrodale, P. M. Mechanism of chronic migraine. Curr. Pain Headache Rep., 2011, 15, 1, 57-63.
2. Buse, D. C., Manack, A. N., Fanning, K. M., Serrano, D., Reed, M. L., Turkel, C. C., Lipton, R. B. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. Headache, 2012, 52, 10, 1456-1470.
3. Cernuda-Morollon, E., Larrosa, D., Ramon, C., Vega, J., Martinez-Camblor, P., Pascual, J. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. Neurology, 2013, 81, 14, 1191-1196.
4. Dodick, D. W., Schembri, C. T., Helmuth, M., Aurora, S. K. Tran-

- cranial magnetic stimulation for migraine: a safety review. *Headache*, 2010, 50, 7, 1153-1163.
5. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*, 2013, 33, 9, 629-808.
6. HIT-6™ (Headache Impact Test™) © 2015 QualityMetric Incorporated and the GlaxoSmithKline Group of Companies. All rights reserved. HIT-6™ Bulgaria (Bulgarian) Version.
7. Lefaucheur, J-P et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin. Neurophysiol.*, 2014, 125, 11, 2150-2206.
8. Louter, M. A., Bosker, J. E., van Oosterhout, W. P., van Zwet, E. W., Zitman, F. G., Ferrari, M. D., et al. Cutaneous allodynia as a predictor of migraine chronification. *Brain*, 2013, 136, 11, 3489-3496.
9. Manack, A. N., Buse, D. C., Lipton, R. B. Chronic migraine: epidemiology and disease burden. *Curr. Pain Headache Rep.*, 2011, 15, 1, 70-78.
10. Misra, U. K., Kalita, J. et al. Is β endorphin related to migraine headache and its relief? *Cephalalgia*, 2013, 33, 5, 316-322.
11. Misra, U. K., Kalita, J., Bhoi, S. K. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is effective in migraine prophylaxis: an open labeled study. *Neurol. Res.*, 2012, 34, 6, 547-51.
12. Misra, U. K., Kalita, J., Bhoi, S. K. High-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in migraine prophylaxis: a randomized, placebo-controlled study. *J. Neurol.*, 2013, 260, 11, 2793-2801.
13. Munakata, J., Hazard, E., Serrano, D., Klingman, D., Rupnow, M. F., Tierce, J., Reed, M., Lipton, R. B. Economic burden of transformed migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. *Headache*, 2009, 49, 4, 498-508.
14. Natoli, J., Manack, A., Dean, B., et al. Global prevalence of chronic migraine: A systematic review. *Cephalalgia*, 2010, 30, 5, 599-609.
15. Osenbach, R. K. Motor cortex stimulation for intractable pain. *Neurosurg. Focus*, 2006, 21, 6, E7.
16. Scher, A. I., Midgette, L. A., Lipton, R. B. Risk factors for headache chronification. *Headache*, 2008, 1, 48, 16-25.
17. Silberstein, S., Tfelt-Hansen, P., Dodick, D. W., Limmroth, V., Lipton, R. B., Pascual, J., Wang, S. J. Task Force of the International Headache Society Clinical Trials Subcommittee. Guidelines for controlled trials of prophylactic treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia*, 2008, 28, 5, 484-495.
18. Teo, W. P., Kannan, A., Loh, P. K., Chew, E., Sharma, V. K., Chan, Y. C. Poor Tolerance of Motor Cortex rTMS in Chronic Migraine. *J. Clin. Diagn. Res.*, 2014, 8, 9, MM01- MM02.
19. Tsubokawa, T., Katayama, Y., Yamamoto, T. et al. Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain. *J. Neurosurg.*, 1993, 78, 3, 393-401.
20. Vos, T., Flaxman, A. D., Naghavi, M., Lozano, R., Michaud, C., Ezzati, M., Shibuya, K., Salomon, J. A. et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012, 380, 9859, 2163-2196.

ОБЗОР

ДЕПРЕСИЯ, ТРЕВОЖНОСТ И НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ЕФЕКТИ ПРИ ПРИЕМ НА АНТИЕПИЛЕПТИЧНИ МЕДИКАМЕНТИ

РЕЗЮМЕ

ОБЗОР

ДЕПРЕСИЯ, ТРЕВОЖНОСТ И НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ЕФЕКТИ ПРИ ПРИЕМ НА АНТИЕПИЛЕПТИЧНИ МЕДИКАМЕНТИ

Р. Кузманова, И. Стефанова

*МБАЛНП „Св. Наум“,
Медицински Университет, София*

Депресията и тревожността са най-честите коморбидни психиатрични заболявания при пациенти с епилепсия, но не се изследват рутинно в неврологичната практика. Те често остават неразпознати и недобре лекувани (21).

Депресивността и тревожността повлияват както ефекта от лечението, така и появата на нежелани лекарствени ефекти при пациентите лекувани с антиепилептични медикаменти, и са свързани с повишени разходи за здравни грижи (8, 32). Пациентите с депресивни и тревожни симптоми са с повишен риск от развитие на нежелани лекарствени ефекти и влошено качество на живот.

Пръвоначалната психиатрична оценка, ранното установяване и своевременно лечение на тези заболявания биха довели до по-ефективен контрол на епилептичните пристъпи, по-малко странични ефекти от лечението и по-добро качество на живот на пациентите с Е (25).

Ключови думи: Депресивност, Нежелани лекарствени ефекти, Качество на живот, Тревожност

ABSTRACT

REVIEW

DEPRESSION, ANXIETY AND ADVERSE EVENTS OF ANTIEPILEPTIC DRUGS

R. Kuzmanova, I. Stefanova

*MHATNP „Sv. Naum“,
Medical University, Sofia*

Depression and anxiety are the most common comorbid psychiatric disorders in patients with epilepsy, but are not routinely assessed in neurology clinics. They remain often unrecognized and under-treated (21).

Depressivity and anxiety are related to both treatment response and development of adverse effects in epilepsy patients treated with antiepileptic drugs, and are associated with increased health-care costs of epilepsy (8, 32). Patients with depression and anxiety symptoms are at risk for AED side effects and poor quality of life.

The baseline psychiatric evaluation, early identification and appropriate management of these disorders should translate into better seizure control, less adverse effects and improved quality of life in patients with epilepsy (25).

Key Words: Adverse effects, Anxiety, Depressivity, Epilepsy, Quality of life

Депресията (Д) и тревожността (Т) са най-често срещаните психиатрични коморбидни на епилепсията (Е) заболявания, въпреки че често не се разпознават и лекуват съевременно (19, 21, 22, 31). Наличието на Д и Т са свързани с по-висок риск, както по отношение на недоброто повлияване на епилептичните пристъпи (ЕП), така и по отношение на възникването на нежелани лекарствени ефекти (НЛЕ) от антиепилептичните медикаменти (АЕМ) (8, 32). Субективното усещане за неблагоприятни когнитивни ефекти от прием на АЕМ е свързано в по-голяма степен с настроението, отколкото с обективното им засягане (28). Това подчертава необходимостта от първоначална психиатрична оценка с цел по-добър контрол на ЕП, особено при пациенти с новооткрита Е (9). Пациентите може да не осъзнават симптомите на Д, докато не бъдат попитани. В епидемиологично проучване с 579 пациента с АЕЛ, спонтанно за депресивни усещания съобщават 0%, докато при изследване с въпросници 24% от тях с монотерапия и 39% с политерапия съобщават за такива (17). При пациенти с Е депресията често не се разпознава и не се диагностицира. Повече от 50% от пациентите с Д съобщават само соматични оплаквания и поне 60% от тези оплаквания са свързани с болка (11).

Според връзката с поява на ЕП депресията може да се класифицира като перииктална (т.е. симптоми, които предхождат, следват или са по време на пристъпите) и интериктална (т.е. епизоди, които се явяват независимо от пристъпите), като интерикталните депресивни симптоми са най-често установяваните (21). Двете заболявания имат общи патогенетични механизми: абнормна активност на метаболизма на някои невротрансмитери като серотонин, норадреналин, допамин, глутамат и гамааминомаслената киселина, както и понижен фолатен метаболизъм (17, 23); структурни промени и функционални абнормности в темпоралния и фронталния лоб, та-

ламичните ядра, базалните ганглии и др., установени посредством магнитно-резонансна томография (МРТ) с висока резолюция и волуметрични измервания, позитронна емисионна томография (PET) и еднофотонна емисионна томография (SPECT) (21, 23); абнормно функциониране на хипоталамо-хипофизо-адреналната ос (21). Причини за разстройства на настроението могат да бъдат лечебните с АЕМ, стимулацията на *p. vagus* и хирургичните мозъчни интервенции. Д при пациенти с Е е свързана с: терапевтично резистентни пристъпи (1, 16, 34), честоти и скоро настъпили ЕП, продължителността на епилептичното заболяване, наличието на комплексни парциални пристъпи, Е на темпоралния дял (TLE), симптоматична темпоралната Е сравнена с идиопатичната Е (17), прием на АЕМ, потенциращи GABA трансмисията, политерапия, особено при лечение с барбитурати, фенитоин и вигабатрин (31). При пациентите с Е приемащи нови АЕМ, анамнезата за минали афективни разстройства е по-голям предиктор за суицидно поведение в сравнение с вида на използвания АЕМ (16).

При пациентите с фармакорезистентна Е (ФРЕ) наличието на Д се среща при 20–55%, а при пациенти с добре контролирани ЕП - при 8–10% (21). Якобу и съавт. в епидемиологично проучване установяват, че 21% от 168 пациента с ФРЕ са с депресивна симптоматика (18). В друго епидемиологично проучване върху 3278 индивида от общата популация в САЩ Ettinger и съавт. установяват, че Д е по-честа при лица с Е (31%), в сравнение с тези с бронхиална астма (22%) или лица, които нямат хронични заболявания (7%) (9). При пациентите с Е депресията може да протича атипично (21) или субсиндромно (24). Депресията, както и психозите, може да се развие като следствие на бързо овладяване на ЕП (форма на форсираната нормализация) (24). От своя страна тежката Д може също да е рисков фактор за развитие на Е, като психичните симптоми често

предхождат появата на Е в повече от 45% от пациентите (10, 20, 21). По-новите антидепресанти, като селективни инхибитори на обратния захват на серотонина (SSRI), също могат да са епилептогенни (Kanner, 2003). При епидемиологично проучване в САЩ при пациентите с Е и Д са съобщени по-голяма тежест на припадъците и повече проблеми при възстановяването след ЕП (в когнитивен, емоционален и физически аспект) в сравнение с пациентите без Д със същия тип ЕП (24).

За изследване на Д при пациенти с Е са разработени специфични скринингови и диагностични тестове. Един от надеждните инструменти за оценка на депресивни симптоми е Скалата на Бек за депресия (Beck Depression Inventory - BDI). Jones и съавт. показват, че тестът е надежден при установяване на депресия и може да замени по-обширното психиатрично изследване (6). Скалата за депресия при неврологични заболявания – за пациенти с Е (Neurological disorders depression inventory for epilepsy - NDDI-E) е въпросник, който се използва като скрининг за голям депресивен епизод при пациенти с Е и има предимството да сведе до минимум влиянието на други фактори като НЛЕ и когнитивни нарушения (13, 30). Други самооценъчни скринингови инструменти за установяване на симптоми на Д при пациенти с Е са Скалата на Бек за депресия II (Beck Depression Inventory II – BDI II) и Център за Епидемиологични Проучвания – Депресия (Center of Epidemiologic Studies-Depression) (30).

Тревожността съществува като честа коморбидност при пациентите с Е, установява се в различна степен при различните проучвания, като варира от 15% до 25% (3, 39), в много от случаите – заедно с депресивно разстройство (25). Много често тревожността се асоциира с КЖ, като нараства при зачестяване на ЕП (4). Т, както и Д, може да е свързана с ЕП или да е интериктална. Т е често срещана проява при пар-

циални пристъпи на темпоралната Е и може да създаде затруднение при различаването на пристъпа от паническа атака (17), често се установява и постиктално (25). Asadi-Pooya и съавт., при изследване на 200 пациента с Е на средна възраст 40,3 години установяват, че Д има при 19 (9,5%) от тях, а 49 (24,5%) пациенти са с Т. Полът е значително свързан с наличието на Т, като тя се среща по-често при жените (4). Болничната скала за оценка на тревожност и депресия (BCOTД) (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)) е самооценъчна скала, която се използва за едновременно установяване на симптоми на депресия и тревожност, уместна е за приложение в психиатрични здравни служби, общата медицинска практика и при общата популация. Двете субскали са с доказана надеждност и валидност (2).

Пациенти с анамнеза за минали психиатрични заболявания са с по-висок риск от изява на нежелани ефекти при пациенти с Е (23). Настроението може да повлияе и когнитивните нарушения, свързани с приема на АЕМ. Анамнезата за депресивно разстройство е свързана с по-висок риск от когнитивни нарушения или оплаквания, настъпващи по време на АЕЛ, в сравнение с пациенти без депресивно разстройство (23, 29). При пациенти с голяма депресия се установяват когнитивни нарушения със засягане на вниманието и ексекутивните функции (29). Възрастните пациенти с депресия са със значително по-изразено засягане на когнитивните функции (36). По данни на проучване при 661 пациента с оплаквания от паметови нарушения в ежедневието, те корелират в по-голяма степен с налични симптоми на депресивност и тревожност (оценени с HADS), в сравнение с броя и вида на ЕП през последната година (35). При същото проучване е установена значителна корелация между психиатричните симптоми и когнитивните НЛЕ. Тези факти от една страна налагат необходимостта от оценка на нивото на Т и депресивност при па-

циенти със сериозни когнитивни оплаквания, и от друга – обективно психиатрично и невропсихологично изследване при тези болни.

Анамнезата за предишни психиатрични заболявания е предпоставка за избягване АЕМ с потенциално негативен психотропен ефект, напр. нарушения на настроението при топирамат или фенобарбитал; раздразнителност и негативизъм при леветирацетам. При Е и психиатрична коморбидност е уместно използване на медикаменти с благоприятен ефект за двете заболявания, напр. ламотрижин, валпроати и карбамазепин (12). За лечението на Т при коморбидност с Е се предпочитат селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI), особено ако освен Т е налична и Д (6, 17).

В литературата многократно е посочвано значението на психиатричната коморбидност за изразеността на лекарствените ефекти (24, 38). Canper и съавт. (2012) при сравнение на групи пациенти без съществена разлика по отношение на повлияването на ЕП, подчертават, че наличието на тревожни и депресивни симптоми е основен фактор при оценката на страничните ефекти (24). Въпреки че подобни резултати са докладвани в проучвания с различна методология (19, 21), безспорно депресивността е по-висока при ФРЕ. Според Baker (1997), високата пристъпна честота и непознаването на Е като заболяване водят до депресивни симптоми, понижено самочувствие и високо ниво на социална тревожност (5). Всички тези данни подчертават необходимостта от първоначална оценка на симптомите на тревожност и депресивност за оптималното лечение при наличие на ЕП, особено при атипично (21) или субсиндромно (23) протичане на психиатричната коморбидност (27,36). Според Gilliam (2002) 80% от специалистите не извършват рутинно скринингово изследване за Д и Т при пациентите с Е (15).

В проучвания, при които е прилаган скринин-

гов въпросник за НЛЕ (32, 24) е показано, че определени нежелани ефекти на АЕМ могат да се обяснят погрешно от лекаря с появата на депресивни и тревожни симптоми (22). От друга страна много от симптомите на депресивно разстройство могат да бъдат интерпретирани като НЛЕ от АЕЛ: депресивно настроение, значително намаление или увеличение на телесното тегло, инсомния или хиперсомния, психомоторна възбуда или подтиснатост, уморяемост или липса на енергия, сексуални дисфункции, намалена възможност за концентрация, неувереност, соматични оплаквания като главоболие, стомашен дискомфорт, социална изолация (27, 36). Това налага двете състояния да се разграничават чрез внимателно и задълбочено разпитване на пациентите. Неправилната преценка може да доведе до по-изразени симптоми на Д и Т или до задълбочаване на НЛЕ, и влошаване хода на заболяването.

Психиатричната коморбидност е важен клиничен фактор за качеството на живот (КЖ) на пациентите с Е. Д и Т влошават директно и поотделно КЖ (1). От друга страна по-голямата тежест и честота на ЕП, както и продължителността на заболяването може да повишат нивото на Д и Т, което индиректно влошава КЖ (14). При лицата с Е, тези, които са с депресивно разстройство, са с по-голяма тежест на заболяването и по-ниско КЖ (9). Наличната в лека и умерена степен депресивна и тревожна симптоматика съществено повлиява оценката за всички аспекти на КЖ на пациентите, като зависимостта между КЖ и наличието на тези състояния е обратнопропорционална и най-значително са засегнати ограниченията свързани с физически проблеми, емоционалното благополучие и когнитивните функции (концентрация, внимание и памет). В много проучвания Д и Т са изтъквани като по-важен фактор от тези, свързани с ЕП (9, 13, 14, 33, 37), особено при пациенти с недобре контролирана Е, при които превалирането на депре-

сивните симптоми е по-голямо, в сравнение с пациентите с добре контролирани ЕП (1, 22, 23). При клинично проучване в САЩ при голяма група с пациенти с Е, Gilliam и съавтори установяват, че комбинацията от Д и резултатите от Ливърпулския въпросник за честота на НЛЕ обясняват >70% от оценката на повечето от подskalите на КЖ (13). В проучване при 87 пациента с ФРЕ Boylan и съавт. (2004), намират, че Д е най-важният фактор при оценяване на КЖ (7). В българско проучване върху КЖ при 94 пациенти с ФРЕ, Витева и Захариев (2009) установяват коморбидна Д при 63.44% от болните и Т при 96.81%, с най-голям процент на случаите с тежка депресивност (42.37%) и лека тревожност (57.14%), като във всички случаи депресивността е била комбинирана с различна степен тревожност. Оценката на пациентите за КЖ е била ниска при повечето от пациентите (57.45%) със средна стойност 46.98 $\pm$ 1.25, което е по-ниско от това за общата популация пациенти с Е (1).

Пациентите с добре контролирани ЕП често достигат оценка на КЖ подобна на индивидите от общата популация (5, 26), като при някои пациенти с добре повлияни пристъпи субективното усещане за здраве е повлияно от коморбидни състояния, особено Д (13, 26, 33). Ако токсичността на АЕМ е ниска, както е при много пациенти с пълно повлияване на пристъпите от монотерапия, влиянието на НЛЕ върху оценката за КЖ е неколkokратно по-ниска от влиянието на психиатричната коморбидност (26).

Сравнението на относителното влияние на НЛЕ и Д при оценката на КЖ, трябва да се интерпретира внимателно. Двата фактора са интерпретирани като самостоятелни, но те не могат да се разглеждат като напълно независими, тъй като от една страна депресивните симптоми са добре познати НЛЕ на АЕМ (7), а от друга пациентите с Д по-често съобщават за нежелани ефекти от лечението (26).

В заключение своевременното разпознаване и лечение на Д и Т при пациентите с Е е важно, защото персистирането им е независима предпоставка за лошо КЖ, повишен суициден риск, по-големи здравни грижи и повишени разходи в здравеопазването.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Р. Кузманова

МБАЛНП „Св. Наум“

Ул. „Любен Русев“ 1, София 1113,

Тел.: +359 2/9702 216

e-mail: rummyana_kuzmanova@abv.bg

Address for correspondence:

R. Kuzmanova, M. D.

University Multiprofile Hospital

for Active Treatment in Neurology

and Psychiatry „St. Naum“, Sofia, Bulgaria

tel: +359 2/9702 216

e-mail: rummyana_kuzmanova@abv.bg

КНИГОПИС:

1. Витева, Е. Клинична, медико-психо-социална характеристика и качество на живот на пациенти с фармакорезистентна епилепсия. Дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен "доктор", Научен ръководител: Проф. д-р Захари Захариев, Пловдив, 2010.
2. Маринов, П. Аспекти на ефективната скринингова диагностика на депресивни и тревожни разстройства в общата медицинска практика в България. СТЕНО, Варна, 2013.
3. Aina, Y., Susman, J.L. Understanding comorbidity with depression and anxiety disorders. J Am Osteopath Assoc, 2006, 106, 9–14.
4. Asadi-Pooya, A.A., Sperling, M.R. Depression and Anxiety in Patients with Epilepsy, With or Without Other Chronic Disorders. Iran Red Crescent Med J, 2011, 13, 112–116.
5. Baker, G.A., Jacoby, A., Buck, D., Stalgis, C., Monnet, D. Quality of life of people with epilepsy: a European study. Epilepsia, 1997, 38, 353–362.
6. Barry, J.J., Ettinger, A.B., Friel, P., Gilliam, F.G., Harden, C.L., Hermann, B., Kanner, A.M., Caplan, R., Plioplys, S., Salpekar, J., Dunn, D., Austin, J., Jones, J.; Advisory Group of the Epilepsy Foundation as part of its Mood Disorder. Consensus statement: the evaluation and treatment of people with epilepsy and affective disorders. Epilepsy Behav, 2008, 13, 1–29.
7. Boylan, L.S., Flint, L.A., Labovitz, D.L., Jackson, S.C., Starner, K., Devinsky, O. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. Neurology, 2004, 62, 258–261.

8. Cramer, J.A., Blum, D., Reed, M., Fanning, K. The influence of comorbid depression on quality of life for people with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2003, 4, 515–521.
9. Ettinger, A., Reed, M., Cramer, J.; Epilepsy Impact Project Group. Depression and comorbidity in community-based patients with epilepsy or asthma. *Neurology*, 2004, 63, 1008–1014.
10. Ekinçi, O., Titus, J.B., Rodopman, A.A., Berkem, M., Trevathan, E. Depression and anxiety in children and adolescents with epilepsy: prevalence, risk factors, and treatment. *Epilepsy Behav*, 2009, 14, 8–18.
11. Gaitatzis, A., Trimble, M., Sander, J.W. Psychiatric comorbidity in epilepsy. *Acta Neurol Scand*, 2004, 10, 207–220.
12. Gates, J.R. Side effect profiles and behavioral consequences of antiepileptic medications. *Epilepsy Behav*, 2000, 1(3), 153–159.
13. Gilliam, F., Barry, J.J., Hermann, B.P., Meador, K.J., Vahle, V., Kanner, A.M. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study. *Lancet Neurol*, 2006, 5, 339–405.
14. Gilliam, F., Fessler, A., Baker, G., Vahle, V., Carter, J., Attarian, H. Systematic screening allows reduction of adverse antiepileptic drug events. A randomised trial. *Neurology*, 2004, 62, 23–27.
15. Gilliam, F. Optimizing health outcomes in active epilepsy. *Neurology*, 2002, 58 (5), 9–19.
16. Hermann, B., Jones, J. Intractable epilepsy and patterns of psychiatric comorbidity. *Adv in Neurology*, 2006, 97, 367–74.
17. Jackson, M., Turkington, D. Depression and anxiety in epileps. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76, 45–47.
18. Jacoby, A., Baker, G.A. Quality-Of-Life trajectories in epilepsy: a review of the literature. *Epilepsy Behav*, 2008, 12, 557–571.
19. Jacoby, A., Bake, G.A., Steen, N., Potts, P., Chadwick, D.W. The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from a U.K. community study. *Epilepsia*, 1996, 37, 148–161.
20. Jones, J.E., Hermann, B.P., Barry, J.J., Gilliam, F.G., Kanner, A.M., Meador, K.J. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003, 4 (suppl 3), 31–38.
21. Kanner, A.M. Depression and Epilepsy: A New Perspective on Two Closely Related Disorders. *Epilepsy Currents*, 2006, 6, (5), 141–146.
22. Kanner, A.M. Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. *Biol Psychiatry*, 2003, 54, 388–398.
23. Kanner, A.M. Epilepsy and mood disorders. *Epilepsia*, 2007; 48, 20–22.
24. Kanner, A.M., Barry, J.J., Gilliam, F., Hermann, B., Meador, K.J. Depressive and anxiety disorders in epilepsy: do they differ in their potential to worsen common antiepileptic drug-related adverse events? *Epilepsia*, 2012, 53, 1104–1108.
25. Kerr, M. On behalf of the Guidelines Working Group: Scheepers, M., Arvio, M., Beavis, J., Brandt, C., Brown, S., Huber, B., Iivanainen, M., Louisse, A.C., Martin, P., Marson, A.G., Prasher, V., Singh, B.K., Veendrick, M., Wallace, R.A. Consensus guidelines into the management of epilepsy in adults with an intellectual disability. *J Intellect Disabil Res*, 2009, 53, 687–694.
26. Kwon, O.Y., Park, S.P. What is the role of depressive symptoms among other predictors of quality of life in people with well-controlled epilepsy on monotherapy? *Epilepsy Behav*, 2011, 20, 528–32.
27. LaFrance, W., Kanner, I., Hermann, B. Psychiatric comorbidities in epilepsy. *Int Rev Neurobiol*, 2008, 83, 347–383.
28. Marino, S.E., Meador, K.J., Loring, D.W., Okun, M.S., Fernandez, H.H., Fessler, A.J., et al. Subjective perception of cognition is related to mood and not performance. *Epilepsy and Behavior*, 2009, 14, 459–464.
29. Mula, M., Trimble, M.R., Lhatoo, S.D., Sander, J.W. Topiramate and psychiatric adverse events in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 2003, 44, 659–63.
30. Nixon, A., Kerr, C., Breheny, K., Wild, D. Patient Reported Outcome (PRO) assessment in epilepsy: a review of epilepsy-specific PROs according to the Food and Drug Administration (FDA) regulatory requirements. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2013, 11, 38.
31. Ottman, R., Lipton, R.B., Ettinger, A.B., Cramer, J.A., Reed, M.L., Morrison, A., Wan, G.J. Comorbidities of epilepsy: Results from the Epilepsy Comorbidities and Health (EPIC) survey. *Epilepsia*, 2011, 52(2), 308–315.
32. Panelli, R.J., Kilpatrick, C., Moore, S.M., Matkovic, Z., D'Souza, W.J., O'Brien, T.J. The Liverpool Adverse Events Profile: relation to AED use and mood. *Epilepsia*, 2007, 48, 456–463.
33. Park, S.P., Song, H.S., Hwang, Y.H., Lee, H.W., Suh, C.K., Kwon, S.H. Differential effects of seizure control and affective symptoms on quality of life in people with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2010, 18, 455–459.
34. Petrovski, S., Szoëke, C.E., Jones, N.C., Salzberg, M.R., Sheffield, L.J., Huggin, R.M., Brien, T. Neuropsychiatric symptomatology predicts seizure recurrence in newly treated patients. *Neurology*, 2010, 75, 1015–1021.
35. Salas-Puig, J., Gil-Nagel, A., Serratos, J.M., Sanchez-Alvarez, J.C., Elices, E., Villanueva, V., et al. Self-reported memory problems in everyday activities in patients with epilepsy treated with antiepileptic drugs. *Epilepsy and Behavior*, 2009, 14, 622–627.
36. Schachter, S.C. Depression and Epilepsy: Implications for AED trials. *Epilepsy and Depressive Disorders. An Epilepsy & Behavior conference*, Chicago, 2010, 525.
37. Tracy, J.I., Dechant, V., Sperling, M.R., Cho, R., Glosser, D. The association of mood with quality of life ratings in epilepsy. *Neurology*, 2007, 68, 1101–1107.
38. Wiesmann, U.C., Tan, G.M., Baker, G. Self-reported symptoms in patients on antiepileptic drugs in monotherapy. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2011, 124, 355–358.
39. Wittchen, H.U. Generalized anxiety disorder: prevalence, burden and cost to society. *Depression and Anxiety*, 2002, 6, 162–171.

ОБЗОР НЕЖЕЛАНИ ПСИХИАТРИЧНИ ЕФЕКТИ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ С АНТИЕПИЛЕПТИЧНИ МЕДИКАМЕНТИ

РЕЗЮМЕ

ОБЗОР

НЕЖЕЛАНИ ПСИХИАТРИЧНИ ЕФЕКТИ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ С АНТИЕПИЛЕПТИЧНИ МЕДИКАМЕНТИ

Р. Кузманова, И. Стефанова

*МБАЛНП „Св. Наум“,
Медицински Университет, София*

Приложението на антиепилептични медикаменти често е свързано с нежелани лекарствени ефекти, напр. идиосинкратични реакции, дозозависими когнитивни нарушения и усложнения от продължителното лечение (24).

Всички антиепилептични медикаменти, вкл. тези с благоприятни психотропни свойства, могат да причинят психиатрични симптоми. Психиатричните странични ефекти на антиконвулсантите са свързани с по-тежък ход на заболяването и по-трудно повлияване (18). Те са резултат от множество свързани фактори, включващи генетичен риск, ятрогенни фактори и ендогенни абнормности, свързани с епилептичното заболяване. Интерикталната депресия при пациентите с епилепсия е с хроничен ход и най-често се изяснява с разнообразно съчетание от симптоми на депресия, повишена възбудимост и тревожност. (17).

Комбинираното лечение, бързата титрация и високите дози на медикаментите, увеличават значително риска от когнитивни и поведенчески нежелани ефекти. Ранното установяване и лечение на нежеланите психиатрични ефекти при лечение с антиепилептични медикаменти са с голямо значение за цялостното благополучие на пациентите с епилепсия.

Ключови думи: Антиепилептични медикаменти, Нежелани лекарствени ефекти, Психиатрични симптоми

ABSTRACT

REVIEW

PSYCHIATRIC ADVERSE EVENTS OF ANTIEPILEPTIC DRUGS

R. Kuzmanova, I. Stefanova

*MHATNP „Sv. Naum“,
Medical University, Sofia*

The use of antiepileptic drugs is frequently associated with adverse effects such as idiosyncratic reactions, dose-related neurocognitive effects, and complications of long-term use (24).

The antiepileptic drugs, including those with positive psychotropic properties, can cause psychiatric symptoms. The psychiatric adverse events of antiepileptic drugs are associated with a worse course of the disease and response to treatment (18). They result from variety of factors, acting together, including genetic risks, iatrogenic factors and endogenous abnormalities associated with the epileptic disorder. The interictal depression in people with epilepsy has a chronic course and most frequently manifests as a pleomorphic cluster of symptoms of depression, irritability and anxiety (17).

Polytherapy, rapid titration schedules, and high drug dosages significantly increase the risk for cognitive and behavioral adverse effects. The early recognition and treatment of the psychiatric adverse events of antiepileptic drugs are of great importance for the whole well-being of the patient with epilepsy.

Key Words: Adverse events, Antiepileptic drugs, Psychiatric symptoms

Епилепсията (Е) е хронично заболяване, изискващо дългосрочно лечение, с множество последици и комплексно влияние върху живота на пациентите. Нежеланите лекарствени ефекти (НЛЕ) са важен фактор при оценка на ефективността на антиепилептичното лечение (АЕЛ) (6). Поносимостта и безопасността на АЕМ се обсъждат като първостепенни за избора на АЕЛ при отделния пациент (25).

Нежелани психиатрични ефекти са чести, срещат се при 15-20% от пациентите с Е, приемащи АЕМ (29). Те включват поведенчески и личностови промени, депресия, тревожност и психози (8). С увеличаване продължителността на Е, нарастват и психичните проблеми на пациентите. Индивидуалната предразположеност има значителна роля, напр. личната и фамилна психиатрична анамнеза, фамилност за Е, фебрилни гърчове, наличие на тонично-атонични епилептични пристъпи са предразполагащи фактори за развитие на психиатрични проблеми (23).

Профилът на НЛЕ на определен АЕМ може да повлияе избора при конкретния пациент, ако вече е имал психиатрични симптоми. Рискът от развитие на нежелани психиатрични ефекти варира значително и с по-висок риск в сравнение с останалите антиконвулсанти са primidone (PRM), phenobarbital (PB), vigabatrin (VGB), tiagabine (TGB), topiramate (TPM), levetiracetam (LEV), zonisamide (ZNZ) и felbamate (FBM) (8). Съществува детайлно описание на нежеланите ефекти на всеки АЕМ (21). При необходимост от комбинирано лечение, потенциалните лекарствени взаимодействия на антиконвулсантите може да повлияят върху избора и дозата на отделните АЕМ (21).

Депресията и тревожността се срещат често при пациенти с Е като коморбидност или в резултат от провежданото АЕЛ (6, 16). Депресията е най-честата психопатология при Е и може да бъде основен фактор за лоша прогноза на болестта, поради което нейното познаване, от-

криване и лечение е важна част от цялостната терапевтична стратегия (16). Честота на депресията се движи между 10-20% при пациенти с контролирани епилептични пристъпи и до 60% при фармакорезистентна епилепсия. В клинично проучване Boylan и съавтори установяват, че 50% от пациентите с Е имат депресивни симптоми и само 17% от тях приемат антидепресанти (5). При изследване на качеството на живот и депресивни разстройства при Е върху 106 пациента с Е, Тодорова-Ненова установява преобладаване на болните с лек депресивен епизод, с наличие на подтиснато настроение, депресивни мисли със свръхценен характер, намаление на енергетичния потенциал, психомоторна забавеност, нарушения на съня (затруднено заспиване, нарушение на непрекъснатостта на съня, ранно събуждане) (1). Важна част от клиничната характеристика на депресивното разстройство при Е са спадът на активността и продуктивността, чувството на умора и слабост. Тревожността е с многофакторна генеза при пациентите с Е и е често срещана в рамките на депресивното разстройство (1). Kanner (2002) предлага термина дистимно разстройство при епилепсия (Dysthymic-like disorder of epilepsy - DLDE) и характеризира интерикталната депресия като плеоморфна съвкупност от депресивни симптоми с хроничен ход, който бива прекъсван от краткотрайни (часове до няколко дни) периоди на ремисия (17). Въпреки че афективните разстройства при Е в преобладаващата си част са по-леки по степен от голямо депресивно разстройство по критериите на DSM – IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition), те водят до съществено нарушаване на ежедневието на пациентите, на социалните им взаимоотношения и цялостното качество на живот (1).

При пациентите с Е самоубийствата са 2-7%, като се срещат 3-4 пъти по-често от общата популация. Базисните предпоставки са

тежките клинични форми, обикновено темпорална Е, съпътстващи психози, депресия или форсирана нормализация на мозъчната активност (2). През 2008 г. FDA включи предупреждение за повишен риск от суицидни намерения и поведение при лечение с АЕМ (25). Това предупреждение се базира на резултати от мета-анализи от 199 клинични проучвания с 11 АЕМ с различни индикации, вкл. Е и психиатрични заболявания. АЕМ с потенциален риск за развитие на депресия, трябва да бъдат избягвани при пациентите с данни за суициден опит в миналото (18). Наличието на анамнеза за психиатрични заболявания е важен рисков фактор за развитието на нежелани психиатрични ефекти при АЕМ (23, 30). Свързаните с лимбичната система ЕП, напр. хипокампадна склероза, определят по-висок риск от развитие на депресия (27). Депресивни симптоми се наблюдават при лечение с РН и продължителна политерапия. За CBZ в малко случаи са описани депресия или мания, интерпретирани като парадоксален ефект на медикамента, предвид структурната близост с трицикличните антидепресанти (27). Необходимо е пациентите с Е да се скринират за депресия преди започване и регулярно по време на АЕМ, тъй като разстройствата на настроението повлияват възприемането за НЛЕ, както и цялостното качество на живот (6).

В контраст с данните за депресия, предизвикана от АЕМ, известно е, че carbamazepine (CBZ) допълнително може да оказва добър ефект на настроението (8, 27), valproate (VPA) е ефективен при биполарно разстройство и импулсивно-агресивно поведение при пациенти с личностово разстройство (28), а lamotrigine (LTG) е одобрен от FDA за лечение на биполарна депресия (6). При Е и психиатрична коморбидност е уместно използване на LTG, VPA и CBZ, които са с благоприятен ефект за двете заболявания (8). Отделно за лечението на депресия и тревожност при пациенти с Е се предпочитат селективни инхибитори на об-

ратното захващане на серотонина (SSRI) (4, 14). В случай на спиране на АЕМ при пациенти с разстройства на настроението, лекувани с АЕМ с тимостабилизиращ ефект (LTG, VPA и CBZ), изтеглянето на медикамента трябва да е внимателно и много бавно (18).

Поведенческите и личностови промени (раздражителност, хиперактивност, напрегнатост и агресивно поведение) се наблюдават при LEV, TPM, ZNZ и PB (6, 20). При LEV промените може да се наблюдават още в началото на лечението (20). Hirsch и съавт. (2007) сравняват НЛЕ на LEV в зависимост от възрастта в проучване върху 629 пациента: 31,7% от по-младите и 40,7% от по-възрастните споделят поне едно оплакване, като най-чести и в двете групи са психичните и поведенчески странични ефекти. По-младите пациенти са показали по-добра поносимост, въпреки че лечението за 1 година е продължено при 72% от групата по-възрастни пациенти в сравнение с 54% от по-младите (13). Въпреки ефикасността си по отношение на пристъпите, поради психичните странични ефекти, TPM е свързан с една от най-високите стойности при отпадане на пациенти от клинични проучвания в сравнение с други АЕМ от втора генерация (7). При приложение на АЕМ със седативно действие в детска възраст, напр. PB, епилепсията често се съпровожда и със синдрома на хиперактивност и дефицит на вниманието. Протичането е тежко и е свързано със зачестяване на епилептичните пристъпи, засилване на абнормностите в ЕЕГ, поведенчески нарушения като повишена хиперактивност, възбудимост или агресия. В тези случаи е уместно паралелно приложение на медикаменти, активиращи състоянието на бодрост (вижиланс) (2, 8). При пациенти с когнитивни нарушения лекувани с lamotrigine (LTG) са съобщени редки случаи на агресивно поведение и раздражителност (21).

Психозите (разстройство в съдържанието

на мисловния процес с развитие на налудности, преходни халюцинации, по-рядко шизофренно разстройство, отговарящо на диагностичните критерии за шизофрения) се срещат рядко като НЛЕ и могат, както и депресията (Д), да са следствие на бързо овладяване на ЕП (форсирана нормализация на мозъчната активност) (27). Алтернативните психози при форсирана нормализация на мозъчната активност продължават със седмици с нормална ЕЕГ и затихват при редукция на антиепилептичната терапия или под влияние на невролептици. Шизофреноподобни психотични състояния са описани при високи серумни концентрации на phenytoin (27). Сегацията и когнитивните нарушения са характерни за РВ, TPM, clonazepam и ZNZ (20), в по-лека степен - за oxcarbazepine, gabapentin и pregabalin (31), като обичайно се засилват при преминаване към комбинирано лечение (26).

Когнитивните дисфункции са страничен ефект на повечето АЕМ, по-чести са при политерапията, нарастват с продължителността на лечението, като невропсихологичните тестове обичайно показват нарушения на вниманието, концентрацията, езекутивните функции и паметта (12, 22, 26). Паметови нарушения и затруднения в концентрацията се срещат до 48% от пациентите с Е, които са със стабилно лечение с 1 антиконвулсант (3). В по-нови изследвания когнитивни нарушения се отчитат при 65% от случаите с Е (11). Когнитивните дисфункции при Е са мултифакторни: преморбидност, етиология на Е, вид и честотата на припадъците, вид на Е (темпорална), коморбидност, прилагани АЕМ и продължителност на лечението, наличие на епилептични разряди в ЕЕГ, както и редица психосоциални фактори (18). ГАВАергичните АЕМ могат да причинят когнитивни нарушения както директно, така и индиректно, причинявайки депресия (28). Анамнезата за депресивно разстройство е свързана с по-висок риск от когнитивни

нарушения или оплаквания, настъпващи по време на АЕЛ, в сравнение с пациенти без депресивни разстройства (16, 23). Възрастните пациенти с депресия са със значително по-изразено засягане на когнитивните функции (3, 23). При пациенти с изразени оплаквания от когнитивната сфера е необходимо провеждане на обективно психиатрично и невропсихологично изследване. От новите АЕМ при TPM съществува по-висок риск от нарушения в концентрацията и специфични ефекти от страна на вербалните и езикови функции (23). При краткосрочен и дългосрочен прием на BZD от доброволци се установяват психомоторна забавеност, намалена скорост на преработка на информацията, антероградна амнезия и нарушения в обучението и концентрацията (5). Когнитивните нарушения са обект на повишено внимание при пациентите с АЕЛ и в рутинната практика е уместно използването на скринингови самооценъчни скали и въпросници за НЛЕ (3, 9, 22).

В заключение: Добрата поносимост на използваните АЕМ е съществена част от успешното антиепилептично лечение (АЕЛ). При лечението на Е трябва да бъде отделено специално внимание на психичните проблеми на пациентите с цел подобряване на психичното и социалното им функциониране. Нежеланите психиатрични ефекти на АЕМ често са по-трудни за повлияване от самите ЕП и са тясно свързани с психичното здраве и благополучие на пациентите.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Р. Кузманова

МБАЛНП „Св. Наум“

Ул. „Любен Русев“ 1, София 1113,

Тел.: +359 2/9702 216

e-mail: rumyana_kuzmanova@abv.bg

Address for correspondence:

R. Kuzmanova, M. D.

University Multiprofile Hospital for Active Treatment in Neurology and Psychiatry „St. Naum“, Sofia, Bulgaria

tel: +359 2/9702 216

e-mail: rumyana_kuzmanova@abv.bg

КНИГОПИС:

1. Тодорова – Ненова, К. Качество на живот и депресивни разстройства при епилепсия. Дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен "доктор", Научен ръководител: Проф. д-р Вихра Миланова, Варна, 2012.
2. Чавдаров, Д. Терапия на епилепсията. ИК „Гей-Либрис“, София, 2004.
3. Baker, G.A. Jacoby, A., Buck, D., Stalgis, C., Monnet, D. Quality of life of people with epilepsy: a European study. *Epilepsia*, 1997, 38, 353–362.
4. Barry, J.J., Ettinger, A.B., Friel, P., Gilliam, F.G., Harden, C.L., Hermann, B., Kanner, A.M., Caplan, R., Plioplys, S., Salpekar, J., Dunn, D., Austin, J., Jones, J. Advisory Group of the Epilepsy Foundation as part of its Mood Disorder. Consensus statement: the evaluation and treatment of people with epilepsy and affective disorders. *Epilepsy Behav*, 2008, 13, 1–29.
5. Boylan, L.S., Devinsky, O., Barry, J.J., Ketter, T.A. Psychiatric uses of antiepileptic treatments. *Epilepsy Behav*, 2002, 3, 54–59.
6. Cramer, J.A., Mintzer, S., Wheless, J., Mattson, R. Adverse effects of antiepileptic drugs: a brief overview of important issues. *Expert Rev. Neurother*, 2010, 10(6), 885–891.
7. French, J., Kanner, A.M., Bautista, J., Abou-Khalil, B., Browne, T., Harden, C.L., et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the TTA and QSS subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*, 2004, 45, 410–423.
8. Gates, J.R. Side effect profiles and behavioral consequences of antiepileptic medications. *Epilepsy Behav*, 2000, 1(3), 153–159.
9. Gilliam, F., Fesler, A., Baker, G., Vahle, V., Carter, J., Attarian, H. Systematic screening allows reduction of adverse antiepileptic drug events. A randomised trial. *Neurology*, 2004, 62, 23–27.
10. Hermann, B., Jones, J. Intractable epilepsy and patterns of psychiatric comorbidity. *Adv in Neurology*, 2006, 97, 367–74.
11. Helmstaedter, C., Witt, J.A. Clinical neuropsychology in epilepsy: theoretical and practical issues. In: Theodore, W., Stefan, H., editors. *Handbook of clinical neurology: epilepsy*. Elsevier, 2012, 437–59.
12. Helmstaedter, C., Witt, J.A. The longer-term cognitive effects of adjunctive antiepileptic treatment with lacosamide in comparison with lamotrigine and topiramate in a naturalistic outpatient setting. *Epilepsy and Behavior*, 2013, 26, 182–187.
13. Hirsch, L.J., Arif, H., Buchsbaum, R. et al. Effect of age and co-medication on levetiracetam pharmacokinetics and tolerability. *Epilepsia*, 2007, 48, 1351–1359.
14. Jackson, M.J., Turkington, D. Depression and anxiety in epileps. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76, 45–47.
15. Kanner, A.M. Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. *Biol Psychiatry*, 2003, 54, 388–398.
16. Kanner, A.M. Epilepsy and mood disorders. *Epilepsia*, 2007, 48, 20–22.
17. Kanner, A.M., Palac, S. Neuropsychiatric complications of epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2002, 2, 365–72.
18. Kerr, M. On behalf of the Guidelines Working Group: Scheepers, M., Arvio, M., Beavis, J., Brandt, C., Brown, S., Huber, B., Iivainen, M., Louisse, A.C., Martin, P., Marson, A.G., Prasher, V., Singh, B.K., Veendrick, M., Wallace, R.A. Consensus guidelines into the management of epilepsy in adults with an intellectual disability. *J Intellect Disabil Res*, 2009, 53, 687–694.
19. Kwan, P., Brodie, M.J. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet*, 2001, 357, 216–22.
20. Leppik, I.E. Three new drugs for epilepsy: levetiracetam, oxcarbazepine, and zonisamide. *J Child Neurol*, 2002, 17(1), 53–57.
21. Levy, R.H., Mattson, R.H., Meldrum, B.S., et al. *Antiepileptic Drugs*, 5th edn, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, P.A. 2002.
22. Louis St., E.K. Monitoring antiepileptic drugs: a level-headed approach. *Curr. Neuropharmacol*, 2009, 7, 115–119.
23. Mula, M., Trimble, M.R., Lhatoo, S.D., Sander, J.W. Topiramate and psychiatric adverse events in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 2003, 44, 659–63.
24. Panelli, R.J., Kilpatrick, C., Moore, S.M., Matkovic, Z., D'Souza, W.J., O'Brien, T.J. The Liverpool Adverse Events Profile: relation to AED use and mood. *Epilepsia*, 2007, 48, 456–463.
25. Perucca, P., Gilliam, F.: Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurology*, 2012, 11, 792–802.
26. Rahmann, A., Stodieck, S., Husstedt, I.W., Evers, S. Pre-attentive cognitive processing in epilepsy: a pilot study on the impact of epilepsy type and anti-epileptic treatment. *European Neurology*, 2002, 48, 146–152.
27. Schmitz, B. Depression and mania in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 2005, 46, 45–49.
28. Schmitz, B. Effects of antiepileptic drugs on mood and behavior. *Epilepsia*, 2006, 47(2), 28–33.
29. Weintraub, D., Buchsbaum, R., Resor, S.R., Hirsch, L.J. Psychiatric and behavioral side effects of the newer antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2007, 10, 105–110.
30. White, J.R., Walczak, T.S., Marino, S.E., Beniak, T.E., Leppik, I.E., Birnbaum, A.K. Zonisamide discontinuation due to psychiatric and cognitive adverse events: a case-control study. *Neurology*, 2010, 75, 513–18.
31. Zaccara, G., Gangemi, P.F., Cincotta, M. Central nervous system adverse effects of new antiepileptic drugs: a meta-analysis of placebo-controlled studies. *Seizure*, 2008, 17, 405–421.

ПРИЧИНИ ЗА ПРОМЯНА НА АНТИЕПИЛЕПТИЧНАТА ТЕРАПИЯ

РЕЗЮМЕ

ПРИЧИНИ ЗА ПРОМЯНА НА
АНТИЕПИЛЕПТИЧНАТА ТЕРАПИЯ*Р. Кузманова, И. Стефанова**МБАЛНП „Св. Наум“,
Медицински Университет, Катедра по
неврология София*

ABSTRACT

CAUSES OF REVISION OF THE
ANTIEPILEPTIC TREATMENT*R. Kuzmanova, I. Stefanova**MHATNP „St. Naum“,
Medical University, Sofia*

Въведение: Основна цел на антиепилептичното лечение е постигане на продължителен контрол на епилептичните пристъпи без клинично значими нежелани лекарствени ефекти (3). Пълният контрол на пристъпите е определящ фактор за качеството на живот на пациентите с епилепсия. Предвид продължителността на антиепилептичното лечение, все повече внимание се обръща на влиянието на нежеланите лекарствени ефекти върху хода на заболяването (9).

Цел: Цел на нашето изследване е оценка на влиянието на някои клинични фактори върху хода на заболяването, и определяне на връзката между персистирането на пристъпите, нежеланите лекарствени ефекти и необходимостта от промяна на антиепилептичното лечение.

Контингент и методи: В изследването са включени последователно 131 пациенти с епилепсия (57 мъже и 74 жени, средна възраст 40.13 ± 13.37 години). Използвани са анализ на медицинската документация, анамнеза, снемане на соматичен и неврологичен статус, самооценъчна скала за определяне честотата на страничните ефекти от АЕЛ (Liverpool Adverse Events Profile) и статистически методи.

Резултати: Установява се силна корелация между причини за промяна на лечението и брой приемани АЕМ при сегашното лечение ($r=0.63$; $p<0.001$), както и с брой приемани АЕМ при предишно лечение и ($r_s=0.69$, $p<0.05$). Данните от статистическия анализ показват, че нежеланите лекарствени ефекти и честотата на

Introduction: The antiepileptic treatment is primarily linked to reaching a continuous control of the seizures without clinically significant adverse events (3). Complete seizure freedom is the single most important determinant of health-related quality of life in patients with epilepsy. Given the long duration of epilepsy treatment, however there is growing recognition of the wider impacts of adverse events of antiepileptic drugs on course of the disease (9).

Purpose: The aim of our study was to obtain an evaluation of the impact of some clinical and sociodemographic characteristics on course of the disease and to determine the causal connection between the uncontrolled seizure, adverse events, and the revision of antiepileptic treatment.

Methods: One hundred thirty one consecutive patients with epilepsy (57 male and 74 female, average age 40.13 ± 13.37 years) were enrolled in the study. The methods used were documentary analysis, an interview on clinical factors, medical examination, self-reporting questionnaire (Liverpool Adverse Events Profile), and statistical methods.

Results: There were found significant positive correlations between the causes of revision of the antiepileptic treatment and the number of antiepileptic drugs taken at the time of assessment ($r=0.63$; $p<0.001$), as well as the number of antiepileptic drugs taken in the past ($r_s=0.69$, $p<0.05$). Statistical analysis revealed that the drug-related adverse events and seizure frequency impact negatively on the course of the disease.

Conclusion: Both undesired drug-related adverse events and persistence of epileptic seizures, are predictors of revision of antiepileptic treatment.

пристъпите оказват негативно влияние върху хода на епилептичното заболяване.

Заключение: Нежеланите лекарствени ефекти и персистирането на епилептичните пристъпи са основни фактори за промяна на антиепилептичното лечение и влошаване хода на заболяването.

Ключови думи: Антиепилептични медикаменти, Антиепилептично лечение, Епилептични пристъпи, Нежелани лекарствени ефекти

Въведение: Епилепсията е клинично хетерогенна група, която се различава по отношение на етиологията, възраст на възникване, видове пристъпи, прогноза, отговор на лечение и се характеризира с възникване на спонтанни/ непровокирани пристъпи (7). В повечето случаи се налага продължително лечение с антиепилептични медикаменти (АЕМ) (16). При около 60% от случаите с новодиагностицирана епилепсия се постига контрол на епилептичните пристъпи (ЕП) с монотерапия и при 10-20% - с комбинирано лечение (14).

Основна цел на антиепилептичното лечение (АЕЛ) е постигане на продължителен контрол на ЕП без клинично значими нежелани лекарствени ефекти (НЛЕ) (3). Пълното повлияване на пристъпите е най-определящият фактор за качеството на живот на пациентите с епилепсия. Предвид продължителността на АЕЛ, все повече внимание се обръща на влиянието на НЛЕ върху хода на заболяването (14).

Цел: Цел на нашето изследване е оценка на влиянието на някои клинични фактори върху хода на заболяването, и определяне на връзката между персистирането на пристъпите, нежеланите лекарствени ефекти и необходимостта от промяна на антиепилептичното лечение.

Контингент и методи: В проучването участват 131 последователно включени пациенти от общо 449 скринирани на средна възраст $40,13 \pm 13,37$ години, от които 57 (43,5%) мъже и 74 (56,5%) жени. Пациентите са лекувани в МБАЛНП „Св. Наум“, София. Давността на заболяването е

свободна и промяна на антиепилептичното лечение, и негативно влияние върху хода на заболяването.

Key words: Adverse events, Antiepileptic drugs, Antiepileptic treatment, Epileptic seizures

повече от 1 година, без промяна на лечението през последните 3 месеци, без придружаващи соматични, неврологични и психиатрични заболявания, изискващи допълнително лечение.

Използвани са анализ на медицинската документация, анамнеза, снемане на соматичен и неврологичен статус. Изследвани се факторите: вид епилепсия (в съответствие с Международната класификация на епилепсиите от 1989 г.), брой приемани медикаменти при настоящото и минало лечение, месечна честота на ЕП, НЛЕ, съдействие на пациента към лечението. Наличието и честотата на НЛЕ сме оценявали с Ливърпулска скала за определяне профила на страничните ефекти (Liverpool Adverse Event Profile (LAEP) (4). Въпросникът представлява списък с оплаквания, оценявани поотделно по 4-точковата скала на Lickert. В настоящото изследване е използвана адаптирана и валидирана от нас българска версия с 19 точки (LAEP-BG), разделени в 2 подскали: „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“ и „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти“ (10).

Резултати: С най-голям относителен дял са пациентите с криптогенна епилепсия ($n=60$; 45,8%), следвани от тези със симптоматична ($n=45$; 34,4%) и идиопатична епилепсия ($n=26$; 19,8%). Без ЕП през последните 6 месеца са 48,9% от пациентите, 38,2% от изследваните болни са имали до 3 пристъпа месечно и 13,0% от пациентите са с 4 и повече пристъпа месечно. С най-голям относителен дял (48,1%) са пациентите, приемащи един АЕМ, следвани от тези с два АЕМ

(30,5%). Най-малко са пациентите, лекувани с три и повече АЕМ (21,4)%. Спрямо броя на приеманите АЕМ (като моно- и политерапия) при предишно АЕЛ с най-голям относителен дял (29,8%) от всички пациенти са тези, лекувани с 1 АЕМ в миналото, следвани от тези с 2 АЕМ (19,8%) и 4 и повече АЕМ (19,1%); най-малък е броят на пациентите, лекувани в миналото с 3 АЕМ (12,2%). От възможния диапазон (4-76) средната обща оценка на LAEP-BG при нашите пациенти е 47.75 (SD±7.82); за подskalите „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти,“ и „Несвързани с ЦНС нежелани ефекти,“ средните стойности са съответно 32.82 (SD±7.86) и 9.42 (SD±3.17). От анализа на съдействието на пациента при лечението (редовен прием на АЕМ, спазване на дозовия режим и режим на живот, липса на сънна депривация, алкохолна и лекарствена злоупотреба и др.) се установява, че в 81,7% от случаите пациентите са оказвали добро съдействие по време на терапевтичния процес.

За определяне на връзката между персистирането на ЕП, НЛЕ и необходимостта от промяна на АЕЛ, са анализирани причините за промяна на предишната терапия. Прави впечатление големият процент, в който нежеланите ефекти на медикаментите са имали роля при определяне на антиконвулсивната терапия. Общо за всички участници в изследването като най-честа причина за промяна на лечението в миналото е посочван лош контрол на ЕП и НЛЕ (56,5%), следвана само от наличие на НЛЕ (16,8%), в най-малка степен причината е единствено лош контрол на ЕП (7,6%) (табл. 1).

Таблица 1. Разпределение на пациентите според причините за промяна на лечението.

Причини	Брой	%	Sp
Без минало лечение	25	19,1	3,4
Лош контрол на ЕП	10	7,6	2,3
НЛЕ	22	16,8	3,3
Лош контрол на ЕП и НЛЕ	74	56,5	4,3
Общо	131	100,0	

Съответно в групата пациенти с предишно лечение (n=106) честотното разпределение е следното: при най-голяма част се отчита едновременно лошият контрол на ЕП и наличието на НЛЕ (70,5%), следвано само от НЛЕ (21,0%) и най-малка част от пациентите посочват като причина за промяна в терапията единствено наличието на ЕП (8,6%).

За да изясним значението на НЛЕ за терапевтичния подход сме анализирали тяхното влияние върху предишното АЕЛ при пациенти с различна от настоящата антиепилептична терапия в миналото. При повечето от пациентите (67,9%) наличието на НЛЕ при предишното лечение не е позволило достигане на необходимата, т.е. терапевтична дневна доза, докато при по-малка част (13%) не е оказало влияние (табл. 2).

Таблица 2. Значение на НЛЕ при предишно лечение за достигане на необходимата дневна доза.

Значение на НЛЕ за достигане на необходимата дневна доза на АЕМ при предишно лечение	Брой	%	Sp
Без минало лечение	25	19,1	3,4
Да	89	67,9	4,1
Не	17	13,0	2,9
Общо	131	100,0	

Относителният дял на пациентите с различен **брой АЕМ/лекарствени комбинации при предишно лечение** спрямо определени клинични фактори сме изследвали с тест χ^2 за проверка на процентни съотношения (табл. 3).

От пациентите с предишно лечение 80,2% съобщават, че са имали НЛЕ. С нарастването на броя на приеманите в миналото АЕМ/комбинации намалява относителният дял на пациентите без ЕП при настоящото лечение с тенденция към нарастване на НЛЕ (по-високи стойности на общата оценка на LAEP-BG и подskalата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти,“). Най-голям дял имат лекуваните в мина-

Таблица 3. Относителен дял на пациентите с различен брой АЕМ/лекарствени комбинации при предишно лечение спрямо месечната честота на ЕП и вида епилепсия.6

		Без минало Лечение	1 АЕМ n (%)	2 АЕМ N (%)	3 АЕМ n (%)	4 и > АЕМ n (%)
Месечна честота на пристъпите	Без пристъпи	15 (11.5%)	22 (16.8%)	11 (8.4%)	8 (6.1%)	8 (6.1%)
	До 3 пристъпа	10 (7.6%)	12 (9.2%)	13 (9.9%)	7 (5.3%)	8 (6.1%)
	4 и повече	0 (0%)	5 (3.8%)	2 (1.5%)	1 (0.7%)	9 (6.9%)
Вид епилепсия	Идиопатична Криптогенна Симптоматична	7 (5.3%)	7 (5.3%)	8 (6.1%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)
		8 (6.1%)	19 (14.5%)	11 (8.4%)	11 (8.4%)	11 (8.4%)
		10 (7.6%)	13 (9.9%)	7 (5.3%)	3 (2.3%)	12 (9.2%)

лото само с 1 АЕМ (16.8%), по-голям и от процента пациентите без минало лечение с добър контрол на ЕП (11.5%). Всички пациенти с 4 и повече ЕП месечно са имали предишно лечение, като най-голяма част от тях са лекувани с 4 и повече АЕМ/комбинации (6.9%).

Анализът на данните в зависимост от броя приемани АЕМ при настоящото АЕЛ показва умерена позитивна корелация между броя приемани АЕМ и честотата на пристъпите (Spearman Rank Correlation $rs=0.34$, $p < 0.05$), както и между броя приемани АЕМ и НЛЕ при предишно лечение ($rs=0.42$, $p < 0.05$), и слаба позитивна корелация между брой приемани АЕМ и съдействие ($rs=0.26$, $p < 0.05$). Резултатите показват, че от групата пациенти приемащи 1 АЕМ, 43% не са имали предишно АЕЛ, т.е. ЕП са се повлияли от първия АЕМ (пълнен контрол или значителна редукция на пристъпите). В зависимост от броя приемани АЕМ при предишното АЕЛ се установява умерена корелация между брой приемани АЕМ в миналото и НЛЕ при предишно лечение ($rs=0.47$, $p < 0.05$), силна корелация между брой приемани АЕМ при предишно лечение и причини за промяна на лечението ($rs=0.69$, $p < 0.05$), както и с брой приемани АЕМ при сегашното лечение ($r=0.63$; $p < 0.001$).

Дискусия: Резултатът от АЕЛ се определя от ефикасността на приеманите АЕМ и поносимостта към тях, т.е. наличието на НЛЕ. В нашата група пациенти преобладават участниците с предишно АЕЛ и тези, при които броя на неефек-

тивните АЕМ, респ. комбинациите от тях, прилагани в хода на заболяването са променяни повече от 1 път ($n=67$). Всички пациенти с голяма пристъпна честота в настоящето са имали предишно лечение, като най-голяма част от тях са лекувани с 4 и повече АЕМ/комбинации (6.9%). В групата пациенти с предишно лечение ($n=106$) поголемият брой приемани в миналото АЕМ/лекарствени комбинации е предиктор за по-голяма честота на ЕП, както и за повече НЛЕ в настоящето. По-лошата прогноза за хода на заболяването по отношение на пристъпната честота и изявата на НЛЕ при по-голям брой АЕМ в миналото е обсъждана и от други автори (1, 8, 11,17). Перуса (2005) отгава тези резултати на факта, че пациентите с терапевтично резистентни пристъпи са с повишен риск от свръхлечение, дефинирано като „излишно или прекомерно лекарствено натоварване, водещо до субоптимален баланс риск-полза„ (15). От анализа на резултатите при пациентите с предишно АЕЛ, установяваме голямата значимост на НЛЕ като причина за неуспешно АЕЛ и за промяна на терапията в миналото. При персистиране на пристъпите се прилагат по-високи дози АЕМ, по-честа е политерапията с по-изразени НЛЕ, субективното чувство на неблагоприятие в тези случаи е засилено. В голяма част от случаите влиянието на нежеланите медикаментозни ефекти в ежедневието на болния е изключително по-осезаемо, отколкото ЕП. Във връзка с това, при обсъждане на

резултати от голямо американско клинично проучване Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study е разгледана появата на токсичност при различни АЕМ и е установено, че тя е била причината за съществен брой неуспехи в лечението, напр. от 101 пациенти лекувани с CBZ лечението е било неуспешно за 45 болни: само поради прояви на токсичност - в 12 случая, при 30 - наличие на токсичност и ЕП, само ЕП - единствено в 3 от случаите (12). Лимитиращата роля на НЛЕ за достигане на адекватна доза, въпреки правилния подбор на АЕМ, води до лечение със субтерапевтични дози и до т.нар. псевдорезистентност на заболяването. Притесненията свързани с появата и персистирането на НЛЕ нерядко е повод за спиране на медикамента. За общата оценка на LAEP-BG 47.75 (SD±7.82) при нашите пациенти, основно допринася оценката на подskalата „Неврологични и психиатрични нежелани ефекти“, - 32.82 (SD±7.86), което показва голямото значение на невротоксичните ефекти при прием на АЕМ. Резултатите са близки до тези съобщени в други проучвания, с преобладаване на проблеми свързани с когнитивията, паметта, настроението и поведението (4, 5, 6, 8), както и на Auriel (2009), който установява оплаквания от страна на ЦНС в 92.2% от пациенти с добре контролирани ЕП (2). По-високите оценки за нежелани реакции при пациентите приемателни 3 и повече АЕМ, както и установените корелации, се дължат на по-тежкия ход на заболяването в тези случаи, по-големия брой прилагани неефективни АЕМ в хода на терапията, обичайно по-високите дози на антиконвулсантите, влошения комплайнс, междулекарствените взаимодействия. Тази теза е подкрепена от множество автори (1, 5, 6, 15, 16). Съдействието на пациента е важен фактор за успешното АЕЛ. Относителният дял на участниците в нашето изследването с недобър комплайнс е относително малък (18,3%), което корелира с високия брой пациенти без ЕП. Установеният процент е по-нисък

в сравнение с изследването Martins (2009 г.) - между 30% и 60% (13). При настоящото изследване е отчетена сигнификантна връзка между по-изразените НЛЕ и влошеното съдействие на пациента. Влиянието на НЛЕ върху неспазване на препоръките за лечение в крайна сметка води до по-слаба ефективност на провежданата терапия.

В заключение: НЛЕ и персистирането на ЕП са основни фактори за промяна на АЕЛ и влошаване хода на заболяването. За адекватна корекция на терапията е необходимо системно мониториране на НЛЕ и балансирането им със стремежа за достигане контрол на епилептичните пристъпи.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Р. Кузманова

МБАЛНП „Св. Наум“

Ул. „Любен Русев“ 1, София 1113,

Тел.: +359 2/9702 216

e-mail: rumyana_kuzmanova@abv.bg

Address for correspondence:

R. Kuzmanova, M. D.

University Multiprofile Hospital

for Active Treatment in Neurology

and Psychiatry „St. Naum“, Sofia, Bulgaria

tel: +359 2/9702 216

e-mail: rumyana_kuzmanova@abv.bg

REFERENCES:

1. Alexandre, V., Monteiro, E.A., Freitas-Lima, P., Pinto, K.D., Velasco, T.R., et al. Addressing overtreatment in patients with refractory epilepsy at a tertiary referral centre in Brazil. *Epileptic Disorders*, 2011, 13, 56–60.
2. Auriel, E., Landov, H., Blatt, I., Theitler, J., et al. Quality of life in seizure-free patients with epilepsy on monotherapy. *Epilepsy and Behavior*, 2009, 14, 130–133.
3. Baker G.A. Assessment of quality of life in people with epilepsy: some practical implications. *Epilepsia*, 2001, 42 (3), 66–69.
4. Baker G.A., Jacoby, A., Francis, P., Chadwick, D.W. The Liverpool adverse drug events profile. *Epilepsia*, 1995, 36 (3), 59.
5. Canevini, M., Giovambattista, D., Galimberti, C., et al.: Relationship between adverse effects of antiepileptic drugs, number of coprescribed drugs, and drug load in a large cohort of consecutive patients with drug-refractory epilepsy. *Epilepsia*, 2010, 51 (5), 797-804.

6. Carpay, J., Aldenkamp, A., van Donselaar, C. Complaints associated with the use of antiepileptic drugs: results from a community-based study. *Seizure*, 2005, 14, 198–206.
7. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use: Guideline on clinical investigations of medicinal products in the treatment of epileptic disorders. 22nd July 2010.
8. Gilliam, F., Carter, J., Vahle, V. Tolerability of antiseizure medications: implications for health outcomes. *Neurology*, 2004, 63 (4), 9–12.
9. Jacoby, A., Baker, G.A. Quality-Of-Life trajectories in epilepsy: a review of the literature. *Epilepsy Behav*, 2008, 12, 557–571.
10. Kuzmanova, R., Stefanova, I., Velcheva, I., Stambolieva, K. Translation, cross-cultural adaptation, and validation of the Bulgarian version of the Liverpool Adverse Event Profile. *Epilepsy and Behavior*, 2014, 39, 88–91.
11. Louis St. E.K. Minimizing AED adverse effects: improving quality of life in the interictal state in epilepsy care. *Curr. Neuropharmacol*, 2009, 7, 106–114.
12. Mattson, R., Cramer, J., Collins, J. The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study No. 264 Group. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. *N Engl J Med*, 1992, 327, 765–771.
13. Martins, H., Alonso, N., Vidal-Dourado, M., et al. Are adverse effects of antiepileptic drugs different in symptomatic partial and idiopathic generalized epilepsies? The Portuguese-Brazilian validation of the Liverpool Adverse Events Profile. *Epilepsy and Behavior*, 2011, 22, 511–517.
14. Nixon A, Kerr C, Breheny K, Wild D. Patient Reported Outcome (PRO) assessment in epilepsy: a review of epilepsy-specific PROs according to the Food and Drug Administration (FDA) regulatory requirements. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2013, 11, 38.
15. Perucca E, Kwan P: Overtreatment in epilepsy: how it occurs and how it can be avoided? *CNS Drugs*, 2005, 19, 897–908.
16. Perucca E, Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Lancet Neurol*, 2011, 10, 446–456.
17. Yeager, K.A., Dilorio, C., Shafer, O., McCarty, F., Letz, R., et al. The complexity of treatments for persons with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2005, 7, 679–86.

