

БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО ГЛАВОБОЛИЕ И БОЛКА

CERHALGIA

THE OFFICIAL JOURNAL OF THE BULGARIAN HEADACHE AND PAIN SOCIETY

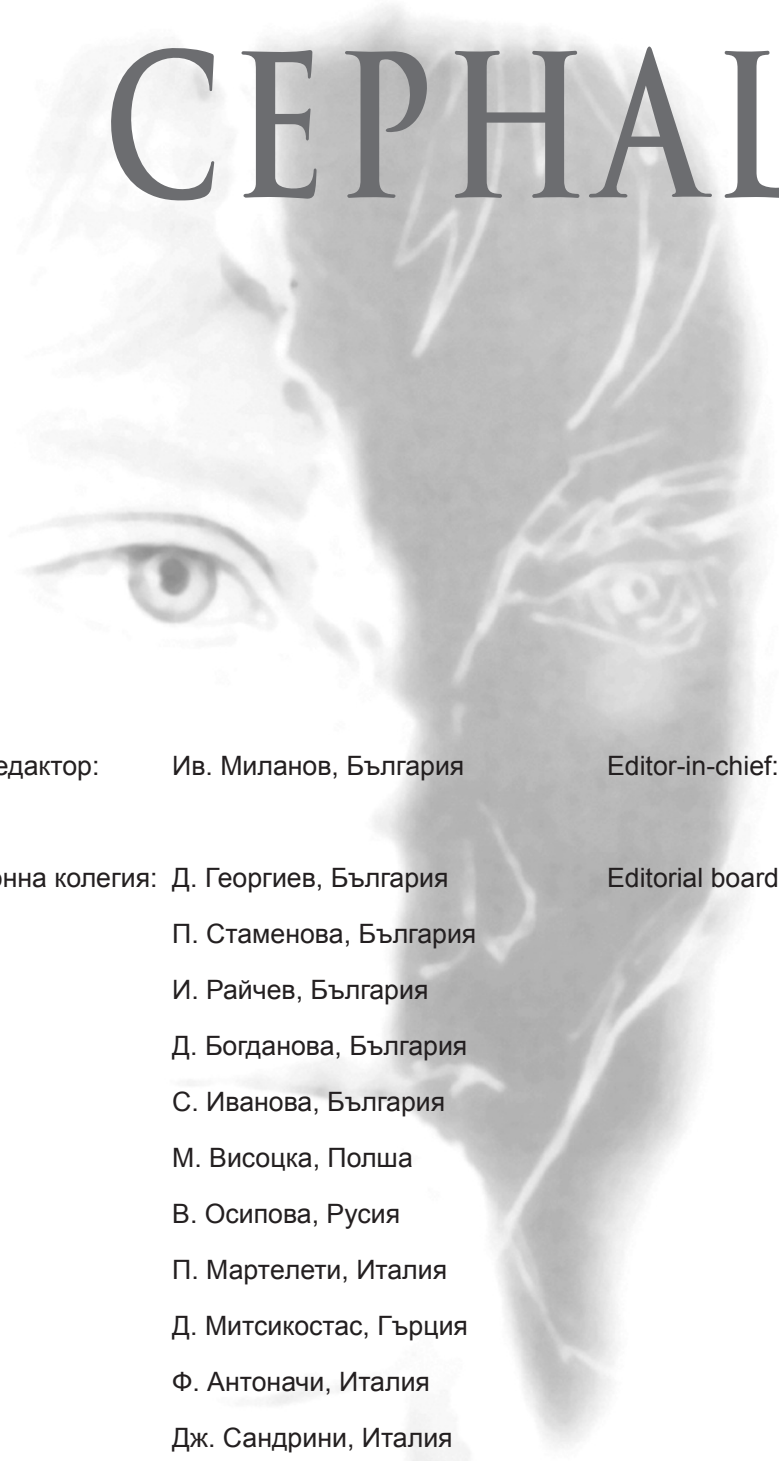
VOLUME 21

Number 1

November 2019



CERHALGIA



Главен редактор: Ив. Миланов, България

Editor-in-chief:

I. Milanov, Bulgaria

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

Editorial board:

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

Секретар: О. Бургазлиева, България

Secretary:

O. Burgazlieva, Bulgaria

CERHALGIA

СЪДЪРЖАНИЕ

И. Миланов	
Съвременно лечение на мигрена	8
Д. Богданова	
Магнезий в лечението на мигрена	17
С. Иванова, В. Грозева, И. Миланов	
Някои аспекти на актуализираната международна класификация на главоболията 2018	23
М. Б. Стоянова, М. С. Пандова, П. А. Маринова-Джамбазова	
Меки неврологични белези при биполарно афективно разстройство.....	30
Н. Христова, В. Дженева, М. Юруков, И. Антова, Д. Тасков, М. Миланова, акад. И. Миланов	
Синдром на Балинт	39

CONTENTS

I. Milanov	
Current treatment of migraine.....	8
D. Bogdanova	
Magnesium in the treatment of migraine	17
S. Ivanova, V. Grozeva, I. Milanov	
Some aspects of the updated International Classification of Headache Disorders 2018	23
M. B. Stoyanova, M. S. Pandova, P. A. Marinova-Djambazova	
Mild neurological signs in bipolar disorder	30
N. Hristova, V. Dzheneva, M. Yurukov, I. Antova, D. Taskov, M. Milanova, I. Milanov	
Balint's syndrome	39

ИНСТРУКЦИИ ЗА АВТОРИТЕ

„Cephalgia“ е официален орган на Българското Дружество по Главоболіе и Болка и се издава 2 пъти годишно. Публикуват се обзорни статии, оригинални статии, кратки научни съобщения и клинични случаи и писма до редактора от всички области на неврологията. Приемат се само непубликувани материали. Авторите подписват декларация, че предоставения материал не е предложен за печат на друго място. Предоставените материали и 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 Редакцията.

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

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

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

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

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

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

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

Таблиците и илюстрациите (фигури, диаграми, формули) се представят на отделен лист, номерирани, с кратко заглавие, като в текста се отбелязва мястото им. Трябва да са готови за непосредствено полиграфично възпроизвеждане. 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 подгреждат по азбучен ред, като се изписват фамилиите и инициалите на всички автори. В началото се изброяват източниците на кирилица, а след тях на латиница. Заглавията да се представят изцяло, а съкратените названия на списанията - както в Index Medicus. В текста цитираните автори се означават с поредния номер от книгописа. Данните в книгописа се представят по следния начин:

Статия от списание: Автор (и). Заглавие на статията. Заглавие на списанието (съкратено по Index medicus), година на издаване, том, номер на книгката, страница (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). Местопубликуване, година на издаване, страница (от-до). Пример: Binnie, C., Jeavons, M. Photosensitive epilepsies. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence, Roger, J., Bureau, M., Dravet, Ch., Dreifuss, F.E., Perret, A., Wolf, P., eds., London: John Libbey & Company, Ltd, 1992, 299-305.

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

Изпращайте материалите на адрес:

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

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

The reference should be presented as follows:

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

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

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

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

Please send the materials to the following address:

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

ЕТИЧНИ ПРИНЦИПИ НА CERHALGIA

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

Дизайн на научната работа и Етика

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

Авторство

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

Конфликт на интереси и представяне

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

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

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

Основни грешки при публикуване

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

Рецензиране

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

Редакторски решения

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

Оригиналност. Предпечат. Връзки с медиите

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

Рекламирање

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

Реагиране при евентуално нарушение

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

ETHICAL PRINCIPLES OF CEPHALGIA

Study Design and Ethics

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

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

Authorship

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

Disclosure and conflicts of interest

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

Fundamental errors in published works

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

Peer Review

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

Editorial Decisions

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

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

Originality, Prior Publication, and Media Relations

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

Advertising

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

Responses to possible misconduct

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

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

СЪВРЕМЕННО ЛЕЧЕНИЕ НА МИГРЕНА

РЕЗЮМЕ

СЪВРЕМЕННО ЛЕЧЕНИЕ НА МИГРЕНА

И. Миланов

*Катедра по неврология – МУ, София
МБАЛНП „Св. Наум“ – София*

При 8% от пациентите с епизодична мигрена честотата на пристъпите е над 10 месечно и те са с висок риск за трансформация на мигрената в хронична. Хроничната мигрена се характеризира с главоболие в продължение на поне 15 дни месечно (от които поне 8 са мигренозно главоболие), което продължава над 3 месеца. Засяга 1-3% от възрастното население. Профилактичното лечение се прилага за намаляване на честотата и силата на мигренните пристъпи. Най-често се прилагат валпроати, topiramate, propranolol, flunarizine, ботулинов токсин или amitriptyline. Над 80% от пациентите които използват профилактично лечение се отказват от него до една година, поради недостатъчната ефективност и страничните ефекти. Потискането на пътя на калцитонин генно-свързаният пептид (CGRP) предотвратява свързването му с рецепторите и е ефективно за повлияване на централните и периферни механизми на мигрената, лечението на мигренни пристъпи и профилактика на мигрената. Ботулиновият токсин тип А се използва за профилактично лечение на мигрена и неговият ефект е свързан предимно с блокиране на CGRP. Прилагането на малки молекули CGRP рецепторни антагонисти и анти-CGRP антитела имат профилактичен ефект при мигрена. CGRP рецепторните антагонисти, малки молекулни инхибитори на CGRP (гепанти) са ефективни за лечение на мигренен пристъп, но повечето все още не се прилагат клинично поради потенциална хепатотоксичност. Досега са разработени поне шест медукаментата - olcegepant, telcagepant, rimegepant, BI 44370 TA, MK-3207 и ubrogepant. Все още ubrogepant и rimegepant продължа-

ABSTRACT

CURRENT TREATMENT OF MIGRAINE

I. Milanov

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

About 8% of the patients with episodic migraine have more than 10 attacks monthly, and they are at high risk for transformation in chronic migraine. Chronic migraine is defined as headaches occurring at least 15 days per month, with at least 8 days of migraine per month, lasting for 3 or more months. The disorder affects 1-3% of the adult population. The prophylactic treatment is used to decrease the frequency and severity of migraine attacks. Valproates, topiramate, propranolol, flunarizine, botulinum toxin and amitriptyline are usually used. More than 80% of the patients stop the prophylactic treatment during the first year due to side effect and lack of efficacy. Inhibition of the calcitonin gene related peptide (CGRP) pathway prevents its coupling with the receptors. It is effective for influence on the central and peripheral mechanisms of migraine, for treatment and prevention of migraine attacks. Botulinum toxin type A is effective for prophylactic treatment of migraine and its effect is connected mainly with blocking of CGRP. Small molecules CGRP receptor antagonists and anti-CGRP antibodies are effective for prophylactic treatment of migraine. CGRP receptor antagonists, small molecule CGRP inhibitors (gepants), are effective for treatment of migraine attack, but most of them are not in the clinical practice due to potential hepatotoxicity. At least six different drugs have been developed - olcegepant, telcagepant, rimegepant, BI 44370 TA, MK-3207 and ubrogepant. Ubrogapant and rimegepant are still in phase III clinical trials. Monoclonal antibodies are developed for prophylactic treatment of migraine. They are macromolecules of proteins that directly target CGRP or its receptors. Four monoclonal antibodies are already developed and one (erenumab) targets the CGRP, while the other three (eptinezumab, fremanezumab and galcanezumab) – CGRP. This

ват проучванията във фаза III. За профилактично лечение на мигрената се разработват моноклонални антитела. Те представляват макромолекули от протеини, които директно таргетират CGRP или неговият рецептор. До сега са разработени четири моноклонални антитела, като едно от тях (erenumab) таргетира CGRP рецептора, а останалите три (eptinezumab, fremanezumab и galcanezumab) – CGRP. Това ново профилактично лечение е специфично за мигрената, докато досега използваните са разработени за други индикации и техният механизъм на действие върху патофизиологичните механизми на мигрената не е ясен.

През 2018 г. erenumab, fremanezumab и galcanezumab са одобрени от FDA като профилактично лечение на мигрена. Според препоръките на Европейската федерация по главоболие лечението с моноклоналните антитела трябва да се прилага при пациенти с епизодична мигрена след неуспешно лечение с два други медикамента за профилактика или при пациенти които не могат да използват друго лечение поради странични ефекти или притруждаващи заболявания.

Мигрената е често заболяване, засягащо 15-18% от населението. Характеризира се с пристъпи от силно главоболие, придружено от фотофобия, фонофобия, загене, повръщане и кожна алодиния (12).

Епизодичната мигрена е по-честа и се характеризира с по-малко от 15 дни с главоболие месечно (12). При 30% от пациентите пристъпите от главоболие се появяват поне веднъж седмично, а при 8% - честотата на пристъпите е висока – над 10 пристъпа месечно. Тези пациенти са с висок риск за трансформация на мигрената от епизодична в хронична. Хроничната мигрена се характеризира с главоболие в продължение на поне 15 дни месечно (от които поне 8 са мигреноз главоболие), което продължава над 3 месеца (18). Засяга 1-3% от възрастното население (18).

Лечението на мигренните пристъпи се провежда със специфични медикаменти - 5-HT_{1B} и 5-HT_{1D} рецепторни агонисти, наречени триптани (15, 36).

new prophylactic treatment is specific for migraine, while the other used drugs have been developed for different indications and the mode of their action on the pathophysiological mechanisms of migraine is not clear.

Erenumab, fremanezumab and galcanezumab were approved by FDA in 2018 for prophylactic treatment of migraine. According to the guidelines of the European Headache Federation treatment with monoclonal antibodies should be applied for patients with episodic migraine after unsuccessful treatment with two other drugs for migraine prophylaxis or for patients that are not able to use different drugs due to the side effects or accompanying diseases.

Профилактичното лечение се прилага за намаляване на честотата и силата на мигренните пристъпи (34, 36). Най-често се прилагат валпроати, topiramate, propranolol, flunarizine, ботулинов токсин или amitriptyline (18, 20). Въпреки че поне 30% от пациентите с епизодична мигрена и почти всички пациенти с хронична мигрена би трябвало да провеждат профилактично лечение, повечето от тях не го получават (18, 24). Над 80% от пациентите които използват профилактично лечение се отказват от него до една година, поради недостатъчната ефективност и страничните ефекти (11, 16). Тези медикаменти не са създадени специално за профилактика на мигрената, което налага разработването на нови специфични медикаменти (20).

Патофизиологията на мигрената не е напълно изяснена, но се предполага, че представлява епизодична, рекурентна, генетично детерминирана нарушена мозъчна възбудимост, която води до активиране и сензитизация на

тригеминоваскуларния път на болката (29). По време на пристъп от мигрена е повишена перцепцията за болка, която се нормализира извън пристъпите (29). Активацията на тригеминоваскуларната система води до освобождаване на различни невропептиди, включително на серотонин, калцитонин генно-свързан пептид и допамин (19, 21).

Калцитонин генно-свързаният пептид (CGRP) е вазодилататорен проинфламаторен невропептид (41) съставен от 37 аминокиселини, с две изоформи (α -CGRP и β -CGRP). Двете изоформи на ензима се експресират в централната и периферна нервна система, където се ко-локализират с други пептиди в С и А делта нервните влакна. Може да се установи в тригеминалните ганглии и в невроните и глията на мозъка. CGRP участва в патогенезата на мигрената, като модулира централно болковата трансмисия, а периферното му освобождаване води до вазодилатация, невrogenно възпаление на лептоменингеалните и екстракраниални кръвоносни съдове и екстравазация на протеини (22, 41). По този начин взема участие и в периферните механизми на мигрената (6).

Потискането на пътя на CGRP предотвратява свързването му с рецепторите и е ефективно за повлияване на централните и периферни механизми на мигрената, лечението на мигренни пристъпи и профилактика на мигрената (3, 18, 21). Един от механизмите на действие на 5-HT_{1B/D/F} рецепторните агонисти (триптаните) е свързан с намалено освобождаване на CGRP (2, 23)

Ботулиновият токсин тип А е утвърден през 2010 г. от FDA (Food and Drug Administration) за профилактично лечение на мигрена (4, 9, 13, 32). Невротоксинът се прилага при пациенти с хронична мигрена и епизодична мигрена с честти пристъпи, като профилактично лечение (1, 33). Смята се, че неговата ефективност е еднаква с тази на topiramate (25). Намалява броя и те-

жестта на пристъпите, но тези данни не се потвърждават във всички проучвания, както и по отношение на епизодичната мигрена (17, 28).

Ефектът на ботулиновия токсин върху невропатната болка се осъществява посредством различни механизми. Механизмите на антиноцицептивния му ефект са свързани с директно намаляване на периферната и индиректно – на централната сензитизация (7). Невротоксинът блокира калций-зависимото освобождаването на невропептиди и невротрансмитери, свързани с болката, като норадреналин, субстанция Р, глутамат и CGRP от периферните терминали на аферентните ноцицептивни нервни влакна (28, 32, 33, 40). Тяхното блокиране намалява ноцицептивната аферентация към централната нервна система и потиска механизма на периферната сензитизация (32). Потискането на периферната аферентация води и до потискане на централната сензитизация на тригеминоваскуларните неврони, която е свързана с възникването на мигренните пристъпи.

Намаляването на периферната сензитизация при инжектиране на ботулинов токсин тип А е свързано и с намаляване на експресията на TRPV1 йонните канали (капсаицинови и ванилоидни рецептори 1) в някои тъкани. Тези канали се активират от капсаицин, протони и болезнена топлина и тяхната експресия в тъканите нараства при хронична болка и възпаление (7). Капсаициновите ванилоидни рецептори са от семейството на рецепторите с преходен потенциал на катионните канали, които са свързани с перцепцията на периферната възпалителна болка в периферните ноцицепторни терминали (40).

Поради голямата площ, която обхваща главоболието се предпочита използването на множество инжекционни точки. Общата инжекционна доза Dysport може да достигне 375 U. Общото използвано количество Botox достига до

150 U (28, 32).

Прилагат се основно два подхода (33). Първият подход е с фиксираното приложение в определени инжекционни точки и с фиксирани дози, който се предпочита при мигрена (32, 37). Вторият подход е гъвкав, съобразно с локализацията на болката и с местата в които при палпация има мускулна болка (33). Този подход е по-добър при тензионно главоболие, което често мени локализацията си (32). Третият комбиниран метод е с инжектиране във фиксирани фронтални точки и допълнително инжектиране в точки свързани с мястото на болката. В този случай се прилагат по-високи дози. Максималната доза Dysport е 500 U. Максималната доза Botox достига до 195 U, приложен в 39 инжекционни точки (9, 31). Главоболието се повлиява след няколко седмици и след 3-4 месеца инжектирането трябва да се повтори (9, 32).

Страничните ефекти са преходни блефароптоза, диплопия и слабост в инжектирания мускул (32).

Прилагането на малки молекули CGRP рецепторни антагонисти и анти-CGRP антитела имат профилактичен ефект при пациенти с мигрена. Теоретично потискането на CGRP път може да доведе до нарастване на кардиоваскуларния риск, поради което е необходимо по-дългосрочно наблюдение на лекуваните пациенти (8). Причината за това е, че CGRP е един от медиаторите, заедно със субстанция P, неврокинините и азотен оксид, които се освобождават при исхемиа и имат съдоразширяващи свойства.

CGRP рецепторните антагонисти, малки молекулни инхибитори на CGRP (гепанти) са ефективни за лечение на мигренен пристъп но повечето все още не се прилагат клинично поради потенциална хепатотоксичност (19). При инцидентна употреба те не са токсични, но имайки предвид склонността на пациентите за злоупотреба с медикаменти, потенциалната хепато-

токсичност може да се превърне в проблем (19). Досега са разработени поне шест медикамента - olcaserant, telcaserant, rimegerant, BI 44370 TA, MK-3207 и ubrogerant. Повечето от тях са прежевреременно изтеглени от по нататъшни проучвания, но все още ubrogerant и rimegerant продължават проучванията във фаза III. Като се има предвид, че 30-40% от пациентите не се повлияват от лечението с триптани, разработването на тази група медикаменти дава надежда за ефективно лечение на мигренните пристъпи (19).

Olcaserant е първият разработен преди повече от 10 години антагонист на CGRP рецептори (19). Проведени са клинични проучвания с доза 2,5 mg които показват повлияване на главоболието при 66% от пациентите до втория час след приема, липса на главоболие до 24 часа и повлияване на гаденето, фотофобията и фонофобията. Страничните ефекти са свързани с леки парестезии само при 7,3% от пациентите (19). Поради високото му молекулно тегло и ниската му перорална бионаличност се налага интравенозно приложение, поради което не е намерил клинично приложение.

Telcaserant е първият разработен перорален CGRP рецепторен антагонист (19). Приложен в доза 300-600 mg показва клиничен ефект върху главоболието до 2 часа след приема, съизмерим с rizatriptan и zolmitriptan. Ефектът продължава до 24 часа, повлияват се фото- и фонофобията (19). Страничните ефекти са сухота в устата, гагене, умора, замаяност, сомнолентност и тремор. Продължителната интермитентна употреба на медикамента води до преходно, асимптоматично повишаване на ензима аминотрансфераза. Поради тази причина въпреки че при интермитентна употреба медикамента е ефективен и безопасен, неговото клинично приложение е преустановено (19).

MK-3207 е вторият перорален малък молекулен инхибитор на CGRP след telcaserant (19). Кли-

ничните проучвания фаза 2 с дози 200 mg показват повлияване на главоболието, гаденето, фотофобията и фонофобията. Подобно на другите гепанти страничните ефекти са гадене, замаяност, умора, сухота в устата и сънливост. Медикаментът не е получил клинично приложение поради хепатотоксичност (19).

Ubrogerant (MK-1602) в доза 50 mg перорално е показал ефективност при над 60% от пациентите с мигренен пристъп във фаза 3 на клинични проучвания. В доза 100 mg повлиява фото- и фонофобията (19). Страничните ефекти са както при другите гепанти (19). Клиничните проучвания касаящи дълготрайната безопасност на медикамента още не са приключили.

BI 44370 TA в доза 400 mg в клинични проучвания фаза II показва ефективност сходна с eletriptan по отношение на главоболието, фотофобията, фонофобията и гаденето (19).

Rimegerant в дози 75 и 150 mg е преминал фаза 3 на клинични проучвания за лечение на мигренен пристъп при пациенти с епизодична мигрена (38). Повлиява главоболието, фотофобията и фонофобията подобно на sumatriptan 100 mg (19). Провежда се проучване за профилактика на мигрената. Засега медикаментът не е показал хепатотоксичност (19).

Atogepant е преминал фаза 2 клинични проучвания за определяне на терапевтичната доза (40 до 120 mg дневно), като профилактика на мигренни пристъпи. Не е показал хепатотоксичност (38).

За профилактично лечение на мигрената се разработват моноклонални антитела. Те представляват макромолекули от протеини, които директно таргетират CGRP или неговият рецептор (21). Неутрализират ексцесивното освобождаване на CGRP от периваскуларните тригеминални сетивни влакна (21). Терапевтичните моноклонални антитела към CGRP имат висока специфичност, дълъг полуживот и ниска

чернодробна токсичност. Изследванията на моноклонални антитела срещу CGRP и срещу рецепторите за CGRP за лечение на епизодичната мигрена са дали положителен резултат (20). Много малка част от моноклоналните антитела (0,1-0,5%) преминават през интактната кръвно-мозъчна бариера, което предполага, че ефектът от антителата се осъществява върху периферни структури, участващи в патофизиологията на мигрената (21). Възможно е потискането на CGRP медираната трансмисия в тригемино-васкуларната система и намалената периферна аферентна активност да модулира активността на централните невронни мрежи, свързани с генерирането на мигренните пристъпи (26). Установени са повишени нива на CGRP по време на мигренния пристъп в сравнение с междупристъпния период.

До сега са разработени четири моноклонални антитела, като едно от тях (erenumab) таргетира CGRP рецептора, а останалите три (eptinezumab, fremanezumab и galcanezumab) – CGRP (18, 30). Това ново профилактично лечение е специфично за мигрената, докато досега използваните са разработени за други индикации и техният механизъм на действие върху патофизиологичните механизми на мигрената не е ясен.

Eptinezumab се инжектира интравенозно в доза 300 или 1000 mg на всеки три месеца при пациенти с повече от 5 мигренни пристъпа месечно. Резултатите от проучванията не показват значимо намаление на броя на дните с мигрена в сравнение с плацебо (30). Намалява само броя на медикаментите, които пациентите използват за лечение на мигренен пристъп.

Erenumab (AMG 334) е напълно хуманизирано моноклонално антитяло, което блокира CGRP рецептора (3). Инжектира се подкожно в доза 70 или 140 mg месечно при пациенти с повече от четири мигренни пристъпа. Резултатите от проучванията показват до 50% намаляване на дните с

главоболие и на броя на използваните медикаменти за лечение на пристъп (10, 30). Дозата от 70 mg намалява дните с главоболие с 50% при 43,3% от пациентите, а дозата от 140 mg – при 50% от пациентите (15). Ефективен е и при пациенти с хронична мигрена и може да доведе до преминаване на хроничната мигрена в епизодична (39). През 2018 г. медикаментът е одобрен от FDA като профилактично лечение на мигрена (38). Дългосрочните (5 годишни) наблюдения върху пациенти лекувани с доза 70 mg месечно в продължение на 1 година показват че ефектът върху мигренните пристъпи е стабилен във времето (3). Редукцията на броя на дните с главоболие се проявява един месец след започване на лечението. Страничните ефекти са сравними с плацебо (3). При някои пациенти има локални реакции на мястото на инжектирането (39). Не се установяват кардиоваскуларни странични ефекти нито чернодробна токсичност (10). Erenumab 140 mg е ефективен и при пациенти, при които преди това е провеждано неефективно профилактично лечение с 2-4 различни медикаменти (27). При тази популация се установява 50% намаление на дните с главоболие при 30% от пациентите. Не се установяват неутрализиращи антитела (27).

Galcanezumab е напълно хуманизирано моноклонално антитяло, което таргетира CGRP лиганда. Инжектира се подкожно месечно в начална доза 240 mg и поддържаща - 120 mg, при пациенти с повече от четири мигренни пристъпа. Резултатите от проучванията показват намаляване на дните с главоболие (30). През 2018 г. медикаментът е одобрен от FDA като профилактично лечение на мигрена (38).

Fremanezumab (TEV-48125) е напълно хуманизирано моноклонално IgG2a антитяло, което се свързва селективно с двете изоформи на CGRP и предотвратява свързването му с рецепторите за CGRP (35). Клиничните проучвания фаза 2 и 3

показват намаляване на броя на дните с мигренни пристъпи с 50-75% при 40% от пациентите с над 8 пристъпа месечно при прилагане на дози от 225 месечно или 675 mg на три месеца подкожно (5, 12, 26). Намалява и броя на използваните медикаменти за лечение на пристъп. Освен при пациенти с епизодична мигрена и честти пристъпи (над 8 месечно), медикаментът се прилага и при хронична мигрена (35). Може да доведе до преминаване на хроничната мигрена в епизодична. Прилагането на дози 675 или 900 mg на всеки 28 дни при пациенти с хронична мигрена води до намаляване на дните и часовете с главоболие (6, 26). Прилагането на дози от 675 mg еднократно на три месеца и на доза от 225 mg всеки месец е еднакво ефективно. Ефекта от лечението се установява още в края на първия месец (35). Медикаментът е ефективен и при пациенти с епизодична или хронична мигрена, при които профилактичното лечение с други медикаменти не е било ефективно (14). Не се установяват странични ефекти, освен прурит или болки в мястото на апликацията (12, 22). При малко пациенти има преходно увеличаване на чернодробните ензими, въпреки че медикаментът не се метаболизира в черния дроб, а се катаболизира до по-малки пептиди и аминокиселини. През 2018 г. медикаментът е одобрен от FDA като профилактично лечение на мигрена (22).

Резултатите от проведените до сега клинични проучвания фаза 2 и 3 показват, че erenumab, fremanezumab и galcanezumab са ефективни за профилактика на епизодичната мигрена (30, 41). Намаляват броя на дните с мигрена, намаляват броя на дните в които пациентите използват медикаменти за лечение на мигренен пристъп и подобряват инвалидизацията. Тези данни се подкрепят и от метаанализ на публикуваните резултати (20, 41). Намаляването на броя на дните с мигрена е умерен в сравнение с плацебо, но абсолютното намаляване на мигренните

пристъпни е по-голямо. Ефектът настъпва още след първата апликация и се засилва с времето, което е предимство пред досега използваните профилактични медикаменти, при които ефектът настъпва по-бавно. Друго предимство е еднократната месечна или тримесечна апликация вместо ежедневният перорален прием. За разлика от досега използваните медикаменти не са установени и странични ефекти, освен локални, в мястото на апликацията (18). Не е установена чернодробна токсичност (18). Резултатите от клиничните проучвания фаза 2 с еptinezumab са противоречиви и медикаментът засега не може да се препоръча за профилактика на епизодичната мигрена (30). При пациенти с недостатъчен клиничен ефект от прилагането на моноклонални антитела може да се прилага комбинирана профилактика със стандартните перорални медикаменти, защото не се очакват лекарствени взаимодействия. Продължителността на профилактичното лечение се предполага, че трябва да бъде в продължение на 12 месеца (30).

Според препоръките на Европейската федерация по главоболие лечението с моноклоналните антитела eptinezumab, fremanezumab или galcanezumab трябва да се прилага при пациенти с епизодична мигрена след неуспешно лечение с два други медикамента за профилактика или при пациенти които не могат да използват друго лечение поради странични ефекти или придружаващи заболявания (30). Прилагат се и при пациенти с хронична мигрена, след неуспешно лечение с два други медикамента за профилактика или при пациенти които не могат да използват друго лечение поради странични ефекти или придружаващи заболявания (18). При пациенти с епизодична мигрена другите профилактични медикаменти, които пациентът използва се спират, а при пациенти с хронична мигрена не се спират. По-късно се обмисля спирането на тези медикаменти (30).

Адрес за кореспонденция:

Акад. И. Миланов

Многопрофилна болница за активно лечение по неврология и психиатрия „Св. Наум“,

ул. „Любен Русев“ 1

София 1113

e-mail: milanovivan@yahoo.com

ЛИТЕРАТУРА

1. Грозева, В., Попиванова, Б., Тодоров, В., Миланов, Ив. Ботулинов токсин – механизъм на действие и световен опит в лечението на някои първични главоболия. *Cephalgia*, 2014, 16, 2, 40-49.
2. Arvieu, L., Mauborgne, A., Bourgoin, S., Oliver, C., Feltz, P., Hamon, M., Cesselin, F. Sumatriptan inhibits the release of CGRP and substance P from the rat spinal cord. *Neuroreport*, 1996, 7, 1973-1976.
3. Ashina, M., Dodick, D., Goadsby, P.J., Reuter, U., Silberstein, S., Zhang, F., Gage, J.R., Cheng, S., Mikol, D.D., Lenz, R.A. Erenumab (AMG 334) in episodic migraine. *Neurology*, 2017, 89, 1-7.
4. Aurora, S.K., Dodick, D.W., Turkel, C.C., DeGryse, R.E., Silberstein, S.D., Lipton, R.B., Diener, H.C., Brin, M.F., PREEMPT 1 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalgia*, 2010, 30, 7, 793-803.
5. Bigal, M.E., Dodick, D.W., Rapoport, A.M., Silberstein, S.D., Ma, Y., Yang, R., Loupe, P.S., Burstein, R., Newman, L.C., Lipton, R.B. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *The Lancet Neurology*, 2015, 14, 1081-1090.
6. Bigal, M.E., Edvinsson, L., Rapoport, A.M., Lipton, R.B., Spierings, E.L.H., Diener, H.C., Burstein, R., Loupe, P.S., Ma, Y., Yang, R., Silberstein, S.D. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *The Lancet Neurology*, 2015, 14, 1091-1100.
7. Blitzer, A., Gallagher, C.J. Pharmacology of botulinum neurotoxins. In: *Botulinum neurotoxin for head and neck disorders*. Blitzer, A., Benson, B.E., Guss, J., eds., New York, Thieme Medical Publishers, 2012, 1-10.
8. Burley, D.S., Ferdinandy, P., Baxter, G.F. Cyclic GMP and protein kinase-G in myocardial ischaemia-reperfusion: opportunities and obstacles for survival signaling. *Br. J. Pharmacol.*, 2007, 152, 855-869.
9. Diener, H.C., Dodick, D.W., Aurora, S.K., Turkel, C.C., DeGryse, R.E., Lipton, R.B., Silberstein, S.D., Brin, M.F., on behalf of the

- PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*, 2010, 30, 7, 804-814.
10. Dodick, D.W., Ashina, M., Brandes, J.L., Kudrow, D., Lanteri-Minet, M., Osipova, V., Palmer, K., Picard, H., Mikol, D.D., Lenz, R.A. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*, 2018, 38, 6, 1026–1037.
11. Dodick, D.W., Loder, E.W., Manack Adams, A., Buse, D.C., Fanning, K.M., Reed, M.L., Lipton, R.B. Assessing barriers to chronic migraine consultation, diagnosis, and treatment: results from the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) study. *Headache Epub.*, 2016, 56, 5, 821-834.
12. Dodick, D.W., Silberstein, S.D., Bigal, M.E., Yeung, P.P., Goadsby, P.J., Blankenbiller, T., Grozinski-Wolff, M., Yang, R., Ma, Y., Aycardi, E. Effect of Fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine. *JAMA*. 2018, 319, 19, 1999-2008.
13. Dodick, D.W., Turkel, C.C., DeGryse, R.E., Aurora, S.K., Silberstein, S.D., Lipton, R.B., Diener, H.C., Brin, M.F., PREEMPT Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache*, 2010, 50, 6, 921-936.
14. Ferrari, M.D., Diener, H.C., Ning, X., Galic, M., Cohen, J.M., Yang, R., Mueller, M., Ahn, A.H., Schwartz, Y.C., Grozinski-Wolff, M., Janka, L., Ashina, M. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *The Lancet*, 2019.
15. Goadsby, P.J., Reuter, U., Hallstrom, Y., Broessner, G., Bonner, J.H., Zhang, F., Sapra, S., Picard, H., Mikol, D.D., Lenz, R.A. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N. Engl. J. Med.*, 2017, 377, 2123-2132.
16. Goadsby, P.J., Sprenger, T. Current practice and future directions in the prevention and acute management of migraine. *Lancet Neurol.*, 2010, 9, 285–298.
17. Gobel, H. Botulinum toxin in migraine prophylaxis. *J. Neurol.*, 2004, 251, Suppl. 1, 8-11.
18. Han, L., Liu, Y., Xiong, H., Hong, P. CGRP monoclonal antibody for preventive treatment of chronic migraine: An update of meta-analysis. *Brain and Behavior*, 2019.
19. Holland, P.R., Goadsby, P.J. Targeted CGRP small molecule antagonists for acute migraine therapy. *Neurotherapeutics*, 2018, 15, 304–312.
20. Hong, P., Wu, X., Liu, Y. Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody for preventive treatment of episodic migraine: A meta analysis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2017, 154, 74–78.
21. Hou, M., Xing, H., Cai, Y., Li, B., Wang, X., Li, P., Hu, X., Chen, J. The effect and safety of monoclonal antibodies to calcitonin gene-related peptide and its receptor on migraine: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Headache and Pain*, 2017, 18, 42.
22. Hoy, S.M. Fremanezumab: first global approval. *Drugs*, 2018, 78, 1829–1834.
23. Kagenneck, C., Nixdorf-Bergweiler, B.E., Messlinger, K., Fischer, M.J. Release of CGRP from mouse brainstem slices indicates central inhibitory effect of triptans and kynurenate. *J. Headache Pain*, 2014, 15, 7.
24. Lipton, R.B., Bigal, M.E., Diamond, M., Freitag, F., Reed, M.L., Stewart, W.F., AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*, 2007, 68, 343–349.
25. Mathew, N.T., Jaffri, S.F.A. A Double-blind comparison of onabotulinumtoxinA (BOTOX®) and topiramate (TOPAMAX®) for the prophylactic treatment of chronic migraine: a pilot study. *Headache*, 2009, 49, 10, 1466–1478.
26. Pluym, J.V., Dodick, D.W., Lipton, R.B., Ma, Y., Loupe, P.S., Bigal, M.E. Fremanezumab for preventive treatment of migraine. *Neurology*, 2018, 91, e1152-e1165.
27. Reuter, U., Goadsby, P.J., Lanteri-Minet, M., Wen, S., Hours-Zeigler, P., Ferrari, M.D., Klatt, J. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *The Lancet*, 2018, 392 (10161), 2280-2287.
28. Robertson, C.E., Garza, I. Critical analysis of the use of onabotulinumtoxinA (botulinum toxin type A) in migraine. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2012, 8, 35–48.
29. Russo, A., Coppola, G., Pierelli, F., Parisi, V., Silvestro, M., Tesitore, A., Tedeschi, G. Pain Perception and Migraine. *Front. Neurol.*, 2018, 2, 9, 576.
30. Sacco, S., Bendtsen, L., Ashina, M., Reuter, U., Terwindt, G., Mitsikostas, D.D., Martelletti, P. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *The Journal of Headache and Pain*, 2019, 20, 6.
31. Salazar, G., Fragoso, M., Rey, A., Sanchez, L., Navarro, M.G. IncobotulinumtoxinA (Xeomin®) and OnabotulinumtoxinA (Botox®) for chronic migraine headache: experience with higher doses and changes to the injection technique. *J. Neurol. Disord.*, 2014, 2, 6, 1000192.
32. Schwartz, J.S., Blitzer, A., Young, N., Benson, B.E. Migraine. In: *Botulinum neurotoxin for head and neck disorders*. Blitzer, A., Benson, B.E., Guss, J., eds., New York, Thieme Medical Publishers, 2012, 165-184.

33. Silberstein, S.D. The use of botulinum neurotoxin in the management of headache disorders. In: *Manual of botulinum toxin therapy*. 11th ed. Truong, D., Hallett, M., Zachary, C., Dressler, D., eds., Cambridge, Cambridge University Press, 2013, 222-232.
34. Silberstein, S.D. Preventive migraine treatment. *Continuum*, 2015, 21, 973-989.
35. Silberstein, S.D., Dodick, D.W., Bigal, M.E., Yeung, P.P., Go-adsby, P.J., Blankenbiller, T., Grozinski-Wolff, M., Yang, R., Ma, Y., Aycardi, E. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N. Engl. J. Med.*, 2017, 377, 2113-2122.
36. Silberstein, S.D., Freitag, F.G., Bigal, M.E. Migraine treatment. In: *Wolf's headache and other head pain*. VIII edition. Silberstein, S.D., Lipton, R.B., Dodick, D.W., eds., Oxford University Press, Inc., Oxford, 2008, 177-292.
37. Silberstein, S.D., Lipton, R.B., Saper, J.R. Chronic daily headache including transformed migraine, chronic tension-type headache, and medication overuse headache. In: *Wolf's headache and other head pain*. VIII edition. Silberstein, S.D., Lipton, R.B., Dodick, D.W., eds., Oxford University Press, Inc., Oxford, 2008, 315-377.
38. Tepper, S.J. Anti-calcitonin gene-related peptide (CGRP) therapies: update on a previous review after the American headache society 60th scientific meeting, San Francisco, June 2018. *Headache*, 2018, 58, 276-290.
39. Tepper, S., Ashina, M., Reuter, U., Brandes, D., Dolezil, J.L., Silberstein, S., Winner, P., Leonardi, D., Mikol, D., Lenz, R. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *The Lancet Neurol.*, 2017, 16, 6, 425-434.
40. Yang, S.K., Hu, C.J. Use of botulinum neurotoxin in neuropathic pain. In: *Manual of botulinum toxin therapy*. 11th ed. Truong, D., Hallett, M., Zachary, C., Dressler, D., eds., Cambridge, Cambridge University Press, 2013, 216-221.
41. Zhu, Y., Liu, Y., Zhao, J., Han, Q., Liu, L., Shen, X. The efficacy and safety of calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody for episodic migraine: a meta-analysis. *Neurological Sciences*, 2018, 39, 2097-2106.

МАГНЕЗИЙ В ЛЕЧЕНИЕТО НА МИГРЕНА

РЕЗЮМЕ

МАГНЕЗИЙ В ЛЕЧЕНИЕТО НА МИГРЕНА

Д. Богданова

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

Мигрената е един от най-честите видове първично главоболие, третото по разпространение неврологично заболяване и трета причина за инвалидизация на пациентите под 50-годишна възраст в световен мащаб. Съществуват различни медикаменти, използвани за остро или за профилактично лечение на мигрена, но все още постиженията в лечението на това заболяване са незадоволителни.

Магнезият (Mg) е микроелемент, който е от съществено значение за клетъчния метаболизъм. В нервната система е важен за: оптималното предаване на нервните и невромускулното предаване, мускулната контракция (включително тази на сърцето) и за предпазване от глутаматна ексайтотоксичност. Основна функция е взаимодействието с рецептора на N-метил-D-аспартат (NMDA) - Mg блокира калциевия канал в NMDA рецептора и пречи на глутаматното възбудно сигнализиране.

Магнезий участва в патогенезата на мигрената и като се намесва в метаболизма на много невромедиатори и пептиди - глутамат (чрез NMDA рецептори), калцитонин-ген свързан пептид, азотен оксид, серотонин. При пациенти с мигрена е установен дефицит на Mg.

Лечението с използване на магнезий при мигрена има два аспекта - профилактика и остро лечение. Профилактичното лечение с Mg при мигрена е основно перорално, а остро лечението при мигренен пристъп е интравенозно. Докато данните за остро лечение на

ABSTRACT

MAGNESIUM IN THE TREATMENT OF MIGRAINE

D. Bogdanova

*Medical University - Sofia
MBALNP "St. Naum"*

Migraine is one of the most common types of primary headache. There are various medicines used for acute or prophylactic treatment of migraines, but the advances in the treatment of this disease are still unsatisfactory.

Magnesium (Mg) is essential for cellular metabolism. In the nervous system, it is important for: nerve transmission and neuromuscular transmission, muscle contraction and protection against glutamate excitotoxicity. Mg blocks the calcium channel in the NMDA receptor and interferes with glutamate excitatory signaling.

Magnesium is involved in the pathogenesis of migraine by interfering the metabolism of glutamate (via NMDA receptors), CGRP, nitric oxide, serotonin. Mg deficiency has been reported in migraine patients.

In migraine magnesium is recommended for preventive treatment - a number of studies have been conducted, the results show reduction in frequency, duration and severity of attacks, reduced number of days with migraine and a reduced intake of acute medication. It is recommended to use magnesium in combination, and it is desirable to use high doses. The recommendation is level C.

Key words: magnesium, migraine, treatment

мигрена са незадоволителни, то магнезий се препоръчва за профилактично лечение - проведени са редица проучвания, резултатите показват намалена честота, продължителността и сила на пристъпите, намален брой дни с мигрена и намален прием на симптоматични медикаменти. Препоръчва се в прилагането на магнезий в комбинация, като е желателно да се използват високи дози магнезий. Препоръките са лечение с магнезий са ниво С - възможно ефективно лечение.

Ключови думи: магнезий, мигрена, лечение

Мигрената е един от най-честите видове първично главоболие, което засяга 12-28% от хората в някакъв момент от живота - 6-15% при мъже и 14-35% при жени. Така този вид първично главоболие е третото по разпространение неврологично заболяване и трета причина за инвалидизация на пациентите под 50-годишна възраст в световен мащаб (27). Много са медикаментите, използвани за остро или за профилактично лечение на мигрена, но все още постиженията в лечението на това заболяване са незадоволителни.

Магнезият (Mg) е микроелемент, който е от съществено значение за клетъчния метаболизъм и е кофактор на 325 ензимни интрацееларни реакции, свързани със синтеза на ДНК, РНК и протеини. Хомеостазата му е генетично детерминирана. Потенциални причини за дефицит на Mg са: стрес, прием на алкохол/кофеин, генетични особености на абсорбцията и реналната екскреция, намален прием, хронични гастроинтестинални заболявания (синдром гразнимо черво, колит...) и други (13).

В нервната система, Mg е важен за: оптималното предаване на нервните и невромускулното предаване, мускулната контракция (включително тази на сърцето) и за предпазване от глутаматна екситотоксичност. Основна функция е взаимодействието с рецептора на N-метил-D-аспартам (NMDA) - Mg блокира калциевия канал в NMDA рецептора и пречи на

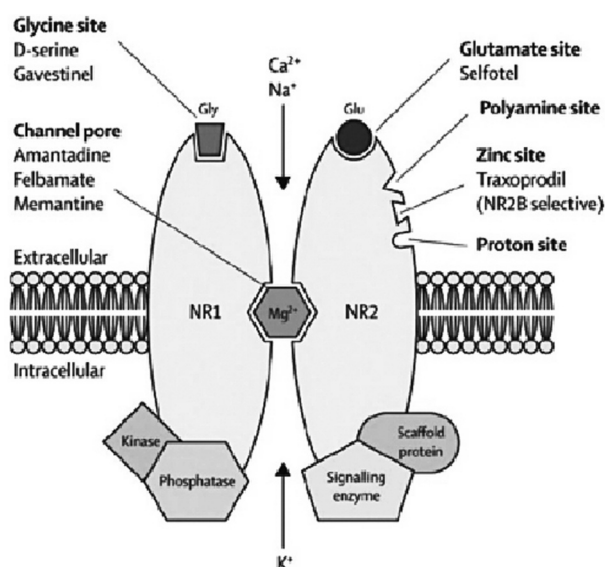
глутаматното възбудно сигнализиране. Ниските нива на магнезий теоретично потенцират глутаматергичната невротрансмисия - водят до екситотоксичност (прекомерно възбуждане), оксидативен стрес и невронална клетъчна смърт (13).

Глутаматната екситотоксичност е замесена в патогенезата на много неврологични и психиатрични разстройства: мигрена, хронична болка, депресията и тревожност, а също и епилепсия, болест на Алцхаймер, болест на Паркинсон, инсулт. Предклинични и експериментални проучвания показват потенциална невропротективна роля на магнезий за профилактика и/или лечение. Проучванията при хора обаче, са затруднени от лошия транспорт на магнезий през кръвно-мозъчната бариера (16, 25) и засагата клинична и статистическа значимост.

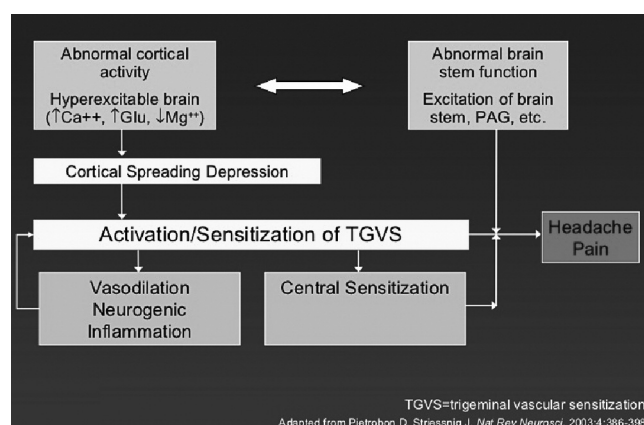
Участие на магнезия в патофизиологията и лечението на мигрена. При пациенти с мигрена е установен дефицит на Mg. Потвърдено е, че не общия серумен Mg, а нивата на йонизирания Mg отразяват нарушения магнезиев метаболизъм. Тези нива са ниски при мигрена, за разлика от нивата на общия Mg (4), а също и при менструална мигрена (16, 25).

При пациенти с мигрена е установена задръжка на Mg след орално натоварване с 3000 mg magnesium lactate, както и намалена 24-часовата екскреция в урината. Това предполага системен

дефицит на магнезий (29). Намалено е нивото на магнезий в серум, слюнка и цереброспиналната течност при мигрена по време и между пристъпите (18). По-ниски мозъчни концентрации на магнезий при мигрена са доказани на базата на MR спектроскопия (22).



Фигура 1. Mg блокира калциевите канали на NMDA рецептор при мигрена (Kirkland и съвм., 2018) (13).



Фигура 2. Роля на Mg в патогенезата на мигрена (Pietrobon и съвм., 2003) (21).

Глутамат е основен възбуждащ невротрансмитер в нервната система. Магнезий блокира калциевите канали на NMDA рецептора, активен участник в предаването на болка и разпространяваща се коровата депресия. NMDA рецепторите

имат основна роля в последващите невропластични промени в тригеминалните ноцицептивни неврони. Те са ключов метаболитен митохондриален фактор - намалява мембрания пермеабилитет, намалява иницирането и разпространението на коровата депресия поради свръхвъзбудимост (Фигура 1) (21).

Магнезий участва в патогенезата на мигрената и като се намесва в метаболизма на други невромедиатори и пептиди. Калцитонин-ген свързан пептид (CGRP) (заедно с азотен оксид NO), е отговорен за вазодилатацията вследствие на неврогенното възпаление. При жени с феномен на Raynaud - Mg инфузия намалява циркулиращите CGRP и повишава нивата на еритроцитния Mg (17). Продукцията на азотен оксид NO се модулира от промяна в Mg нива, а блокиране на NO синтаза инхибира експресията на тригемино-цервикалния комплекс (25). Намаление на серумния йонизиран Mg повишава афинитета за церебралните съдови серотонинови рецептори. Потенцира церебралната вазоконстрикция. Серотонин индуцираната вазоконстрикция се блокира от Mg (25). Хипомагнезиемията води до инициране и разпространяване на коровата депресия, промени в секрецията на невротрансмитери, свръхагрегация на тромбоцити и вазоконстрикция (25).

Лечението с използване на магнезий при мигрена има два аспекта - профилактика и остро лечение. Профилактичното лечение с Mg при мигрена е основно перорално, а остро лечението при мигренен пристъп е интравенозно (25).

През периода 1980 - 2015 са проведени 5 значими клинични проучвания, които са двойно-слепи, рандомизирани и плацебо-контролирани, за профилактичен ефект при мигрена. Facchinetti и съвм., 1991, лекуват 20 пациентки с менструална мигрена с помощта на Mg като pyrolidone carboxylic acid - в доза 360 mg, продължителност 2 месеца, лечение от 1 от 15 ден от менструалния

цикъл (10). Установяват се намаление на интензитета на болката, намален брой дни с мигрена - от 4.7 на 2.4 ($p < 0.01$) и намален сбор от MDQ (Menstrual Distress Questionnaire), който отразява качество на живот. Проучването е с ниво на доказателство - Клас III (10). Taubert, 1994, наблюдава 43 пациенти, лекувани със 600 mg magnesium/trimagnesium dicitrate (28). Установява се намаление на честотата на пристъпите на мигрена, незначимо намаление на тежестта и продължителността на пристъпите. Нивото на доказателство е Клас III (28). През 1996г Peikert и съавт. (19) използват trimagnesium dicitrate. Резултатите показват намалена честота, продължителността и сила на пристъпи, намален брой дни с мигрена и намален прием на симптоматични медикаменти. Ниво на доказателство - Клас I (19). Pfaffenrath и съавт., 1996 използват Mg-aspartate-hydrochloride-trihydrate еквивалент на 480mg при 69 пациенти, продължителност 12 седмици - проучването е прекратено поради липса на ефект върху главоболието, при поява на странични ефекти - диария - 45.7% Mg (23.5% плацебо) (20). Köseoglu и съавт., 2008 изследват 40 пациенти, за 3 месеца, използват SPECT (single photon emission CT), лечението е с 600 mg trimagnesium dicitrate (14). Данните показват намаление на честотата и тежестта на пристъпите, както и повишаване на мозъчния кръвен ток в инферолатерална фронтална, инферолатерална темпорална е инсуларна зона, което предполага участие на съдови и невrogenни механизми. Ниво на доказателство - Клас III (14). При 86 деца с мигрена, Wang и съавт., 2003 използват за 16 седмици magnesium oxide 9 mg/kg и отчитат намаляване на дните с главоболие. Нивото на доказателство е Клас III (31). Gaul и съавт., 2015, при 130 пациенти, за 3 месеца използват комбинация от riboflavin, magnesium oxide и Q10 и докладват намален брой дни с мигрена, но незначимо статистически (12).

Ако обобщим горните данни за лечението на мигрена, основано на патогенетичната роля на Mg, то профилактиката с магнезий има значим ефект, постига се редукция на пристъпи 30-60%, проучванията са основно малки, лечението е етично и безопасно. Препоръчва се в комбинация, не като монотерапия, като е желателно да се използват високи дози магнезий - 600 mg дневно, или над 400 mg. Препоръките са лечение с магнезий са ниво C (възможно ефективно лечение) (9- EFNS guideline 2009, 15).

При остро лечението на мигренен пристъп се използва интравенозна инфузия на Mg. В литературата има данни от 5 рандомизирани контролирани проучвания, публикувани между 2000 и 2005 г., метаанализът на тези данни показва, че липсват сериозни доказателства за магнезий като ефективно лечение (6). Според Bigal и съавт., 2002, магнезиевият сулфат е ефективен за всички симптоми при мигрена с аура, може да се използва като адювантна терапия при мигрена без аура (3).

По-нов метаанализ, на Chiu и съавт., 2016, анализира 11 проучвания, изследващи ефектите на интравенозния магнезий върху острата мигрена и 10 проучвания, изследващи ефектите от оралното приложение при профилактика на мигрена (5). Заключение е, че i.v. лечението с магнезий за остра мигрена води до значимо подобрене, а пероралното лечение с магнезий води до значимо намаление на честота и тежест на мигренните пристъпи (5). Baratloo и съавт., 2017 в проспективно проучване при 70 пациенти сравняват 2 g i.v. magnesium sulfate и 60 mg caffeine citrate при мигрена. И двете групи показват значимо подобрене на първия час. Групата с magnesium sulfate показва по-голямо подобрене. Авторите заключават, че ефектът на 2 g i.v. magnesium sulfate е по-добър от този на кофеин за краткосрочно лечение на мигрена в спешно отделение (2).

Роля на Mg при други неврологични заболявания, свързани с хронична болка. Потенциална роля в лечението на хроничната болка е свързана отново с блокада на NMDA рецепторите в гръбначния мозък (24). При фибромиалгия има намалени нива на Mg в серум (24), в еритроцити и мускул (7, 23). Установен е ефект от комбинацията от Mg (камо citrate) и амитриптилин (1). Лечение само с магнезий води до намаление на болковите точки и тежест на болката. Ефект е отчетен от трансдермален магнезиев хлорид при фибромиалгия (8). Липсва значим ефект от i.v. магнезий при комплексен регионален болков синдром (CRPS) тип I (11, 30). Известен ефект се съобщава при хронична болка в кръста - при мускулно или перорално приложение (26).

Най-чести нежелани реакции, отчетени при лечение с магнезий, са коремни спазми, повръщане и диария, по-рядко - понижаване на кръвното налягане, нередовен пулс, забавено дишане, кома (5, 13).

В заключение, въз основа на публикуваните данни за остро и профилактично лечение с магнезий при мигрена, но също и при други заболявания, свързани с хронична болка, можем да обобщим, че лечението с магнезий Mg има значим ефект при профилактика на мигрена - направена е препоръка ниво C. За потвърждаване на тези данни, както и за преценка на лечението при други болкови синдроми, са необходими са допълнителни двойно слепи, контролирани и рандомизирани клинични проучвания.

Адрес за кореспонденция:

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

Address for correspondence:

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Bagis, S., Karabibe, M., As, I., Tamer, L., Erdogan, C., Atalay A. Is magnesium citrate treatment effective on pain, clinical parameters and functional status in patients with fibromyalgia? *Rheumatol. Int.*, 33, 2013, 167–172.
2. Baratloo, A., Mirbaha, S., Delavar Kasmaei, H., Payandemehr, P., Elmaraezy, A., Negida, A. Intravenous caffeine citrate vs. magnesium sulfate for reducing pain in patients with acute migraine headache; a prospective quasi-experimental study. *Korean J. Pain*, 2017, 30, 176–182.
3. Bigal, M.E., Bordini, C.A., Tepper, S.J., Speciali, J.G. Intravenous magnesium sulphate in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*, 2002, 22(5), 345–353.
4. Boska, M., Welch, K., Barker, P., Nelson, J., Schultz, L. Contrasts in cortical magnesium, phospholipid and energy metabolism between migraine syndromes. *Neurology*, 58(8), 2002, 1227–1233.
5. Chiu, H.Y., Yeh, T.H., Huang, Y.C., Chen, P.Y. Effects of intravenous and oral magnesium on reducing migraine: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Phys.*, 19, 2016, E97–E112.
6. Choi, H., Parmar, N. The use of intravenous magnesium sulphate for acute migraine: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. J. Emerg. Med.*, 21, 2014, 2–9.
7. Clauw, D., Ward, K., Katz, P., Rajan, S. Muscle intracellular magnesium levels correlate with pain tolerance in fibromyalgia (FM) *Arthr. Rheum.*, 37, 1994, R29.
8. Engen, D.J., McAllister, S.J., Whipple, M.O., Cha, S.S., Dion, L.J., Vincent, A., Bauer, B.A., Wahner-Roedler, D.L. Effects of transdermal magnesium chloride on quality of life for patients with fibromyalgia: A feasibility study. *J. Integr. Med.*, 13, 2015, 306–313.
9. Evers, S., Afra, J., Frese, A., Goadsby, P., Linde, M., May, A., Sándor, P. European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the drug treatment of migraine—revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*, 16(9), 2009, 968–981.
10. Facchinetti, F., Sances, G., Borella, P., Genazzani, A.R., Nappi, G. Magnesium prophylaxis of menstrual migraine: effects on intracellular magnesium. *Headache*, 31(5), 1991, 298–301.
11. Fischer, S., Collins, S., Boogaard, S., Loer, S., Zuurmond, W., Perez, R. Intravenous magnesium for chronic complex regional pain syndrome type 1 (CRPS-1). *Pain Med.*, 14(9), 2013, 1388–1399.
12. Gaul, C., Diener, H.C., Danesch, U., Migravent® Study Group. Improvement of migraine symptoms with a proprietary supplement containing riboflavin, magnesium and Q10: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *J Headache Pain*, 16, 2015, 516.
13. Kirkland, A.E., Sarlo, G.L., Holton, K.F. The Role of Magnesium

- in Neurological Disorders. *Nutrient.*, 10(6), 2018, 730.
14. Köseoglu, E., Talaslioglu, A., Gönül, A.S., Kula, M. The effects of magnesium prophylaxis in migraine without aura. *Magnes Res.* 21(2), 2008, 101-108.
15. Luckner, A., Riederer, F. Magnesium in Migraine Prophylaxis-Is There an Evidence-Based Rationale? A Systematic Review. *Headache*, 58(2), 2018, 199-209.
16. Mauskop, A., Altura, B.T., Altura, B.M. Serum ionized magnesium levels and serum ionized calcium/ionized magnesium ratios in women with menstrual migraine. *Headache*, 42(4), 2002, 242-248.
17. Myrdal, U., Leppert, J., Edvinsson, L. et al. Magnesium sulphate infusion decreases circulating calcitonin gene-related peptide (CGRP) in women with primary Raynaud's phenomenon. *Clin. Physiol.* 14, 1994, 539-546.
18. Nattagh-Eshstivani, E., Sani, M.A., Dahri, M., Ghalichi, F., Ghavami, A., Arjang, P., Tarighat-Esfanjani, A. The role of nutrients in the pathogenesis and treatment of migraine headaches: Review. *Biomed Pharmacother.*, 102, 2018, 317-325.
19. Peikert, A., Wilimzig, C., Köhne-Volland, R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia*, 16(4), 1996, 257-263.
20. Pfaffenrath, V., Wessely, P., Meyer, C., Isler, H.R., Evers, S., Grotemeyer, K.H., Taneri, Z., Soyka, D., Göbel, H., Fischer, M. Magnesium in the prophylaxis of migraine--a double-blind placebo-controlled study. *Cephalalgia*, 16, 1996, 436-440.
21. Pietrobon, D., Striessnig, J. Neurobiology of migraine. *Nat Rev Neurosci.*, 4(5), 2003, 386-398.
22. Ramadan, N.M., Halvorson, H., Vande-Linde, A., Levine, S.R., Helpert, J.A., Welch, K.M. Low brain magnesium in migraine. *Headache*, 29(9), 1989, 590-593.
23. Romano, T.J., Stiller, J.W. Magnesium deficiency in fibromyalgia syndrome. *J. Nutr. Med.*, 4, 1994, 165-167.
24. Sendur, O.F., Tastaban, E., Turan, Y., Ulman, C. The relationship between serum trace element levels and clinical parameters in patients with fibromyalgia. *Rheumatol. Int.*, 28, 2008, 1117.
25. Sun-Edelstein, C., Mauskop, A. Role of magnesium in the pathogenesis and treatment of migraine. *Expert Rev Neurother.*, 9(3), 2009, 369-379.
26. Yousef, A., Al-deeb, A. A double-blinded randomised controlled study of the value of sequential intravenous and oral magnesium therapy in patients with chronic low back pain with a neuropathic component. *Anaesthesia.*, 68(3), 2013, 260-266.
27. Steiner, T.J., Stovner, L.J., Vos, T. GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s. *J Headache Pain.*, 17(1), 2016, 104.
28. Taubert, K. [Magnesium in migraine. Results of a multicenter pilot study]. *Fortschr Med.*, 112(24), 1994, 328-330.
29. Trauninger, A., Pfund, Z., Koszegi, T., Czopf, J. Oral magnesium load test in patients with migraine. *Headache* 42, 2002, 114-119.
30. van der Plas, A.A., Schilder, J.C., Marinus, J., van Hilten, J.J. An explanatory study evaluating the muscle relaxant effects of intramuscular magnesium sulphate for dystonia in complex regional pain syndrome. *J Pain.*, 14(11), 2013, 1341-1348.
31. Wang, F., Van Den Eeden, S.K., Ackerson, L.M., Salk, S.E., Reince, R.H., Elin, R.J. Oral magnesium oxide prophylaxis of frequent migrainous headache in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache.*, 43(6), 2003, 601-610.

НЯКОИ АСПЕКТИ НА АКТУАЛИЗИРАНАТА МЕЖДУНАРОДНА КЛАСИФИКАЦИЯ НА ГЛАВОБОЛИЯТА 2018

РЕЗЮМЕ

НЯКОИ АСПЕКТИ НА АКТУАЛИЗИРАНАТА МЕЖДУНАРОДНА КЛАСИФИКАЦИЯ НА ГЛАВОБОЛИЯТА 2018

С. Иванова, В. Грозева, И. Миланов

*Клиника по Неврология,
УМБАЛПН „Св. Наум“, София*

Много голям напредък в проучванията в областта на главоболието бе отбелязан през 2018 г. Публикуване на третата редакция на Международната Класификация на Главоболието (ICHD-3) е едно от тях.

Препоръка към клиницисти и изследователи е незабавното използване на актуалната класификация на главоболията. Класификацията е йерархична, позволява диагностициране на различни нива на прецизност, използвайки до пет кодираня за една нозологична единица.

При някои пациенти е възможно поставянето на повече от една диагноза. Те трябва да бъдат изброени по ред на важност за болния. Всеки отделен тип, субтип или субформа на главоболие, трябва да бъде диагностициран и кодиран отделно.

ICHD-3 съдържа съществено количество нова информация, но няколко актуализации заслужават особено внимание: новите диагностични критерии за мигрена с аура по-добре разграничават пристъпите от транзиторните исхемични атаки; хроничната мигрена, която бе в приложението, сега е включена в главното тяло на класификацията; класификацията на тригеминалната невралгия също е променена на базата на наличието и степента на невро-васкуларния контакт - класическа, идиопатична и вторична тригеминална невралгия; новата класификация позволява диагнозата вторично главоболие да бъде поставена преди причинното заболяване да бъде лекувано; приети са нови болестни единици като Главоболие, причинено

ABSTRACT

SOME ASPECTS OF THE UPDATED INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF HEADACHE DISORDERS 2018

S. Ivanova, V. Grozeva, I. Milanov

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

One of the major advances in headache research in 2018 is the publication of the third edition of the International Classification of Headache Disorders (ICHD-3).

As recommended by the International Headache Society classification committee, clinicians and researchers should start using the ICHD-3 criteria immediately. ICHD-3 is structured in a hierarchical way and this assumes that there could be several diagnostic levels ranging from the rough to more detailed.

Since a patient may suffer from more than one headache type, each distinct type, subtype or subform of headache must be separately diagnosed and coded.

The ICHD-3 contains a substantial amount of new information, but several updates in particular merit attention: new diagnostic criteria have been included for migraine with aura that better distinguish it from transient ischemic attacks; chronic migraine, which was in the appendix of the previous versions, has been included in the main body; the classification of trigeminal neuralgia has changed on the basis of presence of degree of neurovascular contact- classical, secondary and idiopathic; for secondary headaches, new classification allows diagnosis before the causative disorder has been treated; a new entities- headache attributed to reversible cerebral vasoconstriction syndrome and headache attributed to aeroplane travel have been included; a close temporal relation between headache and overuse is no longer required for medication overuse headache.

The next edition of the International Classification of Headache Disorder is not expected until 10 years from now.

от обратим церебрален вазоконстрикторен синдром и Главоболие, причинено от пътуване със самолет; за Главоболието, причинено от злоупотреба с медикаменти близка времева връзка между тях вече не се изисква, защото такава трудно се установява.

Вероятно и настоящата ревизия на класификацията на главоболията ще претърпи изменения, но не преди поне едно десетилетие.

Ключови думи: главоболие, класификация, критерии

Въведение:

Много голям напредък в проучванията в областта на главоболието бе отбелязан през 2018 г. Публикуването на окончателната трета редакция на Международната Класификация на Главоболието (ICHD-3) е едно от тях (14).

Класификацията на главоболията претърпя голямо развитие. От едно от най-зле класифицираните неврологични заболявания преди 30 години, от когато датира първото издание (ICHD-1) (15), сега главоболието е сред най-добре класифицираните болести. Нито една друга дисциплина в неврологията няма такава систематична класификация, включваща ясни диагностични критерии за всяка нозологична единица. Класификацията е само една и различните версии са преведени на повечето езици, постигайки по този начин глобалното ѝ разпространение и възможност за широка употреба. Заг всяка една редакция на класификацията стоят големи усилия и труд. Всяка отделна версия е разработвана три години и включва участието на повече от сто световни експерта в областта на главоболието (24).

Класификацията е „златен стандарт“ при диагностициране на всеки тип главоболие. Третата ревизия на класификацията бе предхождана от работната версия 3-beta предложена от Международното дружество по главоболие (IHS) през 2013 г. (17), след две успешни предишни издания през 1988 и 2004 г. (15, 16). Главната причина за публикуване на предварителната ICHD-3 beta бе

Key words: classification, criteria, headache

синхронизиране на окончателната трета версия с ревизия 11 на Международната Класификация на болестите (МКБ-11; ICH-11) на Световната здравна организация (СЗО). Очакваше се МКБ-11 ще бъде завършена през 2016 г., но поради продължителни и неочаквани забавяния и липсата на окончателните кодове, ICHD-3 бе публикувана без тях. Такова съгласуване предстои. Освен това, този „преходен“ период позволи идентификация и корекция на възникнали грешки. Благодарение на този няколко-годишен принос, включващ полеви тестове и изследвания последното издание е с оптимална релевантност и точност. Нови научни доказателства имат голяма роля за промените включени в ICHD-3, което потвърждава че класификацията на главоболията се ръководи изцяло от научните изследвания.

Използване на ICHD-3:

Научният комитет при IHS препоръчва на клиницисти и изследователи незабавното използване на актуалната класификация на главоболията. Специалистите по главоболие не се нуждаят от класификацията при ясни случаи на мигрена или тензионно главоболие, за разлика от невролозите и общопрактикуващите лекари, но при несигурна диагноза или рядко срещани казуси, използването ѝ е от съществена полза. За всеки пациент, включен в клинично проучване или в изследователски проект обаче, кодирането съобразно актуалната версия 3 е задължително (ICHD-3).

Класификацията е йерархична, позволява диагностициране на различни нива на прецизност, използвайки до пет кодираня за една не-зоологична единица. Например класификацията на мигрената може да бъде представена по следния начин: Първо ниво диагностицира главния мигренен тип. Второто ниво показва субтипа с категорията. Следващото ниво позволява по-нататъшна спецификация на субтипа на главоболието и следващо ниво при още по-прецизно квалифициране.

1. Мигрена

1.1. Мигрена без аура

1.2. Мигрена с аура

1.2.1. Мигрена с типична аура

1.2.1.1. Типична аура с главоболие

1.2.1.2. Типична аура без главоболие

1.2.2. Мигрена с мозъчно-стволова аура

1.2.3. Хемиплегична мигрена

1.2.3.1.1. Фамилна хемиплегична мигрена тип 1 (FHM1)

1.2.3.1.2. Фамилна хемиплегична мигрена тип 2 (FHM2)

1.2.3.1.3. Фамилна хемиплегична мигрена тип 3 (FHM3)

1.2.3.1.4. Фамилна хемиплегична мигрена, други локуси.....

Общопрактикуващите лекари диагностицират до първи/втори код на класификацията, докато в центровете по главоболие се изисква далеч по-точно прецизиране - диагнозата се уточнява до нивото с четвърта или пета цифра. При някои пациенти е възможно поставянето на повече от една диагноза. Те трябва да бъдат изброени по ред на важност за болния. Всеки отделен тип, субтип или субформа на главоболие, трябва да бъде диагностициран и кодиран отделно. Например 1.3 Хронична мигрена и 8.2.2 Главоболие, причинено от злоупотреба с триптани или 2.1 Нечесто епизодично тензионен тип и 11.3.1 Главоболие, причинено от остра закри-

тоъгълна глаукома. За да се постави диагноза на определено главоболие, в много случаи пациентът трябва да е имал минимален брой характерни пристъпи. Този брой е посочен в диагностичните критерии за типа, субтипа или субформата на главоболието. Освен това главоболието трябва да съответства на редица други изисквания, описани в отделни подточки. Някои от които са монотетични, т. е. изразяват изискване за изпълнение само на едно условие, а други - политетични. ICHD-3 по принцип не предоставя възможност за кодиране на честотата или тежестта на главоболията (варираят в широки граници при първичните главоболия), но се препоръчва честотата и тежестта да бъдат определени в свободен текст. Ако не всички диагностични критерии са налице, може да се постави диагноза „Вероятно главоболие“, например 1.5 Вероятна мигрена. Диагностиката изисква преценка на съществуването на други заболявания, които могат да причинят главоболие и съответно отграничаване на вторични главоболия (5, 7, 25). Когато за първи път възникне ново главоболие в близка времева връзка с друго заболяване, за което е известно, че причинява главоболие, или което отговаря на други критерии за причинно-следствена връзка с това заболяване, нововъзникналото главоболие се кодира като вторично главоболие, причинено от това заболяване. Такъв в подходът дори когато нововъзникналото главоболие има характеристики на първично главоболие. Когато предварително съществуващо първично главоболие се превърне в хронично в близка времева връзка с причиняващо заболяване, трябва да бъдат поставени и двете диагнози - на първичното и на вторичното главоболие. Когато предварително съществуващо първично главоболие се влоши значително в близка времева връзка с причиняващо главоболие заболяване, отново трябва да бъдат поставени и двете диагнози - на първичното и на вторич-

ното главоболие. Полезен подход при разграничаване на първично от вторично главоболие се оказва оценка на „червени флагчета“, което предполага по-нататъшни изследвания. Такива са:

- внезапно възникване на главоболието
- влошаване на наличните характеристики на главоболието
- наличие на системно заболяване (фебрилитет, вратна стегнатост, кожен обрив)
- локален неврологичен дефицит или симптоми, разграничаващи се от типичната зрителна или сетивна аура
- възникване на главоболие при кашляне, напъгане, Valsalva манювър
- наличието на папилегем
- главоболие по време на бременността или постпарталния период
- нов патерн на болката при болни със злокачествено заболяване, Лаймска болест HIV и др.

Гореизброените алармиращи признаци в повечето случаи изискват невроизобразяване, изследване на ликвор, понякога кръвни тестове и биопсия (22). Диагностичните критерии за вторично главоболие вече не изискват ремисия или съществено подобрение на подлежащото причиняващо заболяване преди поставяне на диагнозата за главоболие. Диагностичните критерии на ICHD-3 може да бъдат приложени още при проявяването или веднага, след като се потвърди подлежащото заболяване.

Особено когато пациентът има повече от един тип главоболие е препоръчително попълване на дневник на главоболията, където се отбелязват характеристиките на всеки пристъп на главоболие: тежест, честота, продължителност, придружаващи симптоми, брой и вид на медикаментите за болка (1, 18). Дневникът на главоболието не само подобрява точността на диагнозата и позволява прецизиране на медикаментозната употреба, но и обучава пациентите

да разграничат различните типове главоболия ако те са повече от две клинични субформи.

Структура на ICHD-3:

Главен принцип на класификацията е разгледането на първични и вторични главоболия (14). Първичните не се дължат на друго заболяване на мозъка, церебралните и вертебрални кръвоносни съдове или нарушения на структури на главата или врата/шията (очи, уши, нос, синуси, уста, зъби и др.). Първичните главоболия представляват част I на класификацията и съответно отделни глави:

1. Мигрена
2. Тензионен тип главоболие
3. Тригеминални автономни главоболия
4. Други първични главоболия

Вторичните главоболия съставят част II от класификацията:

5. Главоболие, причинено от травма или нараняване на главата и/или врата
6. Главоболие, причинено от краниално и/или цервикално съдово заболяване
7. Главоболие, причинено от несъдови интракраниални заболявания
8. Главоболие, причинено от субстанции или тяхното отнемане
9. Главоболие, причинено от инфекция
10. Главоболие, причинено от заболявания на хомеостазата
11. Главоболие или болка в лицето, причинени от други заболявания на черепа, врата, очите, ушите, носа, синусите, зъбите, устата и други лицеви или шийни структури
12. Главоболие, причинено от психиатрични заболявания

Част III от класификацията обединява глава 13 - Болезнени лезии на краниални нерви и други лицеви болки и глава 14 - Други главоболия, неуточнени или неквалифицирани другаде.

По традиция последният раздел на настоя-

щата класификация е „Приложение“. Приложението е предназначено за изследователски цели. То помага на специалистите, участващи в клинични изследвания да изучават редки нозологични единици – „сираци“ за по-късно включване в (или в някои случаи изключване от) основната част на класификацията. Повечето диагнози и диагностични критерии в Приложението са нови или алтернативи на критериите в основната част. Някои от тях са стари нозологични единици, които все още не са достатъчно утвърдени и вероятно ще бъдат заличени при следващата редакция на ICHD. Приложението има за цел да стимулира изследователската дейност за поставяне на по-добри критерии.

Актуализации с особено практическо значение:

ICHD-3 съдържа съществено количество нова информация (14), но няколко актуализации заслужават особено внимание. Новите диагностични критерии за мигрена с аура по-добре разграничават пристъпите от транзиторните исхемични атаки (21). Тези критерии попаднали в Приложението на ICHD-2, а сега са изцяло приети. Понастоящем пациентите с аура трябва да отговарят на три от шестте характеристики (4, 6, 8):

1. Поне един симптом на аура, развиващ се постепенно за ≥ 5 минути
2. Два или повече симптома на аура, възникващи последователно.
3. Всеки симптом продължава от 5 до 60 минути
4. Поне един симптом на аура е едностранен
5. Поне един симптом на аура е позитивен
6. Главоболие, започващо по време на аурата или след аурата в рамките на 60 минути

Хроничната мигрена (3, 10), която бе в приложението, сега е включена в главното тяло на класификацията. Класификацията на тригеми-

налната невралгия (9, 13) също е променена: разделя се на класическа тригеминална невралгия (при наличие на невро-вакуларна компресия с морфологични промени на тригеминалното коренче, установено при магнитно-резонансното изследване или по време на хирургична интервенция) и идиопатична тригеминална невралгия (липса на абнормности при електрофизиологичните тестове или магнитно-резонансното изобразяване) на базата на наличието и степента на невро-вакуларния контакт. Липсата на сетивни нарушения отпада като изискване за поставяне на диагнозата, но е необходимо да съществуват тригериращи фактори. Вече е приемливо поставяне на диагнозата вторична тригеминална невралгия (при наличие на причиняващо заболяване).

Диагностичните критерии за вторично главоболие представляват огромен напредък спрямо ICHD-2 (2004). Новата класификация позволява диагнозата на главоболието преди причинното заболяване да бъде лекувано:

А. Главоболие, отговарящо на критерий В

Б. Диагностицирано е друго заболяване, за което е научно доказано, че може да предизвика главоболие

В. Данни за причинно-следствена връзка въз основа на най-малко две от следните:

1. Главоболието е възникнало във времева връзка с началото на предполагаемото причиняващо заболяване
2. Едно или две от следните:
 - а) Главоболието значително се е влошило паралелно с влошаването на предполагаемото причиняващо заболяване
 - б) Главоболието се е подобрило значително паралелно с подобренето на предполагаемото причиняващо заболяване
3. Главоболието има характеристики, които са типични за причиняващото заболяване
4. Съществуват други данни за причинно-

следствена връзка

Г. Не може да се опише по-добре с друга диагноза по ICHD-3

Ако при пациент възникне главоболие за първи път (или нов тип главоболие) и в същото време се диагностицира мозъчен тумор, се приема вторично главоболие - 7.4 Главоболие, причинено от интракраниална неоплазия.

Някои вторични (симптоматични) главоболия могат да се трансформират към персистиращи/хронични форми. Това се получава когато главоболието персистира въпреки отстраняване на причиняващото заболяване. В тези случаи диагнозата се променя от остро в персистиращо главоболие след определен интервал от време, обичайно три месеца. Например от 5.1 Остро главоболие, причинено от травматично нараняване на главата към 5.2 Хронично главоболие, причинено от травматично нараняване на главата.

Към глава 6. Главоболие, причинено от краниално и/или цервикално съдово заболяване се включва нова болестна единица - 6.7.3 Главоболие, причинено от обратим церебрален вазоконстрикторен синдром (RCVS), манифестиращо се с повтарящи се главоболия тип „гръмотевичен удар“ (19). ICHD-3 разпознава 6.7.4 Главоболие, причинено от артериална интракраниална дисекция и 6.1.1 Главоболие, причинено от исхемичен инсулт (мозъчен инфаркт) (12). 7.1 Главоболието, причинено от интракраниална хипертензия и 7.2 Главоболието, причинено от ниско налягане на цереброспиналната течност имат променени критерии. 8.2 Главоболието, причинено от злоупотреба с медикаменти (МОН) (11, 20, 23), което възниква при 2% от населението и е вероятно най-разпространения ятрогенен проблем, сега се дефинира лесно като главоболие, възникващо 15 или повече дни месечно при наличие на медикаментозна злоупотреба с давност над 3 месеца. Близка времева връзка между главоболието и

злоупотребата вече не се изисква, защото такава трудно се установява. Когато пациентите имат хронична мигрена и медикаментозна злоупотреба, то тогава и двете диагнози могат да се поставят. По-рано медикаментозната злоупотреба изключваше диагнозата хронична мигрена. За първи път се разпознава 10.1.2 Главоболие, причинено от пътуване със самолет – тежко главоболие, което възниква обикновено при спускане и изчезва бързо след приземяване (2). 11.2.1 Цервикогенното главоболие и 11.7 Главоболието, причинено от заболявания на темпоромандибуларната става остават противоречиви защото разграничаването им с тензионния тип главоболие не е ясно.

Заклучение:

Пълната версия на ICHD-3 е публикувана в списание Cephalalgia, официалното издание на IHS и може да се намери на уебсайта www.ihs-headache.org. Съществува и съкратен вариант, удобен за ежедневна употреба. Българският превод е вече наличен. Единствено актуалната версия следва да се прилага сега и напред. ICHD-3 служи като гарант за еднородност в целия свят при менажиране на главоболието.

Вероятно и настоящата ревизия на класификацията на главоболията ще претърпи изменения, които обаче трябва да са относително консервативни. Когато се правят големи промени в класификацията, трябва да се преразгледат всички предишни проучвания, използващи тези части на класификацията, към които се прилагат промени. Проучванията на лекарства съгласно предишни диагностични критерии трябва например да бъдат повторени, ако настъпят значителни промени в диагностичните критерии, тъй като пациентите, причислени към новата диагноза, ще бъдат различни от тези, причислени към предишната диагноза. Ето защо само

след бъдещи сериозни практически изследвания и научните анализи ще настъпят промени, което вероятно ще отнеме поне десетилетие.

Адрес за кореспонденция:
УМБАЛНП „Св. Наум“, София
ул. „г-р Любен Русев“ №1
тел: 0887408006
ivanovasonia@gmail.com
доц. г-р Соня Иванова, г.м

ЛИТЕРАТУРА

- Bandarian-Balooch, S., Martin, P., et al. Electronic diary for recording headaches, triggers, and medication use: development and evolution. *Headache*, 2017, 57, 1551-1569.
- Bui, S., Petersen, T., Poulsen, J., et al. Headaches attributed to airplane travel: a Danish survey. *J. Headache Pain*, 2016, 17, 33.
- Buse, D., Manack, A., Fanning, K., et al. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors. Results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache*, 2012, 52, 1456-1470.
- Cao, Y., Welch, K., Aurora, S., et al. Functional MRI- BOLD of visually triggered headache in patients with migraine. *Arch. Neurol.*, 1999, 56, 548-554.
- Carolei, A., Ripa, P. Secondary headache in emergency. *J. Headache Pain*, 2015, 16, A27.
- Charles, A., Brennan, K. Cortical spreading depression – new insights and persistent questions. *Cephalalgia*, 2009, 29, 1115-1124.
- Chou, D. Secondary headache syndromes. *CONTINUUM- Life-long Learning in Neurology*, 2018, 24, 4, 1179-1191.
- Cologno, D., Torelli, P., Manzoni, G. Migraine with aura: a review of 81 patients at 10-20 years' follow- up. *Cephalalgia*, 1998, 18, 690-696.
- Cruccu, G., Finnerup, N., Jensen, T., et al. Trigeminal neuralgia: new classification and diagnostic grading for clinical practice and research. *Neurology*, 2016, 87, 220-228.
- Diener, H., Dodick, D., Goadsby, P., et al. Chronic migraine – classification, characteristics and treatment. *Nat. Rev. Neurol.*, 2012, 8, 162-171.
- Find, N., Terlizzi, R., Munksgaard, S., et al.; COMOESTAS Consortium. Medication overuse headache in Europe and Latin America: general demographic and clinical characteristics, referral pathways and national distribution of painkillers in a descriptive, multinational, multicenter study. *J. Headache Pain*, 2016, 17, 20.
- Hansen, A., Marcussen, N., Klit, H., et al. Development of persistent headache following stroke: a 3-year follow-up. *Cephalalgia*, 2015, 35, 399-409.
- Haviv, Y., Khan, J., Zini, A., et al. Trigeminal neuralgia (part I). Revisiting the clinical phenotype. *Cephalalgia*, 2016, 36, 730-746.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders 3rd edition. *Cephalalgia*, 2018, 38, 1-211.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain (1988), *Cephalalgia*, 1988, 8, 1-96.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (2004). The International Classification of Headache Disorders, 2nd ed. *Cephalalgia*, 2004, 24, 1-232.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (2013). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*, 2013, 33, 9, 629-808.
- Jensen, R., Tassorelli, C., Rossi, P., et al. A basic diagnostic headache diary (BDHD) is well accepted and useful in the diagnosis of headache. A multicenter European and Latin American study. *Cephalalgia*, 2011, 31, 1549-1560.
- John, S., Singhal, A., Calabrese, L., et al. Long-term outcomes after reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Cephalalgia*, 2016, 36, 387-394.
- Kristoersen, E., Straand, J., Vetvik, K., et al. Brief intervention for medication-overuse headache in primary care. The BIMOH study: a double-blind pragmatic cluster randomised parallel controlled trial. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2015, 86, 505-512.
- Lebedeva, E., Gurary, N., Gilev, D., Olesen, J. Prospective testing of ICHD-3 beta diagnostic criteria for migraine with aura and migraine with typical aura in patients with transient ischemic attacks. *Cephalalgia*, 2018, 38, 561-567.
- Mitsicostas, D., Ashina, M., Craven, A., Diner, D., Goadsby, P., Ferrari, M., et al. „European Headache Federation Consensus on technical investigation for primary headache disorders“. *J. Headache Pain*, 2016, 17, 5.
- Mose, L., Pedersen, S., Jensen, R., Gram, B. Medication-overused headache: The effect of a patient educational program- a randomized controlled trial. *Eur. J. Pain*, 2019, 29.
- Olesen, J. Problem areas in the International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta). *Cephalalgia*, 2014, 34, 14, 1193-1199.
- Roser, T., Bonfert, M., Ebinger, F. et al. Primary versus secondary headache in children: a frequent diagnostic challenge in clinical routine. *Neuropediatrics*, 2013, 44, 34-39.

МЕКИ НЕВРОЛОГИЧНИ БЕЛЕЗИ ПРИ БИПОЛЯРНО АФЕКТИВНО РАЗСТРОЙСТВО

РЕЗЮМЕ

МЕКИ НЕВРОЛОГИЧНИ БЕЛЕЗИ ПРИ БИПОЛЯРНО АФЕКТИВНО РАЗСТРОЙСТВО

*М. Б. Стоянова^{1,2}, М. С. Пандова, дм²,
П. А. Маринова-Джамбазова, дм³*

¹ Катедра по психиатрия и медицинска
психология, МУ-София, България МБАЛНП

² МБАЛНП „Св. Наум“,
Втора Психиатрична клиника,
София, България

³ АИСМПП „Орфейс“, София, България

Меки неврологични белези (МНБ) се установяват при различни психиатрични заболявания като разстройство с дефицит на вниманието и хиперактивност, тревожни разстройства, афективни разстройства, шизофрения, зависимост от алкохол и личностови разстройства. Счита се, че те са израз на леко изразена, но специфична мозъчна патология и най-често биват групирани в зависимост от конкретния белег и неговата предполагаема невроанатомична локализация в следните няколко клъстър: сензорна интеграция, свързана с функцията на париеталния дял; моторна координация, свързана с функцията на фронталния дял и церебелума; моторна последователност в рамките на комплексни моторни действия, свързана с функцията на префронталния дял и примитивни рефлекс, свързани с функцията на фронталния дял. През последните години все повече изследвания демонстрират, че МНБ се наблюдават по-често при пациенти с биполарно афективно разстройство (БАР), независимо от афективното състояние, и техни първородственици, което от своя страна подкрепя хипотезата, че МНБ евентуално биха могли да бъдат разглеждани като ендотип на БАР. Изграждането на ендотип на БАР би подобрило 1. диагностиката и лечението на заболяването; 2. превенцията на усложнения и не-

ABSTRACT

MILD NEUROLOGICAL SIGNS IN BIPOLAR DISORDER

*M. B. Stoyanova, MD^{1,2}, M. S. Pandova, PhD²,
P. A. Marinova-Djambazova, PhD³*

¹ Clinic of psychiatry and medical psychology,
Medical University, Sofia, Bulgaria

² MHATNP „St. Naum“, Second psychiatry
clinic, Sofia, Bulgaria

³ Private psychiatric practice „Orpheus“, Sofia,
Bulgaria

Mild neurological signs (MNS) are found in different psychiatric disorders such as attention deficit hyperactivity disorder, anxiety disorders, affective disorders, schizophrenia, alcohol dependence and personality disorders. It is widely accepted that they are a consequence of subtle but specific brain dysfunction. In respect to the symptom itself and its localization MNS could be divided into separate clusters, namely sensory integration related to the function of the parietal lobe, motor coordination related to the function of the frontal lobe and cerebellum, motor sequencing related to the function of the prefrontal lobe and primitive reflexes related to the function of the frontal lobe. Recently many data support the notion that MNS are found at higher frequency in patients with bipolar disorder (BD), independent of the affective state, as well as in their first degree relatives and therefore could be regarded as a potential endophenotype of BD. Defining endophenotype markers in BD could be helpful for: 1) improving the diagnosis and treatment strategies in BD; 2) preventing complications and treatment non-adherence; 3) determining the longitudinal course and prognosis of BD patients and 4) creating an exact prognosis for BD relatives.

Key words: bipolar disorder, mild neurological signs

придържането към терапията; 3. възможностите за прогнозиране на хода и евентуалния изход на болестта и 4. прогнозата за близки родственици.

Ключови думи: биполярно афективно разстройство, меки неврологични белези

Увод

БАР е често срещано, хронично и комплексно психиатрично заболяване, характеризиращо с повтарящи се епизоди на трайно и патологично променена афективност и енергия, което не рядко остава дълго време неправилно диагностицирано. Заболяването се свързва с по-често суицидно поведение, повишени разходи за здравни грижи, по-високо ниво на безработица, по-ниски годишни доходи, по-чести отсъствия от работа, по-лошо общо функциониране, по-ниско качество на живот и намалена продължителност на живот. Всички тези причини предполагат активно търсене на механизмите на възникване и протичане на разстройството, както и изграждане на алгоритми за по-бърза и прецизна диагностика и съответно правилно и навременно лечение.

Диагностични затруднения

Въпреки натрупаните обширни познания в областта на БАР до момента все още не съществува обективен метод за неговата диагностика. Две отделни проучвания, проведени през интервал от близо шест години, установяват сходен процент на неправилно диагностициране на разстройството (14, 17). Резултатите от второто изследване показват, че при близо 70% от пациентите първоначално бива поставена друга диагноза, а при една трета от тях диагнозата се променя на БАР чак след 10 години (14). Едно от основните затруднения при диагностициране на заболяването е свързано с факта, че настоящата дефиниция на разстройството е синдромна и е базирана на клиничната изява на афективни симптоми (1). Необходимостта от клинична изява на

маниен епизод значително забавя поставянето на правилна диагноза, тъй като при преобладаващия брой пациенти заболяването започва с депресивен епизод (27). Освен това повечето пациенти търсят лекарска помощ по повод депресивни оплаквания (4). Друга причина, затрудняваща ранното диагностициране на БАР, е високият процент коморбидност с други психиатрични и соматични заболявания. Редица изследвания демонстрират високата честота на съпътстващи тревожни разстройства, хранителни разстройства, разстройство с дефицит на вниманието и хиперактивност, зависимости и личностови разстройства, както и на кардио- и cerebroваскуларни, метаболитни и ендокринни заболявания (21, 22). Така въпреки привидно ясните диагностични критерии, прилагането им в клиничната практика често е затруднено. От клинична гледна точка по-късното диагностициране води до закъснение при започване на правилно лечение, което пък се свързва с по-висок риск от релапс и хронифициране на заболяването (4). В икономически аспект неправилното диагностициране на БАР води до по-високи разходи за лечението на тази група пациенти и намалена работоспособност (3, 19).

Прецизиране на диагностичните критерии за БАР и диференциране на отделни подгрупи на заболяването позволява съвременното разбиране за съществуване на т. нар. ендотипове.

Концепция за ендотип

Терминът ендотип се използва за първи път в областта на психопатологията, за да обозначи вътрешен, интермедиерен фенотип, т.е. не-

видим за невъоръжено око, който да запълни празнината между симптоматологията на психиатричните заболявания и гените, отговорни за тяхното възникване. Концепцията за ендофенотип приема, че броят на гените, участващи във вариациите на ендофенотипа, представляващи по-елементарен феномен, е по-малък спрямо броя на гените, които са отговорни за възникване на самото заболяване (11). Ендофенотипен маркер може да бъде всяка една биохимична, ендокринологична, неврофизиологична, невроанатомична или невропсихологична характеристика, която е свързана с подлежащата генетика на конкретното заболяване, и отговаря на определени допълнителни критерии, а именно: 1. да бъде директно асоциирана със заболяването; 2. да бъде унаследяема; 3. да бъде независима от клиничното състояние; 4. да се открива с повишена честота при незасегнати от заболяването членове на семейството спрямо общата популация, т.е. да е налице фамилна асоциираност; 5. да ко-сегрегирва в семейството; 6. да бъде надеждно измерима характеристика, която да е сравнително честата при засегнати от заболяването лица, т.е. да е чувствителна и в идеалния случай да бъде по-силно асоциирана с изследваното заболяване отколкото с други заболявания, т.е. да е специфична (9, 12). Изграждането на ендофенотип на БАР би подобрило 1. диагностиката и лечението на заболяването; 2. превенцията на усложнения и непридържането към терапията; 3. възможностите за прогнозиране на хода и евентуалния изход на болестта; 4. прогнозата за близки родственици. През последните години все повече изследвания в областта на афективните разстройства представят данни, подкрепящи хипотезата, че МНБ евентуално биха могли да бъдат разглеждани като ендофенотип на БАР.

Меки неврологични белези

Дефиниция

За пръв път терминът „меки неврологични белези“ (МНБ) е използван от Loretta Bender през 1940 година при описание на недиагностични абнормности в неврологичния статус на деца с шизофрения (16). Понастоящем отклоненията в неврологичния статус могат да бъдат разделени най-общо на „твърди“ и „меки“ белези. С терминът „твърди“ белези се обозначават онези находки, които могат да бъдат отгледени на специфична мозъчна увреда, свързана с точно определена локализация. За разлика от тях МНБ първоначално са считани за локализационно неспецифични неврологични абнормности, дължащи се на генерализирано нарушение на свързаността между различни кортико-субкортикални региони (13), към които са отнасяни различни неогнищни симптоми (16). С широкото навлизане на по-модерни и по-чувствителни невроизобразителни методи през последните години обаче става ясно, че подобно разделяне на „меки“ и „твърди“ неврологични белези е неоправдано, тъй като все повече изследвания в тази област демонстрират връзката между наличието на определени МНБ с леко изразена, но специфична мозъчна патология (4). Следователно съмненията относно тяхната клинична значимост отразяват по-скоро ограниченията на нашето познание, отколкото липсата на сигнификантност на подобна находка (13).

Класификация

Според по-старите класификации МНБ могат да бъдат разделени на: 1) белези, типични за деца със закъснение в невrorазвитието, които изчезват с напредване на възрастта (огледални движения, примитивни рефлексии, особености в моториката, затруднена походка, опозиция на палец и показалец, затруднена артикулация, и др.) и 2) белези, които са нетипична на-

ходка при снемане на неврологичен статус, независимо от възрастта (астереогнозия, асиметрия в рамките на асоциирани движения, нарушения в аудио-визуалната интеграция, дизартрия, нистагъм и др.). Понастоящем МНБ най-често биват групирани в няколко клъстера в зависимост от конкретния белег и неговата предполагаема невроанатомична локализация: сензорна интеграция, свързана с функцията на париеталния дял; моторна координация, свързана с функцията на фронталния дял и церебелума; моторна последователност в рамките на комплексни моторни действия, свързана с функцията на префронталния дял и примитивни рефлексии, свързани с функцията на фронталния дял (4).

Невроанатомични абнормности, свързани с МНБ

На грубо невроанатомично ниво, МНБ се свързват с по-малък обем на мозъка, разширени сулкуси и уголемени мозъчни вентрикули (31). Скорошен мета-анализ върху изследвания, използвали структурен МРТ при оценка изразеността на неврологична дисфункция, установява, че МНБ са свързани с намален обем на прецентралния гирус, долния фронтален гирус, церебелума и таламуса (38). Други проучвания демонстрират, че отклоненията в сензорната интеграция корелират с намален обем на базалните ганглии и кортикалните области, участващи в интеграцията на информация от различни сетивни модалности (8, 15), а по-големият брой моторни неврологични белези и нарушенията на моторната последователност в рамките на комплексни моторни действия корелират с намален обем на фронталния дял, церебелума и базалните ганглии (7, 38). При здрави доброволци изпълнението на теста „юмрук-страна-глан“, който е задача от домена моторна последователност в рамките на комплексни моторни действия, се свързва с пови-

шена функционална свързаност между сензомоторния кортекс и долния и средния фронтален гирус (30). Освен това мета-анализ, обобщаващ резултатите от функционални образни изследвания, подкрепя допускането, че съществува асоциация между МНБ и променена активност в областта на долния фронтален гирус, горния темпорален гирус, церебелума и путамена (38). Всички тези данни взето заедно подкрепят хипотезата, че МНБ вероятно се дължат на дисфункция на кортико-стриато-таламичните и кортико-церебеларните пътища.

Методи за оценка

Част от проблемите, свързани с оценката на МНБ, са субективността и липсата на стандартизация при тяхното изследване и оценяване по тежест. Освен това някои от неврологичните белези са често срещани в общата популация, което затруднява интерпретацията им (28). По тези причини за оценка на МНБ са разработени голям брой структурирани инструменти, чието съдържанието в голяма степен се припокрива, въпреки че между тях са налице и някои значими различия. Всяка една от скалите оценява наличието или липсата на голям брой неврологични белези, групирани в субскали, съответно на разбиранията ни относно организацията на нервната система (29). Най-често изразеността на клинично наблюдаваните МНБ става чрез 3- или 4-степенна скала като чрез сумиране на отделните оценки се формира една обща оценка, както и оценка за всяка една от подскалите (28). Използваните скали нямат праг, над който да може със сигурност да се твърди, че е налице патологична находка или неврологично засягане в тесния смисъл. По-скоро се приема, че установяването на конкретни МНБ би могло да се използва като допълнителен източник на информация, който да подпомогне диагностичния и терапевтичен процес при съответното заболяване (28).

Скалата на Heidelberg се състои от 16 точки, всяка от които се оценява чрез четиристепенна скала (0 = пациентът няма никакви проблеми при изпълнение, 1 = леки, едва доловими или краткотрайни проблеми при изпълнение, 2 = явни затруднения при изпълнение, 3 = изразени затруднения или пълна невъзможност за изпълнение). Скалата оценява домените моторна координация, сензорна интеграция, моторна последователност в рамките на комплексни моторни действия, ориентация и твърди белези. Общият резултат се изчислява като сбор от оценките на петте домена.

Neurological Evaluation Scale (NES) е разработена от Buchanan и Heinrichs през 1989 година за оценка на МНБ при пациенти с шизофрения. Скалата се състои от 26 точки, на които може да бъде дадена оценка от 0 до 2 (0 - без абнормности, 1 - леки, дефинитивни абнормности, 2 - тежко изразени абнормности). NES оценява следните домени: сензорна интеграция, моторна координация и моторна последователност в рамките на комплексни моторни действия. Общият резултат се изчислява като сбор от оценките на четирите домена.

Друга скала за оценка на МНБ е Extended Standard Neurological Assessment Instrument (ESNAI), която се състои от 44 точки и оценява 4 домена: моторен (26 от точките), когнитивен (6 от точките), рефлекс (7 от точките) и сензорен (5 от точките).

Cambridge Neurological Inventory (CNI) съдържа общо 80 въпроса и оценява наличието на „меки“ и „твърди“ неврологични белези, дискинезии и кататонни симптоми. Резултатът се формира на базата на 4-степенна скала.

Значимост на проблема

Още Крепелин отбелязва наличието на отклонения в неврологичния статус при пациенти с разстройства на настроението, при които обаче

липсват данни за фокален неврологичен дефицит. До момента по-голям брой МНБ са установявани при пациенти с шизофрения, афективни разстройства, obsесивно-компулсивно разстройство, зависимост от психоактивни вещества и личностови разстройства (5, 18, 23, 24, 26, 29). Данните от Националния колаборативен перипартален проект сочат, че наличието на неврологични абнормности и по-конкретно моторни отклонения на седем годишна възраст са предиктивни по отношение на изявата на депресия, тревожност и криминално поведение при юноши (32). При шизофрения и obsесивно-компулсивно разстройство отклоненията в неврологичния статус са предиктивни по отношение на прогнозата и отговора на лечение (32). По-големият брой МНБ при пациенти с БАР се свързват с лоша прогноза, по-изразена социална дисфункция, по-лошо качество на живот и по-висок риск от последващ пристъп на заболяването (10, 23, 25).

Меките неврологични белези като ендотип на БАР

Докато преди около 30 години изследването на МНБ при пациенти с разстройства на настроението е било основно в рамките на проучвания при шизофрения, то през последните години все по-голям брой автори спират своето внимание върху изразеността на неврологична дисфункция при пациенти с афективни разстройства и по-специално при пациенти с БАР, имайки за цел да определят дали МНБ биха могли да бъдат разглеждани като трайна характеристика на заболяването и дали евентуално могат да бъдат ендотип на БАР.

Редица изследвания намират по-голям брой МНБ при пациенти с афективни разстройства, и в частност с БАР, спрямо здрави контроли (6, 24, 25, 29). Така например Cheriau и сътр. изследват степента на неврологична дисфункция при пациенти с афективни разстройства (маниен или

депресивен епизод, но депресивният епизод не е задължително в рамките на БАР) и намират, че спрямо здрави контроли приблизително два пъти повече от пациентите имат МНБ, свързани с патология на фронталния и почти 25% повече от тях имат МНБ, свързани с патология на темпоралния дял (6). Лонгитудинално проучване с период на проследяване две години при пациенти с първи психотичен епизод установява, че както при първичното, така и при повторното изследване пациентите с БАР, имат по-голям брой МНБ в домена сензорна интеграция, моторна координация и моторна последователност в рамките на комплексни моторни действия спрямо групата на здравите контроли (20). Сходни са резултатите и на друго изследване, в което става видно, че спрямо здрави контроли пациентите с БАР имат по-изразена неврологична дисфункция основно в домена моторната последователност в рамките на комплексни моторни действия (26). Аналогично на предходните автори, Negash и сътр., намират, че пациенти с БАР I тип имат по-голям брой МНБ в домена моторна координация, сензорна интеграция и моторна последователност в рамките на комплексни моторни действия (25). Zhao и сътр. сравняват четири групи много добре напаснати по пол, възраст, ниво на образование и интелект пациенти с шизофрения, униполярна депресия, биполярно афективно разстройство и здрави контроли, и демонстрират, че биполярните пациенти имат по-голям брой МНБ спрямо здравите контроли в домена моторна координация и сензорна интеграция (37). Любопитен е фактът, че въз основа на МНБ, 77,5% от пациентите могат да бъдат правилно причислени към групата на шизофренните и биполярните пациенти, т.е. разграничени от униполярните пациенти и здравите контроли, а при сравнение между трите диагностични групи униполярните пациенти могат да бъдат разграничени успешно в 86,7% от случаите (37). Тези резултати подкрепят идеята, че оцен-

ката на МНБ може да бъде използвана успешно в диференциално диагностичния процес и разграничаването на пациенти с униполярна от такива с биполярна болест. Основен недостатък на всички цитирани до тук изследвания е, че включената в тях пациентска група е крайно нехомогенна. Така Cherian и сътр. изследват пациенти с униполярна и биполярна болест (6), Noroozian и сътр. пациенти с БАР, но в маниен, хипоманиен епизод и ремисия (26), Negash и сътр. пациенти в актуален афективен епизод и в ремисия (25), Zhao и сътр. изобщо не конкретизират дали пациентите с БАР са изследвани по време на афективен епизод или в ремисия (37), а Mayoral и сътр. пък изследват само биполярни психотични болни, но това от своя страна пречи резултатите да могат да бъдат генерализирани за всички пациенти с тази диагноза (20). Все пак в литературата има и изследвания, които взимат предвид афективното състояние на пациентите и сравняват пациенти с БАР с депресивен/маниен/смесен епизод или ремисия със здрави контроли. Така например две отделни изследвания при пациенти с маниен епизод намират по-голям брой МНБ при пациентите спрямо групата на здравите контроли (24, 29). Сходни са резултатите и при подрастващи с БАР, при които по време на маниен епизод се установяват повишен брой МНБ в сравнение със здрави контроли (2). Изследванията при еутимни пациенти, подобно на тези при пациенти с актуален афективен епизод, показват, че болните имат по-голям брой МНБ в сравнение със здравите контроли (10, 25, 34). Така например Negash и сътр. изследват пациенти с БАР в ремисия и установяват, че те имат сигнификантно по-лоша сензорна интеграция, моторна координация и са значително по-затруднени при извършване на комплексни моторни действия спрямо здравите контроли (25). В същата посока са и резултатите на Sharma и сътр., според които еутимни пациенти с БАР имат сигнификантно по-голям

брой МНБ в домена моторна координация, сензорна интеграция и моторна последователност в рамките на комплексни моторни действия спрямо здрави контроли (34). Goswami и сътр. установяват приблизително равен брой МНБ при пациенти с БАР в ремисия и здрави контроли, но намират значими разлики между двете групи по отношение на степента на тяхната изразеност (10). Все пак тук е важно е да се отбележи, че авторите включват като част от групата на здравите контроли роднини на пациентите в ремисия, което вземайки предвид данните за фамилната асоциираност на МНБ, вероятно води до изкривяване на резултатите. Проучванията, изследващи изразеността на МНБ при първородственици на пациенти с БАР са изключително малко на брой, а резултатите от тях са доста противоречиви, поради което трудно може да се направи дефинитивно заключение дали МНБ се откриват с повишена честота в тази група. Така например при сравнение на първородственици на пациенти с БАР със здрави контроли Tobar и Hazet откриват, че групата на първородствениците има по-голям брой МНБ в домена сензорна интеграция (36), докато в друго изследване Sharma и сътр. намират отново по-голям брой МНБ при първородствениците, но този път в домена моторната последователност в рамките на комплексни моторни действия (Sharma). След корекция за множествени сравнения обаче Sharma и сътр. демонстрират, че значимата разлика между двете групи изчезва (34). За разлика от тях Sheshtawy и сътр. не намират по-голям брой МНБ при деца, на които единият родител е с диагноза БАР (35).

Влияние на психофармакотерапията върху МНБ

Повечето, ако не всички, невролептици имат определени неврологични странични ефекти. Те включват остра дистония, акатазия, паркинсо-

низъм и тардивни дискинезии. От патофизиологична гледна точка връзката между неврологичните абнормности и страничните ефекти на антипсихотичното лечение е комплексна. На първо място неврологичните абнормности биха могли да бъдат директен страничен ефект от провежданото невролептично лечение. На второ място по-големият брой неврологични белези вероятно се установяват при подгрупа пациенти с по-лоша прогноза, нуждаещи се от по-висока доза антипсихотици, което от своя страна води до индиректна връзка между двете величини. На трето място индивидите с недобро развитие на нервната система и съответно по-голям брой неврологични абнормности са по-чувствителни спрямо антипсихотици и при тях е по-вероятно да се наблюдават неврологични странични ефекти. Влиянието на медикаментите върху броя неврологични белези е спорно, тъй като едни автори установяват връзка между двете величини (23), докато други не откриват подобна зависимост (4, 33). В лонгитудинално проучване Scheffer и сътр. установяват, че броят на неврологични белези не се променя сигнификантно след започване на антипсихотично лечение (33). Въпреки че малък брой проучвания успяват напълно да изключат влиянието на медикаментите върху изразеността на неврологични абнормности, в обстойния обзор на Heinrichs и Buchanan става видно, че медикаментите не променят броя неврологични белези при пациенти с шизофрения (13). В подкрепа на гореизложеното са и резултатите от изследването на Praharaj и сътр., които сравняват броя неврологични белези при пациенти с БАР без актуално лечение, пациенти с БАР с лечение и здрави контроли. Авторите доказват, че пациентите без актуално лечение имат по-голям брой МНБ спрямо здравите контроли, което показва че меките неврологични белези не са епифеномен на лечението, а израз на самото заболяване (29). Освен това при сравнение на двете

групи пациенти става видно, че пациентите с и без актуално лечение не се различават сигнификантно по отношение на общия брой МНБ, но провеждащите лечение имат сигнификантно по-голям брой неволеви движения и „твърди“ неврологични белези (29). Освен това редица автори не откриват корелация между дозата на приеманите медикаменти (антипсихотици, антиепилептични средства и литий) и броя на МНБ (10, 26, 37). Но може би най-недвусмислени са резултатите от изследването на Dazzan и сътр. при нелекувани пациенти с първи психотичен епизод, които демонстрират липсата на корелация между приема на невролептици и МНБ (7).

Заклучение

До момента относително малко на брой изследвания спират своето внимание върху изразеността на неврологична дисфункция при пациенти с БАР като в голяма част от тях авторите не взимат под внимание актуалното афективно състояние на болните. Още по-малобройни са изследванията, оценяващи изразеността на МНБ при първородственици на пациенти с БАР. Друг недостатък на съществуващите до момента изследвания е свързан с факта, че в тях като средство за оценка на МНБ най-често не е използвана една и съща скала, поради което съпоставимостта на резултатите от тях е силно затруднена. Въпреки това съществуващите до момента литературни данни подкрепят хипотезата, че МНБ вероятно представляват ендотипен маркер на болестта. Необходими са допълнителни изследвания, които използвайки един и същи метод на оценка, да съпоставят изразеността на МНБ при пациенти с депресивен/маниен епизод, пациенти в ремисия, първородственици на пациенти с БАР и здрави контроли.

Адрес за кореспонденция:
Мария Стоянова
mb_milenkova@yahoo.com
GSM: +359887788689

ЛИТЕРАТУРА

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR. Washington, DC: Author, 2000.
2. Basu, S., Ram, D., Das, S.C., Gupta, S.C. A case controlled study of neurological soft signs in childhood and adolescent mania. Hong Kong J Psychiatry, 2002, 12, 6-10.
3. Begley, C.E., Annegers, J.F., Swann, A.C., Lewis, C., Coan, S., Schnapp, W.B., Bryant-Comstock, L. The lifetime cost of bipolar disorder in the US: An estimate for new cases in 1998. Pharmacoeconomics, 2001, 19, 5, 483-495.
4. Bowden, C.L. A different depression: Clinical distinctions between bipolar and unipolar depression. J Affect Disord, 2005, 84, 117-125.
5. Chan, R.C., McAlonan, G.M., Yang, B., Lin, L., Shum, D., Manschreck, T.C. Prevalence of neurological soft signs and their neuropsychological correlates in typically developing Chinese children and Chinese children with ADHD. Dev Neuropsychol, 2010, 35, 6, 698-711.
6. Cherian, A., Kuruvilla, K. Prevalence of neurological "soft signs" in affective disorder and their correlation with response to treatment. Indian J Psychiat, 1989, 31, 3, 224-229.
7. Dazzan, P., Morgan, K.D., Orr, K.G., Hutchinson, G., Chitnis, X., Suckling, J., Fearon, P., Salvo, J., McGuire, P.K., Mallett, R.M., Jones, P.B., Leff, J., Murray, R.M. The structural brain correlates of neurological soft signs in AESOP first episode psychoses study. Brain, 2004, 127, 1, 143-153.
8. Dazzan, P., Morgan, K.D., Chitnis, X., Suckling, J., Morgan, C., Fearon, P., McGuire, P.K., Jones, P.B., Leff, J., Murray, R.M. The structural brain correlates of neurological soft signs in healthy individuals. Cereb Cortex, 2006, 16, 8, 1225-1231.
9. Glahn, D.C., Bearden, C.E., Neindam, T.A., Escamilla, M.A. The feasibility of neuropsychological endophenotypes in the search for genes associated with bipolar affective disorder. Bipolar Disord, 2004, 6, 3, 171-182.
10. Goswami, U., Sharma, A., Khastagir, U., Ferrier, I.N., Young, A.H., Gallagher, P., Thompson, J.M., Moore, P.B. Neuropsychological dysfunction, soft neurological signs and social disability in euthymic patients with bipolar disorder, 2006, 188, 366-373.
11. Gottesman, I.I., Gould, T.D. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. Am J Psychiatry, 2003, 160, 4, 636-645.
12. Hasler, G., Drevets, W.C., Gould, T.D., Gottesman, I.I., Manji, H.K. Toward Constructing an Endophenotype Strategy for Bipolar

- Disorders. *Biol Psychiatry*, 2006, 60, 2, 93-105.
13. Heinrichs, D.W., Buchanan, R.W., Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 1988, 145, 1, 11-18.
14. Hirschfeld, R.M., Lewis, L., Vornik, L.A. Perceptions and impact of bipolar disorder: How far have we really come? Results of the National Depressive and Manic-Depressive Association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 2003, 64, 2, 161-174.
15. Janssen, J., Diaz-Caneja, A., Reig, S., Bombin, I., Mayoral, M., Parellada, M., Graell, M., Moreno, D., Zabala, A., Vazquez, V.G., Desco, M., Arango, C. Brain morphology and neurological soft signs in adolescents with first-episode psychosis. *Br J Psychiatry*, 2009, 195, 3, 227-233.
16. Kaplan, H.I., Sadock, B.J. Synopsis of Psychiatry: behavioral sciences, clinical psychiatry. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, 1998, 1401 pp.
17. Lish, J.D., Dime-Meenan, S., Whybrow, P.C. Price, R.A., Hirschfeld, R.M.A. The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord*, 1994, 31, 4, 281-294.
18. Manschreck, T.C., Ames, D. Neurological features and psychopathology in schizophrenic disorders. *Biol. Psychiatry*, 1984, 19, 5, 703-719.
19. Matza, L.S., de Lissovoy, G., Sasane, R., Pesa, J., Mauskoft, J. The impact of bipolar disorder on work loss. *Drug Benefit Trends*, 2004, 16, 9, 476-481.
20. Mayoral, M., Bombin, I., Zabala, A., Robles, O., Moreno, D., Parellada, M., Ruiz-Sancho, A., Arango, C. Neurological soft signs in adolescents with first episode psychosis: two year follow-up. *Psychiatry Res*, 2008, 161, 344-348.
21. McElroy, S.L., Altshuler, L.L., Suppes, T., Keck, P.E.Jr., Frye, M.A., Denicoff, K.D., Nolen, W.A., Kupka, R.W., Leverich, G.S., Rochussen, J.R., Rush, A.J., Post, R.M. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 2001, 158, 3, 420-426.
22. McIntyre, R.S., Kanarski, J.Z., Yatham, L.N. Comorbidity in bipolar disorder, a framework for rational treatment selection. *Hum Psychopharmacol*, 2004, 19, 6, 369-386.
23. Mukherjee, S., Shukla, S., Rosen, A. Neurological abnormalities in patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 1984, 19, 3, 337-345.
24. Nasrallah, H.A., Tippin, J., McCalleyWhitters, M. Neurological soft signs in manic patients. A comparison with Schizophrenic and control groups. *J Affect Disord*, 1983, 5, 1, 45-50.
25. Negash, A., Kebede, D., Alem, A., Melaku, Z., Deyessa, N., Shibre, T., Fekadu, D., Jacobsson, L., Kullgren, G. Neurological soft signs in bipolar I disorder patients. *J Affect Disord*, 2004, 80, 2-3, 221-230.
26. Noroozian, M., Amini, H., Faridhosseini, F., Irandoost, P., Saghale, T. Neurological soft signs: a further step in the diagnosis of bipolar I disorder. *Iran J Psychiatry*, 2009, 4, 7-12.
27. Perugi, G., Micheli, C., Akiskal, H.S., Madaro, D., Socci, C., Quilici, C., Musetti, L. Polarity of first episode, clinical characteristics, and course of manic depressive illness: A systemic retrospective investigation of 320 bipolar I patients. *Compr Psychiatry*, 2000, 41, 1, 13-8.
28. Picchioni, M., Dazzan, P. Clinical significance of neurological abnormalities in psychosis. *Adv Psychiatr Treat*, 2009, 15, 6, 419-427.
29. Praharaj, S.K., Ram, D., Arora, M. Neurological abnormalities in drug-free and drug-treated patients with bipolar affective disorder. *Hong Kong J Psychiatry* 2005, 15, 3, 82-88.
30. Rao, H., Di, X., Chan, R.C., Ding, Y., Ye, B., Gao, D. A regulation role of the prefrontal cortex in the fist-edge-palm-task: evidence from functional connectivity analysis. *Neuroimage*, 2008, 41, 4, 1345-1351.
31. Rubin, P., Vorstrup, S., Hemmingsen, R., Andersen, H.S., Bendsen, B.B., Stromso, N., Larsen, J.K., Bolwig, T.G. Neurological abnormalities in patients with schizophrenia or schizophreniform disorder at first admission to hospital: correlations with computerized tomography and regional cerebral blood flow findings. *Acta Psychiatr Scand*, 1994, 90, 385-390.
32. Sanders, R.D., Keshavan, M.S. The neurologic examination in adult psychiatry: from soft signs to hard science. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1998, 10, 4, 395-404.
33. Scheffer, R.E. Abnormal neurological signs at the onset of psychosis. *Schizophr Res*, 2004, 70, 1, 19-26.
34. Sharma, S., Bhatia, T., Mazumdar, S., Deshpande, S.N. Neurological soft signs and cognitive functions: Amongst euthymic bipolar I disorder cases, non-affected first degree relatives and healthy controls. *Asian J Psychiatr*, 2016, 22, 53-59.
35. Sheshtawy, H., Molokhia, T., Mekky, J., El Wfa, H.A. The prevalence of neurodevelopmental abnormalities among children of bipolar patients. *Egyptian Journal of Psychiatry*, 2016, 37, 12-16.
36. Tobar, S., Hazem, M. A comparative profile of neurological soft signs (NSS) in first degree relatives of schizophrenia, and bipolar disorder. *Egypt. J. Neurol. Psychiatry Neurosurg*, 2008, 45, 129-136.
37. Zhao Q., Ma, Y.T., Lui, S.S., Liu, W.H., Xu, T., Yu, X., Tan, S.P., Wang, Z.R., Qu, M., Wang, Y., Huang, J., Cheung, E.F., Dazzan, P., Cha, R.C. Neurological soft signs discriminate schizophrenia from major depression but not bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatr*, 2013, 43, 3, 72-78.
38. Zhao, Q., Li, Z., Huang J., Yan, Ch., Dazzan, P., Pantelis, Ch., Cheung, E.F.C., Lui, S.S.Y., Chan, R.C.K. Neurological Soft Signs Are Not "Soft" in Brain Structure and Functional Networks: Evidence From ALE Meta-Analysis. *Schizophr Bull*, 2014, 40, 3, 626-641.

СИНДРОМ НА БАЛИНТ

РЕЗЮМЕ

СИНДРОМ НА БАЛИНТ

*Н. Христова¹, В. Дженева¹, М. Юруков¹,
И. Антова¹, Д. Тасков¹, М. Миланова^{1,2},
акад. И. Миланов^{1,2}*

¹ МБАЛНП „Св. Наум“, София

² МУ - София, Катедра по неврология

Синдромът на Балинт е рядко неврологично състояние, проявяващо се с триадата: оптична атаксия, погледна апраксия и симултанагнозия. Прогресираща форма на синдрома може да се срещне при болест на Алцхаймер, но най-често състоянието е асоциирано с двустранно задно париетално инфарциране в зоните на гранично кръвообращение между а.сerebri anterior и а.сerebri posterior (основно в рамките на остро настъпила хипотония). Нарушението в обработката на зрителната информация е свързано с увреждане на долните париетални делчета (gyrus supramarginalis et gyrus angularis) и увреждане на късите асоциативни влакна (U влакна), осъществяващи комуникация с темпоралния и окципиталния лоб. Поставянето на диагнозата се базира на клиничните данни и образната находка, а терапевтичният подход е комплексен и разчита на активна неврореабилитация и контрол на рисков фактори при пациенти с подлежаща съдова патология.

Ключови думи: Синдром на Балинт, Билатерално парието – окципитално инфарциране, Оптична атаксия, Окулomotorна апраксия, Симултанагнозия

Въведение:

Синдромът на Балинт е рядко неврологично състояние, водещо до нарушена пространствена

ABSTRACT

BALINT'S SYNDROME

*N. Hristova¹, V. Dzhenewa¹, M. Yurukov¹,
I. Antova¹, D. Taskov¹, M. Milanova^{1,2},
I. Milanov^{1,2}*

¹ Neurological clinic, University Hospital „St. Naum“

² Medical University of Sofia

Balint's syndrome is a rare neurological disorder characterized by a triad of optic ataxia, ocular apraxia and simultanagnosia. Most commonly the typical clinical presentation is due to an infarction in the border zone between the anterior and posterior cerebral artery territories (severe hypotension is the main cause) or is the consequence of multiple bilateral strokes. Progressive form of the syndrome can also be a feature of several neurodegenerative disorders, such as atypical Alzheimer's disease. The disorder in visual processing is associated with damage of the inferior parietal lobule and posterior parietal gyrus, along with the U-shaped fibers that connect to visual areas of the temporal and occipital lobes. The diagnosis is based on neuropsychological examination and brain imaging techniques (CT and MRI). The treatment strategy should be focused on risk factor control and active neurorehabilitation of the visualperceptual skills.

Key words: Balint's syndrome, Bilateral parieto – occipital infarction, Optic ataxia, Oculomotor apraxia, Simultanagnosia

и зрителна ориентация в отговор на комплексни зрителни стимули. В основата му стоят двустранни увреждания на париеталния и окципи-

талния лоб с последващо нарушение във възприемането, интеграцията и последващия координиран моторен и сензорен отговор.

Първото описание на синдрома е направено през 1909 г. от унгарския клиницист Рудолф Балинт (7), който документира превърналата се в характерна за състоянието триада от симптоми при пациент с двустранна задно парие-тална увреда. Етиологията на синдрома е комплексна, като най-често причината е инфаркт в зоните на гранично кръвообращение между а. cerebri anterior и а. cerebri media. Макар и по-рядко клиниката може да се развие и при други заболявания като Болест на Алцхаймер, Прогресивна левкоенцефалопатия, Кортикобазална дегенерация.

Описани са случаи на инфекциозни или прионни причинители - субакутен HIV енцефалит (HIV 1 вирус), церебрална токсоплазмоза (T. gondii), болест на Creutzfeldt-Jakob, вкл. метастатични процеси (2) и anti - NMDA рецепторен енцефалит (описани са два случая от началото на 2019 г.). На този етап липсват дефинитивни образни критерии за потвърждаване на състоянието. Въпреки това наличието на двустранно парieto-окципитални сигнални и атрофични промени от КТ и МРТ изследване, както и маркантна церебрална хиперфузия в описаните зони от SPECT, подпомагат поставянето на точна диагноза. По-долу се представя клиничен случай на пациент със синдром на Балинт в резултата на двустранно задно-парие-тално инфарциране (т.нар. watershed infarction) при подлежаща сърдечно-съдова патология.

Представяме клиничен случай на пациент, който постъпи в клиниката по повод задълбочаващо през изминалата година (началото на 2018 г.) нарушение в самостоятелното обслужване. Болният има анамнеза за медикаментозна некупирана АХ с давност от 5 години и еднократни епилептични пристъпи със загуба на съз-

нание и изпускане на ТР. Хоспитализиран е в Болница Токуда, гр. София с картина на квадрипареза Л>Д, аграфия и алексия с последващо възстановяване на силата в десни крайници и остатъчна слабост в левите. От момента на дехоспитализацията персистират оплаквания от затруднено намиране и достигане на видяните предмети - при опит да вземе приборите често не успява да ги хване и ги бута, което прави невъзможно самостоятелното хранене; при опит да отключи вратата не може да вземе ключовете и да уцели ключалката; закопчаването на грехите е невъзможно, обличането изисква чужда помощ. Затруднени са също ляво-дясно ориентацията, четенето, писането и смятането (в по-голяма степен изваждането). Походката също се променила - станала по-несигурна и внимателна, има нужда от едностранна подкрепа. Ориентацията става основно с помощта на слуха. Вредни навици: дългогодишна злоупотреба с алкохол.

От неврологичния преглед се установява:

1. Силно ограничение в проследяващите очни движения с окуломоторна апраксия.
2. Квадрипирамиден синдром с латентна левостранна централна хемипареза, Бабински + вляво (остатъчни).
3. Сетивен синдром - смутена задностълбцова сетивност най-вероятно във връзка с дългогодишния предхождащ етилизъм.
4. Тежко нарушение във ВКФ: идеомоторна апраксия, симултанагнозия, апраксия на погледа и обличането.

Проведени инструментални изследвания:

С КТ изследване се установиха „Двустранно темпоро-парieto-окципитално се виждат относително симетрично разположени хиподенсни зони, като при състояние след PRES синдром. Разширени субарахноидни пространства по церебралния конвекситет двустранно парieto-ок-

ципитално. Състояние след PRES синдром. Парието-окципитална корова атрофия.“

Предхождащата хоспитализацията МРТ е с данни за хиперинтензни огнища двустранно, симетрично в областта на кортекса и субкортикалното мозъчно вещество в париеалния и окципитален дял.

Дискусия:

Синдромът на Балинт е рядко неврологично състояние, дължащо се на билатерални париео-окципитални лезии, които нарушават връзките между кортикалните полета на зрителната и моторната пре-Роландова кора и темпоралните корови зони. Увреждането на окципито – париеалните конекции, т.н. дорзална система води до нарушена обработка на пространствената информация („къде“ е обектът, „where“ pathway), а засягането на окципито-темпоралната вентрална система до нарушение в идентифицирането на обекта („какъв/ кой“ е обектът, т.н. „what“ pathway). Тези увреждания клинично се установяват с три основни симптома, все един от които ще бъде подробно разгледан по-долу: оптична атаксия, окуломоторна апраксия и симултагнозия.



Оптичната атаксия е симптом, характеризира се с нарушено посягане и достигане на

обекти под зрителен контрол (7). Терминът *атаξία* в букв. превод означава „извън подредба, безредно“ и следва да покаже липсата на координация и интеграция между входящата зрителна информация и изходящия моторен отговор. При неврологично изследване е налице дисметрия (хипо- или хиперметрия) при опит за достигане на целта, но при напътствия от страна на лекаря (аудиторно насочване) пациентите са способни да достигнат обекта (в противовес с церебеларната атаксия, при която слуховата команда не води до промяна в изпълнението на задачата). Понови проучвания (van Polanen et M. Davare, 2015) посочват връзката на така описаната клиника със структурни нарушения в дорзалната и вентрална зрителна система, както и в интеракциите помежду им. Патоанатомичен субстрат се явяват увреждания, локализирани основно в горното париеално гелче (superior parietal lobulus, SPL) и областта около интрапариеалния сулкус (intraparietal sulcus, IS) (3).

Симултагнозия е симптом, изразяващ се в нарушено възприемане на няколко обекта едновременно и преработка на повече от един елемент в зрителното поле. Пациентите могат да опишат отделни елементи от видяната картина, но не могат да ги интегрират в общо, свързано цяло. Важно място в развитието на симптома има забавянето в обработката на зрителната информация, което допълнително затруднява комплексното възприятие и движенията в пространството (8).

Апраксия на погледа – представлява третият основен симптом в рамките на синдрома на Балинт. Характеризира се с нарушение в целенасочените, проследяващи очни движения. Засягането на очните движения често се компенсира с абнормна поза на главата и затруднена походка поради нарушената фиксация на погледа. Пациент

тът е способен да осъществи очни движения под команда („наляво“, „надясно“, „нагоре“, „надолу“), но те са некоординирани и безцелни (5).

Терапевтичен подход: Централна роля в терапията на синдрома на Балинт заемат неврорехабилитацията и контрол на рисковите фактори при пациенти с подлежаща сърдечно-съдова патология (АХ, хиперхолестеролемия, ЗД тип 2 и т.н.). Съществуват различни неврорехабилитационни практики, които се прилагат с цел подобряване на зрително - пространствената ориентация. Най-разпространени са следните три подхода (2):

1. Адаптивен подход (adaptive approach) - използва функционални задачи, разчита на незасегнати от заболяването възможности на пациента.

2. Коригиращ, лечебен подход (remedial approach) - цели частично или пълно възстановяване на засегнатите мозъчни зони и техните функции чрез целенасочено тяхно стимулиране.

3. Мултиконтекстуален подход - в основата му стои стимулиране на засегнатите зони чрез манипулиране както върху извършената дейност (изпълнение на комплексни задачи), така и промяна в средата, в която се извършва самата задача.

Заклучение:

Синдромът на Балинт е рядко неврологично състояние, което изисква познаване на основните симптоми и насочено тяхно търсене. Диагнозата се поставя въз основа на обективна клинична находка и се подпомага от корелиращата картина на невроизобразяващите изследвания. Предвид засягането на фини връзки в парието-окципито-темпоралния регион централна роля в терапията заема продължителната и системна неврорехабилитация.

Адрес за кореспонденция:

*д-р Н. Христова,
МБАЛНП „Св. Наум“,
ул. Д-р Любен Русев № 1,
1113, София, България
e-mail: nora.hristova1992@gmail.com*

ЛИТЕРАТУРА

1. Battaglia-Mayer, A., Caminiti, R. Optic ataxia as a result of the breakdown of the global tuning fields of parietal neurons. *Brain*. 2002 Feb;125(Pt 2):225-37.
2. Blangero, A., Ota, H., Delporte, L., Revol, P., Vindras, P., Rose, G., Boisson, D., Vighetto, A., Rosetti, Y., Pisella, L. Optic ataxia is not only 'optic', impaired spatial integration of proprioceptive information. *Neuroimage*. 2007;36:T61-T68.
3. Chandra, S.P., Manjari, T., Sampath, S., Taly, A.B. Balint's syndrome as a manifestation of solitary right occipital lobe metastasis. *Ann Indian Acad Neurol*. 1998;1:87-9.
4. Kerkho, V.G. Neurovisual rehabilitation: recent developments and future directions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68:691-706.
5. Ortner, M., Haupt, M., Redel P., Grimmer, T., Yakushev, I., Drzezga, A. Neuro-cognitive mechanisms of simultanagnosia in patients with posterior cortical atrophy, *Brain*, 2016, 139, 12, 3267-3280.
6. Balint, R. Seelenlähmung des "Schauens", optische Ataxie, räumliche Störung der Aufmerksamkeit. pp. 51-66.
7. Ribai, P., Vokaer, M., De Tiede, X., Massat, I., Slama, H., Bier, J.C. Acute Balint's syndrome is not always caused by a stroke. *Eur J Neurol [Internet]* 2006;13(3):310-312.
8. Andersen, R. A., Andersen, K. N., Hwang, E. J., Hauschild, M. Optic ataxia: from Balint's syndrome to the parietal reach region. *Neuron*. 2014, 81, 5, 967-983.

