БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО ГЛАВОБОЛИЕ И БОЛКА

CEPHALGIA

THE OFFICIAL JOURNAL OF THE BULGARIAN HEADACHE AND PAIN SOCIETY

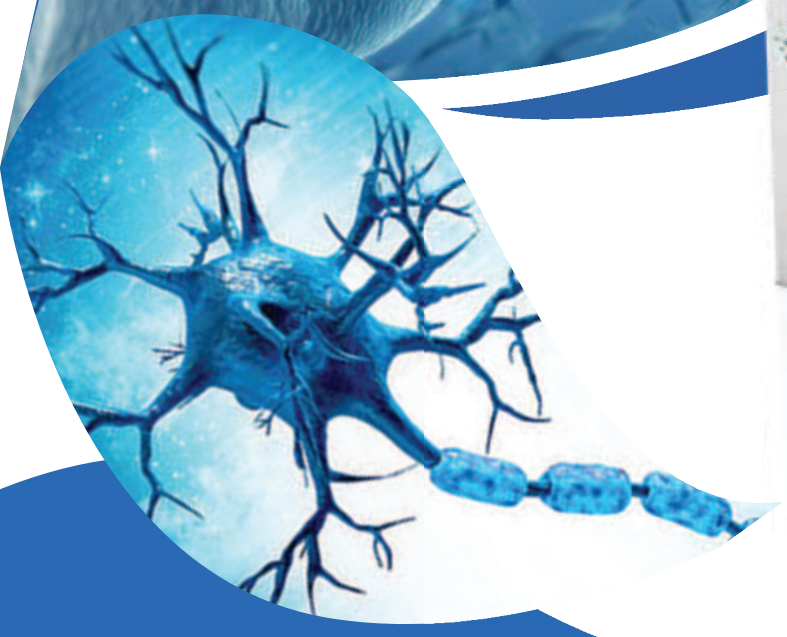
VOLUME 19 Number 1 November 2017



URIMIL®

ПОДПОМАГА РЕГЕНЕРАЦИЯТА
НА ПЕРИФЕРНИТЕ НЕРВИ







www.moeto-zdrave.com

ISSN 1311-3623

CEPHALGIA

Главен редактор:	Ив. Миланов, България	Editor-in-chief:	I. Milanov, Bulgaria
Редакционна колегия:	Д. Георгиев, България	Editorial board:	D. Georgiev, Bulgaria
	П. Стаменова, България		P. Stamenova, Bulgaria
	И. Райчев, България		I. Rajchev, Bulgaria
	Д. Богданова, България		D. Bogdanova, Bulgaria
	С. Иванова, България		S. Ivanova, Bulgaria
	М. Висоцка, Полша		M. Wisocka, Poland
	В. Осипова, Русия		V. Osipova, Russia
	П. Мартелети, Италия		P. Marteletti, Italy
	Д. Митсикостас, Гърция		D. Mitsikostas, Greece
	Ф. Антоначи, Италия		F. Antonaci, Italy
	Дж. Сандрини, Италия		G. Sandrini, Italy
	Дж. Напи, Италия		G. Nappi, Italy
Секретар:	В. Грозева, България	Secretary:	V. Grozeva, Bulgaria

CEPHALGIA

СЪДЪРЖАНИЕ

И. Стефанова, Р. Кузманова

Оценка на риска за пациенти с епилепсия и захарен диабет 8

С. Иванова

Антиепилиптични медикаменти при профилактика на мигрена 12

Г. Ангов, А. Шмаров, М. Петрова, Ю. Петрова, И. Петрова, К. Стамболиева, Ц. Тотев

Вестибуларни евокирани миогенни потенциали (oVEMP и cVEMP) – ефективен диагностичен инструмент в изследване на отолитовата функция с – обзор на литературата и представяне на собствени нормативни данни 18

Д. Богданова, В. Тодоров, Н. Горанова, А. Атанасов, М. Иванова

Клинично проучване на ефект и поносимост на Уримил при болни с болка в кръста 27

CONTENTS

I. Stefanova, R. Kuzmanova

Risk assessment among patients with epilepsy and diabetes mellitus 8

S. Ivanova

Antiepileptic drugs for migraine prophylaxis 12

G. Angov, A. Shmarov, M. Petrova, J. Petrova, I. Petrova, K. Stambolieva, Tz. Totev

Vestibular evoked myogenic potentials (oVEMP and cVEMP) - an effective diagnostic tool for the investigation of otolithic function - a review of literature and presentation of normative data 18

D. Bogdanova, N. Goranova, A. Atanasov, B. Todorov, M. Ivanova

Clinical study of the efficacy and safety of Urimil in patients with low back pain.....27

ИНСТРУКЦИИ ЗА АВТОРИТЕ

„Cephalgia“ е официален орган на Българското Дружество по Главоболие 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 описаните 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 - А4 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 Редколегията.

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 зад 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. Текстовете 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 подреждат 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 книжката, страница (от-до). 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). Местоиздаване, година на издаване, страница (от-до). Пример: Binnie, C., Jeavsons, 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. Местоиздаване, издателство, година на издаване, общ брой страници. Пример: Calligaro, K., DeLaurentis, 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., Jeavsons, 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 CEPHALGIA

Cephalgia 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 опубликуваният 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 Cephalgia, 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, избирани 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 Cephalgia 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 редакторкия 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.

Рекламиране

Рекламодателите и спонсорите нямат никакъв контрол върху редакторския материал. Изискванията на Cephalgia са всички реклами да идентифицират ясно рекламодателя 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 Cephalgia.

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 заместени 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 editors 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.

ОЦЕНКА НА РИСКА ЗА ПАЦИЕНТИ С ЕПИЛЕПСИЯ И ЗАХАРЕН ДИАБЕТ

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА НА РИСКА ЗА ПАЦИЕНТИ С ЕПИЛЕПСИЯ И ЗАХАРЕН ДИАБЕТ

Въведение: Коморбидността на епилепсия и захарен диабет може да е индикация за генетична предиспозиция на появата им. От друга страна метаболитните нарушения при съществуващ захарен диабет и неговото лечение е възможно да доведат до мозъчна дисфункция, която е в основата за поява на епилептични пристъпи или влошава вече съществуваща епилепсия.

Цел: Цел на настоящото изследване е оценка на риска за пациенти с епилепсия и захарен диабет спрямо някои неврологични коморбидности и спрямо характера на протичане на епилепсията.

Контингент и методи: Изследването е клинико-епидемиологично, ретроспективно за десет годишен период. От общо 1 624 пациенти с поставена диагноза епилепсия и налично едно или повече коморбидни заболявания, са включени всички 87 болни с епилепсия и захарен диабет. Използваните методи са документален анализ, клинични и лабораторни изследвания и статистически методи.

Резултати: Установява се статистически значима разлика ($p<0,0001$) между присъствието на транзиторни исхемични атаки (17,2%), мозъчен инсулт (17,2%) и мозъчен кръвоизлив (3,4%) при пациенти със захарен диабет и епилепсия. Сравнявайки зачестяването на епилептичните пристъпи при пациенти с недобре компенсиран (66,7%) спрямо пациенти с добре компенсиран (22,9%) захарен диабет, се наблюдава статистически значима разлика ($p<0.0001$).

Заключение: Нашето изследване потвърждава значението на добрата компенсация на кръвната захар при пациенти с диабет и епилепсия за по-добър контрол на епилептичните пристъпи. Диабетът може да повлияе честотата на пристъпите дори в случаите, когато не е диагностицирано цереброваскуларно заболяване.

ABSTRACT

RISK ASSESSMENT AMONG PATIENTS WITH EPILEPSY AND DIABETES MELLITUS

Introduction: The comorbidity of epilepsy and diabetes can be an indication of a genetic predisposition for their emergence. On the other hand, metabolitic impairments in already existing diabetes and its treatment can lead to brain disfunction, which is a basis for the emergence of epileptic seizures, or leads to deterioration of already existing epilepsy.

Aim: The aim of the current research is a risk assessment among patients with epilepsy and diabetes, considering some neurologic comorbidities as well as nature of epilepsy progress.

Contingent and methods: The research is clinical, epidemological, and retrospective for a period of ten years. Out of 1 624 patients with epilepsy diagnosis and one or more comorbid diseases, all 87 with epilepsy and diabetes have been included. The methods used include documentary analysis, clinical and laboratory examinations, and statistical methods.

Results: A statistically significant difference ($p<0,0001$) has been observed in the presence of transient cerebral attacks (17,2%), cerebral stroke (17,2%) and cerebral haemorrhage (3,4%) among patients with diabetes and epilepsy. There is statistically significal difference ($p<0,0001$) comparing the higher frequency of epileptic seizures among patients with not well compensated (66,7%) compared to patients with well-compensated diabetes (22,9%).

Conclusion: This research confirms the significance of well-compensated blood glucose values among patients with diabetes and epilepsy for an improved control of the epileptic seizures. Diabetes can affect the frequency of seizures even in the cases where no cerebrovascular disease has not been diagnosed.

И. Стефанова[1], Р. Кузманова[1,2]

[1] МБАЛНП „Св. Наум“, София
[2] Медицински Университет, София

I. Stefanova[1], R. Kuzmanova[1,2]

[1] MHATNP „Sv. Naum“, Sofia
[2] Medical University, Sofia

чението на добре компенсираните стойности на кръвната захар при пациенти със задарен диабет и епилепсия за достигане на добър контрол на епилептичните пристъпи. Захарният диабет може да повлияе честотата на пристъпите, дори при отсъствие на установена мозъчно-съдова болест.

Ключови думи: Захарен диабет, Мозъчно-съдова болест, Епилепсия

Key words: Diabetes, Cerebrovascular diseases, Epilepsy

Въведение: Захарния диабет (ЗД) е хронично заболяване на обмяната на веществата, характеризиращо се с хипергликемия вследствие относителната или пълна липса на инсулин. Това води до увреждане на кръвоносните съдове, включително тези на нервната система (1). Най-общо ЗД се подразделя на ЗД тип 1, при който има пълна липса на инсулин и ЗД тип 2, характеризиращ се с инсулинова резистентност на тъканите, при наличие на инсулин (3). При ЗД тип 1 клетъчната деструкция се дължи на автоимунна реакция, която се отключва от различни генетични фактори и фактори на околната среда. ЗД тип 2 също възниква вследствие на генетични фактори и условия на околната среда, чиято комбинация води до развитие на инсулинова резистентност. Неговото начало е бавно и нерядко поставянето на диагнозата съвпада с вече настъпили усложнения. Чести усложнения на ЗД са диабетната невро- и ангиопатия, довеждащи до мозъчно-съдова болест, която е възможна причина за появата или влошаването на вече съществуваща епилепсия.

Цел: Цел на настоящото изследване е оценка на риска за пациенти с епилепсия и захарен диабет спрямо някои неврологични коморбидности и спрямо характера на протичане на епилепсията.

Контингент и методи: Изследването е клинико-епидемиологично, ретроспективно за десет годишен период. От преминалите общо 1 624 пациенти с поставена диагноза епилепсия и налично едно или повече коморбидни заболявания, са изследвани всички 87 (5,4 %) болни с епилепсия и захарен диабет. Възрастовият интервал на пациентите е от 18 до 93 години, като средна възраст за жените е 45,9 (SD±16,2) години и за мъжете 45,4 (SD±16,9) години.

Използваните методи са документален анализ, клинични и лабораторни изследвания и статистически методи.

Резултати: Оценка на риска за пациенти с епилепсия и захарен диабет спрямо някои неврологични коморбидности: От всички 87 пациента с епилепсия и ЗД, при 15 (17,2%) от болните се установява преживяна транзиторна исхемична атака (ТИА), докато при 72 (82,8%) няма това заболяване. Мозъчен инфаркт (МИ) се наблюдава при 15 (17,2%) от пациентите със ЗД и епилепсия, докато при 72 (82,8%) няма МИ. Мозъчен кръвоизлив (МК) се отчита при 3 (3,4%) от болните, спрямо 84 (96,6%) без МК. От получени резултати се установява статистически значима разлика ($p<0,0001$) между присъствието на ТИА, МИ и МК при пациенти със ЗД и епилепсия (Фигура 1).

Фигура 1. Съотношение на наличието на МСБ при пациенти със ЗД и епилепсия



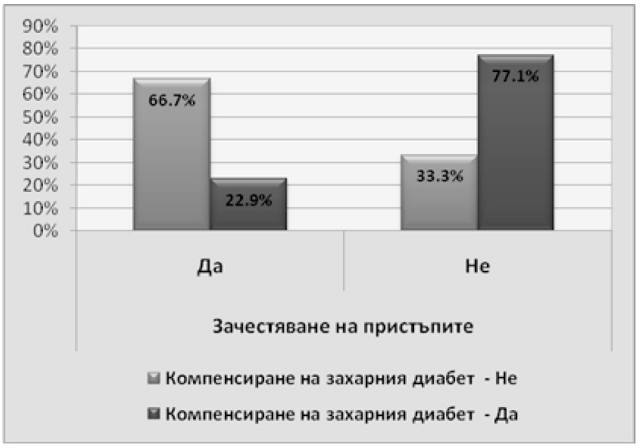
Оценка на риска при пациенти с епилепсия и ЗД спрямо характера на протичане на епилепсията (зачестяване на пристъпите): Наблюдава се, че от общо 87 пациента със ЗД зачестяване на епилептичните пристъпи има при 37 (77,1%) болни, докато при 50 (57,5%) не се наблюдава зачестяване на епилептичните пристъпи (Таблица 1). Изследвайки всички пациенти със ЗД, отчитаме че 48 (55,2%) са с добре компенсирани стойности на кръвната захар (кръвна захар<6,1mmol/l), спрямо 39 (44,8%) пациента няма добра компенсираност (кръвна захар>6,1mmol/l).

Таблица 1. Зачестяване на епилептичните пристъпи при пациентите със ЗД

Характер на протичане на епилепсията	Брой (n)	Процент (%)
Зачестяване на пристъпите	37	42,5
Без зачестяване на пристъпите	50	57,5
Общо	87	100

При сравняване характера на протичане на епилепсията спрямо компенсираността на ЗД се установява, че 37 (77,1%) пациента с добре компенсирани стойности на кръвната захар са без зачестяване на епилептичните пристъпи, докато 11 (22,9%) болни са със зачестяване на епилептичните пристъпи. От болните с недобре компенсиран ЗД, 13 (33,3%) пациента са без зачестяване на епилептичните пристъпи, за разлика от 26 (66,7%) болни, при които се наблюдава зачестяване на епилептичните пристъпи. Отчита се статистически сначима разлика ($p<0.0001$) между зачестяване на епилептичните пристъпи при пациентите с недобре компенсиран ЗД (66,7%) спрямо пациентите с добре компенсиран ЗД (22,9%) (Фигура 2). Недобре компенсирания ЗД води до зачестяване на епилептичните пристъпи в по-голям процент, спрямо добре компенсирания ЗД.

Фигура 2. Характерът на протичане на епилепсията спрямо компенсираността на ЗД



Дискусия: При изследваните болни със ЗД и епилепсия, отчитаме присъствието на ТИА (17,2%), МИ (17,2%) и МК (3,4%) в не по-голям процент от честотата на тези заболявания при хора без епилепсия. От всички изследвани пациенти 55,2% са с добре компенсирани стойности на кръвната захар, докато при 44,8% от пациентите кръвната захар е със завишени стойности. При сравняване зачестяването на епилептичните пристъпи спрямо компенсираността на ЗД се установява статистически значима разлика ($p<0.0001$) между пациентите с добре компенсиран ЗД (22,9%) и пациентите с лошо компенсиран ЗД (66,7%). Резултатите показват, че болните с некомпенсиран ЗД имат влошаване на епилептичното заболяване.

В редица изследвания е проучвана генетичната предиспозиция за появата на ЗД и епилепсия (5, 6, 10). Епилептични пристъпи се наблюдават при автоимунни заболявания, свързани с вторичните възпалителни процеси на мозъка в следствие на образуване на антитела към нервната тъкан. От друга страна метаболитните нарушения при ЗД и неговото лечение (епизоди на хипергликемия и хипогликемия) водят до увреда на ЦНС, като мозъчната дисфункция е възможно да причини епилептични пристъпи (8, 10). Ето защо

с напредване с възрастта рискът от възникване на коморбидни ЗД и епилепсия нараства (10). Verrotti съобщава за връзка между някои видове епилепсия и ЗД тип 1, основавайки се на автоимунен механизъм на възникване (9). Dafoulas и съавт. в ретроспективно проучване изследват млади пациенти (възраст <40 години) с новооткрит ЗД тип 1 са с три пъти по-висок риск за развитие на епилепсия (2). McCorry и сътр. също потвърждава, че идиопатичната епилепсия е по-често срещана сред болни със ЗД тип 1 (6). Също така епизодите на хипогликемия, които съпътстват болните от ЗД тип 1, могат да причинят епилептични пристъпи. Schober и съавт., в мащабно проучване установяват по-голяма честота на епилепсия и възможни рискови фактори за развитието на заболяването при деца и възрастни със ЗД (7). От посочените изследвания се установява повишен риск от епилептични пристъпи при деца и възрастни със ЗД, с по-голям процент коморбидност в сравнение с този в общата популация (6), като фокалните прояви са характерни предимно при хипогликемия (4).

При ендокринните заболявания се има предвид, че епилепсията е резултат от метаболитни или автоимунни процеси. Същото така мутации в гени може да се свържат с двете заболявания – ЗД и генерализирана епилепсия, но наличието на хипо- или хипергликемия ускорява появата на епилептични пристъпи. От друга страна голям част от антиепилептичните медикаменти увеличават телесното тегло и по този начин са рисков фактор за поява на ЗД тип 2.

Заключение: Нашето изследване потвърждава значението на добре компенсираните стойности на кръвната захар при пациенти със задарен диабет и епилепсия за достигане на добър контрол на епилептичните пристъпи. ЗД може да повлияе честотата на пристъпите, дори при отсъствие на установена МСБ. Предвид значително честата коморбидност на ЗД тип 2 с АХ и дислипидемия при пациенти в напреднала възрастта, е необходима оценк на риска от мозъчно-съдови усложнения.

Адрес за кореспонденция:
Д-р И. Стефанова, д.м.
МБАЛНП „Св. Наум“
ул. „Любен Русев“ 1, София 1113,
тел.: +359 2/9702 217
e-mail: irina.steffanova@gmail.com

Address for correspondence:
I.Stefanova, MD, PhD
MHATNP „St. Naum“,
Louben Rusev str.,1, Sofia, 1113
tel: +359 2/9702 217
e-mail: irina.steffanova@gmail.com

БИЛБЛИОГРАФИЯ:

1. Кръстев, З. Вътрешна медицина. София, 2004, 461-465.
2. Dafoulas, G., Toulis, K., Mccorry, D., Kumarendran, B., Thomas, G., et al. Type 1 diabetes mellitus and risk of incident epilepsy: a population-based, open-cohort study. Diabetologia, 2016, 10, 1-4.
3. Hollander, P.A., Kushner, P. Type 2 diabetes comorbidities and treatment challenges: rationale for DPP-4 inhibitors. Postgrad Med, 2010, 122, 71-80.
4. Lahat, E., Barr, J., Bistritzer, t. Focal epileptic episodes associated with hypoglycemia in children with diabetes. Clinical Neurology and Neurosurgery, 1995, 97, 314–316.
5. Mancardi, M.M., Striano, P., Giannattasio, A., et al. Type 1 diabetes and epilepsy: more than a casual association? Epilepsia, 2010, 51, 320–321.
6. McCorry, D., Nicolson, A., et al. An association between type 1 diabetes and idiopathic generalized epilepsy. Annals of Neurology, 2006, 59, 204–206.
7. Schober, E., Otto, K.P., Dost, A., et al. Association of epilepsy and type 1 diabetes mellitus in children and adolescents: is there an increased risk for diabetic ketoacidosis? Journal of Pediatrics, 2012, 160, 662–666.
8. Soltesz, G., Acsadi, G. Association between diabetes, severe hypoglycaemia, and electroencephalographic abnormalities. Archives of Disease in Childhood, 1989, 64, 992–996.
9. Verrotti, A., Scaparrotta, A., Olivieri, C., et al. Seizures and type 1 diabetes mellitus: current state of knowledge. Eur J Endocrinol, 2012, 167, 749-758.
10. Vincent, A., Crino, P.B. Systemic and neurologic autoimmune disorders associated with seizures or epilepsy. Epilepsia, 2011, 52, 12–17.

АНТИЕПИЛИПТИЧНИ МЕДИКАМЕНТИ ПРИ ПРОФИЛАКТИКА НА МИГРЕНА

РЕЗЮМЕ

АНТИЕПИЛИПТИЧНИ МЕДИКАМЕНТИ ПРИ ПРОФИЛАКТИКА НА МИГРЕНА

С. Иванова[1,2]

[1] *МБАЛНП „ Св. Наум “, София*
[2] *Медицински Университет, София*

Мигрената е хронично, инвалидизиращо, нелечимо заболяване със значим социално-икономически товар. Започва и може да продължи като епизодично, но също така и да прогресира, в частност да прерасне в хронична форма. Целите на мигренната профилактика са редукция на честотата, продължителността и тежестта на пристъпите. Допълнителни ползи са потенциране на отговора към симптоматично лечение, функционално подобрение на пациентите, намаление на инвалидизацияна и възпрепятстване на трансформацията от епизодична към хронична форма. Използването на антиепилептични медикаменти за профилактика на мигрена се основава на хипотезата за патофизиологични сходства между двете заболявания. Валпроатите и топирамат са единствените антиепилептични медикаменти намерили място в ръководствата за лечение. Дозата на медикаментите се титрира бавно до достигане на оптималната и лечението продължава дълго за осъществяване на болест модифициращ ефект. Валпроатите и топирамат са контраиндицирани при бременност. Налице са някои ограничиния при използването им в детска и юношеска възраст.

Необходими са бъдещи проучвания върху антиепилептичните медикаменти с цел по-доброто разбиране на тяхната фармакодинамична активност при мигрена.

Ключови думи: антиепилептици, мигрена, профилактика

ABSTRACT

ANTIEPILEPTIC DRUGS FOR MIGRAINE PROPHYLAXIS

S. Ivanova[1,2]

[1] *MHATNP „St. Naum“, Sofia*
[2] *Medical University, Sofia*

Migraine is a chronic, debilitating, incurable disease with high socio-economic burden. Migraine starts as and may remain confined to an episodic disorder, but in some patients episodic evolves into chronic. The goals of migraine prevention are to reduce frequency, duration, or severity of attacks. Additional benefits include enhancement of response to acute treatments, improvement of patient's ability to function, and reduction of disability and the fact that prevention may impede the transformation from episodic to chronic migraine. The use of antiepileptics in prevention of migraine rely the hypothesis that migraine and epilepsy share some pathogenic mechanisms. Within the guidelines, the only antiepileptic drugs with established efficacy in migraine prevention are valproates and topiramate. Drugs should be started at low dose, raised to optimal dosage, and continued for long period in order to exert disease-modifying effect. Valproates and topiramate are contraindicated during pregnancy and there are some limitations in child and adolescent age.

Further research on antiepileptic drugs is needed in order to achieve better understanding about their pharmacodynamic properties in migraine.

Key words: antiepileptics, migraine, prophylaxis

Мигрената е хронично, инвалидизиращо, нелечимо заболяване със значим социално-икономически товар. Започва и може да продължи като епизодично, но също така и да прогресира, в частност да прерасне в хронична форма. При неправилно лечение съществува риск от възникване на вторично главоболие вследствие злоупотреба с медикаменти. Поради факта, че все още не е достатъчно изяснена патофизиологията на мигрената, профилактичната медикация е неспецифична. Използваните медикаменти са създадени за лечение на други заболявания.

Мигрената води до различна степен на функционално нарушение, рестрикции в ежедневието, намалена продуктивност и отсъствие от работа. На популационно ниво са установени 27 милиарда долара загуби годишно в резултат на мигрена (32). Това предполага провеждане на профилактично лечение при показани пациенти. Установено е обаче, че малка част от тях се придържат стриктно към назначено лечение или изобщо не са прилагали такова. Много мигренно болни се въздържат от системен прием на медикаменти, поради страх от странични ефекти и непоносимост, както и привикване или развитие на зависимост. Друга причина е незадоволителната ефикасност на профилактиката и невъзможността да се постигне живот напълно свободен от мигренни пристъпи. Съвременни данни сочат, че мигрената е недостатъчно диагностицирана и лекувана. Lipton доказва, че само 13% от 38% от отговарящите на критериите за профилактика провеждат такава (24). Това дава приблизителна представа, че един от четирима подходящи за лечение не го получава (13, 24).

Патофизиологичните сходства между мигрена и епилепсия дават тласък на проучванията на антиепилептични медикаменти при профилактика на мигрена. Механизмът на действие на повечето антиепилептични медикаменти все още се проучва. По-вероятно се касае за мултимодална активност. Свързващо звено между начина, по който работят различните медикаменти би могло да бъде възможността за модулиране на ексцитаторната и инхибиторна невротрансмисия чрез ефекти върху йонните канали, рецепторите и метаболизма на невотрансмитерите (1).

Валпроатите и топирамат имат доказана ефективност при профилактика на мигрена. В последните публикувани ръководствата за мигрена валпроатите и топирамат са в групата на първи избор профилактично лечение.

За разлика от тях, други антиепилептични медикаменти са или недостатъчно изследвани, или не показват статистически значим ефект. Някои от тях се използват също за профилактика като off-label, но само при специално подбрани пациенти и при липса на алтернатива.

Въпреки че дозите при мигрена са по-ниски от тези при епилепсия е необходимо мониториране на евентуални нежелани лекарствени реакции при приложение на антиепилептични средства (2, 3), както и междулекарствени взаимодействия в хода на терапията. Лечението трябва да бъде дългосрочно, за да се постигне болест-модифициращ ефект.

Топирамат е предпочитана опция сред терапевтичните алтернативи от първа линия, в резултат на убедителните данните от двойно-слепи, рандомизирани, контролирани клинични проучвания с участие на над 3000 пациента. Топирамат е монозахарид за перорална употреба – таблети и капсули, форми за бързо и бавно освобождаване. Специфичният механизъм на действие на топирамат при мигрена не е напълно установен. Подобно на валпроатите блокира натриевите и калциевите канали (8), следователно повлиява невронната компонента на мигренния пристъп. Топирамат увеличава концентрацията на гамааминомаслената киселина (ГАМК) (36) и инхибира разпространяващата се корова депресия в животински модели (5). Медикаментът стаби-

лизара коровата свръхвъзбудимост и хабитуация към външни стимули, което е установена интериктална абнормност на коровото информационно обработване при мигрена (11). Топирамат инхибира глутаматни рецептори, волтаж-зависими калциеви йонни канали и карбоанхидраза. Тези потенциални механизми на действие трябва да се вземат под внимание с оглед възникване на нежелани лекарствени ефекти при приложението му (26). Съществуват десетки клинични проучвания, демонстриращи ефекта на топирамат при превенцията на мигрена. Публикуваният Cochrane мета-анализ през 2013 обобщава резултатите от клиничните проучвания, класифицирайки топирамат като клас А (най-високо ниво на доказателственост) при мигренна профилактика (23). Топирамат редуцира честотата на мигренните пристъпи и употребата на симптоматични медикаменти и подобрява качеството на живот. Освен при епизодична, топирамат намалява инвалидизацията и при пациенти с хронична мигрена с и без злоупотреба с медикаменти (12, 28, 29). Възможността на топирамат да предотвратява прогресията от епизодичната мигрена в хронична остава неясна.

Топирамат се характеризира с плазмен полуживот 21 часа, а формите с бавно освобождаване – 31. Около 70% от медикамента се екскретира през бъбреците и малка част се матаболизира в черния дроб. Обобщено, резултатите от клинични проучвания установяват, че доза 50 мг два пъти дневно е по-ефективна от 25 мг два пъти дневно, докато дозата от 200 мг за денонощие няма предимства (7, 14, 15). Макар и рядко, по-високата доза може да се окаже подходяща при някои пациенти, рефрактерни на лечение. До достигане на терапевтична доза е необходимо титриране с препоръчителен начален прием 25мг вечер. Прекратяването на лечението не бива да бъде рязко. Топирамат е добре поносим медикамент. Най-честите нежелани лекарствени ефекти са загуба на апетит и тегло, сънливост, нарушение на паметта, парестезии (дозо-зависими симптоми), нарушен вкус, метаболитна ацидоза. Поради инхибирането на реналната карбоанхидраза е възможно възникването на хиперхлоремична метаболитна ацидоза, слаба хипокалиемия, хиперурикемия, склонност към образуване на камъни, свързана с хипоцитратурия (34, 35). Топирамат трябва да се избягва при анамнеза за нефролитиаза. Друга реакция, която трябва да се мониторира е остра миопия и тясноъгълна глаукома, дължащи се на цилио-хороидален излив (4). Цилио-хороидалният излив при прием на сулфонамиди е идиосинкратична реакция, изразяваща се с автоимунен отговор в увеалната тъкан (25). Този феномен възниква предоминантно в първите две седмици от лечението. По време на приема на топирамат е уместно изследването на серумен бикарбонат, електролити, креатинин, амини. Внезапното му прекратяване може да се предприеме само при симптоми на остра ацидоза, летаргия, повръщане, симптоми на повишено вътреочно налягане, суицидност и хранителни разстройства. Топирамат е слаб инхибитор на цитохром Р450 2С19 и слаб индуктор на цитохром Р450 3А4. В резултат на това са налице редица взаимодействия с медикаменти, споделящи същите ензимни системи. Томирамат в доза над 200 мг дневно може да намали серумната концентрация на естрогени и прогестерон. Така може де се компрометира назначена контрацепция, макар това да са далеч по-високи дози от обичайно използваните за профилактика на мигрена. Топирамат усилва токсичността на метформина, поради което тяхната комбинация е добре да се избягва.

Валпроатите съществуват като таблети, капсули, сироп и разтвор за интравенозно приложение. Освен форми за бързо освобождаване са налични и такива с отложено и удължено освобождаване. Те притежават множество меха-

низми на действие – антагонизират волтаж-зависимите натриеви канали (19) и следователно потискат репетитивната невронна възбуда. Валпроатите редуцират ексцитаторната трансмисия чрез увеличение на мозъчната концентарация на ГАМК (17). Въздействието на медикамента чрез ГАМК редуцира кортикални събития и невронна активност в нуклеус каудатус и тригеминалния нерв. Това се постига с активация на декарбоксилазата на глутаминовата киселина и инхибиране на разграждащите ензими на ГАМК (9). Валпроатите също са първа линия медикаменти за профилактика при епизодична мигрена при възрастни. Първото проучване, демонстриращо ефекта на валпроатите е проведено през 1988 от Sorensen (30). Оттогава няколко плацебо-контролирани и отворени проучвания потвърждават позитивните резултати при мигрена. Ефективната доза е 500-1500 мг/ дневно (18). Полуживотът на валпроатите варира между 8-9 часа и 17-20, средно 12. Над 95% се елиминират през черния дроб чрез глюкоронидация, оксидация и малък процент чрез CYP 450. По-малко от 3% се екскретират през бъбреците. Съобразно с полуживота, приемът е двукратен със стартираща доза 250 мг. При използване на формите с удължено освобождаване началната доза е 500мг, с постепенно титриране. При липса на спешност прекратяването на терапията става плавно. Нежеланите лекарствени ефекти включват гадене, повръщане, главозамаяност, диспепсия, диария, астения, тремор, косопад, повишаване на тегло, покачване на чернодробни ензими, тромбоцитопения, панкреатит. Гаденето и алопецията намаляват с продължаване на лечението. Обратно, треморът и покачването на тегло се влошават. Необходимо е проследяване за остра интоксикация. По време на лечение с валпроати е наблюдавано количествено нарушение на съзнанието до кома (27). Други белези на интоксикация са потиснато дишане, хипотензия, тахикардия, метаболитна ацидоза, миоза, миоклонус. Хепатотоксичността и панкриатитът са състояния задължителни за мониториране. Валпроатите са чернодробен ензимен инхибитор и могат да намалят елиминирането на редица медикаменти, като варфарин, други антиепилептични (барбитурати, примидон, карбамазепин, диазепам, етосуксимид, ламотрижин), амитриптилин и зидовудин. Ензимни индуктори, като медикаментите рифампицин, ритонавир, карбамазепин, ламотрижин, фенобарбитал и фенитоин ускоряват елиминацията на валпроатите. По време на лечение с валпроати е разумно периодично изследване на чернодробни ензими, кръвна картина, коагулационен статус и серумни амини. Поради прилагането на относително ниски дневни дози при профилактика на мигрена не се налага изследване на серумната им концентрация.

Медикаментът ламотрижин е доказано неефективен за профилактиране на мигренни пристъпи (31), но е ефективен при аура (22). Точният механизам на действие е неясен. Инхибира волтаж-зависими натриеви канали, водещи до потискане на невронното освобождаване на глутамат. Последното е от критична важност за пропагиране на разпространяващата се корова депресия (21). Ламотрижин е един от изборите за лечение при статус на мигренна аура.

Мигрената засяга по-често жени, обичайно започвайки в ранна възраст, но не е изключен дебют при деца. Ето защо в реалната клинична практика клиницистът е изправен пред редица предизвикателства при специфични пациентски популации - деца, бременни, кърмещи. Както валпроатите, така и топирамат са контраиндицирани при бременни. Най-разумно е провеждането на специализирана консултация преди планирана бременност с оглед избягване на предотвратими рискове. При употреба на валпроати по време на бременност рискът от малформации нараства до 11%. Ето защо Европейската Лекарствена

Агенция предупреждава валпроати да не се назначават на жени, непровеждащи надеждна контрацепция.

Използването на топирамат за профилактика на мигрена в детска и юношеска възраст е изследвано в плацебо-контролирани и отворени клинични проучвания (27, 28). Резултатите показват, че топирамат е добре поносим и може да бъде ефективен при мигрена. Въпреки това прилагането на топирамат в детска възраст е off-label, като препоръчителната доза е 1-3 мг/кг/тегло дневно (26).

Употребата на валпроати при деца е 15-20 мг/кг/тегло и е off-label. Повечето проучвания, демонстриращи ефективност в детска и юношеска възраст са отворени (33). Необходими са бъдещи контролирани проучвания за потвърждаване на тези данни. През 2008г. е проведено двойно-сляпо контролирано проучване, което не установява сигнификантна терапевтична разлика между валпроати и плацебо при юноши (34).

Въпреки постиженията в разкритието на патофизиологията на мигрената и опитите за производство на молекули със специфично действие е съмнително създаването на лекарство, повлияващо мигренната активност при всички пациенти. Диференцирането на пациентски подгрупи би помогнало в подбора на ефективни субстанции.

Целесъобразният профилактичен подход изисква прилагане на медикаменти, осигуряващи сигнификантен контрол върху мигрената и възпрепятстващи еволюцията към хронифициране. При липса на ефект от профилактиката с антиепилептични медикаменти те могат да се комбинират с други лекарствени класове или с нефармакологични средства.

Необходими са бъдещи проучвания върху антиепилептичните медикаменти с цел по-доброто разбиране на тяхната фармакодинамична активност при мигрена.

Адрес за кореспонденция:
Доц. д-р С. Иванова, д.м.
МБАЛНП „Св. Наум“
ул. „Любен Русев“ 1, София 1113,
тел.: +359 2/9702 149
e-mail: ivanovasonia@gmail.com

Address for correspondence:
S . Ivanova, MD, PhD, DSc
MHATNP „St. Naum“,
Louben Rusev str.,1, Sofia, 1113
tel: +359 2/9702 149
e-mail: ivanovasonia@gmail.com

БИБЛИОГРАФИЯ:

1. Кузманова Р. Основни механизми на действие на антиепилептичните медикаменти. Cephalgia, 2014, 16, 1, 47-55.
2. Кузманова Р. Нежелани лекарствени ефекти при прием на антиепилептични медикаменти и качество на живот при пациенти с епилепсия. Двигателни нарушения, 2014, 11, 2,5-12.
3. Кузманова Р. Мониториране на когнитивните функции при лечение с антиепилептични медикаменти. Българска неврология, 2016, 17, 2, 136-140.
4. Abtahi, MA., Abtahi, SH., Fazel, F., et al. Topiramate and the vision: a systemic review. Clin Ophtalmol, 2012, 6, 117-131.
5. Akerman, S., Goasby, PJ. Topiramate inhibits cortical spreading depression in rat and cat: Impact in migraine aura. Neuroreport, 2005, 16, 1383-1387.
6. Apostol, G., Cady, RK., Laforet, GA., et al. Divalproex extended release in adolescent migraine prophylaxis: result of a randomized, double –blind, placebo-controlled study. Headache, 2008, 48, 7, 1012-1213.
7. Brandes, JL., Saper, JR., Diamond, M., et al. Topiramate for migraine prevention: A randomised controlled trail. JAMA, 2004, 291, 965-973.
8. Costa, C., Martella, G., Picconi, B., et al. Multiple mechanisms underlying the neuroptotective effects of antiepileptic drugs against in vitro ischemia. Stroke, 2006, 37, 1319-1326.
9. Cutrer, FM., Limnroth, V., Moskowitz, MA. Possible mechanisms of valproate in migraine prophylaxis. Cephalalgia, 1977, 17, 93-99.
10. Deaton, TL., Mauro, LS. Topiramate for prophylaxis in pediatric patients. Ann Pharmacother, 2014, 48, 638-643.
11. Di Clemente, L., Puledda, F., Biasiotta, A. et al. Topiramete modulates habituation in migraine: evidence from nociceptive responses elicited by laser evoked potentials. J headache Pain, 2013, 14-25.
12. Diener, HC., Bussone, G., Van Oene, JC, et al. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-

blind, placebo-controlled study. Cephalalgia, 2007, 27-814.
13. Diener, H., Solbach, K., Holle D., Gaul, C. Integrated care for chronic migraine patients: epidemiology, burden, diagnosis and treatment options. Clin Med, 2015, 344-50.
14. Diener, HC., Tfelt-Hansen, P., Dahalof, C., et al. Topiramate in migraine prophylaxis: Results from a placebo-controlled trail with propranolol as an active control. J Neurol, 2004, 251, 943-950.
15. Dodick, DW., Freitag, F., Banks, J., et al. Topiramate versus amitriptilyne in migraine prevention: A 26-week, multicentre, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group non inferiority trail in adult migraineurs. Clin Ther, 2009, 31,542-559.
16. Fallah, R., Akhavan, Karbasi S., Shajari, A., Fromandi, M. The efficacy and safety of topiramate for prophylaxis of migraine in children. Iran J Child Neurol, 2013, 7, 7-11.
17. Galletti, F., Cupini, LM., Corbelli, I., Calabresi P., Sarchielli, P. Pathophysiology basis of migraine prophylaxis. Prog Neurobiol ,2009, 89, 176-192.
18. Hershey, LA., Bednarczyk, EM. Treatment of headache in elderly. Curr Treat Options Neurol, 2013, 15, 1, 56-62.
19. Johannssen, CU. Mechanisms of actions of valproate: A commentary. Neurochem Int, 2000, 37, 103-110.
20. Kabbouche, MA., Gilman, DK. Management of migraine in adolescents. Neuropsychiatr Dis Treat, 2008, 4, 3, 535-548.
21. Lampl, C., Buzath, A., Klinger, D., Neumann, K. Lamotrigine in the prophylactic treatment of migraine aura-a pilot study. Cephalalgia, 1999, 19, 1, 58-63.
22. Lampl, C., Katsarava, Z., Diener, HC., Limmroth, V. Lamotrigine reduces migraine aura and migraine attacks in patients with migraine with aura. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005, 76, 12, 1730-1732.
23. Lind, M., Mulleners, WM., Chronicle, EP., McCrory, DC. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 24, 6.
24. Lipton, RB., Silberstein, SD. Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. Headache, 2015, 55, 103-122.
25. Senthil, S., Garudadri, C., Rao, HB., Maheshwari, R. Bilateral simultaneous acute angle closure caused by sulphonamide derivatives: A case series. Indian j Ophtalmol, 2010, 58, 248-252.
26. Silbestrain, SD., Ben-Menachem, E., Shank, RP., Wiegand, F. Topiramate monotherapy in epilepsy and migraine prevention. Clin Ther, 2005, 27, 154-165.
27. Silbestrein, SD., Collins, SD. Safety of divalproex sodium in migraine prophylaxis: An open-label, long-term study: Long-term safety of Depakine in Headache Prophylaxis Study Group. Headache, 1999, 39, 633-643.
28. Silvestrin, M, Bartolini, M, Coccia, M, et al. Topiramate in the treatment of chronic migraine. Cephalalgia, 2003, 23-820.
29. Silberstein, SD, Lipton, RB, Dodick, DW, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Headache, 2007, 47-170.
30. Sorensen, KV. Valproate: a new drug in migraine prophylaxis. Acta Neurol Scand, 1988, 78, 346-348.
31. Steiner, TJ., Findley, LJ., Yuen, AW., Lamotrigine versus placebo in the prophylaxis of migraine with and without aura. Cephalalgia, 1997, 17, 2, 102-112.
32. Stovner, LJ., Andree, C. Impact of headache in Europe: a review for the Eurolight project. J Headache and Pain, 2008; 9, 139-146.
33. Toldo, I., Carlo, D., Bolzonella, B., et al. The pharmacological treatment of migraine in children and adolescents: an overview. Expert Rev Neurother, 2012, 12, 9, 1133-1142.
34. Vega, D., Maalouf, NM., Sakhaee, K. Increased propenisty for calcium phosphate kidney stones with topiramate use. Expert Opin Drug Saf, 2007, 6, 547-557.
35. Wile, D., Diuretics: A review. Ann Clin Biochem, 2012, 49, 419-431.
36. White, HS., Brown, SD., Woodhead, JH., Skeen, GA., Wolf, HH. Topitamete modulates GABA-evoked currents in murine cortical neurons by a non-benzodiazepine mechanism. Epilepsia, 2000, 41, S17-20.

ВЕСТИБУЛАРНИ ЕВОКИРАНИ МИОГЕННИ ПОТЕНЦИАЛИ (oVEMP И cVEMP) – ЕФЕКТИВЕН ДИАГНОСТИЧЕН ИНСТРУМЕНТ В ИЗСЛЕДВАНЕ НА ОТОЛИТОВАТА ФУНКЦИЯ С – ОБЗОР НА ЛИТЕРАТУРАТА И ПРЕДСТАВЯНЕ НА СОБСТВЕНИ НОРМАТИВНИ ДАННИ

РЕЗЮМЕ

ВЕСТИБУЛАРНИ ЕВОКИРАНИ МИОГЕННИ ПОТЕНЦИАЛИ (oVEMP И cVEMP) – ЕФЕКТИВЕН ДИАГНОСТИЧЕН ИНСТРУМЕНТ В ИЗСЛЕДВАНЕ НА ОТОЛИТОВАТА ФУНКЦИЯ С – ОБЗОР НА ЛИТЕРАТУРАТА И ПРЕДСТАВЯНЕ НА СОБСТВЕНИ НОРМАТИВНИ ДАННИ

Вестибуларните евокирани миогенни потенциали (VEMP) все повече навлизат в клиничната практика като ефективен диагностичен тест на отолитовата ситема на вестибуларния апарат. Целта на настоящият обзор е да се направи кратък исторически преглед на теста, методика на регистрация и представяне на собствени нормативни данни за основни параметри на VEMP, с цел подпомагане усвояването на методиката и нейното по-широко клинично приложение.

Ключови думи: Отолитова система, oVEMP, cVEMP

Г. Ангов[1], А. Шмаров[1], М. Петрова[1], Ю. Петрова[1], И. Петрова[1], К. Стамболиева[2], Ц. Тотев[2]

[1] Клиника по неврология, УМБАЛ „Александровска“
[2] Институт по невробиология, БАН

ABSTRACT

VESTIBULAR EVOKED MYOGENIC POTENTIALS (oVEMP AND cVEMP) - AN EFFECTIVE DIAGNOSTIC TOOL FOR THE INVESTIGATION OF OTOLITHIC FUNCTION - A REVIEW OF LITERATURE AND PRESENTATION OF NORMATIVE DATA

Vestibular evoked myogenic potentials (VEMP) is getting in clinical practice as an effective diagnostic test of otolithic part of the vestibular apparatus. The purpose of this review is to make a brief historical overview of the test, methods of registration and presentation of our own normative data for the basic parameters of VEMP, in order to support implementation of the methodology and its wider clinical application.

Key words: Otolith system, oVEMP, cVEMP

G. Angov, A. Shmarov, M. Petrova, J. Petrova, I. Petrova, K. Stambolieva, Tz. Totev

ВЪВЕДЕНИЕ

Изследването на вестибуларната система е трудно поради нейната комплексна анатомична структура и наличието на множество връзки, както вътре във вестибуларната система, така и с други части на нервната система. Отолитовата система на вестибуларния апарат е отговорна за възприятие на праволинейни ускорения и земната гравитация. Изследването и се затруднява от факта, че не може напълно да се елимини-

рат въздействието на гравитацията като естествен стимул на системата и въздействието на полуокръжната система. В последните години като клиничен тест за изследване на отолитовата функция се наложиха вестибуларните евокирани миогенни потенциали. От англоезичната литература е възприето да се именуват с акронима VEMP (Vestibular Evoked Myogenic Potentials).

По своята същност VEMP са провокирани електромиографкси потенциали възникнали под действие на различни по вид стимули въздействащи върху вестибуларната система, като силен звук (клик или чист тон), вибрация или електрически ток (10). Изследват се два вида потенциали цервикални (cVEMP) за изследване функцията на sacculus'a и окуларни (oVEMP) за изследване на функцията на utriculus'a.

История на VEMP

През 1929 год. Pietro Tullio провежда експерименти, с които доказва, че високоинтензивни звукови стимули въздействат на вестибуларната система и генерират вестибуларни отговори (18). Активирането на вестибуларни рецептори от силен звук е потвърдено и от Von Bekesy през 1935 год. (19). При тези експерименти са използвани звукови стимули с интензитет 128-134 dB, които предизвикват извиване на главата към стимулираното ухо. Вестибуларно провокирани промени в ЕМГ активността на дорзалните шийни мускули, залавящи се за inion'a (inion response) са описани от Bickfort и съавт. през 1964 год. (1). Миогенните промени са били регистрирани само при тонична контракция на изследваните мускули, получени са при наличие на невросензорно намаление на слуха и са отслабвали при пациенти с вестибулопатия. През 1992 г. Colebatch и Halmagyi регистрират високоамплитуден миогенен потенциал, записан от m. sternocleidomastoideus (SCM) в отговор на силен звук (клик стимул). Потенциала се характеризира с наличието на позитивна вълна (P1), последвана от негативна (N1) и е ипсилатерален на стимулираното ухо (3). В подкрепа на вестибуларния произход на потенциала е фактът, че се получава при болни с тежко невросензорно намаление на слуха и отсъства при вестибуларно деаферентирани болни. Впоследствие този потенциал е наречен цервикален вестибуларен евокиран миогенен потенциал – cVEMP.

Освен от m. sternocleidomastoideus, стимулсвързани ЕМГ промени са отведени и от екстраокуларни мускули. Rosengren и съавт. през 2005 год. прилагайки звукова стимулация, регистрират с повърхностни електроди, разположени под очите късолатентен (около 10-11 ms) евокиран миогенен потенциал който наричат окуларен вестибуларен миогенен потенциал – oVEMP (16).

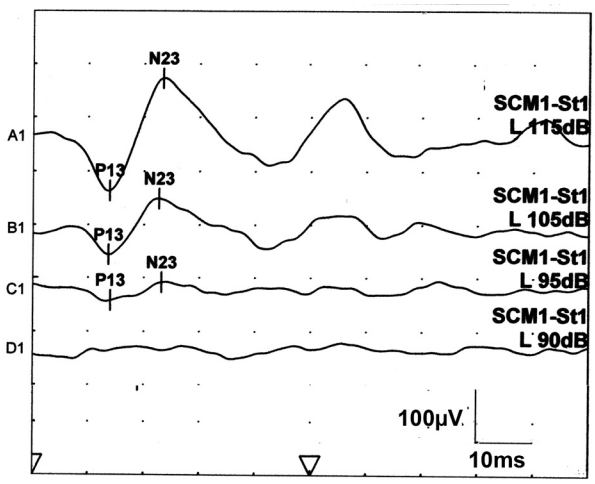
Докато cVEMP е стимул-предизвикана атенюация на тоничната ЕМГ активност, oVEMP по-скоро предизвиква инициация на ЕМГ активността. Счита се, че периферният генератор на cVEMP е сакулуса, а на oVEMP е утрикулуса (10).

Цервикален вестибуларен евокиран миогенен потенциал (cVEMP)

В клиничната практика най-често cVEMP се предизвиква, посредством високоитензивен звуков стимул (интензивност >95 dB над слуховия праг).

cVEMP е двуфазен потенциал, започващ с позитивна вълна около 13 ms след стимула (означавана като P1 или P13), последвана от негативна вълна около 23 ms (означавана като N1 или N23). На фиг.1 са представени cVEMP на клинично здрав регистрирани в лабораторията по евокирани потенциали в УМБАЛ „Александровска", Медицински университет – София.

Фиг. 1. cVEMP отговори, при клинично здрав, с показани P13 и N23 върхове с техните продължителности (latencies). Стимулите са приложени в ляво ухо, като нивата на стимулиране са посочени до всяка форма на вълната



Позитивната начална вълна на стимула означава, че cVEMP е инхибиторен потенциал – преминаване от ниво на повишена към ниво на понижена активност на ЕМГ. Рефлексната дъга на cVEMP започва от сакулуса, като аферентното рамо преминава в pars inferior на вестибуларния нерв. Влакната на нерва терминират в долното и медиалното вестибуларно ядро. Ефферентното рамо на рефлекса десцендира от вестибуларните ядра, през вестибулоспиналните трактове и завършва върху моторното ядро на n. accessorius и от тук върху m. sternocleidomastoideus.

Характеристика на стимулите

Сакулусът може да бъде стимулиран с помощта на звук, вибрация или механичен стимул. Най-често използваните стимули в клиничната практика са акустични стимули – клик или избухващ тон (tone burst). При прилагането на високо интензивен звук във външния слухов проход, слуховата вълна създава налягане, което се предава през средното ухо до овалното прозорче и оттам до вестибуларния апарат. Това налягане води до раздвижване на ендолимфата и разместване на отолитовата мембрана, което активира вестибулоспиналния рефлекс.

Установено е, че при клик стимули оптимален cVEMP се получава при продължителност на подаваните стимули от 0.1 ms, интензитет 100-145 dB над слуховия праг и честота 5/s, докато за „tone burst“ стимул – най-високоамплитудни потенциали се регистрират при стимули с продължителност 7 ms (фронт на нарастване и намаление по 1 ms и плато - 5 ms) и честота 500Hz (21). Използването на стимули с честота от 500 до 1000 Hz води до появата на високоамплитудни потенциали (15). Интензитета на използвания стимул влияе на амплитудата на cVEMP. Ochi и съавт. съобщават за статистически значимо нарастване на амплитудата на потенциала с нарастване на интензитета на стимула (използвани са стимули с интензитет 85, 95 и 105 dB) (12). Стимули с интензитет по-нисък от 75 dB не предизвикват появата на потенциал при хора с нормална вестибуларна функция, което налага използването на стимули с интензит над 85 dB.

Параметрите за стимулация при регистрацията на cVEMP в лабораторията по евокирани потенциали в УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет – София са представени в табл. 1.

Таблица.1. Параметри на стимула при регистрация на cVEMP.

Стимул	Tone burst
Интензитет на стимула	90 - 125 dB SPL
Честота на стимула	500 Hz
Продължителност на стимула	4 ms
Честота на подаване на стимула	5 за секунда
Брой канали	2
Усилване	200 μV
Изрязване на артефактите	Не
Филтри	5 Hz до 2000 Hz
Епоха на записа	100 ms
Брой стимули	100
Монтаж на активни електроди	M. sterocleidomastoideus
Монтаж на референтен електрод	Sternum
Монтаж на заземяващ електрод	Челото
Съпротивление	< 5 Ома

Поставяне на електродите

На фиг. 2 е представен начина за монтаж на електродите за регистрация на cVEMP.

Фиг.2 Монтаж на електродите за регистрация на cVEMP.



Регистрацията на cVEMP изисква поставянето на активния електрод да бъде по средата между залавните места на m. sternocleidomastoideus – стернума и proc. mastoideus, отвеждащия електрод се закрепва върху стернума, а заземяващия - на челото.

Тъй като cVEMP представлява синхронизирана атенюация на ЕМГ активността, пациентите трябва да напрегнат m. sternocleidomastoideus за да се получи потенциал с максимална амплитуда. Два са основните методи за постигане на максимална контракция на мускула – сеснал с извита на една страна глава което активира контралатералния мускул (Фиг.3А) и легнал с повдигната глава, извита в страни, така че да се получи максимална контракция на мускула от страната на стимулираното ухо (Фиг. 3Б), която позиция според Isaacson и съавт. (6) е най-успешна за регистриране на cVEMP.

Фиг. 3 Позиции на тялото и главата при регистриране на cVEMP: (А) седнал с извита на една страна глава и (Б) легнал с повдигната глава, извита в страни

(А)



(Б)



Напоследък в много лаборатории се налага методът полулегнал с повдигната и извита контралатерално глава. Счита се, че при този метод се постига оптимална и сравнително симетрична контракция на двата мускула.

Анализ на параметрите на cVEMP

Анализът на cVEMP включва следните параметри за оценка на отолитовата дисфункция: латентност на вълните, интераурална разлика в латентностите, праг на поява на потенциала, амплитудата на потенциала и амплитудна асиметрия (13).

Амплитудата на потенциала е в правопропорционална зависимост от степента на напрегнатост на мускула и съответно на нивото на ЕМГ активността (7), като целта на изследването е да се постигне ниво на ЕМГ активността над 50 μV. При някои хора не може да се постигне симетрична активност на двата мускула (ляво и дясно) и тогава много често се получава голяма амплитудна асиметрия. В тези случаи се използва математична корекция, известна като амплитудна нормализация. За тази цел се регистрира и измерва ректифицираната ЕМГ активност преди стимула. Получената амплитуда на потенциала (P1-N1) се дели на амплитудата на ректифицираната ЕМГ амплитуда и се сравнява със съотношението контралатерално (8).

Поради голямата интериндивидуална вариабилност на абсолютните стойности на амплитудата на потенциала, в клиничната практика се е наложил параметъра амплитудна асиметрия, измерена в проценти. Изчислението на асиметрията се осъществява по следната формула:

$(A_r - A_l)/ (A_r + A_l) \times 100 [\%]$,

където A_r е амплитудата в дясно, а A_l - амплитуда в ляво.

Амплитудната асиметрия се изчислява и след амплитудната нормализация, като в този случай във формулата се поставя съотношенията на амплитудата на потенциала към амплитудата на ректифицираната ЕМГ активност преди стимула. В някои случаи след приложението на нормализацията патологичната асиметрия влиза в нормални граници. В зависимост от амплитудата за увредена страна се приема страната с по-нискоамплитуден отговор (с изключение на случаите със superior canal dehiscence syndrome).

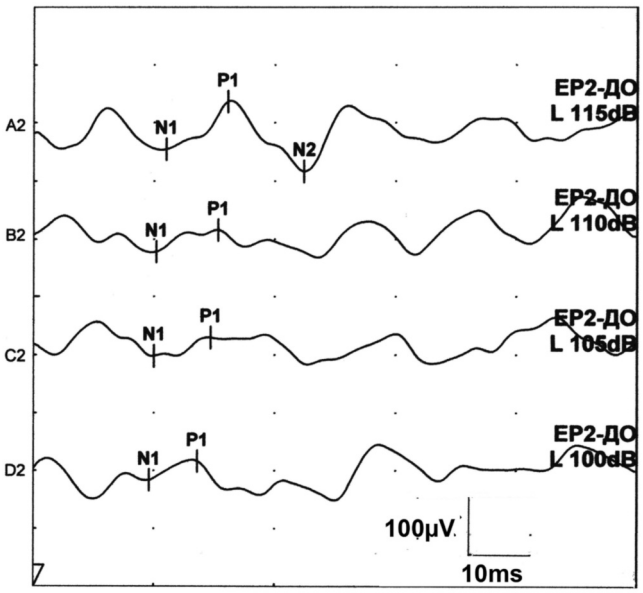
Основен показател за наличие на увреда в cVEMP е латентността на вълните. Най-честата патология е удължаване на латентността на P1 вълната характерна за вестибуларни Шваноми и особено при демиелинизиращи процеси (9). При болести на лабиринта – напр. Мениерова болест или вестибуларен невронит обикновено не се наблюдава промяна латентните времена на вълните.

Друг важен параметър на cVEMP е прагът на поява на потенциала – най-ниския интензитет на звуковия стимул, при който се появява отчетлив миогенен потенциал. При нормални индивиди не се получава потенциал при стимули по-слаби от 75 да 80 dB. Появата на потециал при но нисък интензитет на стимула е високо сензитивно за наличието на дехисценция на полуокръжните канали или перилимфна фистула. Освен това при наличие на такава патология се наблюдава и абнормно висока амплитуда на потенциалите.(17)

Окуларен вестибуларен миогенен потенциал - oVEMP

Окуларният вестибуларен миогенен потенциал представлява двуфазен потенциал, започващ с негативна вълна около 11 ms след стимула, наречена N1 или N11. Втората вълна е позитивна – около 15 ms след стимула – P1 или P15 (Фиг. 4).

Фиг. 4. oVEMP отговор, при клинично здрав, с показани N1 и P1 върхове с техните продължителности (latencies). Стимулите са приложени в ляво ухо, като нивата на стимулиране са посочени до всяка форма на вълната



Наличието на начална негативна вълна определя потенциала като ексцитаторен (преминаване от състояние на липса на ЕМГ активност към състояние на стимул-синхронизирана миографска активност). Потенциала се отвежда контралатерално, въпреки че в някои случаи може да се отведе и ипсилатерално. Доминиращия периферен генератор на oVEMP е утрикуларната макула. Периферните рецептори се активират от разместването на отолитовата мембрана, причинено от акустична или механична енергия. Импулсът се предава към вестибуларните ядра в ствола през утрикуларната част на n. vestibularis superior. Еферентната дъга започва от вестибуларните ядра, проектира предимно контралатерално през медиалния лонгитудинален фасцикулус до моторното ядро на n. oculomotorius и оттам до долния кос мускул (4).

Характеристика на стимулите

Всеки стимул, който предизвиква транслация на отолитите – високо интензивен звук, вибрация или механичен стимул може да предизвика oVEMP. Най-често използваните стимули в клиничната практика са акустични стимули – клик или „tone burst“. Пътят на стимула и механизмът на предизвикване на потенциала са аналогични на cVEMP. Честоти на „tone burst“ звукови стимули, водещи до появата на високо амплитудни потенциали са 500, 750 и 1000 Hz (15), като по литературни данни „tone burst“ акустични стимули са по-ефективни от клик стимули (2). При отологично и неврологично здрави лица, oVEMP се получават при интензитет на стимула 85-95 dB. Потенциали с най-висока амплитуда се регистрират при приложение на стимули с интензитет 110-120 dB. Оптималната продължителност на стимула е 6 ms (с фронт на нарастване и фронт на намаление от 2 ms и плато – 2 ms) и честота 500 Hz. Удобно положение за регистриране на oVEMP е седнало положение. В табл. 2 са представени параметрите за стимулация при регистрацията на oVEMP в лабораторията по евокирани потенциали в УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет – София.

Таблица.2. Параметри на стимула при регистрация на oVEMP.

Стимул	Tone burst
Интензитет на стимула	125 dB SPL
Честота на стимула	500 Hz
Продължителност на стимула	6 msec
Честота на подаване на стимула	5 за секунда
Брой канали	2
Усилване	100 μV
Изрязване на артефактите	Да
Филтри	1 Hz до 1000 Hz
Епоха на записа	100 msec
Брой стимули	100
Монтаж на активни електроди	Инфраорбитално
Монтаж на референтни електроди	Под активните елекроди
Монтаж на заземяващ електрод	Челото
Съпротивление	< 5 Ома

Поставяне на електродите

Поставянето на електродите при регистриране на oVEMP е показано на Фиг.5.

Фиг.5 Поставяне на електродите за регистрация на oVEMP



Активните електроди се закрепват максимално близо до долния клепач, след стандартна обработка на кожата. Референтните електроди се закрепват непосредствено под активните. Заземяващия електрод се поставя на челото.

Въпреки, че могат да бъдат регистрирани при поглед напред и при отворени очи, най-добра регистрация се получава при поглед отведен нагоре на 20 и повече градуса (5). Счита се, че отвеждането на окото нагоре, води до приближаване на контралатералния долен кос мускул максимално да инфраорбиталния електрод.

Възможни трудности и грешки при регистрация на вестибуларни евокирани миогенни потенциали.

Въпреки ползите от това изследване, процедурата все още има ограничения по отношение на предизвикване на VEMP.

Трудностите и грешките могат да са както от обективен така и от субективен характер. Наличието на проводно намаление на слуха води до намаление на звуковата вълна, достигаща вътрешното ухо и оттам до компрометиране на изследването. Поради този факт е необходимо провеждането на отоскопия и тонална аудиограма преди всеки тест. Наличието на невромускулни заболявания (напр. Myasthenia gravis) може да доведе до абнормен запис, въпреки нормалното функциониране на структурите на лабиринта и вестибуларните нерви. До същия резултат могат да доведат и заболявания на ЦНС, напр. множествена склероза. Най-честите технически трудности са грешното закрепване на електродите, високото съпротивление, неправилното задаване на параметрите на апарата. Най-често срещания проблем при регистрацията на cVEMP недостатъчната и/или несиметричната контракция на двата мускула, което води до компрометиране на рефлекса, нисък мускулен тонус и ограничен обхват на движения на врата, характерни за пациенти в напреднала възраст.

Резултати от изследване на VEMP на здрави лица в лабораторията по евокирани потенциали в УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет – София

В настоящата работа са представени резултати от изследване на VEMP на 40 здрави доброволци 20 жени и 20 мъже на възраст 20 – 50 години (средна възраст 37.6 ± 7.2 години), които станаха база за изработването на нормативни данни за лабораторията по евокирани потенциали в УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет – София.

Изследването е проведено еднократно. Продължителността на изследването е около 90 минути, като през времето на изследването са редувани регистрация на VEMP и период на почивка с цел да се избегне мускулната умора. Използван е 500 Hz „tone burst“ акустичен стимул

подаван селективно в едното ухо с интензитет 80-115 dB. Прагът на поява на VEMP е определен при начален стимул с интензитет 115 dB и намаляваща стъпка от 5 dB до изчезване на VEMP. cVEMP и oVEMP бяха регистрирани при 100% от изследваните здрави лица

Корелации между възрастта и величината на прага на поява на cVEMP (r=0.19) и oVEMP (r=0.17), както и между възрастта и латентностите p1 (r=0.17) и n1 (r=0.18) за cVEMP и p1 (r=0.21) и n1 (r=0.19) за oVEMP не бяха установени.

В табл.3 са представени осреднени резултати за cVEMP.

Прагът на поява на cVEMP беше в границите между 90-110dB в ляво и в дясно средно 95±4dB. Най-високоамплитуден потенциал беше регистриран при акустичен стимул с интензитет 115dB.

Статистически значими разлики в стойността на параметрите на cVEMP регистрирани в ляво и дясно ухо не бяха установени (t -критерий на Стюдънт за зависими извадки, p<0.05)

В табл.4 са представени осреднени резултати за oVEMP.

Прагът на поява на oVEMP беше в границите между 75-95dB в ляво и в дясно средно 85±6dB. Най-високоамплитуден потенциал беше регистриран при акустичен стимул с интензитет 115dB.

Статистически значими разлики в стойността на параметрите на oVEMP регистрирани в ляво и дясно ухо не бяха установени (t -критерий на Стюдънт за зависими извадки, p<0.05).

Прага на поява на cVEMP и oVEMP при нашите изследвания съответно 95±4dB и 85±6dB е в диапазона (80 –100 dB) определен по литературни данни като характерен за клинично здрави лица при същите условия на изследване - Park и съавт., 2010; Wang и съавт., 2009 (14, 20), което доказва надеждността на създадения от нас норматив.

Таблица 3. Параметри на cVEMP регистрирани при звуков стимул 115dB, представени със средни стойности, стандартни отклонения (SD) и доверителни интервали

	Стимул в ляво			Стимул в дясно		
Параметър	Средна стойност	SD	95% дов. интервал	Средна стойност	SD	95% дов. интервал
Lat P1 [ms]	13.65	0.86	13.07 - 14.22	14.21	1.34	13.31 - 15.11
Lat N1 [ms]	23.29	2.46	21.64 -24.95	23.91	2.58	22.18 - 25.64
Lat P1-N1 [ms]	9.65	1.87	8.39 -10.90	9.70	1.87	8.45 -10.95
Амплитуда [μV]	146.09	97.70	80.46 - 211.73	153.64	77.59	101.51 - 205.76
Асиметрия [%]	**15.72**	**23.62**	**-1.18 - 32.62**			

Таблица 4. Параметри на oVEMP регистрирани при звуков стимул 115dB, представени със средни стойности, стандартни отклонения (SD) и доверителни интервали

	Стимул в ляво			Стимул в дясно		
Параметър	Средна стойност	SD	95% дов. интервал	Средна стойност	SD	95% дов. интервал
Lat N1 [ms]	11.36	1.14	10.60 - 12.13	11.53	1.19	10.73 - 12.33
Lat P1 [ms]	16.25	1.19	15.45 - 17.06	16.29	1.41	15.34 - 17.24
Lat P1-N1 [ms]	4.89	0.92	4.27 - 5.51	4.76	0.81	4.22 - 5.31
Амплитуда [μV]	5.00	5.53	1.28 - 8.72	5.55	4.66	2.42 - 8.67
Асиметрия [%]	**11.89**	**36.83**	**-12.85 -36.63**			

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вестибуларните евокирани миогенни потенциали (cVEMP и oVEMP) са сравнително нов, но все по-налагащ се метод в отоневрологията за едностранно изследване на отолитовата функция (22). Многобройни изследавния доведоха до определяне на оптималните параметри за провеждане на тестовете, така че получените резултати да са коректни и лекарят да разчита на тях при поставяне на диагнозата и назначаване на терапията. Необходимо е също внимателно да се следи за възможни грешкиш при провеждане на изследванията, за да може да се разчита на резултатите от тях. Нормативните данните, получени в това изследване ще бъдат полезни като критерии за оценка на евокирани вестибуларни миогенни потенциали при специфични вестибуларни патологии.

КНИГОПИС

1. Bickfort, R.D., Jacobson, I.L., Cody, D. T. Averaged potentials to sound and other stimuli in humans. Ann NY Acad Scy 1964, 112, 204-223
2. Chihara, Y., Iwasaki, S., Ushio, M., & Murofushi, T. (2007). Vestibular-evoked extraocular potentials by air-conducted sound: Another clinical test for vestibular function. Clinical Neurophysiology, 118(12), 2745-2751.
3. Colebatch, J. G., Halmagyi, G. M. Vestibular evoked potentials in human neck muscles lefore and after unilateral vestibular deafferentation. Neurology 1992, 42 (8)q 1635-1636
4. Curthoys, I. S., Iwasaki, S., Chihara, Y., Ushio, M., McGarvie, L. A., Burgess, A. M. The ocular vestibulat evoked potentials to air-conduced sound: probable superior vestibular nerve origin. Clinical Neurophysiology, 2010, 122, 611-616.
5. Govender, S., Rosengren, S.M., Colebatch, J. G. The effect of gaze direction on the ocular vestibular evoked myogenic potential produced by air-conducted sound. Clinical Neurophysiology 2009, 120, 1386-1391
6. Isaacson, B., Murphy, S., & Cohen, H. (2006). Does the method of sternocleidomastoid muscle activation affect the vestibular evoked myogenic potential response? Journal of Vestibular Research, 16, 187-191.
7. Lim, C. L., Clouston, P., Sheean, G., Yianniks, C. the influence of voluntary EMG activity and click intensity on the vestibular click-evoked myogenic potentials. Mulce and Nerve, 1995, 18, 10, 1210-1213
8. McCaslin, D. L., Jacobson, G. P., Hatton, P., Fower, A. P., DeLong, A. P. The effect of amplitude normalization and EMG targets on cVEMP interaural amplitude asymmetry. Ear and Hearing, 2013, 34, 4, 482-490
9. Murofushi, T., Curthoys, I.T. Physiological and anatomical study of click-sensitive primary vestibular afferents in the guinea pig. Acta Oto-Laryngologica 1997, 117, 1, 66-72
10. Murofushi, Kaga K. VEMP: its basics and clinical applications. Tokyo. Sprinder; 2009.
11. Murofushi, T., Shimusi, K., Takegoshi, H., Cheng. P. W. Diagnostic value of prolonged latencies in vestibular evoked myogenic potentials. Archves of otolaryngology-Head and Neck Surgery 2001, 127, 9, 1069-1072
12. Ochi, K., Ohashi, T., Nishino, N. Variance of vestibular-evoked myogenic potentials. Laryngoscope, 2001, 111, 522-527
13. Papathanasiou, E. S., Murofushi, T., Akin, F. W., Colebatch, J. G. International guidelines for the clinical application of cervical vestibular myogenic potentials. An expert consensus report. Clinical Neurophysiology, 2014, 125, 4, 658-666.
14. Park, H., Lee, I., Shin, J., Lee, Y., & Park, M. (2010). Frequency-tuning characteristics of cervical and ocular estibular evoked myogenic potentials induced by air-conducted tone bursts. Clinical Neurophysiology, 121, 85-89.
15. Piker E. G., Jacobson, G. P., Burkard, R. F., McCaslin, D. L., Hood, L. J. Effects of age on the tuning of cVEMP and oVEMP. Ear and Hearing 2013, 35, 6, 65-73
16. Rosengren SM, McAngus Todd NP, Colebatch JG. Vestibular-evoked extraocular potentials produced by stimulation with boneconducted sound. Clin Neurophysiolp2005, 116(8),1938–1948.
17. Streubel, S.O., Cremer, P. D., Carey, J. P., Weg, N., Minor, L. B. Vestibular evoked myogenic potentials in diagnosis of superior canal dehiscence syndrome. Acta Oto-Laryngologyca Suppl. 2001, 545, 41-49.
18. Tullio, P. Some experiments and considerations on experimental otology and phonetics. Bologna, Italy: Licinio Capelli (2009)
19. Von Bekesy, G. Uber akustishe Reizung des vestibulareapparetes. Arch Ges Physiol, 1935, 236,59-76
20. Wang, S., Jaw, F., & Young, Y. (2009). Ocular vestibular-evoked myogenic potentials elicited from monaural versus binaural acoustic stimulations. Clinical Neurophysiology, 120(2), 420-423.
21. Welgampola, M. S., Colebatch, J. G. Vestibulocollic reflexes: Normal values andeffect of age.Clinical Neurophysiology 2001, 112, 11, 1971-1979
22. Welgampola MS, Akdal G, Halmagyi GM. Neuro-otology- some recent clinical advances. J Neurol. 2017 Jan;264(1):188-203.

КЛИНИЧНО ПРОУЧВАНЕ НА ЕФЕКТ И ПОНОСИМОСТ НА УРИМИЛ ПРИ БОЛНИ С БОЛКА В КРЪСТА

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧНО ПРОУЧВАНЕ НА ЕФЕКТ И ПОНОСИМОСТ НА УРИМИЛ ПРИ БОЛНИ С БОЛКА В КРЪСТА

Д. Богданова, В. Тодоров, Н. Горанова, А. Атанасов, М. Иванова

МУ- София, МБАЛНП "Св. Наум" Клиника по невродегенеративни и периферно-нервни заболявания

Въведение: Болката в кръста е един от най-честите поводи за посещение при невролог и водеща причина за нарушена дневна активност в млада възраст. При част от пациентите, особено при наличие и на радикулопатия, въпреки разнообразието от медикаменти, повлияването на болката е недостатъчно. Необходимо е търсене на допълнителни възможности за лечение. Съществуват експериментални и клинични данни, според които нуклеозидът уридин инхибира провеждането на болката в гръбначния мозък, и повлиява аксонната регенерация в периферната нервна система, чрез пролиферация на Шванови клетки, миграция и ремиелинизация. При хора, уридин води до статистически значимо намаление на интензитета на невропатната болка при различни периферни невропатии, включително радикулопатии, компресионни, диабетна и алкохолна невропатии.

Цел: Целта на настоящото клинично наблюдение е да се оцени ефект и поносимост на уридин, при болни с подостра/хронична болка в кръста.

Контингент и методи: Включени са общо 35 пациенти с болка в кръста, вследствие на дискова херния, дегенеративни или възпалителни промени на гръбначния стълб. Проведено е лечение с хранителна добавка, съдържаща уридин – Уримил, с продължителност 3 месеца.

Резултати: При проведеното клинично наблюдение с уридин, се отчете намаление на интензитета на

ABSTRACT

CLINICAL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF URIMIL IN PATIENTS WITH LOW BACK PAIN

D. Bogdanova, N. Goranova, A. Atanasov, B. Todorov, M. Ivanova

Medical University – Sofia, MBALNP "St. Naum "

Introduction: Low back pain back is one of the most frequent and disabling conditions to visit a neurologist and is the leading cause of impaired daily activity at young people. However, in some patients, particularly in the presence of radiculopathy, despite the variety of medications, the effect is insufficient and we need additional options to manage the pain, as well as other possible symptoms - motor (muscle weakness) and autonomic. There is experimental and clinical evidence that uridine via P2Y receptors mediates the purinergic neurotransmission and inhibits spinal pain transmission and promotes successful PNS axonal regeneration via Schwann cells proliferation, migration, and remyelination. In humans, uridine results in a statistically significant reduction in the intensity of neuropathic pain in various peripheral neuropathies, including radiculopathies, entrapment diabetic and alcoholic neuropathies.

Aim: The aim of this clinical observation is to evaluate the effect and tolerability of uridine in patients with underlying / chronic back pain.

Patients and methods: A total of 35 patients with subacute/chronic low back pain were included. A three months treatment with urine-containing nutritional supplement Urimil was performed.

Results: All patients who completed the study reported a reduction of spontaneous back pain at rest and activity. Most of the patients (22 patients or 76%) reported more than 50% pain reduction. Urimil has a favorable safety and efficacy profile in patients with subacute/chronic low back pain. No side

спонтанната болка и болката при движение. Повечето от болните (22 болни или 76%) съобщиха за повече от 50% намаление на болката. Лечението е свързано с добър ефект и добра поносимост.

Обсъждане: Лечението с уридин се препоръчва като допълнително лечение при периферни невропатии, свързани с болка. Основно предимство е лесна употреба и висока поносимост - липсват странични ефекти. Необходими са допълнителни, рандомизирани проучвания, за потвърждение на получените данни.

Ключови думи: болка в кръста, лечение, уридин

effects were reported.

Conclusion: Uridine-containing nutritional supplement is recommended for adjuvant therapy in patients with low back pain.

Key words: low back pain, treatment, uridine

ВЪВЕДЕНИЕ:

Болката в кръста е един от най-честите поводи за посещение при невролог и водеща причина за нарушена дневна активност в млада възраст. Тя може да се дължи на заболяване на костни структури, апофизеални стави, лигаменти, мускулите или междупрешленните дискове и да засегне гръбначно-мозъчните коренчета (радикулопатии) и периферните нерви (невропатии)(2).

Не са известни медикаменти, активиращи аксонната регенерация и ремиелинизацията. Липсват достатъчно ефективни медикаменти за повлияване при автономни нарушения. Болката е основния симптом, който можем да повлияем, както при наличие, така и при отсъствие на радикулопатия. В зависимост от патофизиологичните механизми, болката в гърба е смесена - с ноцицептивни и невропатни компоненти. Острата болка продължава до 1 месец или 4-6 седмици (1, 2). При 10-15% от болните, особено при неправилно лечение, тя може да хронифицира, и продължава повече от 3 месеца. (1, 22).

Съгласно Националния консенсус за лечение на болки, при ноцицептивна болка (1), както е обикновено при острата болка, първи медикаменти на избор са нестероидните противовъзпалителни следства (НСПВС). Невропатната болка, която най-често е и хронична, се повлиява от няколко основни групи медикаменти: антидепресанти, антиконвулсанти и други (2).

При част от пациентите, особено при наличие и на радикулопатия, въпреки разнообразието от медикаменти, повлияването на болката е недостатъчно. Необходимо е търсене на допълнителни възможности за повлияване на болката, а също и на другите възможни симптоми – двигателни (мускулна слабост) и автономни.

Съществуват експериментални и клинични данни, според които нуклеозидът уридин (като моно, ди или трифосфат – УМФ, УДФ, УТФ) инхибира провеждането на болката в гръбначния мозък, и повлиява аксонната регенерация в периферната нервна система (ПНС) (3, 7, 17,20). При хора, уридин води до статистически значимо намаление на интензитета на невропатната болка при различни периферни невропатии, включително компресионни, диабетна (12,13) и алкохолна (14).

Целта на настоящото клинично наблюдение е да се оцени ефект и поносимост на уридин, при болни с подостра/хронична болка в кръста.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

Клиничното наблюдение е извършено в Клиника по невродегенеративни и периферно-нервни заболявания в МБАЛНП „Св. Наум“. Включени са общо 35 пациенти, 22 жени и 13 мъже, на средна

възраст - 44,7 ± 20,5 години (18.2 – 65.2). Подбрани са пациенти с болка в кръста, вследствие на дискова херния, дегенеративни или възпалителни промени на гръбначния стълб. Болката е с продължителност над 4 седмици и интензитет над 4 по визуална аналогова скала (ВАС). Проведено е лечение с Уримил - хранителна добавка, съдържаща уридин като монофосфат УМФ 50 mg, в комбинация с витамин В1 4 mg, витамин В3 10 mg, витамин В6 6 mg, витамин В12 10 mcg и фолиева киселина 400 mcg. Продължителността на проучването беше 3 месеца (90 дни). Използван е комбиниран подход: В началото на лечението всеки е приемал НСПВС 10 дни +/- кортикостероиди 5 дни (в зависимост от наличие или отсъствие на радикулопатия). В наблюдението не са включвани пациенти, лекувани с антидепресанти или с габапентиноиди.

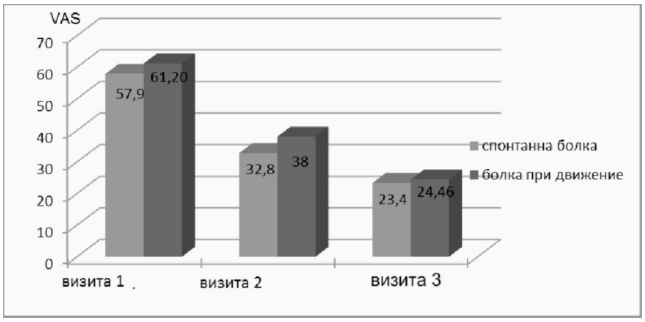
Преди започване и на всеки 4 седмици е провеждана оценка на: спонтанната болка и болка при движение по цифрова визуална аналогова скала (ВАС). На всяка следваща визита сме използвали психометрична скала за оценка (ликертова скала) - за оценка на ефект и на поносимост с 5 степени (отлична, добра, задоволителна, незадоволителна и лоша) – правена е самооценка и оценка от лекаря.

РЕЗУЛТАТИ

Двадесет и девет (29) болни са завършили проучването - 6 болни са се отказали по причини, несвързани с лечението. При 6 болни се е наложило повторно лечение с НСПВС +/- кортикостероиди – поради недостатъчен контрол на болката.

При всички болни, завършили проучването, беше отчетено изчезване или значително намаление на спонтанната болка в кръста при покой и движение (Фигура 1). Повечето от болните (22 болни или 76%) съобщиха за повече от 50% намаление на болката (Фигура 1).

Фигура 1. Интензитет на болката, отчетена по визуална аналогова скала, при комбинирано лечение с Уримил.



Отчетоха се добър ефект и добра поносимост при всички болни (Табл. 1 и 2). Отлична оценка беше дадена от 2 болни за поносимост и от 2 болни за ефект. Не бяха отчетени нежелани странични ефекти.

Таблица 1. Оценка на поносимост към медикамента

	отлична	добра	задоволителна	незадоволителна	лоша
Самооценка на болния	2	16	2	0	0
Оценка от лекаря	0	18	2	0	0

Таблица 2. Оценка на ефекта от лечението

	отлична	добра	задоволителна	незадоволителна	лоша
Самооценка на болния	2	18	0	0	0
Оценка от лекаря	0	20	0	0	0

ОБСЪЖДАНЕ

Уридин е един от стандартните нуклеозиди (образуващи нуклеиновите киселини), които участват като ко-трансмитери и невромодулатори в почти всички типове неврони в ЦНС и в ПНС (3, 4). Фармакодинамичните механизми на уридин са комплексни и включват синтез на протеини от нервните клетки, синтез на миелин,

стимулация на синтеза на базичен протеин на миелина, директна стимулация на P2Y рецепторите (11).

P2Y рецепторите са няколко субтипа: P2Y1 и P2Y2 типично се откриват в малките ноцицептивни неврони и в астроцитите на гръбначния мозък, които участват в модулацията на болковата трансмисия; а P2Y4 - в големите неврони, участващи в процесите при тактилна алодиния (3, 4, 7, 9). Според експериментални данни, активацията на P2Y рецепторите от уридин, инхибира спиналната трансмисия на болката и има антиноцицептивен ефект (4, 7, 11, 20). УТФ инхибира деполяризацията на клетките в задния рог при плъхове с трансверзален миелит, (21). УТФ и УДФ интратекално имат аналгетичен и антиалодиничен ефект в експериментален модел при плъхове на невропатна болка (лигиране на n. ischiadicus) (15). УТФ повлиява механичния праг в модел на тригеминална болка при плъхове и има дълготраен поведенчески ефект, чрез инхибиция на P2Y2 в тригеминалния ганглий (9), а интратекално инхибира освобождаването на глутамат от невроните в задния рог (7). Затова, P2Y рецепторите се смятат за потенциален таргет при разработване на нов клас аналгетици – включително и за лечение при мигрена (3, 5, 20).

Уридин участва и в механизмите на възстановяване, индуцира невронната диференциация и растеж чрез активация на неврален растежен фактор (3, 20). Ускорява и подпомага аксонната регенерация чрез пролиферация, миграция и ремиелинизация на швановите клетки в ПНС (3,11,17,19). В модел на невропатия, уридин активира молекулярни промени в Швановите клетки (10). При плъхове води до възстановяване на експериментални лезии на n. ischiadicus (19) и до подобряване или пълно възстановяване при експериментална медикаментозна митохондриална невропатия (18).

Получените данни от нашето клинично наблюдение с уридин, са в съгласие с цитираните в литературата клинични данни при невропатна болка. При пациенти с компресионни периферни невропатии (най-често синдром на карпален канал) (n= 48), лечението с уридин (като УМФ, в комбинация с фолиева киселина и витамин B12) е довело до повлияване на болката и на алодинията. Отчетено е намаление и на площ на разпространение и степен на ирадиация. Поносимостта е била отлична (12,13). При диабетна невропатия (n= 48, за 3 месеца), лечение с комбинация от нуклеотиди (УМФ и цитидин) показва подобрение на сетивните симптоми болка, алодиния, хип-/ хиперестезия (16). Не са отчетени странични ефекти. Съобщава се и за подобрение на електроневрографските параметри – скорост на провеждане по сетивни влакна на n. Medianus (6,16). Според авторите, последното би могло да отразява ефект върху регенерацията на миелиновата обвивка и на неврона (6 16). При алкохолна невропатия, лечението с уридин мускулно и после орално (във висока доза, n= 120, 30 дни), е довело до значимо намаление на болката, подобрение на вибрационния усет и парестезиите (14). При пациенти с дегенеративни вертеброгенни промени и болка в кръста, комбинация, съдържаща уридин (УТФ), има статистически значим ефект за намаляване на болката, в сравнение с монотерапия с витамин B12 (8). Предимство е, че лечението с уридин прави възможно спирането или намаляването на дозата на съпътстващото лечение при повечето пациенти (12,13).

Резултатите от проведеното от нас наблюдение потвърждават данните за добър ефект от лечение с уридин. Лечението се препоръчва като допълнително при периферни невропатии, свързани с болка. Основно предимство е лесна употреба и висока поносимост - липсват странични ефекти. В препаратите, налични на нашия и на световния фармацевтичен пазар, обикновено уридин е в комбинация с фолиева киселина и вита-

мини от група В, както е и в използвания в нашето проучване продукт. Обсъждане на ефект от самите витамини не е обект на настоящото изложение, поради липса на подобна контролна група.

Необходими са допълнителни, рандомизирани проучвания са потвърждение на получените данни.

Адрес за кореспонденция:
Доц. д-р Д. Богданова,
МБАЛНП „Св. Наум“,
ул. „Д-р Любен Русев“ № 1, 1113, София,
България
e-mail: dessislava_bogdanova@abv.bg

Address for correspondence:
Assoc. Prof. Dr. D. Bogdanova,
1, Dr. Lyuben Rusev Str.,
1113, Sofia, Bulgaria
e-mail: dessislava_bogdanova@abv.bg

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Миланов, И. Болки в гърба. София 2002.
2. Миланов, И. Национален консенсус за диагностика и лечение на неврологично обусловените болки. Cephalgia, 2015, 17, suppl. 1.
3. Миланов, И. Пурини и невроретенерация при невропатии. Двигателни нарушения, 2016, 13, 1, 5-10.
4. Burnstock, G. Introductory overview of purinergic signalling. Front Biosci (Elite Ed). 2011, 3, 1, 896-900.
5. Cieślak, M., Czarnecka, J., Roszek, K., Komoszyński, M. The role of purinergic signaling in the etiology of migraine and novel antimigraine treatment. Purinergic Signal, 2015, 11, 3, 307-316.
6. Gallai, V., Mazzotta, G., Montesi, S., Sarchielli, P., Del Gatto, F. Effects of uridine in the treatment of diabetic neuropathy: an electrophysiological study. Acta Neurol Scand, 1992,86, 1, 3-7.
7. Gerevich, Z., Illes, P. P2Y receptors and pain transmission. Purinergic Signalling, 2004, 1, 1, 3-10.
8. Goldberg, H., Mibielli, M., Nunes, C.P., Goldberg, S., Buchman, L., Mezitis, S., Rzetelna, H., Oliveira, L., Geller, M., Wajnsztajn, F. A double-blind, randomized, comparative study of the use of a combination of uridine triphosphate trisodium, cytidine monophosphate disodium, and hydroxocobalamin, versus isolated treatment with hydroxocobalamin, in patients presenting with compressive neuralgias. J Pain Res, 2017, 10, 397-404.
9. Li, N., Lu, Z., Yu, L., Burnstock, G., Deng, X., Ma, B. Inhibition of G protein-coupled P2Y2 receptor induced analgesia in a rat model of trigeminal neuropathic pain. Mol Pain, 2014, 18; 10 - 21.
10. Martiáñez, T., Carrascal, M., Lamarca, A., Segura, M., Durany, N., Masgrau, R., Abian, J., Gella, A. UTP affects the Schwannoma cell line proteome through P2Y receptorsleading to cytoskeletal reorganisation. Proteomics, 2012, 12, 1, 145-156.
11. Mibielli, M., Nunes, C., Scussel, Q., Neto, M., Oliveira, L., Geller, M. Symptomatic improvement in an acute, non-traumatic spine pain model with a combination of uridine triphosphate, cytidine monophosphate, and hydroxocobalamin; Pain Studies and Treatment, 2014, 2, 1, 6-10.
12. Negrão, L., Almeida, P., Alcino, S., Duro, H., Libório, T. Effect of the combination of uridine nucleotides,folic acid and vitamin B12 on the clinical expression of peripheral neuropathies.Pain Manag, 2014, 4, 3, 191-196.
13. Negrão, L., Nunes, P. Portuguese Group for the Study of Peripheral Neuropathy.Uridine monophosphate, folic acid and vitamin B12 in patients with Symptomatic peripheral entrapment neuropathies. Pain Manag, 2016, 6, 1, 25-29.
14. Nunes, C., Scussel, Jr , Goldberg, H. Alcoholic polyneuropathy: clinical assessment of treatment outcomes following therapy with nucleotides and vitamin B12. Res Neurol Inter J, 2013, 1-16.
15. Okada, M., Nakagawa, T., Minami, M., Satoh, M. Analgesic effects of intrathecal administration of P2Y nucleotide receptor agonists UTP and UDP in normal and neuropathic pain model rats. J Pharmacol Exp Ther, 2002,303,1,66-73.
16. Seck, L., Basse, A., Diedhiou, D. Efficacy and tolerance of combination of Cytidine 5 'monophosphate (CMP) and Uridine-5' Triphosphate Trisodium (UTP) in patients with diabetic neuropathy: results of a study conducted in Dakar-Senegal International Journal of Medicine and Medical Sciences, 2015, 5, 8, 284-287.
17. Toy, D., Namgung, U. Role of Glial Cells in Axonal Regeneration. Experimental Neurobiology, 2013, 22, 2, 68-76.
18. Venhoff, N., Lebrecht, D., Deveaud, C., Beauvoit, B., Bonnet, J., Müller, K., Kirschner, J., Venhoff, A.C., Walker, U.A. Oral uridine supplementation antagonizes the peripheralneuropathy and encephalopathy induced by antiretroviral nucleoside analogues. AIDS, 2010, 28, 24, 3, 345-352.
19. Wattig, B., Schalow, G., Heydenreich, F., Warzok, R., Cervós-Navarro, J. Enhancement of nerve fibre regeneration by nucleotides after peripheral nerve crush damage. Electrophysiologic and morphometric investigations. Arzneimittelforschung, 1992, 42, 1075-1078.
20. Weisman, G.A., Woods, L.T., Erb, L., Seye, C.I. P2Y receptors in the mammalian nervous system: pharmacology, ligands and therapeutic potential. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2012, 11, 6, 722-738.
21. Yoshida, K., Nakagawa, T., Minami, M., Satoh, M. ATP inhibits

slow depolarization induced by repetitive dorsal root stimulation in substantia gelatinosa neurons of the adult rat spinal cord slices via P2Y purinoceptors. Neurosci Lett, 2002, 320, 121–124.

OVORON

КОГАТО **ВЪЗПАЛЕНИЕТО** ТРЯБВА ДА БЪДЕ ПОТИСНАТО ЗА ДЪЛГО ВРЕМЕ



НОВО

Състав на две капсули:

OVOMET яйчна мембрана	200 mg
Хондроитин сулфат	200 mg
Сух екстракт от Curcuma	100 mg
Сух екстракт от Boswellia	100 mg
Натриев хиалуронат	50 mg
Витамин D	10 µg



Дозов режим: По две капсули дневно.

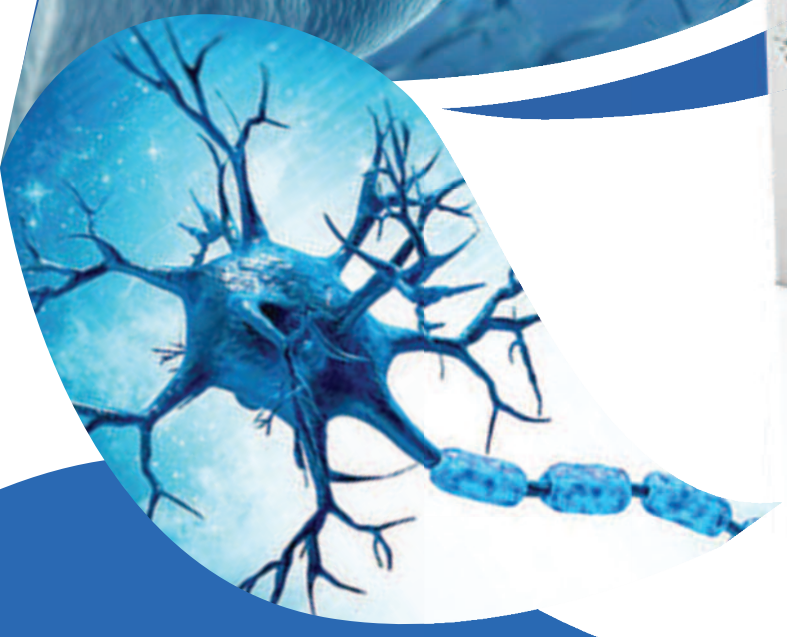
naturpharma

www.moeto-zdrave.com

URIMIL®

ПОДПОМАГА РЕГЕНЕРАЦИЯТА
НА ПЕРИФЕРНИТЕ НЕРВИ







www.moeto-zdrave.com