БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО ГЛАВОБОЛИЕ И БОЛКА

CEPHALGIA

THE OFFICIAL JOURNAL OF THE BULGARIAN HEADACHE AND PAIN SOCIETY

VOLUME 20 Number 1 November 2018



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:	О. Бургазлиева, България	Secretary:	O. Burgazlieva, Bulgaria

CEPHALGIA

СЪДЪРЖАНИЕ

Ив. Милановв

Naproxen за лечение на болка в неврологичната практика.....8

В. Решкова, Р. Рашков, Ив. Милановв

Клинични прояви при болни с първична и вторична фибромиалгия 16

Д. Денева, В. Божинова, Т. Тодоров, Алб. Тодорова

Случай на генетично потвърдена фамилна хемиплегична мигрена тип 2, с начало в детска възраст.....25

В. Томов, В. Божинова, И. Александрова, Н. Топалов

Рецидивираща болезнена офталмоплегична невропатия – представяне на клиничен случай.....30

CONTENTS

I. Milanov

Naproxen for pain treatment in the clinical practice.....8

V. Reshkova, R. Rashkov, I. Milanov

Clinical manifestation in patients with primary and secondary fibromyalgia.....16

D. Deneva, V. Bojinova, T. Todorov, A. Todorova

A case report of genetically confirmed familial hemiplegic migraine type 2 with onset in childhood.....25

V. Tomov, V. Bojinova, I. Aleksandrova, N. Topalov

Recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy – case presentation.....30

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.

NAPROXEN ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА БОЛКА В НЕВРОЛОГИЧНАТА ПРАКТИКА

РЕЗЮМЕ

NAPROXEN ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА БОЛКА В НЕВРОЛОГИЧНАТА ПРАКТИКА

Ив. Миланов

Клиника по Неврология, СБАЛНП „Св. Наум“, Медицински Университет – София

Naproxen е нестероидно противовъзпалително средство (НСПВС), с доказана терапевтична ефективност при остра и хронична болка. Има умерено противовъзпалително действие и не по-висок риск от гастроинтестинални странични ефекти в сравнение с класическите неселективни COX инхибитори. Аналгетичният ефект настъпва бързо – около 30 минути след перорален прием. Има по-дълъг полуживот, поради което се приема 2 пъти дневно. Naproxen и naproxen sodium имат еднаква фармакологична ефикасност.

Най-честите болкови синдроми в неврологичната практика са свързани с болки в гърба и главоболие. Naproxen се счита за класика в лечението на болката в гърба. Проучванията показват добро повлияване на острата и хроничната болка в гърба. Мигренните пристъпи са друга причина за остро настъпваща болка, която много често се лекува с НСПВС. Naproxen повлиява централната сензитизация настъпваща по време на мигренен пристъп, болката, гаденето, фотофобията и фонофобията. Добрият терапевтичен ефект е дал основание за създаване на комбинирана таблетка от sumatriptan и naproxen sodium за лечение на мигренен пристъп. Лекарствената комбинация е по-ефективна от прилагането само на един от медикаментите. Профилактичният прием на naproxen може да намали честотата на мигренните пристъпи. Епизодичното тензионно главоболие също се повлиява добре от naproxen.

Както селективните, така и неселективните COX-2 инхибитори повишават риска от остър миокарден

ABSTRACT

NAPROXEN FOR PAIN TREATMENT IN THE CLINICAL PRACTICE

I. Milanov

Neurological clinic, University Hospital „St. Naum“, Medical University of Sofia

Naproxen is a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) with proofed therapeutic effectivity for acute and chronic pain. It has a moderate anti-inflammatory activity and not higher risk of gastrointestinal side effects as compared with the classical nonselective COX inhibitors. The analgesic effect is fast – around 30 minutes after per oral intake. The half-life is long, so it may be taken 2 times daily. Naproxen and naproxen sodium have equal pharmacological efficacy.

The most common pain syndromes in neurological practice are back pain and headache. Naproxen is a classical drug for treatment of back pain. There are publications for good effect on acute and chronic back pain. Migraine attacks are also reason for acute pain, frequently treated with NSAID. Naproxen reduces the central sensitization during the migraine attack, the pain, nausea, photophobia and phonophobia. The good therapeutic efficacy was reason for testing a combined tablet of sumatriptan and naproxen sodium for migraine attack. The combination is more effective than each of the drugs separately. Prophylactic use of naproxen may decrease the frequency of migraine attacks. Naproxen is also effective for treatment of episodic tension-type headache.

Both selective and nonselective COX-2 inhibitors increase the risk of acute myocardial infarction, but the degree of risk varies between different NSAID. Naproxen is the most safe NSAID for patients with cardiovascular risk factors, that's why it is a drug of first choice for these patients. There are no data that low doses naproxen impairs the antiaggregant effects of aspirin, in patients using it for prophylaxis of cerebrovascular disease. However, it is better to take naproxen 2 hours after aspirin intake. It is important to know that naproxen prolongs

инфаркт, но степента на риска варира между различните НСПВС. Naproxen е най-безопасният НСПВС при пациенти с кардиоваскуларни рискови фактори, поради което е медикамент на избор при тези пациенти. Няма данни naproxen в ниски дози да нарушава антиагрегантният ефект на aspirin, при пациенти, които го прилагат за профилактика на мозъчносъдова болест, но е желателно да се приема поне 2 часа след приема на aspirin. Трябва да се има в предвид, че naproxen удължава протромбиновото време и повишава риска от кървене при болни на антикоагулантна терапия.

В заключение naproxen е едно от най-добре проучените НСПВС в неврологичната практика за лечение на ноцицептивна болка при главоболие и болки в гърба. От друга страна медикамента е на първи избор при пациенти с кардиоваскуларни рискови фактори. При пациенти прилагащи профилактика с антиагреганти или антикоагуланти трябва да се прилага внимателно.

Ключови думи: naproxen, болки в гърба, мигрена, тензионно главоболие, кардиоваскуларни рискови фактори

the prothrombin time and increases the risk of bleeding in patients on anticoagulant therapy.

In conclusion naproxen is well studied NSAID in the neurological practice and is used for treatment of nociceptive pain in patients with headache and back pain. It is also a drug of first choice for patients with cardiovascular risk factors. It should be used with caution for patients using prophylaxis with antiaggregant or anticoagulants.

Key words: naproxen, back pain, migraine, tension-type headache, cardiovascular risk factors

Naproxen е нестероидно противовъзпалително средство (НСПВС), което се прилага в клиничната практика от средата на 70те години и е с доказана терапевтична ефективност при остра (25) и хронична болка (29,50,51). Представлява дериват на пропионовата киселина, от същото семейство от което е ibuprofen (43). Потиска едновременно COX-1 и COX-2, но предимно COX-1. Поради тази причина има умерено противовъзпалително действие и не по-висок риск от гастроинтестинални странични ефекти в сравнение с класическите неселективни COX инхибитори (5). Аналгетичното му действие не се различава от това на другите НСПВС. Аналгетичният ефект настъпва бързо – около 30 минути след перорален прием, въпреки че достига пикова плазмена концентрация след 5 часа (5). Прилага се за лечение на артрит, мускулни болки и различни остри болкови синдроми (28,37,63). Има по-дълъг полуживот, поради което се приема 2 пъти дневно по 500 mg (3). Натриевата сол на naproxen (naproxen sodium) 550 mg е еквивалентна на 500 mg naproxen (47). Naproxen и naproxen sodium имат еднаква фармакологична ефикасност (47).

Най-честите болкови синдроми в неврологичната практика са свързани с болки в гърба и главоболие.

Болките в гърба засягат до 80% от населението, а заболяемостта е до 5% годишно (3). Болката не е свързана с неврологично увреждане при 85% от пациентите (2). За лечение на острата ноцицептивна болка в гърба са прилагани различни нестероидни противовъзпалителни средства (3). Проучванията с НСПВС при пациенти с болки в гърба са малко и повечето от тях са неконтролирани. Naproxen се счита за класика в лечението на болката в гърба (51,59). Поради тази причина проучванията на множество нови медикаменти за лечение на болка в гърба, включително и моноклонални антитела се сравняват с неговата ефективност (40). Проведените проучвания показват добро повлияване не само на ост-

рата (6), но и на хроничната (10) болка в гърба. Неговата ефективност е сравнима с тази на Ketorolac trometamol за лечение на умерена и силна болка (59). Наши проучвания показват бързо повлияване на спонтанните и предизвикани болки в гърба (до 3 дни) и ограничената подвижност, поради повлияване на повишения паравертебрален мускулен тонус (5).

Главоболието е най-честото оплакване, което пациентите съобщават при посещенията си при различни медицински специалисти (4). Първичните типове главоболие включват мигрената, тензионният тип главоболие и тригеминалните автономни цефалгии.

Мигренните пристъпи са друга причина за остро настъпваща болка, която много често се лекува с НСПВС (12). Въпреки че триптаните се считат за по-ефективни за лечение на мигренен пристъп, НСПВС се прилагат по-често, особено при леки и умерено тежки пристъпи (55).

Има данни, че naproxen повлиява централната сензитизация настъпваща по време на мигренен пристъп (36). Прилагането на naproxen 500 или 825 mg при пациенти с умерена или силна болка по време на мигренен пристъп показва ефективно повлияване на болката през първите два часа (43,55). Повлияват се и асоциираните симптоми – гадене, фотофобия и фонофобия. В друго проучване naproxen 750 mg също повлиява тежестта и продължителността на главоболието при мигренен пристъп, както и гаденето, фотофобията и замаяността (54). При необходимост може да се приеме допълнителна доза от 250 mg (54). Намалява и честотата на повръщането.

Добрият терапевтичен ефект на naproxen е дал основание за създаване на таблетка с фиксирана комбинация от sumatriptan 85 mg и naproxen sodium 500 mg за лечение на мигренен пристъп (42). Лекарствената комбинация е по-ефективна от прилагането само на sumatriptan или само naproxen при мигренен пристъп (24,65). Причината за това е въздействието върху различни механизми на мигренния пристъп (14). Комбинираната таблетка не предизвиква повече странични ефекти (42).

Има данни, че профилактичния прием на Naproxen може да намали честотата на мигренните пристъпи (45).

Епизодичното тензионно главоболие е най-често срещаното първично главоболие (53). Симптоматичното лечение на главоболието се провежда с НСПВС (13). Проведени са проучвания показващи еднаквата ефективност на ibuprofen 200 mg (53), naproxen 275 mg и ketoprofen 25 mg (26). От друга страна naproxen 375 mg е еднакво ефективен с paracetamol 1000 mg (60). Наши проучвания показват много добро повлияване на главоболието от еднократен прием на naproxen 500 mg (1).

Нестероидните противовъзпалителни средства са най-често използваните медикаменти за лечение на остра и хронична болка (27). Тяхното действие се базира на потискане на ензима циклооксигеназа (COX), като по този начин потискат синтеза на простагландини. Стандартните нестероидни медикаменти потискат едновременно COX-1 и COX-2. Потискането на COX-1 води до намалена тромбоцитна агрегация, дразнене на стомашната мукоза и нарушение на бъбречните функции (59). Ролята на COX-1 е свързана с поддържане на базалната биосинтеза на простаноиди (15), включително синтезата на простагландин (PG)-E2 от гастроинтестиналния тракт за осъществяване на гастропротекция от киселинността в стомаха и поддържане на гастроинтестиналната хомеостаза. COX-1 е свързана и с образуване на тромбоксан A2 (TXA2) от активираните в резултат на увреда тромбоцити (17,58). TXA2 предизвиква агрегация на тромбоцитите, вазоконстрикция и повишено съдово и сърдечно ремоделиране. Повишената ак-

тивност на ТХА2 повишава риска от кардиоваскуларни инциденти (34). Потискането на СОХ-1 намалява продукцията на ТХА2 и риска от кардиоваскуларни усложнения.

СОХ-2 е свързана с образуване на простаноиди в отговор на възпалителни медиатори (38,66) и с вазопротекция (58,61). СОХ-2 е свързана с образуване на простациклин PGI2, който има кардиопротективна роля, предизвиква вазодилатация и е инхибитор на тромбоцитната агрегация и адхезия (31,32,56). Тази активност се осъществява посредством индиректен антагонизъм на активността на ТХА2. Селективното потискане на СОХ-2 е свързано с аналгетичните и противовъзпалителни ефекти на медикаментите (23). За съжаление обаче селективното потискане на СОХ-2 въпреки че намалява гастроинтестиналните странични ефекти, е свързано с повишен риск от атеротромботични съдови усложнения (23). Причината е в нарушаване на баланса между протромботичния ТХА2 и противовъзпалителния PGI2, което нарушава кардиопротективния ефект на PGI2 (21).

Както селективните, така и неселективните СОХ-2 инхибитори повишават риска от остър миокарден инфаркт, но степента на риска варира между различните НСПВС (29,33,39,49,64). Различните НСПВС се различават не само по отношение на риска който носят за остър миокарден инфаркт, но и риска за инсулт и кървене (39). Рискът е два пъти по-висок при прием на селективни СОХ-2 инхибитори (30,39). Механизмите се свързват с нарушеният баланс между простациклин (PGI2) и тромбоксан А2, което повишава риска от тромбози. Някои от НСПВС могат да засилят или потиснат тромбоцитната агрегация посредством различни механизми и по този начин да увеличат или да намалят риска от тромботични или хеморагични усложнения (52). НСПВС могат да потиснат тромбоцитната агрегация посредством инхибиция на тромбоксана или чрез намаляване на възпалението (46,57). От друга страна те могат да засилят тромбоцитната агрегация посредством потискане синтезата на простациклин (48). Други автори не установяват връзка между селективните СОХ-2 инхибитори и повишеният риск от съдови усложнения, което предполага други механизми на въздействие (67). Почти всички прилагани в клиничната практика НСПВС, освен naproxen, водят до повишен риск от остър миокарден инфаркт (68). Рискът е повисок при прилагане на високи дози и при пациенти с коронарна сърдечна болест (68). Naproxen дори приложен във високи дози е единственият НСПВС, който няма функционална СОХ-2 селективност в тромбоцитите (18,19). СОХ-1 инхибицията, която предизвиква е достатъчно продължителна и интензивна за да предизвика потискане на тромбоцитите което може да отслаби страничните съдови ефекти на СОХ-2 инхибицията (7,19). За разлика от aspirin naproxen е възвратим инхибитор на СОХ-1 (7). Други проучвания също потвърждават, че naproxen е най-безопасният НСПВС при пациенти с кардиоваскуларни рискови фактори (23,67). Поради тази причина naproxen трябва да бъде медикамент на избор при пациенти с кардиоваскуларни рискови фактори (8,11,20,62).

Потискането на тромбоцитната агрегация е важен страничен ефект, като се има в предвид, че голяма част от пациентите са във възраст, която налага използване на антиагреганти за профилактика на мозъчносъдова болест. Най-често профилактиката се провежда с aspirin, който предизвиква продължително и невъзвратимо потискане на тромбоцитната агрегация, което продължава и след спирането на неговият прием. Това налага предпазливост при започване на лечение с нестероидни противовъзпалителни средства, които потискат тромбоцитната агрегация и удължават времето на кървене (35). Някои НСПВС намаляват антиагрегантните

свойства на aspirin, конкурирайки се директно за мястото на свързване на тромбоцитите с COX-1 (44). Naproxen взаимодейства с инхибиторния ефект на aspirin върху тромбоцитната COX-1 активност и нарушава неговата активност (16). Тези фармакодинамични взаимодействия нарушават протективните свойства на aspirin, което трябва да се има в предвид при пациенти провеждащи профилактика на мозъчносъдовата или сърдечносъдовата болест (16). Няма данни прилагането на naproxen в ниски дози да нарушава антиагрегантният ефект на aspirin, но е желателно aspirin да се приема поне 2 часа преди приема на naproxen (9). Трябва да се има в предвид че aspirin повишава екскрецията на naproxen.

При пациенти, които се налага да приемат едновременно антиагреганти и НСПВС се предпочита приема на clopidogrel (22,44). Clopidogrel обаче също взаимодейства с НСПВС по отношение на функцията на тромбоцитите и може да повиши риска от кървене (57).

Пероралните антикоагуланти навлязоха широко в клиничната практика за вторична профилактика на мозъчните инсулти при пациенти с определени индикации (41). Възможността за едновременно приложение на два медикамента (НСПВС и перорални антикоагуланти), които оказват въздействие върху хомеостазата налага изясняване на потенциалните взаимоотношения между тях (41). Rivaroxaban е перорален директен инхибитор на фактор Xa, прилаган често за превенция на тромбоемболични усложнения (41). Едновременното приложение на rivaroxaban и naproxen не води до поява на странични ефекти и не променя антитромботичните ефекти на rivaroxaban (41). Rivaroxaban не повлиява агрегацията на тромбоцитите и ефектите на naproxen върху тромбоцитите. Едновременния прием на двата медикамента няма адитивен ефект върху инхибицията на тромбоцитната агрегация. Rivaroxaban не удължава времето на кървене за разлика от naproxen, но едновременният прием на двата медикамента води до малко по-дълго време на кървене. При еднократни дневни дози rivaroxaban 10 mg дневно едновременният прием на naproxen не води до клинично значими усложнения. Все пак трябва да се има в предвид, че naproxen удължава протромбиновото време и повишава риска от кървене при болни на антикоагулантна терапия.

В заключение naproxen е едно от най-добре проучените НСПВС в неврологичната практика и се използва за лечение на ноцицептивна болка свързана с главоболие и болки в гърба. От друга страна медикамента е на първи избор при пациенти с кардиоваскуларни рискови фактори. При пациенти прилагащи профилактика с антиагреганти или антикоагуланти трябва да се прилага внимателно.

Адрес за кореспонденция:
Акад. проф. Д-р Иван Миланов, д.м.н.
МБАЛНП „Св. Наум“
Ул. „д-р Любен Русев“ № 1
1113 София
e-mail: milanovivan@yahoo.com

ЛИТЕРАТУРА

1. Богданова, Д., Миланов, И. Клинично и електромиографско изследване на ефективността на naproxen при болни с епизодично тензионен тип главоболие. Cephalgia, 2003, 5, 1, 32-36.
2. Миланов, И. Болка в неврологичната практика. Медицина и физкултура, София, 2009, 367 стр.
3. Миланов, И. Национален консенсус за диагностика и лечение на неврологично обусловените болки. Cephalgia, 2015, 17, Suppl. 1, 64 стр.
4. Миланов, И. Национален консенсус за диагностика и лечение на първичните типове главоболие. Cephalgia, 2018, 20, Suppl. 1, 48 стр.
5. Миланов, И., Георгиев, Д., Кметска, К. Лечение на болки в кръста с naproxen. Cephalgia, 2002, 4, 1, 22 - 25.
6. Aghababian, R.V., Volturo, G.A., Heifetz, I.N. Comparison of diflusinal and naproxen in the management of acute low back strain. Clin. Ther., 1986, 9, Suppl. C, 47-51.

7. Angiolillo, D.J., Weisman, S.M. Clinical pharmacology and cardiovascular safety of naproxen. Am. J. Cardiovasc. Drugs, 2017, 17, 2, 97–107.
8. Antman, E.M., Bennett, J.S., Daugherty, A., Furberg, C., Roberts, H., Taubert, K.A. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation, 2007, 115, 1634–1642.
9. Anzellotti, P., Capone, M.L., Jeyam, A., Tacconelli, S., Bruno, A., Tontodonati, P., Di Francesco, L., Grossi, L., Renda, G., Merciaro, G., Di Gregorio, P., Price, T.S., Garcia Rodriguez, L.A., Patrignani, P. Low-dose naproxen interferes with the antiplatelet effects of aspirin in healthy subjects: recommendations to minimize the functional consequences. Arthritis Rheum., 2011, 63, 850–859.
10. Berry, H., Bloom, B., Hamilton, E.B., Swinson, D.R. Naproxen sodium, diflusinal, and placebo in the treatment of chronic back pain. Ann. Rheum. Dis., 1982, 41, 2, 129-132.
11. Bhatt, D.L., Scheiman, J., Abraham, N.S., Antman, E.M., Chan, F.K., Furberg, C.D., Johnson, D.A., Mahaffey, K.W., Quigley, E.M., American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on clinical expert consensus documents. J. Am. Coll. Cardiol., 2008, 52, 1502–1507.
12. Bigal, M.E., Serrano, D., Reed, M., Lipton, R.B. Chronic migraine in the population: burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. Neurology, 2008, 71, 8, 559–566.
13. Bozarov, A. Symptomatic treatment of tension-type headache. J. Clin. Med., 2009, 2, 3, 22-25.
14. Brandes, J.L., Kudrow, D., Stark, S.R., O'Carroll, C.P., Adelman, J.U., O'Donnell, F.J. Alexander, W.J., Spruill, S.E., Barrett, P.S., Lener, SE. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine. JAMA, 2007, 297, 1443–1454.
15. Bruno, A., Tacconelli, S., Patrignani, P. Variability in the response to non-steroidal anti-inflammatory drugs: mechanisms and perspectives. Basic Clin. Pharmacol. Toxicol., 2014, 114, 56–63.
16. Capone, M.L., Sciulli, M.G., Tacconelli, S., Grana, M., Ricciotti, E., Renda, G., Di Gregorio, P., Merciaro, G., Patrignani, P. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. Journal of the American College of Cardiology, 2005, 45, 8, 1295-1301.
17. Capone, M.L., Tacconelli, S., Di Francesco, L., Sacchetti, A., Sciulli, M.G., Patrignani, P. Pharmacodynamic of cyclooxygenase inhibitors in humans. Prostaglandins Other Lipid Mediat., 2007, 82, 85–94.
18. Capone, M.L., Tacconelli, S., Rodriguez, L.G., Patrignani, P. NSAIDs and cardiovascular disease: transducing human pharmacology results into clinical read-outs in the general population. Pharmacol. Rep. 2010, 62, 530–535.
19. Capone, M.L., Tacconelli, S., Sciulli, M.G., Grana, M., Ricciotti, E., Minuz, P., Di Gregorio, P., Merciaro, G., Patrono, C., Patrignani, P. Clinical pharmacology of platelet, monocyte, and vascular cyclooxygenase inhibition by naproxen and low-dose aspirin in healthy subjects. Circulation, 2004, 109, 1468–1471.
20. Chan, F.K., Abraham, N.S., Scheiman, J.M., Laine, L. Management of patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a clinical practice recommendation from the First international working party on gastrointestinal and cardiovascular effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and anti-platelet agents. Am. J. Gastroenterol., 2008, 103, 2908–2918.
21. Cheng, J.W. Use of non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of cardiovascular events. Ann. Pharmacother., 2006, 40, 1785–1796.
22. Couzin, J. Drug testing. Massive trial of Celebrex seeks to settle safety concerns. Science, 2005, 310, 5756, 1890–1891.
23. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Lancet, 2013, 382, 769–779.
24. Derosier, F.J., Lewis, D., Hershey, A.D., Winner, P.K., Pearlman, E., Rothner, A.D., Linder, S.L., Goodman, D.K., Jimenez, T.B., Granberry, W.K., Runken, M.C., Randomized trial of sumatriptan and naproxen sodium combination in adolescent migraine. Pediatrics, 2012, 129, 1411-1420.
25. Derry, C., Derry, S., Moore, R.A., McQuay, H.J. Single dose oral naproxen and naproxen sodium for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2009, 1.
26. Diamond, S., Freitag, F.G. The use of ibuprofen plus caffeine to treat tension-type headache. Curr. Pain. Headache. Rep., 2001, 5, 472-478.
27. Eksterowicz, N., Quinlan-Cowell, A., Vanderveer, B., Menez, J. Acute pain management. In: Core Curriculum for Pain Management Nursing. 2nd ed. Dubuque, I.A. Kendall Hunt Professional, 2010, 343.
28. Essex, M.N., Behar, R., O'Connell, M.A., Brown, P.B. Efficacy and tolerability of celecoxib and naproxen versus placebo in Hispanic patients with knee osteoarthritis. International Journal of General Medicine, 2014, 7, 227–235.
29. Fioravanti, A., Storri, L., Di Martino, S., Bisogno, S., Oldani, V., Scotti, A., Marcolongo, R. A randomized, double-blind, multicenter trial of nimesulide-beta-cyclodextrin versus naproxen in patients with osteoarthritis. Clinical Therapeutics, 2002, 24, 4, 504-519.
30. Fitzgerald, G.A. Coxibs and cardiovascular disease. N. Engl. J. Med., 2004, 351, 1709-1711.
31. Grosser, T., Fries, S., FitzGerald, G.A. Biological basis for the

cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. J. Clin. Invest., 2006, 116, 1, 4–15.
32. Hata, A.N., Breyer, R.M. Pharmacology and signaling of prostaglandin receptors: multiple roles in inflammation and immune modulation. Pharmacol. Ther., 2004, 103, 147–166.
33. Hernández-Díaz, S., Varas-Lorenzo, C., García Rodríguez, L.A. Non-steroidal antiinflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. Basic Clin. Pharmacol. Toxicol., 2006, 98, 266–274.
34. Hochberg, M.C., Altman, R.D., April, K.T., Benkhalti, M., Guyatt, G., McGowan, J., Towheed, T., Welch, V., Wells, G., Tugwell, P., American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. Arthritis Care Res, (Hoboken), 2012, 64, 4, 465–474.
35. Honig, S.M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Handbook of pain management. Tollison, C.D., Satterthwaite, J.R., Tollison, J.W., eds., Williams & Wilkins, Baltimore, 1994, 165-172.
36. Jakubowski, M., Levy, D., Kainz, V., Zhang, X.C., Kosaras, B., Burstein, R. Sensitization of central trigeminovascular neurons: blockade by intravenous naproxen infusion. Neuroscience, 2007, 148, 2, 573–583.
37. Janssens, H.J.E.M., Janssen, M., van de Lisdonk, E.H., van Riel, P.L.C.M., van Weel, C. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. Lancet, 2008, 371, 1854–1860.
38. Kean, W.F., Rainsford, K.D., Kean, I.R. Management of chronic musculoskeletal pain in the elderly: opinions on oral medication use. Inflammopharmacology, 2008, 16, 53–75.
39. Kearney, P.M., Baigent, C., Godwin, J., Halls, H., Emberson, J.R., Patrono, C. Do selective cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomized trials. BMJ, 2006, 332, 1302–1308.
40. Kivitz, A.J., Gimbel, J.S., Bramson, C., Nemeth, M.A., Keller, D.S., Brown, M.T., West, C.R., Verburg, K.M. Efficacy and safety of tanezumab versus naproxen in the treatment of chronic low back pain. Pain, 2013, 154, 7, 1009-1021.
41. Kubitza, D., Becka, M., Mueck, W., Zuehlsdorf, M., Rivaroxaban (BAY 59-7939) – an oral, direct Factor Xa inhibitor – has no clinically relevant interaction with naproxen. British Journal of Clinical Pharmacology, 2006, 63, 4, 469–476
42. Landy, S., White, J., Lener, S.E., McDonald, S.A. Fixed-dose sumatriptan/naproxen sodium compared with each monotherapy utilizing the novel composite endpoint of sustained pain-free/no adverse events. Therapeutic Advances in Neurological Disorders, 2009, 2, 3, 135–141.
43. Law, S., Derry, S., Moore, R.A. Naproxen with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults (Review). The Cochrane Library 2013, 10.
44. Li, X., Fries, S., Li, R., Lawson, J.A., Propert, K.J., Diamond, S.L., Blair, I.A., FitzGerald, G.A., Grosser, T. Differential impairment of aspirin-dependent platelet cyclooxygenase acetylation by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2014, 111, 47, 16830–16835.
45. Lindegaard KF, Ovreli W, Sjaastad O. Naproxen in the prevention of migraine attacks. A double blind placebo-controlled cross-over study. Headache, 1980, 20, 96-98.
46. Masfeer, J.L., Needleman, P. Anti-inflammatories for cardiovascular disease. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2000, 97, 23, 12400–12401.
47. Mason, L., Edwards, J.E., Moore, R.A., McQuay, H.J. Single-dose oral naproxen for acute postoperative pain: a quantitative systematic review. BMC Anesthesiology 2003, 3:4
48. McAdam, B.F., Catella-Lawson, F., Mardini, I.A., Kapoor, S., Lawson, J.A., FitzGerald, G.A. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: The human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1999, 96, 272–277.
49. McGettigan, P., Henry, D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. JAMA, 2006, 296, 1633–1644.
50. Moore, R.A., Moore, O.A., Derry, S., Peloso, P.M., Gammaitoni, A.R., Wang, H. Responder analysis for pain relief and numbers needed to treat in a meta-analysis of etoricoxib osteoarthritis trials: bridging a gap between clinical trials and clinical practice. Annals of the Rheumatic Diseases 2010, 69, 2, 374–379.
51. Moore, R.A., Smugar, S.S., Wang, H., Peloso, P.M., Gammaitoni, A. Numbers-needed-to-treat analyses - do timing, dropouts, and outcome matter? Pooled analysis of two randomized, placebo-controlled chronic low back pain trials. Pain, 2010, 151, 3, 592–597.
52. Nam, Y.H., Brensinger, C.M., Bilker, W.B., Leonard, C.E., Kasner, S.E., Grosser, T., Li, X., Hennessy, S. Nonsteroidal anti-inflammatory drug choice and adverse outcomes in clopidogrel users: A retrospective cohort study. PLoS ONE, 2018, 13, 3, e0193800.
53. Nebe, J., Heier, M., Diener, H.C. Low-dose ibuprofen in self-medication of mild to moderate headache: a comparison with acetylsalicylic acid and placebo. Cephalalgia, 1995, 15, 531.
54. Nestvold, K., Kloster, R., Partinen, M., Sulkava, R. Treatment of acute migraine attack: naproxen and placebo compared. Cephalalgia, 1985, 5, 115-119.
55. Pardutz, A., Schoenen, J. NSAIDs in the acute treatment of migraine: a review of clinical and experimental data. Pharmaceuticals, 2010, 3, 1966-1987.
56. Patrignani, P., Tacconelli, S., Bruno, A., Sostres, C., Lanas, A. Managing the adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory

drugs. Expert. Rev. Clin. Pharmacol., 2011, 4, 605–621.
57. Patrono, C., Collar, B., Dalen, J.E., FitzGerald, G.A., Fuster, V., Gent, M., Hirsh, J., Roth, G. Platelet-active drugs. The relationships among dose, effectiveness, and side effects. Chest, 2001, 119, 39S–63S.
58. Patrono, C., Patrignani, P., García Rodríguez, L.A. Cyclooxygenase-selective inhibition of prostanoid formation: transducing biochemical selectivity into clinical read-outs. J. Clin. Invest., 2001, 108, 7–13.
59. Plapler, P.G. Scheinberg, M.A., Ecclissato, C.C., de Oliveira, M.F.B., Amazonas, R.B. Double-blind, randomized, double-dummy clinical trial comparing the efficacy of ketorolac trometamol and naproxen for acute low back pain. Drug Design, Development and Therapy, 2016, 10, 1987–1993.
60. Prior, M.J., Cooper, K.M., May, L.G., Bowen, D.L. Efficacy and safety of acetaminophen and naproxen in the treatment of tension-type headache. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Cephalalgia, 2002, 22, 740.
61. Rao, P., Knaus, E.E. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. J. Pharm. Pharm. Sci., 2008, 11, 2, 81s–110s.
62. Rostam, A., Moayyedi, P., Hunt, R., Canadian Association of Gastroenterology Consensus Group. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks. Aliment Pharmacol. Ther., 2009, 29, 481–496.
63. Schnitzer, T.J., Hochberg, M.C., Marrero, C.E., Duquesroix, B., Frayssinet, H., Beekman, M. Efficacy and safety of naproxcinod in patients with osteoarthritis of the knee: a 53-week prospective randomized multicenter study. Semin. Arthritis Rheum., 2011, 40, 285-297.
64. Scott, P.A., Kingsley, G.H., Smith, C.M., Choy, E.H., Scott, D.L. Non-steroidal anti- inflammatory drugs and myocardial infarctions: comparative systematic review of evidence from observational studies and randomised controlled trials. Ann. Rheum. Dis., 2007, 66, 1296–1304.
65. Silberstein, S., McDonald, S.A., Goldstein, J., Aurora, S., Lener, S.E., White, J., Runken, M.C., Saiers, J., Derosier, F., Lipton, R.B. Sumatriptan/naproxen sodium for the acute treatment of probable migraine without aura: A randomized study. Cephalalgia, 2014, 34, 4, 268-279.
66. Smith, W.L., DeWitt, D.L., Garavito, R.M. Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology. Ann. Rev. Biochem., 2000, 69, 145–182.
67. Trelle, S., Reichenbach, S., Wandel, S., Hildebrand, P., Tschannen, B., Villiger, P.M., Egger, M., Juni, P. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. BMJ, 2011, 342, c7086.
68. Varas-Lorenzo, C., Riera-Guardia, N., Calingaert, B., Castellsague, J., Salvo, F., Nicotra, F., Sturkenboom, M., Perez-Gutthann, S. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. pharmacoepidemiology and drug safety. 2013, 22, 559–570.

КЛИНИЧНИ ПРОЯВИ ПРИ БОЛНИ С ПЪРВИЧНА И ВТОРИЧНА ФИБРОМИАЛГИЯ

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧНИ ПРОЯВИ ПРИ БОЛНИ С ПЪРВИЧНА И ВТОРИЧНА ФИБРОМИАЛГИЯ

Фибромиалгията (ФМ) е широко разпространена и обхваща различни възрастови групи, най-често е срещана между 20 и 50 години. При пациенти с ревматични болести – остеоартроза (ОА) и системен лупус еритематозус (СЛЕ) се установява придружаваща/ вторична ФМ. Наличието на вторична фибромиалгия при СЛЕ и ОА е изследвана от различни автори и е установена при приблизително 20% от тези болни.

Целта на настоящото клинично изпитване е да се анализират клиничните прояви на първичната спрямо вторичната ФМ. Настоящото проучване е проспективно и е извършено в Клиника по Ревматология на УМБАЛ „Св. Иван Рилски" и МЦ „Фокус 5", София за периода септември 2013 – септември 2017 година. Изследвани са 83 болни с първична ФМ, 39 болни с ФМ+ОА, 23 болни с ФМ+СЛЕ, 27 болни със СЛЕ и 36 здрави лица. В настоящата разработка се сравнява хроничната болка, умората, депресивните промени и тревожността при болни с първична ФМ, сравнени с болни със СЛЕ, ОА и вторична ФМ. По клиничния показател хронична умора по скалата MFIS статистически значима разлика p<0,05 има в средните стойности за групата здрави, сравнени с всички групи с ФМ - първична ФМ, ФМ+ОА, ФМ+СЛЕ. Сравнението между групите болни е важно за оценка на болестната активност и лечението, което ще бъде препоръчано.

д-р Валентина Решкова дм [1],
Проф. Д-р Рашо Рашков дмн [1]
Акад. Проф. Д-р Иван Миланов, дмн [2]

[1] Клиника по ревматология,
УМБАЛ „Св. Иван Рилски", София
[2] СБАЛНП "Св. Наум", София

ABSTRACT

CLINICAL MANIFESTATION IN PATIENTS WITH PRIMARY AND SECONDARY FIBROMYALGIA

Fibromyalgia (FM) is widespread and covers different age groups, most commonly occurring between 20 and 50 years. Patients with rheumatic diseases - osteoarthritis (OA) and systemic lupus erythematosus (SLE), have an accompanying / secondary FM. The presence of secondary fibromyalgia in SLE and OA has been investigated by various authors and is found in approximately 20% of these patients.

The purpose of this clinical trial is to analyze clinical manifestations of primary vs. secondary FM. The present study is prospective and has been performed at the Clinic of Rheumatology of the University Hospital „St. Ivan Rilski" and „Focus 5" Center, Sofia for the period September 2013 - September 2017. Eighty three patients with primary FM, 39 patients with FM + OA, 23 patients with FM + SLE, 27 patients with SLE and 36 healthy subjects were included. The present study compared chronic pain, fatigue, depression, and anxiety in patients with primary FM, and patients with SLE, OA and secondary FM. Based on the MFIS clinical fatigue scale, statistically significant difference p <0.05 in the mean values was found for healthy controls compared to all FM groups - primary FM, FM + OA, FM + SLE. The comparison between the patient groups is important for the evaluation of the disease activity and the treatment that will be recommended.

Key words: primary and secondary fibromyalgia, SLE, osteoarthritis.

Dr. Valentina Reshkova, PhD [1],
Prof. Dr. Rasho Rashkov, PhD, DSc [1],
Akad. Prof. Dr. Ivan Milanov, PhD, DSc [2]

[1] Rheumatology Clinic, „St. Ivan Rilski" Multiprofile University Hospital for Active Treatment, Sofia (Bulgaria)
[2] „St. Naum" Specialized University Hospital for Active Treatment, Sofia (Bulgaria)

Ключови думи: първична и вторична фибромиалгия, СЛЕ, остеоартроза

I. Въведение

Фибромиалгията (ФМ) е широко разпространена и обхваща различни възрастови групи, най-често е срещана между 20 и 50 години. Засяга жени и мъже в съотношение 9:1 до 20:1. От нея страдат 7 до 10 милиона американци, което е 3 до 6% от популацията. Няма определена етническа предиспозиция. Няма епидемиологични данни за разпространението на ФМ в България (1).

Хроничната болка е причина за 60% от консултациите при лекар-специалист. Около половината от пациентите с мускулно-скелетна болка са с ФМ. Тя се характеризира с дифузна болка. Ревматолозите са специалистите, към които се насочват тези пациенти. Техните визити са 16% от ежедневните посещения при лекар ревматолог в САЩ. През 1992 г. световната здравна организация включва ФМ в Десета ревизия на Международна класификация на болестите, в групата на ревматичните ставни болести М. 79.0.

Американският колеж по ревматология (ACR) през 1990 година приема 2 критерия за диагноза (8,9):

Първи критерий - дълбока, дифузна болка в дясната, лявата част на тялото или двустранно, понякога опасваща, в областта на шийния, гръдния или поясния отдел на гръбначния стълб, или предната част на гръдния кош. Болковите симптоми трябва да са с продължителност най-малко 3 месеца.

Втори критерий – болка, измерена с долориметър в най-малко в 11 от 18 болезнени точки (1).

През 2010 година ACR приема нови критерии. Те са:

1. Наличие на хронична дифузна болка в 7 или повече от 19 региона от човешкото тяло през последната седмица и наличие на повече или равни на 5 точки по комбинирана скала (SS – Severity Scale) за оценка на умора, неосвежаваща почивка, когнитивни симптоми (всеки от трите симптома се оценява с максимум 3 точки) и наличие на соматични симптоми - коремна болка, депресия, главоболие (1=да, 2=не, общо максимум 3 точки)

или

наличие на хронична дифузна болка в 3 до 6 региона или наличие на повече или равни на 9 точки по комбинираната скала.

Максималният брой точки е 31 – 19 за всички болезнени региони + 12 точки за всички симптоми. Степента на оплакванията за SS – Severity Scale са:

0 точки – няма оплакване,

1 точка – леко изразено оплакване,

2 точки – средно изразено оплакване, 3 точки – силно изразено оплакване (8,9).

Според Ana Luiza P. Kasemodel de Araujo при 12% от болните със системен лупус (СЛЕ) има ФМ, средната възраст на болните със СЛЕ е 40 години, с ФМ е 44 години, със СЛЕ и ФМ е 43,5 години (2). Има сигнификантна разлика в броя на областите с хронична болка между групата само с ФМ и тази с ФМ и СЛЕ. По-голям брой болезнени области - 15,05 се установяват в групата с ФМ, с ФМ и СЛЕ този брой е 11,75 (p=0,0001). Няма сигнификантна разлика в скора SS между двете групи. Силата на хроничната болка в групата с ФМ е 87,5 мм по VAS. Болните само със СЛЕ оценяват хроничната болка с 35 мм по VAS. Болните с ФМ и СЛЕ съобщават за 71,25 мм хронична болка по VAS. Епизоди на депресия са по-чести при болните с ФМ (80%) и тези с ФМ и СЛЕ (60%), само със СЛЕ (15%).

Според Franco, MD (4) в Индия 8,2% от бол-

ните със СЛЕ развиват ФМ, в Мексико – 9,5%, в Испания – 10%, в Турция – 25%. Показват ясна връзка на хроничната болка при фибромиалгията и СЛЕ, оценяват умората и качеството на живот при болните със СЛЕ. Болката при СЛЕ е възпалителна, периферна и централна невропатна. Хронична дифузна болка се установява при 65-80% от болните със СЛЕ. Умора има при 50 до 80% от болните със СЛЕ (4).

Според Marchione V 13% от болните с остеоартроза страдат от ФМ. Лечението на ФМ изисква 8453 щатски долара, на ОА – 11253 щатски долара за здравни грижи, отсъствие от работа, медикаменти (6).

II. Целта на настоящото клинично изпитване е да се проучат клиничното протичане и характеристиките на болни с първична и вторична фибромиалгия, сравнени с контролна група здрави лица.

Задачи:

1. Да се оценят характеристиките на болни с първична и вторична ФМ при СЛЕ и остеоартроза, сравнени с контролна група здрави лица

2. Да се анализират клиничните прояви на първичната спрямо вторичната фибромиалгия – болка, хронична умора, влияние на фибромиалгията върху ежедневните дейности..

III. Клиничен материал и методи. Представя се проспективно проучване при болни с фибромиалгия, извършено в Клиника по Ревматология на УМБАЛ »Св. Иван Рилски» и МЦ »Фокус 5», София за периода септември 2013 – септември 2017 година.

Болните са разпределени в следните групи:

- **83 болни – 78 жени и 5 мъже с първична ФМ**, на средна възраст 40,67±11,15 години,
- **39 болни** жени с **фибромиалгия и остеоартроза** на средна възраст 50,77±10,73 години,
- **23 болни** 22 жени и 1 мъж **със СЛЕ и фибромиалгия**, средна възраст 47,9±8,86 с активност по SLEDAI 4-6 точки без засягане на жизненоважни органи и системи, без невролупус,
- **27 болни 25 жени и 2 мъже със СЛЕ** средна възраст 46,96±11,7 с активност по SLEDAI 4-6 точки без засягане на жизненоважни органи и системи, без невролупус
- **36 здрави** 30 жени и 6 мъже на средна възраст 46,53±9,9

Методи на изследване:

Клинични методи:

1. Оценка на прага на болка и оценка на броя болезнени точки

2. Оценка на диагнозата фибромиалгия по критериите от 2010 година

3. Оценка на умората по физикална, когнитивна и психосоциална подскали на MFIS

4. Въпросник за влиянието на фибромиалгията върху активностите на болния – FIQ – физикална и социална част, общи симптоми

Статистически методи:

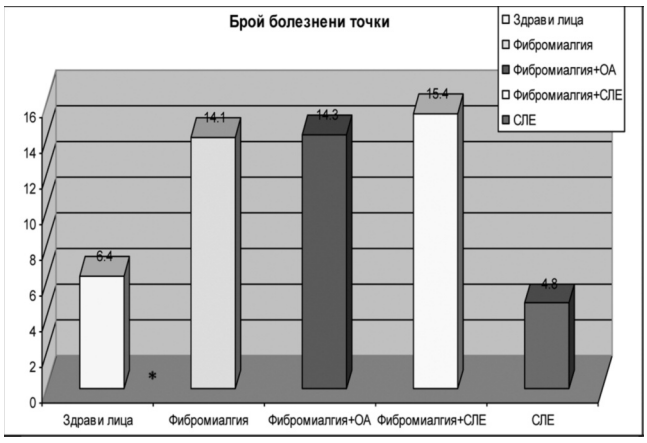
Данните са обработени със статистическия пакет SPSS 16.0 за Windows. За всички сравнения за ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза е избрано $p<0,05$. Резултатите от количествените величини са представени като средна аритметична стойност±SD. За определяне вида на разпределението е използван непараметричен тест на Kolmogorov-Smirnov. При правилно разпределение са използвани параметрични методи - t-тест на Student, вариационен анализ, корелационен анализ. При неправилно разпределение или хомогенност променливите са използвани непараметрични методи - тест на Mann Whitney, Kruskal Wallis, Chi – квадрат.

IV. Резултати:

1. Резултати от оценка на броя на болезнените точки в трите групи с ФМ (първична, ФМ+ОА и ФМ+СЛЕ), здрави лица и СЛЕ

Средната стойност на прага на болка от всички болезнени точки при всички болни от съответната група, сравнена със здрави лица и

СЛЕ, е представена на граф. 1. Най-голям среден брой болезнени точки имат болните с ФМ+СЛЕ – 15,4, (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 15,4±1,9, мин. 14,61, максимум 16,26 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,4); следвани от групата с ФМ+ОА – 14,3 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 14,3±2,1, мин. 13,58, максимум 14,93 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,33). Болните с първична ФМ има среден брой болезнени точки 14,1 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 14,1±1,88, мин. 13,67, максимум 14,49 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,21). Здравите лица имат 6,4 броя болезнени точки (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 6,4±3,79, мин. 5,06, максимум 7,7 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,65). Болните със СЛЕ имат 4,8 броя болезнени точки (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 4,8±2,4, мин. 4,03, максимум 5,97 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,47) (граф. 1).



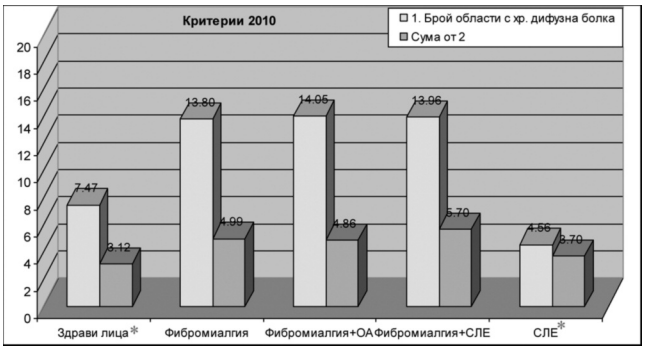
Граф. 1. Брой болезнени точки при групите болни и здрави контроли в момента на поставяне на диагнозата (*p<0,05 за болните с ФМ спрямо здравите лица и пациентите със СЛЕ).

Статистически значима разлика p<0,05 има в средните аритметични стойности на броя на болезнените точки в контролната група и болните със СЛЕ, сравнени с броя на болезнените точки в групите с ФМ – първична, ФМ+ОА и ФМ+СЛЕ. На табл. 1 са посочени статистически достоверната разлика в броя на болезнените точки p<0,05 между отделните групи. По броя на болезнените точки се различават с достоверна разлика групата на първичната фибромиалгия с болните с ФМ+СЛЕ и между ФМ+СЛЕ и ФМ+ОА.

Средният брой болезнени точки е важен показател за поставяне на диагнозата. Той може да се използват в практиката за сравняване на болните и за проследяване на ефекта при избора на подходящо средство за лечение на ФМ.

2. Резултати от оценка на броя на областите с хронична дифузна болка в трите групи с ФМ (първична, ФМ+ОА и ФМ+СЛЕ), здрави лица и СЛЕ

Графика 2 показва, че достоверна разлика по критериите за поставяне на диагноза ФМ от 2010 година се наблюдава между всички групи болни и групата здрави контроли и СЛЕ (*p<0,05)



Граф. 2. Критерии за диагноза от 2010 година – сравнение между групите болни, здравите лица и СЛЕ (*p<0,05)

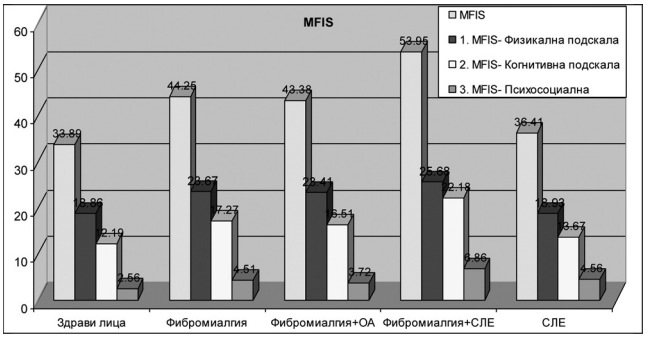
Средната стойност на броя области с хроничната дифузна болка при всички болни от съответната група, сравнена със здрави лица и СЛЕ, е представена на граф. 2. Най-голям среден брой области с хронична дифузна болка имат болните с ФМ+ОА – 14,05, (средна аритметична стой-

ност±стандартно отклонение 14,05±2,75, мин. 13,15, максимум 15,17 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,49); следвани от групата с ФМ+СЛЕ – 13,96 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 13,96±1,8, мин. 13,18, максимум 14,73 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,37). Болните с първична ФМ има среден брой области с хронична дифузна болка 13,8 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 13,8±2,1, мин. 13,34, максимум 14,25 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,23). Здравите имат 7,47 броя области с хронична дифузна болка (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 7,47±3,57, мин. 6,08, максимум 8,57 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,61). Болните със СЛЕ имат 4,56 броя области с хронична дифузна болка (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 4,56±1,63, мин. 3,91, максимум 5,2 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 0,31) (граф. 2).

По критерия брой на области с хронична дифузна болка от 2010 година статистически значима разлика p<0,05 има в средните аритметични стойности в контролната група, сравнени с броя на областите с хронична дифузна болка във всички групи болни с ФМ – първична, ФМ+ОА, ФМ+СЛЕ, включително и СЛЕ.

3. Резултати от оценката на хроничната умора по MFIS.

Хроничната умора е изследвана чрез модифицирана скала за умора. MFIS има три подскали – физикална, когнитивна и психосоциална. Физикалната подскала показва резултатите от физическата активност и работоспособността на болния в ежедневието (MFIS-физикална подскала). Психосоциалната подскала представя резултати от възможностите за контакти и социална дейност на болния в обществото (MFIS-психосоциална подскала). Когнитивната подскала представя резултатите от възможностите за когнитивни функции на болния (MFIS-когнитивна подскала) (граф. 3).



Граф. 3. Хронична умора по MFIS – сравнение между групите болни, здравите лица и СЛЕ (*p<0,05)

Оценката на хроничната умора по MFIS при болните с ФМ+СЛЕ е 53,95 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 53,95±16,78, мин. 46,51, максимум 61,39 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 3,58), следвани от групата с ФМ – 44,25, (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 44,25±17,31, мин.40,42, макс. 48,04, при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 1,92). Болните с ФМ+ОА имат умора със средна стойност 43,38 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 43,38±13,26, мин. 39,09, максимум 47,68 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 2,12). Болните със СЛЕ имат 36,41 точки за умора по MFIS (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 36,41±16,77, мин. 29,77, максимум 43,04 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 3,23). Умората по MFIS при здравите е 33,89 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 33,89±18,07, мин. 27,74, максимум 40,56 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 3,15).

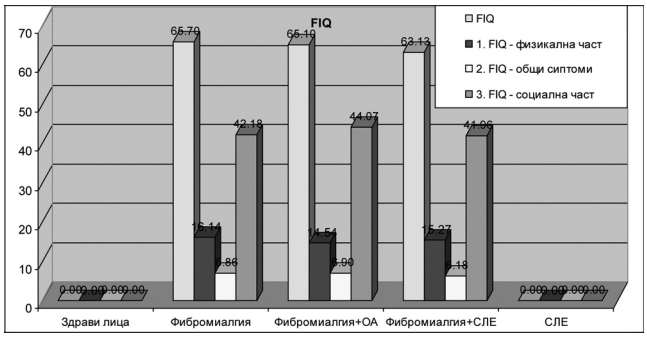
По клиничния показател хронична умора по скалата MFIS статистически значима разлика p<0,05 има в средните аритметични

стойности за групата здрави, сравнени със стойностите на всички групи с ФМ - първична ФМ, ФМ+ОА, ФМ+СЛЕ. Няма значима разлика в хроничната умора по скалата MFIS между трите групи с фибромиалгия. Няма значима разлика по клиничния показател умора между групите ФМ и ФМ+ОА, ФМ+ОА и СЛЕ. Повишаващият се стрес и натовареност сред населението и всички фактори за развитие на фибромиалгия са причини, водещи до придружаваща умора.

Болните със СЛЕ са с близки показателни за хронична умора със здравите лица и със статистически значима нискостепенна умора с групата с ФМ+СЛЕ.

4. Резултати от оценката на влиянието на фибромиалгията върху върху живота на болните с ФМ (FIQ).

Оценката на влиянието на ФМ върху живота на болните с ФМ в групата с първична ФМ е 65,70 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 65,70±19,63, мин. 61,41, максимум 69,99 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 2,15), следвани от групата с ФМ+ОА – 65,10, (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 65,10±17,55, мин.59,41, макс. 70,79, при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 2,81) (граф. 4).



Граф. 4. Влияние на фибромиалгията върху живота на болните с ФМ (FIQ).

Болните с ФМ+СЛЕ имат оценка със средна стойност 63,13 (средна аритметична стойност±стандартно отклонение 63,13±22,88, мин. 54,29, максимум 74,58 при 95% интервал на доверителност, стандартна грешка 4,88) (граф. 4).

Оценката на влиянието на ФМ върху живота на болните с ФМ е със статистически незначима разлика p=0,88 в средните аритметични стойности между групата с ФМ и ФМ+ОА, p=0,80 между ФМ и ФМ+СЛЕ и p=0,90 между ФМ+ОА и ФМ+СЛЕ.

Следователно болестта фибромиалгия влияе по еднакъв начин върху живота на болните с първична и вторична ФМ с тенденция към влошаване на ежедневните дейности и социалния живот при минимален брой точки от скалата 16 и максимален 110. Наличието на друго ревматично заболяване СЛЕ или ОА не повлиява оценката на влиянието на фибромиалгията върху живота.

V. Обсъждане

Клиничната картина на ФМ е резултат от сложни механизми на централно-нервна и нервно-ендокринна регулация, които водят до хронична мускулно-скелетна болка (психогенен ревматизъм, мекотъканен ревматизъм). Клиничната картина е комплексна, защото болните се оплакват от умора, промени в съня, депресия, тревожност и претовареност. Резултатите от настоящото клинично наблюдение показват, че по критерия брой на области с хронична дифузна болка от 2010 година статистически значима разлика има в средните аритметични стойности в контролната група, сравнени с броя на областите с хронична дифузна болка във всички групи болни с ФМ – първична, ФМ+ОА, ФМ+СЛЕ, включително и СЛЕ. СЛЕ е автоимунна болест с мултиорганно засягане и увреждa ставите, кожа, бъбреци, бял дроб, сърце, кръвоносните съдове и мозъка. Честотата на болестта е между 14 и 50 болни на 100 000 население. СЛЕ е причина за по-висока смъртност в сравнение с възпалителните ставни болести. Важна и обективна оценка за актив-

ността на болестта е Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), който оценява с определен брой точки проявите от увредените органи и системи. Наличието на придружаваща ФМ при СЛЕ е изследвана от различни автори и е установена при 20% от болни със СЛЕ. Наличието на ФМ при СЛЕ е с по-висока честота от общата популация. Проучване на болните със СЛЕ в Бразилия дава информация за хроничната болка и връзката ѝ с болестната активност на СЛЕ. Болните попълват въпросник за влиянието на фибромиалгията (FIQ), за симптомите са разпитани болните според скалата Simptom severity Index (SSI). ри болните само със СЛЕ, активността на болестта оказва по-сериозни негативни ефекти от тези в другите две групи. Това доказват и нашите резултати по отношения на броя на болезнените точки, брой болезнени области, хронична умора.

В статията на Chardran A. от хронична умора се оплакват 9,5% в групата с лека ФМ, 53,1% от групата със средно-тежка ФМ и 43,6% от пациентите с тежка ФМ (4). В наблюдение от 2012 г, пациентите с ФМ са разделени на категории – с лека, средно-тежка и тежка ФМ, според тежестта на хроничната дифузна болка, оценена по VAS и резултатите от попълнени въпросници (4). Според Yacizi K. и сътр. след болката, умората е следващият инвалидизиращ симптом и влошава качеството на живот на болните с ФМ (11).

Според данните от нашето проучване болните със СЛЕ+ФМ, ОА+ФМ и първична ФМ имат еднаква степен на умора, но статистически се различава от здравите лица и болните със СЛЕ. Пациентите със СЛЕ без ФМ са с близки показателни за хронична умора със здравите лица и със статистически значима нискостепенна умора с групата с ФМ+СЛЕ. Повишаващият се стрес и натовареност сред населението и всички фактори за развитие на фибромиалгия са причини, водещи до придружаваща умора. В клиничните проучвания за оценка на болните с ФМ обикновено се използва FIQ, който е комплексен въпросник за умора, физическа активност, тревожни и депресивни промени. Той е комбиниран и за всяко клинично оплакване има средно 2-3 въпроса. В нашата разработка са залегнали 2 въпросника за умора (FSS и MFIS), също и FIQ . Въпросниците за умора са прилагани при системен лупус еритематодес и се оказват с висока информативна стойност при тази болест (5,10). Тези факти са довели до избора на посочените въпросници при първична и вторична ФМ.

В някои разработки се отбелязва, че качеството на живот на болните с ФМ, свързано с болката и придружаващите клинични оплаквания е изключително ниско. Изводите от наблюдението на канадски екип от лекари са, че съчетанието на ФМ със СЛЕ води до влошаване на качеството на живот, общото състояние и менталното здраве в сравнение само с болните със СЛЕ. Резултатите показват, че болката и разстройството на емоционалното състояние са по-изразени при болните само с ФМ. (7). Taylor изследва болни със СЛЕ и ФМ в Израел и установява, че те имат понижено качество на живот, в сравнение с болните със СЛЕ без ФМ. Друг автор Akkasilpa установява, че 17,3% от болните със СЛЕ имат повече от 11 болезнени точки и те са сигнификантно свързани с техния HAQ скор. В проучването на италианските ревматолози с ФМ са 33% от болните със СЛЕ. Съществува тясна връзка между хроничната болка и умората, но няма връзка между степента на болестна активност на СЛЕ и ФМ (10).

Нашите резултати от оценката на влиянието на ФМ при СЛЕ и ОА показват също, че тя влияе по еднакъв начин върху живота на болните с първична и вторична ФМ с тенденция към влошаване на ежедневните дейности и социалния живот при минимален брой точки от скалата 16

и максимален 110. Наличието на друго ревматично заболяване СЛЕ или ОА не повлиява оценката на влиянието на фибромиалгията върху живота.

Затова е необходимо пациентите да бъдат информирани за тяхната болест ФМ и да се провежда обучение за общуване и поддържане на добро качество на живот. То е свързано с повишаване прага на болка в резултат на проведено лечение с медикаменти или немедикаментозно лечение. Необходимо е изработването на индивидуална програма за лечение и обучение на болните за повлияване на всички останали оплаквания при ФМ. Затова първичните грижи в семейството са важни за успеха от лечението. Полагането на грижи от страна на работодателя и първичните медицински центрове, повишаване на заплащането, социализиране на тези болни, е от съществено значение за успеха от лечението (5,10). Работата с болните с ФМ показва, че лекарите трябва да са по-настойчиви в проследяването и лечението им, да се осъществяват прегледи или телефонни контакти поне веднъж месечно, да се разговаря повече с пациентите. Визитата при ревматолога с продължителност 1 час оказва силно влияние като обучение на болните за преодоляване на отключващите фактори и като психотерапия. Важно е снемането на подробна анамнеза и достигане до капсулираните проблеми от страна на лекаря. Това има огромно значение за доверието и ефекта от лечението. Комплексното лечение на болните с ФМ цели клинично подобрение и повишаване на качеството на живот.

VI. Изводи:

1. Болните с първична фибромиалгия, остеоартроза и ФМ, системен лупус еритематозус и ФМ са сравними помежду си по отношение на силата на болката и влияние на фибромиалгията върху дейностите им.

2. Болните със СЛЕ без фибромиалгия имат по-висок праг на болка и по-ниска степен на умора, сравнима с тези симптоми на болните със СЛЕ+ФМ и здравите лица

3. Болните със СЛЕ и фибромиалгия имат допълнителни оплаквания от средни по-степен болка и умора, които не са свързани със СЛЕ и изискват лечение за ФМ, независимо от лечението за СЛЕ.

Адрес за контакти:
Д-р Валентина Решкова, дм
Клиника по ревматология,
Медицински университет,
УМБАЛ „Св. И. Рилски“,
1612 София
Ул “Урвич“ 13
e-mail: v_reshkova@abv.bg
тел: 0878622443

БИБЛИОГРАФИЯ:

1. Решкова, В. Изследване на болезнените точки при болни с фибромиалгия, лекувани с различни групи медикаменти. Дисертация за придобиване на научно-образователната степен „Доктор”, София, 2013 г.
2. Ana Luiza P., Kasemodel de Araujo, Paliares, I. C., Novo, N. F. The association of fibromyalgia and systemic lupus erythematosus change the presentation and severity of both diseases? Rv bras Rheumatol, 2015, 55 (1) 37-42.
3. Chardran, A., Schaefer, C., Ryan, K., McNet, M., Zlateva, G. J. The comparative economic burden of mild, moderate and severe fibromyalgia. Result from the retrospective chart review and cross-sectional survey of working-Age US Adults Manag care Pham. 2012, 18, 6, 415-426.
4. Franco, MD, Guzzo, M.P., Spinelli, F.R., Atzeni, F., Sarzi- Puttini. Pain and systemic lupus erythematosus. Rheumatismo, 2014, 66 (1), 33-38
5. Knupp, L. B., La Rocca, N. G., Scheinberg, L. C. The fatugue severity scale, Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Arch Neurol. 1989, 46, 1121-1123.
6. Marchione V. Fibromyalgia pain and osteoarthritis linked in how brain experiences chronic pain, Arthritis Research Facility 2016, 5.
7. Middleton Jackie E. Mcfarlin et al. The prevalence and clinical impact of fibromyalgia in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 37 (8), 1181-1188. 8 1994.

8. Wolfe F, Crauw DJ, Fitzcharles MA et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. Arthritis Care Res (Hoboken) 2010, 62:600-610.
9. Wolfe F. New American College of Rheumatology criteria for fibromyalgia: a twenty-year journey. Arthritis Care Res (Hoboken) 2010, 62:583-584.
10. Wolfe F., Petri M., Alarcon Gs, Goldman, J. Chakravatry, EF. Katz, RS. Fibromyalgia, systemic lupus erythematosus (SLE) and evaluation of SLE activity. J. Rheumatol., 2009, 36, 82-88.
11. Yacizi, K. et al. Anxiety, depression and quality of life in patients with back and neck pain. Clinical psychiatry. Yacizi. 2003, 6, 95-101, 2012.

СЛУЧАЙ НА ГЕНЕТИЧНО ПОТВЪРДЕНА ФАМИЛНА ХЕМИПЛЕГИЧНА МИГРЕНА ТИП 2, С НАЧАЛО В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ

РЕЗЮМЕ

СЛУЧАЙ НА ГЕНЕТИЧНО ПОТВЪРДЕНА ФАМИЛНА ХЕМИПЛЕГИЧНА МИГРЕНА ТИП 2, С НАЧАЛО В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ

Хемиплегичната мигрена е подтип на мигрена с аура, която се характеризира с преходна хемипареза по време на аурата. Може да се представи като фамилна и спорадична. И двете форми често започват в детството. Понастоящем има три гена, свързани с фамилна хемиплегична мигрена: CACNA1A, ATP1A2, SCN1A и вероятно четвърти PRRT2. Мутации в тези гени, свързани с йонния транспорт през невронната и глиална мембрани, са отговорни за фенотипа на FHM, което показва генетичната хетерогенност на това заболяване. Диагностицирането може да бъде трудно, тъй като симптомите могат да имитират мозъчен инфаркт, постиктална пареза или други състояния, и налагат изследвания за тяхното изключване. FHM тип 2 е свързана с мутации в ATP1A2 гена (локализиран на дългото рамо(q) на 1 хромозома), който кодира алфа 2 субединица на Na^+/K^+ ATP - помпа. Представяме случай, покриващ клиничните критерии за HPM, с нова мутация в ATP1A2 гена, идентична при пациента и неговия баща.

Ключови думи: Хемиплегична мигрена, фамилна хемиплегична мигрена тип 2, нова мутация в ATP1A2 гена.

Даниела Денева [1], Венета Божинова [1,3], Тихомир Тодоров [2], Албена Тодорова [2,3]

[1] УМБАЛНП „Св. Наум“ – София,
[2] Генетична лаборатория „Геника“,
[3] МУ - София

ABSTRACT

A CASE REPORT OF GENETICALLY CONFIRMED FAMILIAL HEMIPLEGIC MIGRAINE TYPE 2 WITH ONSET IN CHILDHOOD

Hemiplegic migraine (HPM) is a subtype of migraine with aura, characterized by transient hemiparesis during the aura. Hemiplegic migraine is divided into familial or sporadic migraine. Both forms often begin in childhood. Currently there are three genes related to familial hemiplegic migraine (FHM): CACNA1A, ATP1A2, SCN1A, and possibly PRRT2. Mutations in these genes associated with ion transport across the neuronal and glial membranes are responsible for the FHM phenotype. Thus indicating a genetic heterogeneity for this disorder. Diagnosing hemiplegic migraine can be difficult, as the symptoms can mimic stroke, seizures or other conditions, and require studies to exclude them. FHM type 2 is associated with mutations in the ATP1A2 gene (located on the long arm (q) of 1 chromosome) that encodes an alpha 2 subunit of Na^+/K^+ ATP - pump. We present a case covering the clinical criteria for HPM with a new mutation in the ATP1A2 gene, identical to the patient and his father.

Key words: Hemiplegic migraine, familial hemiplegic migraine type 2, new mutation in the ATP1A2 gene

Daniela Deneva [1], Veneta Bojinova [1,3], Tihomir Todorov [2], Albena Todorova [2,3]

[1] Clinic of Child Neurology, University Hospital for Active Treatment of Neurology and Psychiatry „St Naum“, Sofia, Bulgaria
[2] Genetic medicodiagnostic laboratory „Genica“
[3] Department of Neurology, Medical University of Sofia

Фамилната хемиплегична мигрена (FHM) е подтип на мигрена с аура, която се характеризира с преходна хемипареза по време на аурата. Може да се представи като фамилна и спорадична. И двете форми на FHM често започват в детството. Диагностицирането може да бъде трудно, тъй като симптомите могат да имитират мозъчен инфаркт, постиктална пареза или други състояния, и налагат изследвания за тяхното изключване. Диагностични критерии за **хемиплегична мигрена**, според Международното Дружество по Главоболие (IHS) 2018 г, вкл. (1,2):

Най-малко две повтарящи се атаки от напълно възвратима мускулна слабост и поне един от симптомите на напълно обратими зрителни, сензорни, дизфазични нарушения на речта или други симптоми от централната нервна система, които обикновено се развиват постепенно.

Необходими са най-малко **три от следните шест характеристики:**

1. Поне един симптом на аура се развива постепенно в рамките на 5 минути.

2. Два или повече симптоми на аура се появяват последователно.

3. Всеки отделен симптом на аура трае между 5 и 60 минути.

4. Поне един симптом на аура е едностранен.

5. Поне един симптом на аура е позитивен.

6. Аурата се придружава или последва до 60 минути от главоболие.

Понастоящем е установено, че четири гена са свързани с фамилна хемиплегична мигрена и обуславят различен тип патогенетични процеси:

- Фамилната хемиплегична мигрена тип 1 (FHM1) се дължи на мутации в CACNA1A ген на хр.19р13, кодиращ алфа 1 субединицата на волтаж - зависимите калциеви канали. Мутации в този ген са свързани и с други заболявания, като епизодична атаксия тип 2, спиноцеребеларна атаксия тип 6 и доброкачествен пароксизмален тортиколис в детска възраст. Генните мутации водят до повишен Ca^{2} + инфлукс, с последващо освобождаване на глутамат от пресинаптичните терминали.

- Фамилната хемиплегична мигрена тип 2 (FHM2) е свързана с мутации в ATP1A2 гена, локализиран на дългото рамо (q) на 1 хромозома (1q23), който кодира алфа2 субединицата на Na^{+}/K^{+} ATP- помпа. Тя се състои от каталитични α, β и регулаторни субединици. Основната роля на алфа субединицата е свързване и транспортиране на Na^{+} и K^{+} йони през клетъчната мембрана. Има четири алфа субединици, всички кодирани от различни гени. Алфа-2 субединицата се експресира в тъкани на централната нервна система, по-специално астроцити и пирамидални клетки в хипокампалните структури. Загубата на Na^{+}/K^{+} ATP- функция води до повишаване на екстрацелуларния K^{+}, улесняващ разпространението на коровата депресията, механизмът, постулиран за причина на мигренната аура. ATP-азната дисфункция също води до повишаване на вътреклетъчния Na^{+}, което ще повиши вътреклетъчните нива на Ca^{2+} в резултат на намаляване обмена на Na^{+}/Ca^{2+} през клетъчната мембрана. Повишеното вътреклетъчно Ca^{2+} ниво, също улеснява кортикалната депресия, с последвалата хипоперфузия. Тези биохимични промени са в състояние да произвеждат продължителни функционални увреди, но без да причиняват лезии, т.е. невроизобразяващите изследвания са нормални (1,2,3,4,6). В резултат на гореизброените процеси при мутациите в ATP1A2 гена, настъпва загуба на функцията на Na^{+}/K^{+} ATP помпа, което води до намалено поемане на глутамат от астроцитите и повишени нива на невротрансмитера в синаптичната цепка.

- Фамилната хемиплегична мигрена тип 3 (FHM3) е резултат на мутации на SCN1A гена на хр.2q24, кодиращ алфа1 субединицата на волтаж-зависимите Na^{+} канали в инхибиторните интер-

невронi. Мутациите водят до по-бързо възстановяване на Na^+ канали след деполаризация, което води до възникване на повече акционни потенциали и повишаване нивото на глутамат в синапсите.

И при трите подтипа на FHM, мутациите причиняват или прекомерно освобождаване на синаптичен глутамат (FHM1) или намалено отстраняване на K^+ и глутамат от синаптичната цепка (FHM2, FHM3), което води до корова хипервъзбудимост и намаляване прага за възникване на корово разпространяваща се депресия (1,3,4,6,7).

В последните години е предложен **PRRT2 ген като четвърти ген** отговорен за FHM, но механизмът не е изяснен. Той е свързан с други алелни болести, като пароксизмална кинезигенна дискинезия с доброкачествени фамилни инфантилни припадъци и инфантилен конвулсивен хореотетозен синдром (6).

Агентите и обстоятелствата, които трябва да се избягват при FHM включват вазоконстриктори, заради риска от мозъчен инфаркт; церебрална ангиография, тъй като може да предизвика вазоспазъм и тежка атака; бета-блокерите се избягват поради теоретична възможност, че може да възпрепятстват разширяване на съдовете. Триптаните и ерготамините са противопоказани, поради техните вазоконстриктивни свойства (1,2).

Лечението на хемиплегичната мигрена включва нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), аспирин, антиеметици и понякога наркотични аналгетици за симптоматично повлияване на оплакванията. Интраназалният кетамин скъсява продължителността на симптомите на аура. Има малки проучвания за употребата ацетазоламид, флунаризин, ламотрижин и налоксон за лечение на хемипагична мигрена. Лекарства, използвани за профилактика на мигрена с типична аура, като амитриптилин, топирамат и валпроева киселина, могат да бъдат полезни при хемиплегична мигрена (1,2).

В ***детската възраст*** се използват НСПВС - ibuprofen (10 mg/kg) и paracetamol (15 mg/kg, до 1g). Аспиринът е ефективен, но не трябва да се използва под 15-годишна възраст, поради опасност от синдром на Reye (1,2).

Представяме **клиничен случай на генетично верифицирана фамилна хемиплегична мигрена тип 2**. Момче на 13 години от нормална бременност и раждане, с нормално ранно психомоторно развитие. На 6 годишна възраст, няколко часа след "стресова" ситуация и **лека травма на главата** станал объркан, сънлив, започнал да залита. След няколкочасов сън се възстановил. Проведената КТ на главен мозък била без абнормности. На 9 години след психотравма в училище имал пристъп на силно главоболие. По този повод е осъществена магнитно-резонансна томография (МРТ) на главен мозък - описана в норма. На 10 години за около 1 седмица имал епизод от преходно замъгляване пред ляво око. На 11 годишна възраст, три дни след имунизация за дифтерия-тетанус, в края на учебния ден се появило главоболие, което постепенно се засилило, имал **изтръпване и слабост в дясната ръка** (не можел да я контролира, изтървал телефона), впоследствие се появили **изтръпване и слабост, и в десен крак. Болката в главата** била **пулсираща със засилване от светлина. Изтръпнали езикът и дясна лицева половина, не можел да говори.** Според близките "изкривил десен устен ъгъл", издавал "нечленоразделни звуци". Това състояние продължило **10-15 мин.** При преглед в Спешен кабинет по местоживеене бил с възстановен говор и сила в крайниците. Втори идентичен пристъп на **главоболие и преходна десностранна хемипареза и афазия** се изявил след около 1,5 часа. КТ на главен мозък била в норма. При осъществената МРТ на главен мозък описана вариантна предна комуникантна артерия с частично раздвояване. В следващите години имал при-

стъпно леко главоболие, предимно при преумора и недоспиване. На 13 годишна възраст (2018г.) след тренировка, започнало **замъгляване пред дясно око за минути**, имал усещане за чуждо тяло. Десет минути по-късно, при четене се изявило **много силно тилно главоболие ("все едно някой ме удари"). Усетил изтръпване и слабост в дясния крак. По-късно изтръпнал езикът и не можел да говори.** След 10-15 мин. състоянието се нормализирало, но останало силно главоболие до сутринта. Измереното артериално налягане по време на пристъпа, в момента на афазията било 130/68 mmHg, пулсовата честота - 86 удара в минута. Фамилна анамнеза: **Дядо по майчина линия** с диагностицирана **"Множествена склероза"** на 42 г. - бил с хемипареза и афазия в рамките на няколко дни, съпроводени от главоболие. Имал още няколко подобни епизода, към момента няма пристъпи и няма прогресия на заболяването. Бащата на детето, в миналото с единични **епизоди на главоболие с амблиопия**. Неврологичен статус в междупристъпните периоди е нормален, с нормално когнитивно развитие.

Диагнозата фамилна хемиплегична мигрена при пациента се постави, поради наличието на нормална мозъчна структура при невроизобразяващите изследвания и фамилната анамнеза за баща с епизоди от главоболие и преходна амблиопия. При генетичното изследване за търсене на най-често асоциираните с фамилната хемиплегична мигрена гени CACNA1A , ATP1A2 и SCN1A се установи патогенен вариант c.963C>G в ATP1A2 гена, който е унаследен от бащата, също хетерозиготен носител.

Обсъждане:

FHM се унаследява автозомно доминантно. Диагнозата се поставя при наличие на поне един засегнат първостепенен роднина. Делът на случаите причинени от de novo патогенни варианти не е известен. Всяко дете на пациент с фамилна хемиплегична мигрена има 50% риск да наследи патогенния вариант. Атаките на FHM могат да бъдат провокирани от типични за мигрената тригериращи фактори (храни, миризми, усилие, стрес), леки травми на главата и церебрална ангиография. Възможно е да има объркване и/или сънливост, дори без дисфазия. Първият пристъп при нашия пациент, на 6 годишна възраст, е настъпил след лека травма на главата, протекъл с атаксия, конфузия и сомнолентност. Дисфазията обикновено се проявява, когато хемиплегията е десностранна, какъвто е случая с нашия пацинет. Зрителните смущения могат да включват скотоми (слепи петна), фотопсии (мигащи светлини), зиг–заг линии и диплопия. При всеки пациент по време на различните пристъпи могат да възникнат и трите вида аура, както самостоятелно, така и последователно един след друг. Хемипарезата се проявява при поне един друг симптом по време на аура на FHM (4). Анамнестично при пациента са налице напълно обратими, следващи една след друга аура със зрителна, сетивна, моторна и афатична проява, с продължителност до 15 мин, в хода на изявата на главоболието, което продължава до 24 часа. При нормални невроизобразяващи изследвания, предвид фамилността по майчина линия, въпреки поставената диагноза MS при дядото, покривайки диагностичните клинични критерии за HPM се насочи за генетична изследване. При престоя в клиниката не беше съобщена фамилност за главоболие по бащина линия. От проведено цялостно екзомно секвениране, при пациента е установен хетерозиготен патогенен вариант в ATP1A2 гена - c.963C>G (NM_000702.3), който води до замяна на аминокиселината фенилаланин с левцин, на позиция 321 в аминокиселинната последователност. Същият е унаследен от бащата, който е хетерозиготен носител. Събраната след това анамнеза потвърди за на-

лични в миналото, единични епизоди на главоболие с амблиопия при бащата. Мутацията, налична при нашия пациент не е описвана в популационната база данни. Представеният случай потвърждава съобщаваната в литературата висока клинична хетерогенност на HPM (3,4).

Адрес за кореспонденция:
д-р Даниела Денева
Клиника по нервни болести за деца
МБАЛНП „Св. Наум„,
ул. „Любен Русев„ 1,
София, 1113

Address for correspondence:
Dr. D. Deneva,
1, Dr. Lyuben Rusev Str.,
1113, Sofia, Bulgaria
e-mail: dr.deneva@abv.bg

ЛИТЕРАТУРА

1. Миланов, И., Главоболие. Медицина и физкултура, София 2011, 77-80.
2. Национален консенсус за диагностика и лечение на първичните типове главоболие. Под редакцията на Акад. проф. д-р И. Миланов, д.м.н., По инициатива на Българска асоциация по главоболие и болка, Cephalalgia, 2018, 20, supplement 1018.
3. Ducros, A., Genetics of migraine. Rev Neurol (Paris). 2013 May;169(5): 360-71.
4. Ducros A, Joutel A, Vahedi K, Bousser MG, Tournier-Lasserve E. Genotype-phenotype correlations in familial hemiplegic migraine. In: Olesen J, Bousser MG, eds. Frontiers in Headache Research: Genetics of Headache Disorders. Vol 8. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams, & Wilkins; 2000:123.
5. Martínez, E., Moreno, R. López-Mesonero, L., Vidriales, I., Ruiz, M.,Guerrero, A. L., Tellería, J.J. Familial Hemiplegic Migraine with Severe Attacks: A New Report with ATP1A2 Mutation.Case Reports in Neurological Medicine, 2016.
6. Pelzer, N., de Vries, B., Kamphorst, J. T., Vijfhuizen, L. S., Ferrari, M. D., Haan, J., van den Maagdenberg, A. M. J. M., Terwindt, G. M. PRRT2 and hemiplegic migraine: a complex association. Neurology 83: 288-290, 2014.
7. Weir GA, Zameel MC. New directions in migraine, BMC Medicine, 2011, 9-116.

РЕЦИДИВИРАЩА БОЛЕЗНЕНА ОФТАЛМОПЛЕГИЧНА НЕВРОПАТИЯ – ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

РЕЗЮМЕ

РЕЦИДИВИРАЩА БОЛЕЗНЕНА ОФТАЛМОПЛЕГИЧНА НЕВРОПАТИЯ – ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Рецидивиращата болезнена офталмоплегична невропатия (предишни наименования офталмоплегична мигрена, идиопатична възпалителна невропатия изявяваща се като краниална невропатия) може да има начало в детска възраст и пубертета. В третото издание на международната класификация на главоболията от 2018 година заболяването се характеризира като повтарящи се епизоди (най-малко два) на едностранно главоболие и ипсилатерална пареза на един, два или три моторни очни нерва (най – често трети краниален нерв), при изключени със съответни изследвания орбитални, параселарни или в задна черепна ямкалезии и проявите не могат да бъдат обяснени по-добре с друга диагноза от класификацията. Характерна находка при МРТ е усилване с гадолиний или задебеляване на съответния моторен очен нерв.

Клиничен случай: Представя се момче с нормално преморбидно развитие, фамилна анамнеза за майка с непрецизирано главоболие. С първи епизод на 7 години, започнал с болка над дясно око, съпроводена с гадене и повръщания, последвани два дни по-късно от лезия на трети краниален нерв. Втори епизод на 11 години, започнал с пулсиращо главоболие в дясно челно, съпроводено с дразнене от шум и светлина, гадене и повръщания. Седем дни по-късно на фона на главобо-

ABSTRACT

RECURRENT PAINFUL OPHTHALMOPLEGIC NEUROPATHY – CASE PRESENTATION

Recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy (previously named ophthalmoplegic migraine, idiopathic inflammatory neuropathy manifesting as cranial neuropathy) may begin in childhood and adolescence. According to the third edition of the International Classification of Headache Disorders in 2018, the disease is characterized by recurrent episodes (at least two) of unilateral headache and ipsilateral paresis affecting one, two or three of the oculomotor nerves (usually the third cranial nerve). The diagnosis should be made after exclusion of orbital, parasellar and cerebellar lesions and when the symptoms can't be better explained by another diagnosis from the classification. A typical finding in MRI is the presence of gadolinium enhancement or thickening of one of the oculomotor nerves.

We present the case of a boy with a normal premorbid development and a family history of a mother who suffers from headache. The first episode of a headache happened when the boy was 7 years old. Initially the episode started with a pain behind the right eye, accompanied by nausea and vomiting that was followed two days later by a third cranial nerve paresis. The second episode was when 11 years of age and started with a pulsating headache, accompanied by photo- and phonophobia, nausea and vomiting. Seven days later the headache continued and a paresis of the right oculomotor nerve was presented. Between the two episodes the boy con-

В. Томов [1], В. Божинова [1,2], И. Александрова [1,2], Н. Топалов [2,3]

[1] УМБАЛНП „Свети Наум“, София, Клиника по нервни болести за деца
[2] Медицински факултет, Медицински Университет, София
[3] УМБАЛНП „Свети Наум“, София, Отделение по образна диагностика

V. Tomov [1], V. Bojinova [1,2], I. Aleksandrova [1,2], N. Topalov [2,3]

[1] Clinic of Child Neurology, UMHATNP „St. Naum“
[2] Faculty of Medicine, Medical University - Sofia
[3] Imaging Diagnostics Department, UMHATNP „St. Naum“

лието с изява на лезия на трети краниален нерв в дясно. В годините между двата епизода имал епизодично главоболие с характеристика на мигренозно. Проведени са хематологични и биохимични изследвания, без отклонения, негативна миастенна реакция от ЕМГ изследването, нормална КТ на главен мозък и данни от невроофталмологичното изследване за лезия на трети краниален нерв в дясно. МРТ на главен мозък разкрива уголемен и значително контрастиращ се в зоната на излизане от мозъчния ствол и интрацистерналния си сегмент трети десен краниален нерв, което може да се свърже с асептично проксимално възпаление и едем. Проведено лечение с кортикостероид с пълно отзвучаване на оплакванията от главоболие и лезията на трети краниален нерв в рамките на две седмици.

Представеният случай покрива критериите на последното издание на международната класификация на главоболията за рецидивираща болезнена офталмоплегична невропатия. Дискусионна остава ролята на главоболието, което със своята характеристика покрива диагностичните критерии за мигрена без аура.

Ключови думи: главоболие, офталмоплегия, мигрена

tinued to experience migraine headache. The patient was with normal hematologic and biochemical tests, the EMG didn't show myasthenic reaction, the CT was normal, the ophthalmologic examination showed lesion of the right oculomotor nerve.

The MRI showed enlargement and enhancement of the right third cranial nerve in the area where the nerve exits the brainstem and in its intracisternal segment which can be explained by an aseptic proximal inflammation and edema. The boy was treated with corticosteroids and a complete resolution of the symptoms was observed after 2 weeks.

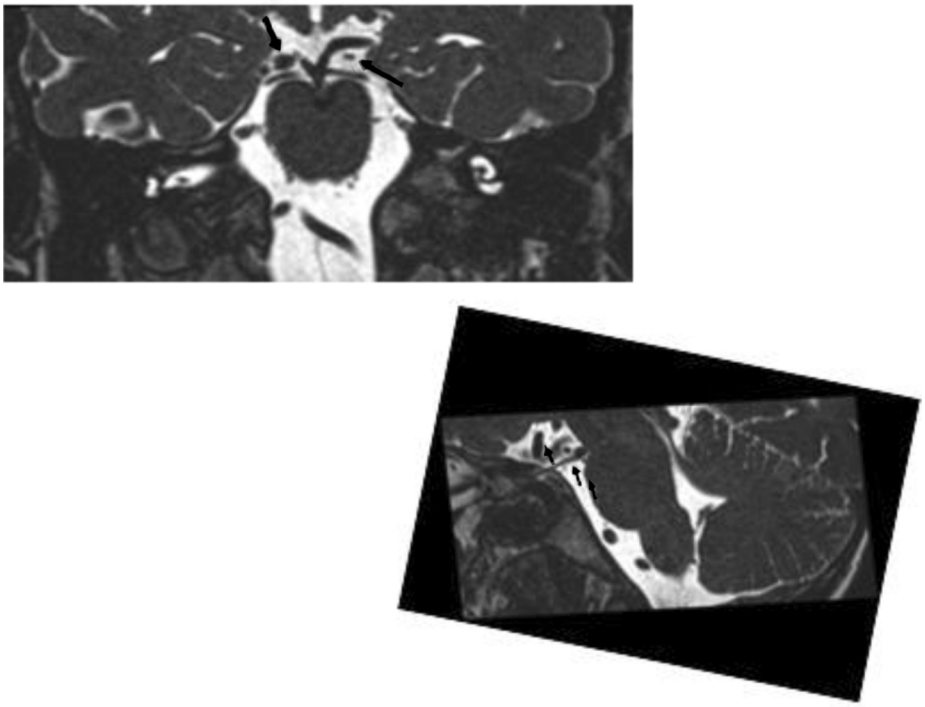
The presented case fulfills the criteria for recurrentpainfulophthalmoplegicneuropathy according to the International Classification of Headache Disorders. Discussion remains for the role of the headache, whose characteristics fulfill the diagnostic criteria for a migraine without aura.

Key words: headache, ophthalmoplegia, migraine

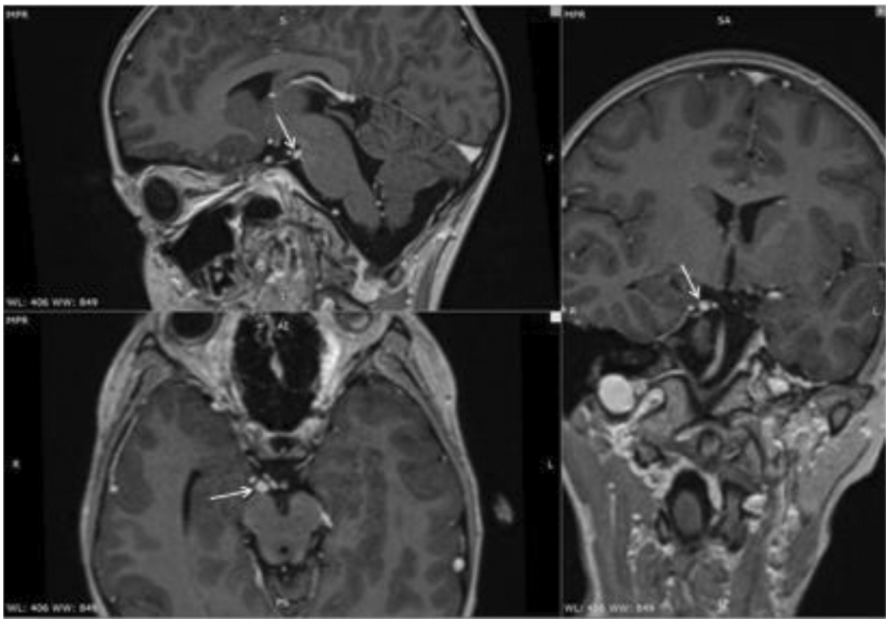
ВЪВЕДЕНИЕ: Рецидивиращата болезнена офталмоплегична невропатия с предишни наименования офталмоплегична мигрена (1), идиопатична възпалителна невропатия изявяваща се като краниална невропатия (2) може да има начало в детската възраст и пубертета. В третото издание на международната класификация на главоболията от 2018 година тя е поставена в раздела на болезнените лезии на краниалните нерви и други лицеви болки (3). Съгласно тази класификация заболяването се характеризира като повтарящи се епизоди (най-малко два) на едностранно главоболие и ипсилатерална пареза на един, два или три моторни очни нерва, най-често трети краниален нерв, при изключени със съответни изследвания орбитални, параселарни или в задна черепна ямкалезии и проявите не могат да бъдат обяснени по-добре с друга диагноза от класификацията. Главоболието може да се изяви до 14 дни преди моторната очна пареза. Характерна находка при магнитно-резонансната томография (МРТ) е усилване с гадолиний или задебеляване на съответния моторен нерв. Лечението с кортикостероиди има благоприятен ефект при някои от пациентите.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ: Представя се момче на 11 години с рецидивираща болезнена офталмоплегична невропатия. Пациентът е родено от първа, нормално протекла бременност, раждане в термин, по естествен път, без данни за асфиксия, тегло 2450 грама и ръст 51 см, с нормално моторно-психическо развитие в ранното детство. Първият епизод е наблюдаван на 7 години, започнал с болка предимно над дясното око, съпроводена с гадене и повръщания, последвана два дни по-късно от спадане на горния клепач на дясно око и невъзможни движения на дясна очна ябълка на-

вътре и нагоре. При проведената консултация с невроофталмолог е описана лезия на третия краниален нерв в дясно при нормални очни дъна. Компютърната томография (КТ) на главен мозък е била нормална, липсвали данни от ЕМГ изследването за нарушения в нервно-мускулното предаване от постсинаптичен тип, както при миастения гравис, нормални хематологични и биохимични изследвания. Вторият епизод на 11 години започнал с пулсиращо главоболие в дясно челно, съпроводено с дразнене от шум и светлина, продължили няколко дни и гадене с повръщания в първите два дни. Седем дни по-късно на фона на главоболието се появила птоза на десен горен



Фиг. 1



Фиг. 2

клепач, разширена зеница, двойно виждане. При проведената консултация с невроофталмолог с данни за увреда на n.ocolomotorius в дясно при нормални очни дъна; КТ на главния мозък и хематологичните и биохимични изследвания са без отклонения. Проведена МРТ на главен мозък със съдова програма и контрастно усилване разкрива уголемен и значително контрастиращ се в зоната на излизане от мозъчни ствол и интрацистерналния си сегмент трети десен краниален нерв, което може да се свърже с асептично проксимално възпаление и едем (**Фигура 1 и 2**). При двата гореописани епизода е проведен кортикостероиден курс на лечение с пълно отзвучаване на оплакванията от главоболие и лезията на n.ocolomotorius в рамките на две седмици. В годините между двата пристъпа с очедвигателна симптоматика момчето е имало епизодично главоболие с честота до един път месечно. Започвало е почесто след училище, с пулсираща болка двустранно слепоочно и преобладаващо по-силно в дясно челно, с дразнене от шум и светлина, усилване от движение, понякога с побледняване, преустановяване след прием на аналгетик. Тази характеристика покрива критериите на международната класификация на главоболията за мигрена без аура.

ОБСЪЖДАНЕ: Представеният случай покрива критериите на последното издание на международната класификация на главоболията за рецидивираща болезнена офталмоплегична невропатия. Дискусионна остава ролята на главоболието, което предшества лезията на трети краниален нерв и отговаря на част от критериите за мигрена (мигреноподобно главоболие). Същевременно главоболието изявявало се в годините между двата епизода е с характеристика на мигрена без аура. Обсъждани са няколко хипотези за патогенетичната връзка между парезата на очните двигателни нерви и главоболието. Налице са много близки топографско-анатомични взаимоотношения между началните части на очните двигателни нерви и артериите кръвоснабдяващи мозъчния ствол и които са богато инервирани от първия клон на троичния нерв, неразделна част от тригеминоваскуларния рефлекс в патогенезата на мигрената. Активирането на тази система по време на мигренозен пристъп води до освобождаването на субстанции, които биха могли да засегнат съседните очни двигателни нерви с резултат повтарящи се демиелинизации и ремиелинизации, заедно с повтарящи се пристъпи на мигрена. Това би могло да причини задебеляването и контрастното усилване на тези нерви (4). Възпалително-демиелинизиращ процес в очните моторни нерви може да предизвика тригемино-васкуларна активация имаща за резултат мигреноподобно главоболие (5),(6). Съществува и патогенетична хипотеза свързана с вазодилатацията при мигрена, с притискане на краниални нерви (7). Могат да се обсъждат също и генетични фактори свързани с очните моторни нерви и определящи специфичното им засягане при хора с мигрена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Рецидивиращата болезнена офталмоплегичнаневропатия включваща в проявите си мигреноподобно главоболие и изява извън пристъпите на главоболие отговарящо на критериите за мигрена оставя отворена врата за бъдещо точно определяне на нозологичната принадлежност на това заболяване.

Адрес за кореспонденция:
Д-р Веселин Томов,
Клиника по нервни болести за деца,
УМБАЛНП „Св. Наум„

ЛИТЕРАТУРА

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and Diagnostic Criteria for Headache Disorders, Cranial Neuralgias and Facial Pain (First

edition). Cephalalgia, 1988, 8 (7), 1-96.
2. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders (second edition).Cephalalgia, 2004, 24(1), 1-160.
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders (third edition).Cephalalgia, 2018, 38(1), 1-211.
4. Carlow, T.J. Oculomotor ophthalmoplegic migraine: Is it really migraine. J. Neuro-ophthalmology, 2002, 22, 215-221.
5. Lance, J.W., Zagami, A.S. Ophthalmoplegic migraine. A recurrent demyelinating neuropathy?Cephalalgia, 2001, 21, 84-89.
6. Daroff, R.B. Ophthalmoplegic migraine.Cephalalgia, 2001, 21, 81.
7. Goadsby, P.J. The vacular theory of migraine: A great story wrecked by the facts. Brain, 2009, 132, 6-7.