

БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО ГЛАВОБОЛИЕ И БОЛКА

CERHALGIA

THE OFFICIAL JOURNAL OF THE BULGARIAN HEADACHE AND PAIN SOCIETY

VOLUME 24

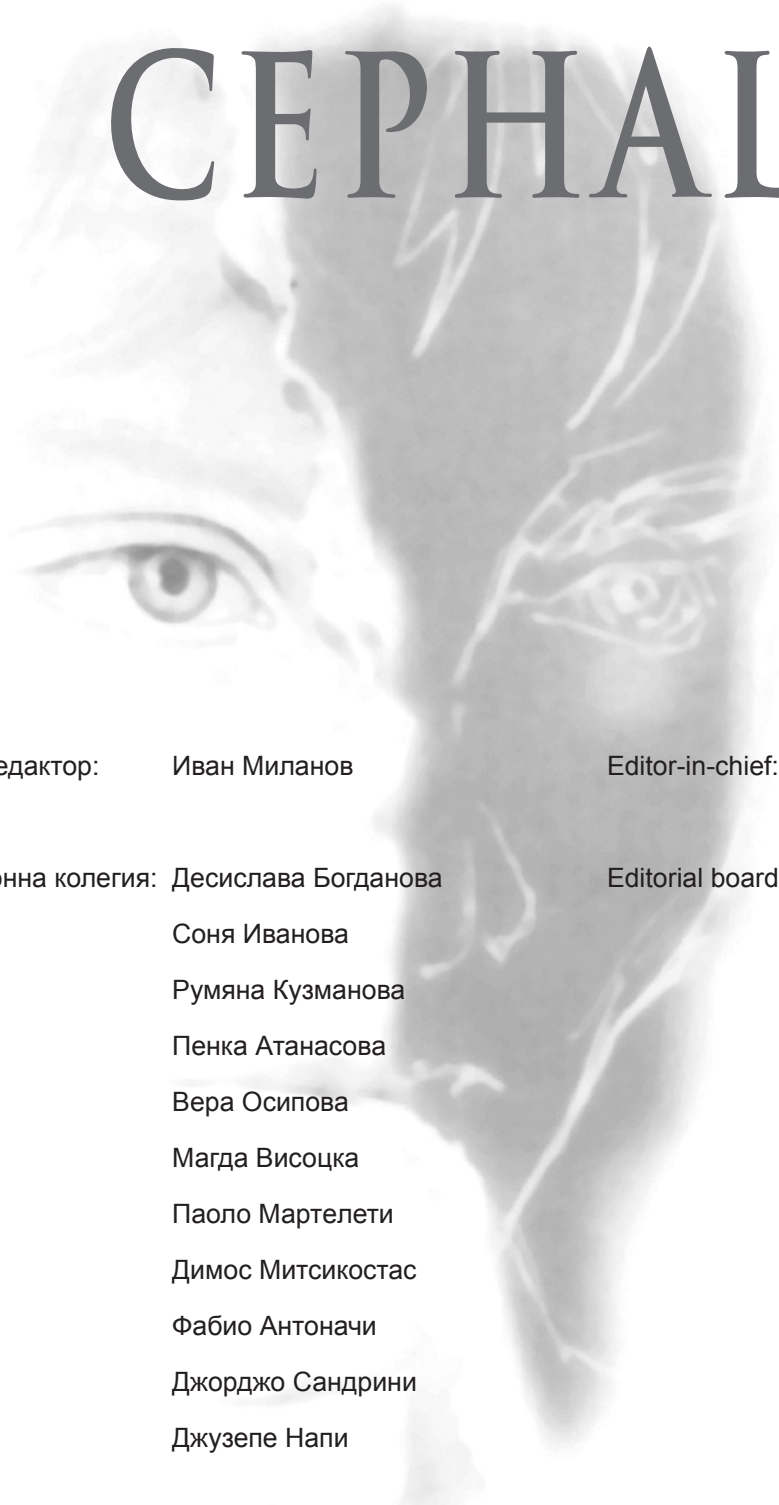
Number 1

December 2022



BULGARIAN
HEADACHE
AND PAIN
SOCIETY

CERHALGIA



Главен редактор: Иван Миланов

Editor-in-chief:

Ivan Milanov

Редакционна колегия: Десислава Богданова

Editorial board:

Desislava Bogdanova

Соня Иванова

Sonya Ivanova

Румяна Кузманова

Rumjana Kuzmanova

Пенка Атанасова

Penka Atanasova

Вера Осипова

Vera Osipova

Магда Висоцка

Magda Wysocka

Паоло Мартелети

Paolo Marteletti

Димос Митсикостас

Dimos Mitsikostas

Фабио Антоначи

Fabio Antonaci

Джорджо Сандрини

Giorgio Sandrini

Джузепе Напи

Giuseppe Nappi

Секретар:

О. Бургазлиева

Secretary:

O. Burgazlieva

CEPHALGIA

СЪДЪРЖАНИЕ

Ив. Миланов	
Лечение на болката с ботулинов токсин	8
И. Александрова, А. Асенова, Н. Топалов, В. Божинова	
Главоболие при малформация на Arnold-Chiari тип I – клинични случаи и литературен обзор	21
Ив. Миланов	
Приложение на гепанти за лечение на мигрена	28
Д. Богданова, В. Тодоров, А. Атанасов, Т. Евденова, К. Пекова, Н. Калайджиев, Д. Гаджалова, М. Иванова	
Ефект и поносимост на Tiyozid (thiocolchicoside) при остра болка в гърба и кръста	35
М. Колева, Ф. Мехмедова, С. Черникова, К. Каменарова, В. Божинова	
Случай на Леберова оптична атрофия в детска възраст	42

CONTENTS

I. Milanov	
Treatment of pain with botulinum toxin	8
I. Aleksandrova, A. Asenova, N. Topalov, V. Bojinova	
Headache in Arnold-Chiari malformation type I – clinical cases and literature review	21
I. Milanov	
Gepants for migraine treatment	28
D. Bogdanova, V. Todorov, A. Atanasov, T. Evdenova, K. Pekova, N. Kalaidzhiev, D. Gadzhalova, M. Ivanova	
Efficacy and safety of Tiyozid (thiocolchicoside) in patients with acute low back pain	35
M. Koleva, F. Mehmedova, S. Cherninkova, K. Kamenarova, V. Bojinova	
A case of Leber optic atrophy in childhood	42

ИНСТРУКЦИИ ЗА АВТОРИТЕ

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

Ръкописите трябва да бъдат отпечатани в един екземпляр, на лист със стандартен размер – А4 на интервал 1,5. Всяка страница трябва да съдържа 30 машинописни реда, с 60 знака на ред. Трябва да бъдат и записани на CD или USB, на редакторска програма Windows Microsoft Word 97/2000XP и подходяща програма за приложенията.

НАЧИН НА ОФОРМЯНЕ НА СТРАНИЦИТЕ:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Публикации от сборник или част от книга: Автор (и). Заглавие. В: Заглавие на сборника. Издател (и). Местоиздаване, година на издаване, страница (от-до). Пример: Binnie, C., 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. Местоиздаване, издателство, година на издаване, общ брой страници. Пример: Calligaro, K., DeLaurentis, D., Baker, W. Management of Extracranial Cerebrovascular Disease. Philadelphia-New York: Lippincott – Raven Publishers, 1997, 217 pp.

Изпращайте материалите на адрес:

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

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

The reference should be presented as follows:

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

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

References to books: (1) authors(s), (2) chapter title, (3) title of book, (4) editor(s), (5) city of publication, (6) publisher, (7) year of publication, (8) specific pages. Example: Binnie, C., 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 известен степен. Кой 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 приложения/регистрации, стипендии или друг вид финансиране.

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

Основни грешки при публикуване

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

Рецензиране

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

Редакторски решения

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

Оригиналност. Предпечат. Връзки с медиите

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

Рекламирање

Рекламодателите и спонсорите нямат никакъв контрол върху редакторския материал. Изискванията на Cerhalgia са всички реклами да идентифицират ясно рекламодателя и неговия продукт или услугата, която предлага. Реклами не се поставят в близост до статии, дискутиращи определен рекламиран продукт, нито до статии докладващи изследване на този продукт. Рекламите са представени и оформени визуално по различен начин от редакторския материал, за да не става объркване. Рекламите се отпечатват от вътрешната страна на кориците и по изключение на последната страница на списанието. Продуктите или услугите, които се рекламират трябва да са свързани с (а) медицинската практика, (б) медицинското обучение, или (в) някакъв друг вид здравна помощ. Списанието има право да откаже всяка една реклама. Рекламирањето, 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 заслени за идентичността на авторите; или ако твърдението е срещу главния редактор – с външен експерт. Главният редактор и зам. редакторите ще вземат решение дали има достатъчно доказателства, които да накарат разумен човек да повярва, че има възможност за извършване на такова нарушение. Тяхната задача не е да определят дали има действително нарушение, нито да установяват детайлите около това нарушение. Когато твърденията се отнасят до автори, рецензирането и публикуването могат да се преустановят за момент, докато не се проведе описаният по-горе процес. Разследването, описано по-горе ще бъде завършено, дори авторите да оттеглят материала си. В случай на твърдения отправени към рецензентите или редакторите, тези лица ще бъдат заместени от други, докато разследването бъде завършено.

ETHICAL PRINCIPLES OF CEPHALGIA

Study Design and Ethics

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

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

Authorship

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

Disclosure and conflicts of interest

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

Fundamental errors in published works

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

Peer Review

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

Editorial Decisions

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

review quality and other performance characteristics of editors should be periodically assessed to assure optimal journal performance, and must contribute to decisions on reappointment.

Originality, Prior Publication, and Media Relations

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

Advertising

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

Responses to possible misconduct

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

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

ЛЕЧЕНИЕ НА БОЛКАТА С БОТУЛИНОВ ТОКСИН

РЕЗЮМЕ

ЛЕЧЕНИЕ НА БОЛКАТА С БОТУЛИНОВ ТОКСИН

Ив. Миланов

Университетска многопрофилна болница за активно лечение по неврология и психиатрия „Св. Наум“, Медицински Университет София

ABSTRACT

TREATMENT OF PAIN WITH BOTULINUM TOXIN

I. Milanov

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

Ботулиновият токсин в неврологията се прилага за лечение на дистонии, но повлиява също така ноцицептивната и невропатна болка, както и главоболието. Механизмите на антиноцицептивния му ефект са свързани с директно намаляване на периферната и индиректно – на централната сензитизация. Невротоксинът блокира калций-зависимото освобождаване на неuropeптиди и невротрансмитери, свързани с болката, като норадrenалин, субстанция P, глутамат и CGRP от периферните терминали на аферентните ноцицептивни нервни влакна. Лечението с ботулинов токсин е прилагано при множество различни видове болка и миофасциални болкови синдроми, неповлияващи се с други медикаменти. Прилага се напоследък при постковидния синдром, проявен с миофасциални болки и главоболие. Публикувани са данни в литературата за повлияване на болката при остеоартрит, миофасциалните регионални болкови синдроми, темпоромандибуларната дисфункция, бруксизмът, хроничните неспецифични болки в гърба, дисфункцията на m. quadratus lumborum, миофасциалният синдром на m. iliopsoas, миофасциалната дисфункция на тораколумбалните паравертебрални мускули, миофасциалният синдром на m. piriformis, синдромът на торакалния канал, плантарният фасцит и тенисовият лакът. Има данни и за повлияване на невропатната болка при диабетната болезнена полиневропатия, тригеминалната, постхерпетичната и окципиталната невралгия, вулводинията, хроничната пелвисна болка и proctalgia fugax. Ботулиновият токсин е утвърден

Botulinum toxin is widely used in the neurological practice for treatment of dystonia, as well as for treatment the nociceptive and neuropathic pain and headache. The mechanisms of antinociceptive effect are connected with direct decrease of the peripheral and indirect decrease of the central sensitization. The neurotoxin blocks calcium-dependent release of neuropeptides and neurotransmitters, connected with pain, like noradrenaline, substance P, glutamate and CGRP, from the peripheral terminals of the afferent nociceptive nerve fibers. Botulinum toxin is used for treatment of different kinds of pain and myofascial pain syndromes that have poor response to other treatments. Recently the toxin is used for treatment of post Covid syndrome with myofascial pain and headache. There are published data for treatment of pain in osteoarthritis, myofascial regional pain syndromes, temporomandibular dysfunction, bruxism, chronic nonspecific back pain, dysfunction of m. quadratus lumborum, myofascial m. iliopsoas syndrome, myofascial dysfunction of the thoracolumbar paravertebral muscles, myofascial m. piriformis syndrome, the thoracic outlet syndrome, the plantar fasciitis and tennis elbow syndrome. There are data for improvement of neuropathic pain in patients with diabetic painful neuropathy, the trigeminal, postherpetic and occipital neuralgias, vulvodinia, chronic pelvic pain and proctalgia fugax. The botulinum toxin is approved for prophylactic treatment of chronic migraine, and is used for prophylactic treatment of episodic migraine with frequent headache attacks. It is as effective as topiramate. Three different treatment methods are used – with toxin injection in fixed points,

за профилактично лечение на хроничната мигрена, прилага се и за профилактично лечение при епизодична мигрена с чести пристъпи. Неговата ефективност е еднаква с тази на topiramate. Прилагат се три различни подхода – с фиксираното приложение в определени инжекционни точки, с инжектиране съобразно с локализацията на болката и комбиниран метод с инжектиране във фиксирани фронтални точки и допълнително инжектиране в точки свързани с мястото на болката. Проучванията с ботулинов токсин при пациенти с хронично тензионно главоболие са противоречиви, но в клиничната практика се прилагат същите техники на инжектиране, както при профилактично лечение на хроничната мигрена. Хроничното ежедневно главоболие и посттравматичното главоболие (остро, хронично, при синдрома на камшичния удар) също се повлияват добре.

В заключение през последните години ботулиновият токсин започна да се прилага широко в клиничната практика за различни видове болка. За това допринася не само добрата клинична ефективност, но и липсата на странични ефекти и на взаимодействие с други медикаменти.

Ключови думи: ботулинов токсин, болка, ноцицептивна, невропатна

Медицинското приложение на ботулиновият токсин започва да се разработва експериментално върху животни през 1973 г. от американския офталмолог Alan Scott като алтернатива на хирургичното лечение на страбизма (56). През 1989 г. Scott получава разрешение от FDA за производство на токсин тип А с търговско наименование Oculinum от своята собствена компания Oculinum. FDA го лицензира за лечение на различни дистонии (46). През 1991 г. Allergan откупува лиценза за производство. Търговското наименование се променя на Botox (onabotulinumtoxinA) (56). Произвежда се в шишенца от 100 U, които трябва да се съхраняват в хладилник при температура 2° до 8°C (64). Производството от 50 U се дистрибутира под наименованието Vistabel.

В Европа ботулиновият токсин А се произвежда от 1991 г. в Англия от Porton, под наименованието Dysport (abobotulinumtoxinA), а през 1994 г. правата са закупени от Ipsen, Франция. Произвежда се в ши-

шенца от 300 U и 500 U, които трябва да се съхраняват в хладилник при температура 2° до 8°C (64). След инжектирането Dysport има по-голямо разпространение в околните тъкани, което клинично води до по-дифузно разпространение на ефекта, но и до потенциално повече странични ефекти, поради засягане на съседни мускули (57). Производството от 125 U се дистрибутира под наименованието Azzalure (38).

През 2006 г. в Германия Merz Pharmaceuticals започва маркетиране на друг ботулиновият токсин А (incobotulinumtoxinA) под търговското наименование Xeomin (12, 56). Флаконът съдържа 50 или 100 U ботулинов токсин тип А и неговото много важно предимство е възможността да се съхранява на стайна температура до 36 месеца (12). Той има по-висока биологична активност и намалено количество нетоксични комплексни протеини, което предполага по-рядко възникване на антитела (27, 29, 43).

Key words: botulinum toxin, pain, nociceptive, neuropathic

През 2006 г. в Германия Merz Pharmaceuticals започва маркетиране на друг ботулиновият токсин А (incobotulinumtoxinA) под търговското наименование Xeomin (12, 56). Флаконът съдържа 50 или 100 U ботулинов токсин тип А и неговото много важно предимство е възможността да се съхранява на стайна температура до 36 месеца (12). Той има по-висока биологична активност и намалено количество нетоксични комплексни протеини, което предполага по-рядко възникване на антитела (27, 29, 43).

Клиничният ефект и неговата продължителност не се различават от тези на другите продукти на ботулинов токсин тип А (12, 27, 29). Производството от 50 U се дистрибутира под наименованието Vocostructure (38).

Биологичната активност на ботулиновия токсин се измерва в международни единици на биологична активност, но единиците от различните търговски продукти не са еквивалентни (64). В клиничната практика най-често се използва приблизителното съотношение Dysport : Botox : Xeomin = 2,5 : 1 : 1. Препоръчителните дози невротоксин са различни за различните симптоми и зависят от конкретно засегнатите мускули. Максималните дози за Dysport за една сесия са до 2000 U, за Botox – 600 U, а за Xeomin до 800 U въпреки че никога не са съобщавани системни странични ефекти (52).

Ботулиновият токсин в неврологията се прилага за лечение на дистонии, но повлиява също така ноцицептивната и невропатна болка, както и главоболието (11). Не нарушава перцепцията на острата болка и не предизвиква кожна анестезия, защото Аδ сетивните влакна, които медирират острата болка и Аβ сетивните влакна, които провеждат усещането за допир и натиск не освобождават неuropeптиди и невротрансмитери от периферните си терминали (11).

Ноцицептивните С влакна при активация отделят глутамат и проинфламаторни неuropeптиди, като субстанция Р и калцитонин генно-свързан пептид (CGRP) от техните периферни терминали. Тези невротрансмитери стимулират деполяризирането на С аферентните влакна, свързани с хроничната болка. Освобождаването на субстанция Р и CGRP води до вазодилатация и екстравазиране на други възпалителни медиатори, като брадикинин, простагландини, хистамин и серотонин (11). Тези възпалителни медиатори директно стимулират или сензитизират периферните ноцицептори, като предизвикват болка и периферна сензитизация. Сензитизацията на периферните ноцицептори на свой ред

предизвиква освобождаване на още субстанция Р и глутамат в гръбначния мозък и последваща централна сензитизация с хронифициране на болката (11). Периферно освобождаваният глутамат стимулира ноцицептивните неврони чрез активиране на рецепторите на периферните аференти.

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 (11, 21). Невротоксинът блокира калций-зависимото освобождаване на неuropeптиди и невротрансмитери, свързани с болката, като норадреналин, субстанция Р, глутамат и CGRP от периферните терминали на аферентните ноцицептивни нервни влакна (34, 43, 48, 49, 61). Тяхното блокиране намалява ноцицептивната аферентация към централната нервна система и потиска механизма на периферната сензитизация (48). 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 (11). 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 (61). Потискането на периферната аферентация води и до потискане на централната сензитизация на тригеминоваскуларните неврони, която е свързана с възникването на мигренните пристъпи.

Извънклетъчният АТФ участва в множество сетивни процеси, включително и болката (61). Активирането на P2X3 пуриновите рецептори в сетивните неврони от АТФ води до засилване на болката при възпаление. Невротоксинът блокира тези рецеп-

тори, както и транслокацията на капсаициновите рецептори.

Невротоксинът потиска освобождаването на глутамат от първичните аферентни терминали. Възбудната аминокиселина глутамат е свързана с индуцирането и поддържането на централната сензитизация на болката посредством постсинаптичните NMDA рецептори.

От друга страна токсинът може да се транспортира ретроградно и чрез транскитоза към неврони в централната нервна система (14). Възникват дистални спинални и корови ефекти. Променя се трансмисията на глутамат, норадреналин, допамин и глицин. Не е ясно какви централни клинични ефекти настъпват в резултат на тези отдалечени ефекти на токсина (14).

Лечението с ботулинов токсин е прилагано при множество различни видове болка и миофасциални болкови синдроми, неповлияваща се с други медикаменти (61). Особено подходящо е при пациенти лекувани с други медикаменти, с които могат да настъпят лекарствени взаимодействия. Прилага се напоследък при постковидния синдром, проявен с миофасциални болки и главоболие.

За лечението на **остеоартрит** се прилагат опиоиди, аналгетици и нестероидни противовъзпалителни средства, което е свързано с множество странични ефекти (53). Вътреставното приложение на кортикостероиди и хиалуронова киселина има ограничен ефект. Физиотерапията е ефективен, но отнемащ време метод, което ограничава неговото приложение. Приложението на ботулинов токсин (250 U Dysport или 100 U Xeomin) интрадермално или вътреставно повлиява болката в засегнатата става (53).

Миофасциалните регионални болкови синдроми са предизвикани от миофасциални тригерни точки, дисфункция на мускулите и автономни феномени (3, 41).

Лечението се провежда чрез пасивно и активно разтягане на мускулите, постизометрична релакса-

ция, дълбок масаж, исхемична компресия на тригерните точки, затопляне и електростимулация на мускулите (41). Чрез техниката на сухата игла се цели деструкция на увредените точки в мускула, посредством механично убождане. Някои автори не установяват повлияване на болката при миофасциални болкови синдроми, независимо от повлияването на активността на тригерните точки (40). Може да се приложи и инжектиране на локални анестетици, физиологичен разтвор или ботулинов токсин в миофасциалните точки (41). Във всяка тригерна точка се прилагат поне 25 U Dysport или 10 U Xeomin, в зависимост от големината на мускула (41).

Темпоромандибуларната дисфункция е честа причина за лицева болка (16).

Лечението се провежда с диета с меки храни, шини, физиотерапия, биофийдбек, нестероидни противовъзпалителни средства, миорелаксанти и трициклически антидепресанти (16). Консервативната терапия е успешна при 80% от пациентите. Могат да се приложат артроцентеза, артроскопска и отворена хирургична интервенция при наличие на ставни увреждания.

Лечение с ботулинов токсин е прилагано с успех при пациенти с хронични болкови синдроми, хипертрофия на масетерните и темпорални мускули и темпоромандибуларна дисфункция (16). Не се прилага при пациенти с артрогенна темпоромандибуларна дисфункция. При болки в темпоромандибуларната става, интрамускулното приложение на общо 150-200 U Dysport или 100 U Xeomin в m. masseter и m. temporalis двустранно подобрява болката и функционалните нарушения (53). В m. temporalis дозата е два пъти по-малка. При първото инжектиране е желателно да се започне с по-ниски дози ботулинов токсин – до 100 U Dysport или 50 U Xeomin в m. masseter и m. temporalis. Според получения ефект дозата може да се увеличи при следващата апликация (16). При инжектиране на m. temporalis трябва да се внимава да не се засегнат повърхностните темпорални кръвоносни съдове, което ще пре-

дизвика ехимози (16). Ефектът продължава 3 месеца.

Прилагането на невротоксин в *m. pterygoideus lateralis* или в *m. pterygoideus externus* е ефективно при пациенти, които скърцат със зъби или извиват долната си челюст латерално (16). При инжектиране на *m. pterygoideus lateralis* иглата се поставя паралелно на дължината на мускула (16). При първата апликация се инжектират 14 U Dysport или 7,5 U Xeomin. Страничните ефекти са свързани с преходно затруднение на дъвченето. При многократно инжектиране може да възникне хипотрофия на мускулите (16). При дифузия на токсина към съседния *m. zygomaticus major* може да възникне асиметрия на усмивката.

Бруксизмът представлява парафункционална активност на масикаторните мускули, която предизвиква неволеви двигателни нарушения, характеризирани се с ексцесивна компресия и скърцане на зъбите (54). Възниква по време на сън или ходене.

Лечението може да се проведе с ботулинов токсин, като се прилагат 80 U Dysport или 30 U Xeomin във всеки *m. masseter*. В *m. temporalis* се прилагат по 50 U Dysport или 20 U Xeomin (54). Страничните ефекти възникват предимно при употреба на по-високи общи дози (250 U Dysport или 100 U Xeomin). Те са свързани с дизфагия и изтичане на слюнка от устата (32).

Хроничните неспецифични болки в гърба в голяма степен се дължат на дисфункция на мускулите стабилизиращи гръбнака (15). Регионалните миофасциални болкови синдроми са много чести (3). Те засягат групи от мускули и по-рядко отделни мускули. Увреждането на меките тъкани – мускули и лигаменти, настъпващо в резултат от навеждане, завъртане, вдигане на тежести, продължително седене в неудобна поза е една от най-честите причини за болки. Мускулната неспецифична болка може да бъде хронична или да настъпи остро след функционално претоварване.

Дисфункцията на *m. quadratus lumborum* е

много честа причина за болки в кръста, защото той има важна стабилизираща роля за гръбнака (15). Заедно с *m. psoas*, *m. iliocostalis* и *m. gluteus medius* участва в регионален миофасциален синдром (3). Участва в псевдосколиозата и във функционалното скъсяване на крака, които предизвикват болки в гърба.

Лечението с ботулинов токсин се прави чрез инфилтриране на мускула под рентгенографски или ултразвуков контрол (15). Прилагат се 150-400 U Dysport или 50-150 U Xeomin. Основният риск при инжектирането е от проникване в коремната кухина с иглата или увреждане на бъбреците, защото мускулът участва в изграждането на задната коремна стена.

Миофасциалният синдром на *m. iliopsoas* с контрактура предизвиква повишено налягане върху дисковете на лумбалния гръбнак, което може да доведе до компресия на лумбалните коренчета и коренчева болка (15).

Лечението с ботулинов токсин се провежда под флуорографски, КТ или ултразвуков контрол (15). Прилагат се 150-600 U Dysport или 50-200 U Xeomin. Трябва да се внимава да не се засегне коренче L₄ и да не проникне иглата в ретроперитонеума.

Миофасциалната дисфункция на торако-лумбалните паравертебрални мускули поради тригерни точки може да възникне по-медиално в *m. longissimus thoracis*, по-латерално в *m. iliocostalis* или в двата мускула.

Лечението с ботулинов токсин е ефективно за повлияване на болките в кръста (15, 36). В мястото на най-силната болка се инжектира едностранно или двустранно 120-150 U Dysport или 40-50 U Xeomin за едно ниво (39). Могат да се инжектират още по едно ниво под и над най-силната болка.

Миофасциалният синдром на *m. piriformis* е рядък (3). Представлява притискане на *n. ischiadicus* от *m. piriformis* с последваща ишиалгия и болка в хълбоците (22). Ишиалгията с недисков произход е 50% от случаите, а останалите 50% се предизвик-

ват от дисково херниране.

Лечението стандартно е хирургично. Може да се приложи физиотерапия и локално инжектиране на кортикостероид (22). Прилагането на ботулинов токсин е по-ефективно (35, 58). Поставят се под ЕМГ контрол 750 U Dysport или 300 U Xeomin (22). Инжектират се 4 точки в хълбока. При 15% от пациентите се налага ново инжектиране след 3 месеца.

Синдромът на торакалния канал представлява група от заболявания, които протичат с различни симптоми. Те могат да се дължат на миофасциален синдром, но възникващата болка е често смесена – ноцицептивна и невропатна.

Лечението включва физиотерапия, хирургични манипулации и инжектиране на ботулинов токсин (5). Инжектирането на ботулинов токсин се предприема само когато компресията е от мускул и мястото на компресия е точно установено (35). Стволовете на брахиалния плексус десцендират през интерскаленовия триъгълник между m. scalenus anterior и medius. Там преминава и трансверзалната цервикална артерия. Инжектирането на ботулинов токсин може да стане под ултразвуков контрол. Най-често дозите, които се използват за m. scalenus anterior са 30-50 U Dysport (12-20 U Xeomin), а за m. scalenus medius 50 U Dysport (20 U Xeomin) (5).

M. pectoralis minor се инжектира с 35-85 U Dysport или 15-35 U Xeomin.

M. supraclavicularis се инжектира с 30-85 U Dysport или 12-35 U Xeomin.

Болките произхождащи от лигаменти и сухожилия също се повлияват от ботулинов токсин.

Плантарният фасцит е честа причина за болки в стъпалата (3).

Лечението е с прилагане на лед, локални кортикостероидни инжекции, ортеза за петата, дълбоко тъканен масаж, физиотерапия с ултразвук, йонофореза, фонофореза и програма от упражнения (25). Лечението с ботулинов токсин е вероятно (ниво B) ефективно (25). Използват се 100 U Dysport или 40 U Xeomin. Прилагат се в болезнената област на пе-

тата, медиално от инсерцията на плантарната фасция. В най-болезнената точка на арката на стъпалото, между петата и средата на стъпалото се инжектират 75 U Dysport или 30 U Xeomin (17).

Тенисовият лакът (латерален епикондилит на humerus) се повлиява не особено ефективно с локални апликации на кортикостероиди и физиотерапия. Използват се 125 U Dysport или 50 U Xeomin. Инжектирането в екстензорните сухожилия, на 5 cm дистално от максималната болка в латералния епикондил повлиява болката (53).

Лечението на невропатната болка с ботулинов токсин е прилагано при диабетна невропатия, тригеминална и постхерпетична невралгия и мигрена (61). Ботулиновият токсин се инжектира подкожно или интрадермално в областта на болката, шахматобразно, по 1 точка на всеки cm² (61). При интрадермално инжектиране иглата се поставя под ъгъл 10-15°, като скосената част сочи нагоре. Иглата се вкарва докато скосената част се покрие леко и иглата се вижда под кожата. Течността се инжектира бавно и се вижда надигането на мехурче от кожата.

Диабетната невропатна болка при болезнена полиневропатия се повлиява с антиконвулсанти или антидепресанти от групата серотонин-норадреналин реџптейк инхибитори (SNRI). Ботулиновият токсин повлиява болката на четвъртата седмица след инжектирането и ефекта продължава 3 месеца. Невротоксинът се инжектира в 12 точки на гърба на стъпалата (63). Инжекционните дози са по 1,25-10 U Dysport или по 0,5-4 U Xeomin във всяка точка.

Тригеминалната невралгия се повлиява основно с carbamazepine или oxcarbazepine (10). Ботулинов токсин може да се приложи при пациенти, които са резистентни на фармакотерапия или не понасят нейните странични ефекти (10). Инжектирането на ботулинов токсин подкожно в анатомичната област на болката води до намаляване на болката (61). Общото количество, което се прилага е за Dysport 75-185 U, а за Xeomin – 30-75 U (24). Дозата за

инжекционна точка на Dysport е 7,5 U и по 3 U за Xeomin. Инжектират се 10 точки в областта на слепоочието, бузата и брадичката (61). Повечето автори предпочитат апликациите да бъдат в областта на тригерните зони (24). По-добър подход е пациентът да очертае болезнената зона на лицето и в тази зона да се постави интрадермално Dysport 6 U или Xeomin – 2,5 U на всеки квадратен сантиметър (10). При следващите апликации болезнената зона може да е променена. Страничните ефекти са свързани с преходна лицева асиметрия, птоза на клепачите и затруднено дъвчене (24).

Постхерпетичната невралгия се повлиява с антиконвулсанти или антидепресанти от групата серотонин-норадреналин реэптейк инхибитори (SNRI). Подкожно се инжектират 250 U Dysport или 100 U Xeomin в анатомичната област на болката. Средно 20 точки по хода на дерматомата намаляват болката (60). Прилагат се 12,5 U Dysport или 5 U Xeomin на точка, точките се инжектират шахматно. Ефектът продължава 3 месеца.

Окципиталната невралгия се повлиява с медикаменти за лечение на невропатна болка, блокада на окципиталния нерв или хирургично (55). Ботулиновият токсин, приложен в областите инервирани от n. occipitalis major и minor повлиява невропатната болка.

Вулводинията представлява хронично заболяване с вулварен дискомфорт и пареща болка, без наличие на локална патология и неврологично заболяване (47).

Лечението се провежда с антидепресанти от групата SNRI и антиконвулсанти за лечение на невропатна болка (3). Прилага се 150-400 U Dysport или Xeomin 10-50 U, разтворени с 0,5-1 ml физиологичен разтвор (47). Инжектират се в мускулите на предната вагинална стена, m. puborectalis, m. pubococcygeus, перинеума, m. bulbocavernosus и m. bulbospongiosus (37, 59). Във всеки мускул се инжектират 1-3 точки. Продължителността на ефекта е от 1 месец до 2 години.

Хроничната пелвисна болка с немалигнен произход без патология е соматоформено нарушение, подобно на синдрома на възбудимите черва (3).

Лечението се провежда с антидепресанти от групата SNRI и антиконвулсанти за лечение на невропатна болка (3). Инжектират се 100-500 U Dysport или 40-200 U Xeomin (47). Всеки мускул се инжектира в 3-5 точки с доза от 100-125 U Dysport за m. puborectalis (20-50 U Xeomin) и доза от 75 U Dysport (25 U Xeomin) за перинеума. Началото на терапията може да се започне с наполовина намалени дози от медикамента, които също биха дали ефект. Някои автори инжектират m. puborectalis, m. pubococcygeus и m. bulbospongiosus, перинеума и външните уретрални сфинктерни мускули (4). Продължителността на ефекта е от 3 до 18 месеца (47). Някои автори използват по-ниски дози – по 10 U Xeomin във всяка точка и също установяват добър ефект (26).

Proctalgia fugax представлява внезапна и силна болка в аналната област през нощта, продължаваща секунди до минути, след което изчезва напълно (6).

Лечението се провежда с diltiazem, clonidine, salbutamol, nitroglycerin мехлем и други, които релаксират сфинктерния спазъм (6). Може да се приложи ботулинов токсин по техниката за лечение на анални фисури в четирите квадранта на вътрешния анален сфинктер – Dysport 150 U или Xeomin 50 U (9).

Мигрената е хронично пароксизмално заболяване, протичащо с епизодични пристъпи от главоболие (3).

Лечението се провежда с медикаменти за прекратяване на пристъпа (нестероидни противовъзпалителни средства и триптани) и профилактично лечение за намаляване на броя и силата на пристъпите (48). Профилактично лечение се прилага при наличие на повече от 2 пристъпа месечно. Прилагат се topiramate (100 mg дневно) или антидепресанти от групата SNRI (3).

Ботулиновият токсин тип А е утвърден през 2010 г. от FDA (Food and Drug Administration) за про-

филаклично лечение на хроничната мигрена (48). Прилага се като профилактично лечение и при епизодична мигрена с чести пристъпи (1, 49). Смята се, че неговата ефективност е еднаква с тази на topiramate (33). Намалява броя и тежестта на пристъпите, но тези данни не се потвърждават във всички проучвания, както и по отношение на епизодичната мигрена (23, 43). Предпочитат се по-големи разреждания, с по-голямо количество инжектиран разтвор (48). Поради голямата площ, която обхваща главоболието се предпочита използването на множество инжекционни точки. Общата инжекционна доза Dysport може да достигне до 375 U, а на Xeomin – до 150 U (43, 48). Прилагат се три различни подхода (49).

Първият подход е с фиксираното приложение в определени инжекционни точки и с фиксирани дози, който се предпочита при мигрена. Прилага се в глабеларната и фронтална област, m. occipitalis и цервикалната параспинална област. Някои автори инжектират и m. procerus (Dysport 10 U или Xeomin 5 U), m. corrugator supercilii (Dysport 5 U или Xeomin 2,5 U двустранно), m. temporalis (Dysport 5 U или Xeomin 2,5 U двустранно). M. procerus се инжектира по средната линия към основата на мускула (48). M. temporalis може да се инжектира с 5 U Xeomin във всяка точка, общо в четири точки (48). Поради големият размер на мускула може да се използва по-разреден разтвор (0,2 ml) без да се засегнат съседни структури (48). Инжектирането в областта на челото и глабелата трябва да бъде винаги симетрично, с по-малки дози, за да се избегне лицевата асиметрия (48). Прилагането на 25 до 100 U Xeomin (28, 50) в глабеларните, фронтални и темпорални мускули (в 6-11 точки) намалява честотата на пристъпите с 50% при 75% от пациентите (51). M. frontalis се инжектира в горната и средна област на мускула, а не в долнолатералната, защото може да предизвика спадане на веждите (48).

Вторият подход е гъвкав, съобразно с локализацията на болката и с местата в които при палпация има мускулна болка (49). Този подход е

по-добър при тензионно главоболие, което често мени локализацията си (48). Често се инжектира асиметрично и в различни дози (20). Предпочита се инжектиране в m. frontalis, m. temporalis, m. trapezius (Dysport 15-35 U или Xeomin 7-15 U двустранно), m. splenius capitis или m. semispinalis capitis (Dysport 12-35 U или Xeomin 5-15 U двустранно) и m. occipitalis (Dysport 6-12 U или Xeomin 2,5-5 U двустранно).

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, приложен в 39 инжекционни точки, максималната доза Xeomin достига до 195 U (18, 19). От тях 31 точки са фиксирани в определени зони на главата и шията и във всяка точка се поставят по 12 U Dysport или 5 U Xeomin, общо 387 U Dysport или 155 U Xeomin. Допълнително, могат да се поставят до 40 U Xeomin или 100 U Dysport в m. temporalis, m. occipitalis и m. trapezius, според локализацията на болката (18, 19). Главоболието се повлиява след няколко седмици и след 3-4 месеца инжектирането трябва да се повтори (18, 48).

Други мускули в задната част на скалпа, цервикалната област и горната част на гърба могат да се инжектират като част от фиксирания подход за лечение на мигрената или при наличие на болезненост в тези области (48). Болка може да има в окципиталната област (латерално от протуберанцията) и в параспиналната област до нухалната линия. В тази област се намират m. trapezius, m. splenius capitis и m. semispinalis (48). Може да се използва Dysport в дози от 12-35 U (5-15 U Xeomin). Могат да се използват по-високи дози и по-големи обеми. Някои автори намират по-добър ефект при прилагане на по-концентриран разтвор на невротоксина (10 U/0,1 ml), по-високи общи дози и инжектиране на по-малко точки (45).

Страничните ефекти са блефароптоза, диплопия и слабост в инжектирания мускул (48). Спада-

нето на клепача (блефароптоза) може да настъпи след инжектиране на *m. corrugator*, поради екстравазация на токсина през горната част на орбиталната септа, като предизвиква парализа на *m. levator palpebrae superior*. Рискът от птоза на клепача нараства ако инжектирането е под средата на веждата, в близост със зеничната линия (48). Това е често при възрастни пациенти с намален интегритет на орбиталната септа. Птозата настъпва 2-10 дни след инжектирането и персистира 2-4 седмици. През този период се прилагат мидриазни капки (2,5% phenylephrine hydrochloride) три пъти дневно. За да се избегне усложнението трябва да се прилага помалък обем на разтвора, поне 1 cm над супраорбиталния ръб по средната зенична линия и да се прилага натиск с пръсти върху горния орбитален ръб (48).

Спадането на веждата настъпва вследствие на слабост на *m. frontalis* (48). За да се избегне това усложнение инжектирането трябва да става поне 2 cm над супраорбиталния ръб и 4 cm при хора с ниско чело.

Диплопията е рядко усложнение, което настъпва поради преминаване на токсина под орбиталната септа към *m. rectus lateralis* в орбитата (48).

Тензионното главоболие е два вида – епизодично (нечесто и често) и хронично главоболие (3). Разграничаването е на базата на броя на дните с главоболие, но с тяхното нарастване нараства и неговата сила.

Лечението на пристъпа от главоболие стандартно се провежда с нестероидни противовъзпалителни средства (62). Профилактичното лечение има за цел да намали броя на дните с главоболие. Провежда се с SNRI антидепресанти (62).

Проучванията с ботулинов токсин при пациенти с хронично тензионно главоболие са противоречиви (30, 49). Установено е както намаляване на дните с главоболие в месеца (7, 8), така и липса на ефект (42). Могат да се приложат същите техники на инжектиране, както при профилактично лечение на

хроничната мигрена. Предпочита се местата на инжектиране да се определят според локализацията на болката (30, 62). При подхода с фиксирани места на инжектиране се прилага токсин в *m. procerus* (Dysport 12 U или Xeomin 5 U, една точка), *m. corrugator* (Dysport 6 U или Xeomin 2,5 U, две точки, медиална и латерална), *m. frontalis* (Dysport 6 U или Xeomin 2,5 U, пет точки) и *m. temporalis* (Dysport 6 U или Xeomin 2,5 U, четири точки). При подхода на следване на болката се прилага токсин двустранно в *m. frontalis* (Dysport 6 U или Xeomin 2,5 U пет точки), *m. temporalis* (Dysport 6 U или Xeomin 2,5 U четири точки), *m. occipitalis* (Dysport 6-12 U или Xeomin 2,5-5 U), *m. trapezius* (Dysport 18-35 U или Xeomin 7,5-15 U), *m. semispinalis capitis* или *m. splenius capitis* (Dysport 18-35 U или Xeomin 7,5-15 U). Прилага се обща доза Dysport 250-500 U или Xeomin е 100-200 U (8). Лечението се повтаря през 3-4 месеца (62).

Хроничното ежедневно главоболие включва главоболия, които се появяват през 15 и повече дни от месеца, за 4 и повече часа дневно (3). Първичните хронични главоболия включват пациентите с мигрена с чести пристъпи (до 15 месечно) – 40% и ежедневно тензионно главоболие – 53%.

Лечението е трудно, изисква временно спиране на приема на аналгетици и триптани и лечение с антидепресанти от групата на SNRI и антиконвулсанти (29).

Лечението с ботулинов токсин води до намаляване на дните с главоболие с около 50%, като ефекта се задържа 3 месеца (21). Инжектират се 250 U Dysport или 100 U Xeomin. Инжектирането се извършва в *m. frontalis*, *m. temporalis anterior*, *m. occipitalis*, *m. trapezius*, *m. semispinalis capitis* и *m. splenius capitis* (21).

Посттравматичното главоболие възниква при травма на главата или шията, включително тип камшичен удар (2). Може да бъде тригер за някои първични главоболия.

Острото посттравматично главоболие се ле-

кува според неговия тип и продължителност (2). Лечението на първи избор е aspirin 500-1000 mg дневно или paracetamol 500-1000 mg дневно. Алтернативно може да се използва ibuprofen 400-600 mg дн. в ретардна форма или naproxen 500-1000 mg дневно. Това лечение не бива да продължава повече от 4 седмици, както и не бива да се препоръчват комбинирани аналгетици, поради риска от развитие на медикаментозно главоболие (2). Когнитивните нарушения се повлияват от Donepezil, епилептичните припадъци – от валпроати (2).

Мигренния тип остро посттравматично главоболие се лекува по време на пристъп с aspirin 1000 mg в ефервесцентни таблетки и domperidone или metoclopramide 10-20 mg перорално. Може да се приложи sumatriptan или dihydroergotamine (2). При чести и тежки пристъпи се препоръчва профилактично лечение с β блокери (metoprolol или propranolol), amitriptyline (25-150 mg дневно), venlafaxine (75-150 mg дн.) или mirtazapine (30-60 mg дн.). Прилагането на антидепресанти има да цел да повлияе и депресивният посттравматичен синдром, който се повлиява трудно (2). Прилагането на ботулинов токсин по протокола за лечение на мигрена повлиява главоболието за период от 3 месеца (13, 44).

Кластерният тип посттравматично главоболие се лекува както първичното главоболие. Биофийдбек, физиотерапията, психотерапията и поведенческата терапия са ефективни при много пациенти (2). Няма данни за прилагането на ботулинов токсин.

Главоболието след синдрома на камшичния удар се лекува рано чрез цервикална физиотерапия по принципа на McKenzie (2). Този метод и ранното раздвижване са по-ефективни от прилагането на имобилизация, покой и шийна яка, защото силата на главоболието корелира с подвижността на шийния гръбнак (2). При силно сутрешно главоболие се препоръчва поставянето на шийна яка през нощта, за да се избегнат допълнителни разтягания на меките тъкани при движенията на главата по време на

дълбок сън, когато е налице хипотония на шийната мускулатура. Не се препоръчва покой на легло за повече от един ден. Могат да се приложат топлинни процедури със суха (инфрачервена светлина, топъл въздух, топли възглавници) или влажна топлина, биофийдбек, физиотерапия, поведенческа и психотерапия (2). Противопоказани са мануалната терапия и тракционни процедури в острия стадии. Не се препоръчват масаж, иглотерапия, акупресура, неврална и озонотерапия, подкожни, периневрални и вътреставни инфилтрации с анестетици.

При липса на достатъчен ефект се прилагат миорелаксанти (tizanidine, baclofen), НСПВС и аналгетици за не повече от 4 седмици, под строг контрол, за да се избегне медикаментозното главоболие (2). Не бива да се използват опиоидни аналгетици и бензодиазепинови миорелаксанти, поради опасността от привикване (2). Не се препоръчват антихистамини, ерготамини и стероидни медикаменти, барбитурати и невролептици.

Лечението с ботулинов токсин е ефективно (31). Прилагат се общо 100 U Xeomin, по 20 U в m. splenius capitis, m. semispinalis capitis и m. trapezius (в три точки).

Хроничното посттравматично главоболие трябва да се лекува рано, още през неговата остра фаза (2). Според вида на главоболието се прилагат amitriptyline, propranolol, verapamil, валпроати, физиотерапия и биофийдбек. Няма данни за прилагането на ботулинов токсин.

В заключение през последните години ботулиновият токсин започна да се прилага широко в клиничната практика за различни видове болка. За това допринася не само добрата клинична ефективност, но и липсата на странични ефекти и на взаимодействие с други медикаменти.

Адрес за кореспонденция:
Акад. Иван Миланов
УМБАЛНП „Св. Наум“
ул. Любен Русев 1
София 1113

Address for correspondence:

Acad. Ivan Milanov
UMBALNP „St. Naum”
1, Louben Roussev str.
Sofia 1113

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. Миланов, И. Главоболие. Медицина и Физкултура, София, 2011, 340 стр.
3. Миланов, И. Болка II изд. СТЕНО, Варна, 2020, 558 стр.
4. Adelowo, A., Hacker, M.R., Shapiro, A., Modest, A.M., Elkadry, E. Botulinum toxin type A (BOTOX) for refractory myofascial pelvic pain. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 2014, 69, 1, 20–21.
5. Alter, K.E. Ultrasound-guided botulinum neurotoxin injections for thoracic outlet syndrome. In: *Manual of botulinum toxin therapy*. IInd ed. Truong, D., Hallett, M., Zachary, C., Dressler, D., eds., Cambridge, Cambridge University Press, 2013, 269-277.
6. Annese, V., Gui, D. Botulinum neurotoxin in the gastrointestinal tract. In: *Manual of botulinum toxin therapy*. IInd ed. Truong, D., Hallett, M., Zachary, C., Dressler, D., eds., Cambridge, Cambridge University Press, 2013, 278-287.
7. Ashkenazi, A., Levin, M., Dodick, D.W. Peripheral procedures: nerve blocks, peripheral neurostimulation, and botulinum neurotoxin injections. In: *Wolf's headache and other head pain*. VIII edition. Silberstein, S.D., Lipton, R.B., Dodick, D.W., eds., Oxford, Oxford University Press, Inc., 2008, 767-792.
8. Bendtsen, L., Mathew, N.T. Prophylactic pharmacotherapy of tension-type headache. In: *The Headaches*. III edition. Olesen, J., Goadsby, P.J., Ramadan, N.M., Tfelt-Hansen, P., Welch, K.M.A., eds., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006, 735-741.
9. Bibi, S., Zutshi, M., Gurland, B., Hull, T. Is Botox for anal pain an effective treatment option? *Postgraduate Medicine*, 2016, 128, 1, 41-45.
10. Blitzer, A., Childs, L.F., Alexander, R.E. Trigeminal neuralgia. In: *Botulinum neurotoxin for head and neck disorders*. Blitzer, A., Benson, B.E., Guss, J., eds., New York, Thieme Medical Publishers, 2012, 190-195.
11. 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.
12. Comella, C.L., Jankovic, J., Truong, D.D., Hanschmann, A., Grafe, S., on behalf of the U.S. Xeomin Cervical Dystonia Study Group. Efficacy and safety of incobotulinumtoxinA (NT 201, Xeomin®, botulinum neurotoxin type A, without accessory proteins) in patients with cervical dystonia. *Journal of the Neurological Sciences*, 2011, 308, 103-109.
13. Conidi, F. Onabotulinum toxin type A (Botox®) in the treatment of chronic post traumatic headache related to sports concussion: a case report. *Neurology*, 2013, 80, 7, Supplement IN5-1.009.
14. Curra, A., Berardelli, A. Do the unintended actions of botulinum toxin at distant sites have clinical implications? *Neurology*, 2009, 72, 1095-1099.
15. DeAndres, J., Fabregat, G. Use of botulinum neurotoxin in the treatment of low-back pain. In: *Manual of botulinum toxin therapy*. IInd ed. Truong, D., Hallett, M., Zachary, C., Dressler, D., eds., Cambridge, Cambridge University Press, 2013, 247-258.
16. D'Elia, J.B., Blitzer, A. Temporomandibular disorders, masseteric hypertrophy, and cosmetic masseter reduction. In: *Botulinum neurotoxin for head and neck disorders*. Blitzer, A., Benson, B.E., Guss, J., eds., New York, Thieme Medical Publishers, 2012, 141-151.
17. Diaz-Llopis, I.V., Rodriguez-Ruiz, C.M., Mulet-Perry, S. Randomized-controlled study of the efficacy of the injection of botulinum toxin type A versus corticosteroids in chronic plantar fasciitis: results and one and six months. *Clin. Rehabil.*, 2012, 26, 594-606.
18. 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. *Cephalgia*, 2010, 30, 7, 804-814.
19. Elkind, A.H., O'Carroll, P., Blumenfeld, A., DeGryse, R., Dimitrova, R. A series of three sequential, randomized, controlled studies of repeated treatments with botulinum toxin type A for migraine prophylaxis. *J. Pain*, 2006, 7, 688-696.
20. Erbguth, F., Brittner, W., Fogel, W., Hefter, H., Herting, B., von Lindern, J.J., Umstadt, H.E. Botulinum toxin in migraine. *J. Neurol.*, 2004, 251, Suppl. 1, 31-32.
21. Farinelli, I., Colopriscio, G., De Filippis, S., Martelletti, P. Long-term benefits of botulinum toxin type A (BOTOX) in chronic daily headache: a five-year long experience. *J. Headache Pain*, 2006, 7, 6, 407-412.
22. Fishman, L.M., Schmidhofer, S.B. Use of botulinum toxin in the treatment of piriformis syndrome. In: *Manual of botulinum toxin therapy*. IInd ed. Truong, D., Hallett, M., Zachary, C., Dressler, D., eds., Cambridge, Cambridge University Press, 2013, 259-268.
23. Gobel, H. Botulinum toxin in migraine prophylaxis. *J. Neurol.*, 2004, 251, Suppl. 1, 8-11.
24. Hu, Y., Guan, X., Fan, L., Li, M., Liao, Y., Nie, Z., Jin, L. Therapeutic efficacy and safety of botulinum toxin type A in trigeminal

- neuralgia: a systematic review. *The Journal of Headache and Pain*, 2013, 14, 1, 72.
25. Jabbari, B., Mittal, S.O. Treatment of plantar fasciitis with botulinum neurotoxins. In: *Manual of botulinum toxin therapy*. 2nd ed. Truong, D., Hallett, M., Zachary, C., Dressler, D., eds., Cambridge, Cambridge University Press, 2013, 243-246.
26. Jarvis, S.K., Abbott, J.A., Lenart, M.B., Steensma, A., Vancaillie, T.G. Pilot study of botulinum toxin type A in the treatment of chronic pelvic pain associated with spasm of the levator ani muscles. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2004, 44, 46-50.
27. Jimenez-Shahed, J. A new treatment for focal dystonias: incobotulinumtoxinA (Xeomin®), a botulinum neurotoxin type A free from complexing proteins. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2012, 8, 13-25.
28. Johnson, K.W., Bolay, H. Neurogenic inflammatory mechanisms. In: *The Headaches*. 3rd edition. Olesen, J., Goadsby, P.J., Ramadan, N.M., Tfelt-Hansen, P., Welch, K.M.A., eds., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, 309-319.
29. Jost, W.H., Blumel, J., Grafe, S. Botulinum neurotoxin type A free of complexing proteins (Xeomin®) in focal dystonia. *Drugs*, 2007, 67, 5, 669-683.
30. Jost, W.H., Heinen, F., Marziniak, M., Relja, M., Schulte-Mattler, W., Schmidt, U., Vollmer-Haase, J. Botulinum toxin in tension-type headache. *J. Neurol.*, 2004, 251, Suppl. 1, 33-35.
31. Juan, F.J. Treatment of neck pain after whiplash injuries with botulinum toxin-A injections. *J. Musculoskelet. Res.*, 2004, 5, 5, 221.
32. Long, H., Liao, Z., Wang, Y., Liao, L., Lai, W. Efficacy of botulinum toxins on bruxism: an evidence-based review. *International Dental Journal*, 2012, 62, 1-5.
33. 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.
34. Mense, S. Neurobiological basis for the use of botulinum toxin in pain therapy. *J. Neurol.*, 2004, 251, Suppl. 1, 1-7.
35. Naumann, M., Eberhardt, B., Laskawi, R., Porta, M., Schnider, P., Sostak, P., Lutze, M. Botulinum toxin in rare pain syndromes. *J. Neurol.*, 2004, 251, Suppl. 1, 39-40.
36. Naumann, M., So, Y., Argoff, C.E., Childers, M.K., Dykstra, D.D., Gronseth, G.S., Jabbari, B., Kaufmann, H.C., Schurch, B., Silberstein, S.D., Simpson, D.M. Assessment: Botulinum neurotoxin in the treatment of autonomic disorders and pain (an evidence-based review). *Neurology*, 2008, 70, 1707-1714.
37. Pacik, P.T. Botox treatment for vaginismus. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 2009, 124, 6, 455e-456e.
38. Pickett, A. Botulinum toxin as a clinical product: Manufacture and pharmacology. In: *Clinical Applications of Botulinum Neurotoxin*. *Current Topics in Neurotoxicity* 5, Foster, K.A., ed., New York, Springer-Verlag, 2014, 196 pp.
39. Porta, M., Maggioni, G. Botulinum toxin (BoNT) and back pain. *J. Neurol.*, 2004, 251, Suppl. 1, 15-18.
40. Qerama, E., Fuglsang-Frederiksen, A., Kasch, H., Bach, F.W., Jensen, T.S. A double-blind, controlled study of botulinum toxin A in chronic myofascial pain. *Neurology*, 2006, 67, 2, 241-245.
41. Reilich, P., Fheodoroff, K., Kern, U., Mense, S., Seddigh, S., Wisel, J., Pongratz, D. Consensus statement: botulinum toxin in myofascial pain. *J. Neurol.*, 2004, 251, Suppl. 1, 36-38.
42. Relja, M., Telarovic, S. Botulinum toxin in tension-type headache. *J. Neurol.*, 2004, 251, Suppl. 1, 12-14.
43. 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.
44. Roka, A., Zachariah, A., Badiali, E., Zachariah, S. Botox (onabotulinumtoxinA) for treatment of post traumatic chronic migraine headaches (PTCMH) in veterans. *Neurology*, 2015, 84, 14, Supplement P1.318.
45. 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.
46. Schantz, E.J., Johnson, E.A. Preparation and characterization of botulinum toxin type A for human treatment. In: *Therapy with botulinum toxin*. Jankovic, J., Hallett, M., eds., New York, Marcel Dekker, Inc., 1994, 41-49.
47. Schurch, B., Carda, S. Botulinum neurotoxin applications in urological disorders. In: *Manual of botulinum toxin therapy*. 2nd ed. Truong, D., Hallett, M., Zachary, C., Dressler, D., eds., Cambridge, Cambridge University Press, 2013, 288-294.
48. 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.
49. Silberstein, S.D. The use of botulinum neurotoxin in the management of headache disorders. In: *Manual of botulinum toxin therapy*. 2nd ed. Truong, D., Hallett, M., Zachary, C., Dressler, D., eds., Cambridge, Cambridge University Press, 2013, 222-232.
50. Silberstein, S.D., Freitag, F.G., Bigal, M.E. Migraine treatment. In: *Wolf's headache and other head pain*. 8th edition. Silberstein, S.D., Lipton, R.B., Dodick, D.W., eds., Oxford University Press, Inc., Oxford, 2008, 177-292.
51. 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*. 8th edition. Silberstein, S.D., Lipton, R.B., Dodick, D.W., eds., Oxford University Press, Inc., Oxford, 2008, 315-377.

52. Simpson, D.M., Gracies, J.M., Graham, H.K., Miyasaki, J.M., Naumann, M., Russman, B., Simpson, L.L., So, Y. Assessment: botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): report of the therapeutic and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2008, 70, 1691-1698.
53. Singh, J.A. The use of botulinum neurotoxin in musculoskeletal pain and arthritis. In: *Manual of botulinum toxin therapy*. 11nd ed. Truong, D., Hallett, M., Zachary, C., Dressler, D., eds., Cambridge, Cambridge University Press, 2013, 233-242.
54. Sposito, M.M.M., Teixeira, S.A.F. Botulinum toxin A for bruxism: a systematic review. *Acta Fisiatr.*, 2014, 21, 4, 201-204.
55. Taylor, M., Silva, S., Cottrell, C. Botulinum toxin type-A (BOTOX®) in the treatment of occipital neuralgia: A pilot study. *Headache*, 2008, 48, 10, 1476-1481.
56. Truong, D., Hallett, M. Botulinum neurotoxin: history of clinical development. In: *Manual of botulinum toxin therapy*. 11nd ed. Truong, D., Hallett, M., Zachary, C., Dressler, D., eds., Cambridge, Cambridge University Press, 2013, 8-11.
57. Walker, T.J., Dayan, S.H. Comparison and overview of currently available neurotoxins. *J. Clin., Aesthet. Dermatol.*, 2014, 7, 2, 31-39.
58. Waseem, Z., Boulias, C., Gordon, A., Ismail, F., Sheean, G., Furlan, A.D. Botulinum toxin injections for low back pain and sciatica. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2011, 1, CD008257.
59. Werner, M.A., Ford, T., Pacik, P.T., Ferrara, M., Marcus, B.S. Botox for the treatment of vaginismus: a case report. *Journal of Women's Healthcare*, 2014, 3, 2, 150.
60. Xiao, L., Mackey, S., Hui, H., et al. Subcutaneous injection of botulinum toxin A is beneficial in postherpetic neuralgia. *Pain Med.*, 2010, 11, 1827-1833.
61. Yang, S.K., Hu, C.J. Use of botulinum neurotoxin in neuropathic pain. In: *Manual of botulinum toxin therapy*. 11nd ed. Truong, D., Hallett, M., Zachary, C., Dressler, D., eds., Cambridge, Cambridge University Press, 2013, 216-221.
62. Young, N., Benson, B.E. Chronic tension headache, In: *Botulinum neurotoxin for head and neck disorders*. Blitzler, A., Benson, B.E., Guss, J., eds., New York, Thieme Medical Publishers, 2012, 185-189.
63. Yuan, RY, Sheu, J.J., Yu, J.M., Chen, W.T., Tseng, I.J., Chang, H.H., Hu, C.J. Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain a randomized double-blind crossover trial. *Neurology*, 2009, 72, 17, 1473-1478.
64. Yun, J.Y., Kim, J.W., Kim, H.T., Chung, S.J., Kim, J.M., Cho, J.M., Lee, J.Y., Lee, H.N., You, S., Oh, E., Jeong, H., Kim, Y.E., Kim, H.J., Lee, W.Y., Jeon, B.S. Dysport and Botox at a ratio of 2.5:1 units in cervical dystonia: A double blind, randomized study. *Movement Disorders*, 2015, 30, 2, 206-213.

ГЛАВОБОЛИЕ ПРИ МАЛФОРМАЦИЯ НА ARNOLD-CHIARI ТИП I – КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ И ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

РЕЗЮМЕ

ГЛАВОБОЛИЕ ПРИ МАЛФОРМАЦИЯ НА ARNOLD-CHIARI ТИП I – КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ И ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

И. Александрова^{1,2}, А. Асенова^{1,2}, Н. Топалов^{2,3},
В. Божинова¹

¹ Клиника по нервни болести за деца,
УМБАЛНП „Св. Наум“

² Катедра по неврология, МУ-София

³ Отделение по образна диагностика,
УМБАЛНП „Св. Наум“

Малформацията на Arnold Chiari тип I се характеризира с удължаване и протрузия на малкомозъчните тонзили с повече от 5 mm през foramen magnum. Главоболието е най-честата първоначална клинична проява.

В статията са представени два клинични случая на пациенти с оплаквания от главоболие при наличие на херниране на малкомозъчните тонзили през foramen magnum. При първия пациент е налице типично за малформацията на Chiari кратко окципитално главоболие, засилващо се при кашлица, но се описват и епизоди на мигренозно главоболие с окципитална или фронтална локализация. При втория пациент, на фона на зачестило главоболие, при офталмоскопия се установяват застойни папили, а в магнитно-резонансна томография (МРТ) се визуализира лекостепенно проминиране (2,5 mm) на малкомозъчните тонзили във foramen magnum. *9+

Малформацията на Chiari тип I може да бъде асимптоматична или да доведе до изява на спектър от неврологични прояви, от които главоболието е най-честият симптом. Въпреки че краткото главоболие с окципитална/субокципитална локализация, провокиращо се от кашлица и други Вальсалва-подобни маньоври, е отличителна характеристика на малформацията на Chiari тип I, е възможна коморбидност с форми на първично главоболие. При наличие на двустранен папиледем без вентри-

ABSTRACT

HEADACHE IN ARNOLD-CHIARI MALFORMATION TYPE I – CLINICAL CASES AND LITERATURE REVIEW

I. Aleksandrova^{1,2}, A. Asenova^{1,2}, N. Topalov^{2,3},
V. Bojinova¹

¹ Clinic of Child Neurology,
MHATNP „St. Naum“

² Department of Neurology, MU-Sofia

³ Imaging Diagnostics Department,
MHATNP „St. Naum“

Arnold Chiari type I malformation is characterized by elongation and protrusion of the cerebellar tonsils by more than 5 mm through foramen magnum. Headache is the most common initial clinical manifestation.

We present two cases of patients with headache with herniation of the cerebellar tonsils through foramen magnum. The first patient reports brief episodes of occipital headache typical for Chiari malformation, worsened by cough, as well as episodes of migraine headache with occipital or frontal localization. In the second patient with headache the funduscopy revealed papilledema and MRI showed mild protrusion (2.5 mm) of the cerebellar tonsils in foramen magnum.

Chiari type I malformation can be asymptomatic or presents with a wide spectrum of neurologic symptoms, of which headache is the most common. Although brief episodes of headache with occipital/suboccipital localization, provoked by cough and other Valsalva-like maneuvers, are the hallmark of Chiari type I malformation, comorbidity with forms of primary headache is possible. The presence of bilateral papilledema without ventricular dilatation in a patient with cerebellar herniation makes the differential diagnosis with idiopathic intracranial hypertension very difficult and requires follow-up with MRI.

Key words: Chiari type I malformation, occipital headache, Valsalva maneuver, idiopathic intracranial hyper-

кулна дилатация при пациент с малкомозъчно херниране диференциалната диагноза с идиопатична интракраниална хипертензия е трудна и изисква проследяване с провеждане на МРТ.

Ключови думи: малформацията на Chiari тип I, окципитално главоболие, манювър на Валсалва, идиопатична интракраниална хипертензия

ВЪВЕДЕНИЕ

Малформацията на Arnold Chiari тип I се характеризира с удължаване и протрузия на поне една от малкомозъчните тонзили с повече от 5 mm или и на двете тонзили с най-малко 3-5 mm през foramen magnum (19). Често се съчетава с наличие на сирингомиелия в цервикалния или цервикоторакалния дял на гръбначния мозък, а в около 50% от случаите са възможни и костни аномалии – по-голям преднозаден диаметър на foramen magnum, базилярна импресия, платибазия, асимилация на атласа, атланта-аксиална дислокация и синдром на Klippel-Feil (11). Малформацията на Chiari се среща при 0,5-0,9% от възрастните и при 1% от децата. Случаите на малформация на Chiari тип I са вродени, но се описват и вторични форми при пациенти с идиопатична интракраниална хипертензия, мозъчни тумори, неврофиброматоза и др.

Главоболието е най-честата първоначална клинична проява (11). То е окципитално или субокципитално, като се засилва при кашлица, кихане и манювър на Валсалва. Клиничната картина варира при различните възрастови групи, като при възрастните пациенти често първите симптоми са окципитално/субокципитално главоболие и болка във врата, докато при децата и кърмачетата се описват сънна апнея и нарушения в храненето поради oroфарингеална дисфункция (13). Възможни са и други неврологични симптоми, като атаксия, респираторни и очедвигателни нарушения, в резултат на директно притискане на мозъчния ствол и малкия мозък. В по-тежките случаи настъпва компресия на гръбначния

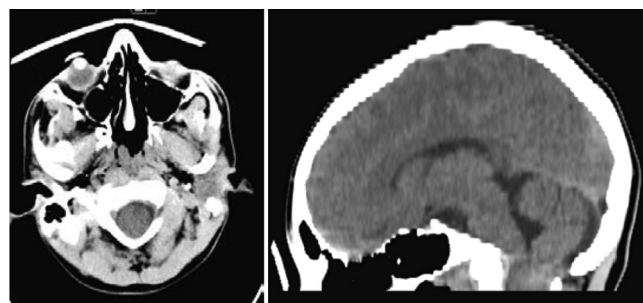
tension

мозък, което води до миелопатия с двигателни и сензитивни нарушения, като в тези случаи често е налице и сколиоза (7).

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

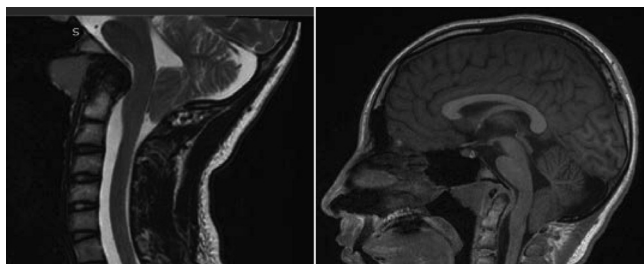
Клиничен случай 1

Пациентът е момче на 14 години с нормално ранно развитие. Оплакванията от главоболие започват преди една година, като през последните 6 месеца епизодите на главоболие зачестяват до 1-2 пъти месечно. Главоболието е тилно или челно, съпроводено е с гадене и повръщане, с дразнене от шум и светлина, като се засилва при движение и е с продължителност до няколко часа. Описват се и кратки епизоди на главоболие с продължителност до 2-3 минути, което се изяснява предимно при кашлица и кихане. При пациента не са налице други оплаквания и прегледът при него не показва отклонения от неврологичния статус. Проведена е компютърна томография (КТ) (фиг. 1) на главен мозък, в която не е налице добро отграничаване на перитонзиларните ликворни пространства в областта на foramen mag-



Фиг. 1 КТ – не се отграничават добре перитонзиларните ликворни пространства в областта на foramen magnum

put. В магнитно-резонансната томография (МРТ) на главен мозък се визуализира протрузия на малкомозъчните тонзили през foramen magnum – малформация на Arnold Chiari тип I (фиг. 2). Започнато е лечение за мигренозния тип главоболие с флунаризин, като се отчита добро повлияване с разреждане на оплакванията.

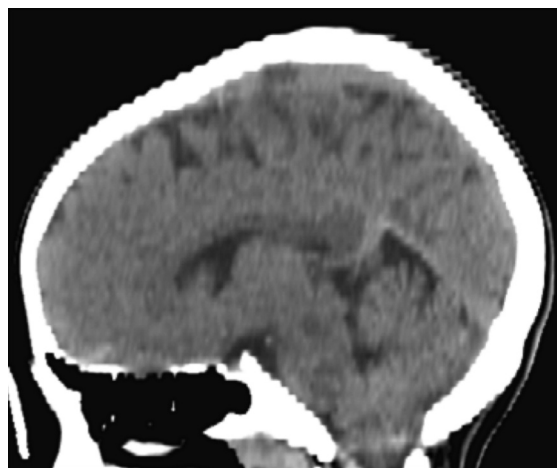


Фиг. 2 МРТ – малформация на Arnold Chiari тип I

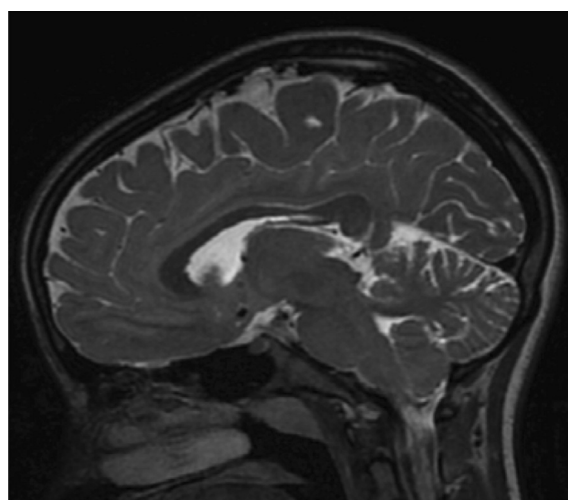
Клиничен случай 2

Пациентът е момиче на 11 години с нормално ранно развитие. От около една година момичето съобщава за епизодично главоболие, по-често през учебния период, с разреждане през лятната ваканция, като по-често оплакванията са в следобедните часове. Главоболието е двустранно слепоочно, съпроводено е с дразнене от шум, без дразнене от светлина, не са налице гадене и повръщане. Един месец преди хоспитализация в Клиниката по нервни болести за деца главоболието зачестява до ежедневно, не е съпроводено с гадене и повръщане, момичето отрича нарушения в зрителната острота, както и двойно виждане. При хоспитализация в МБАЛНП „Св. Наум“ е проведена офталмоскопия, която показва назално хиперемирани, с неясни граници папили, с проминенция до 0.5 D. Пациентката е с нормален неврологичен статус. Проведена е КТ на главен мозък (фиг. 3), която показва нисък стоеж на малкомозъчните тонзили във foramen magnum. В МРТ (фиг. 4) се визуализира лекостепенно проминиране (2,5 mm) на малкомозъчните тонзили във foramen magnum. При момичето е започната противооточна терапия с манитол, дексаметазон и ацетазоламид, като при проследяване са отчетени

нормализиране на очните дъна и изчезване на оплакванията от главоболие.



Фиг. 3 КТ – нисък стоеж на малкомозъчните тонзили във foramen magnum



Фиг. 4 МРТ – лекостепенно проминиране (2,5 mm) на малкомозъчните тонзили във foramen magnum

ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР И ОБСЪЖДАНЕ

Главоболието е най-честият симптом при малформацията на Chiari тип I, като честотата му при възрастни варира от 30 до 80 %, а при децата – от 15 до 75% (20). Международната класификация на главоболието (ICHD-III) (9) описва главоболието при малформация на Chiari тип I като окципитално или субокципитално с кратка продължителност (под 5 min), провокирано от кашлица, кихане или други Валсалва-подобни маньоври. Критериите на ICHD-

III за главоболието при малформация на Chiari тип I включват (9):

А) Главоболие, което покрива критерии В;

Б) Наличие на малформация на Chiari тип I;

В) Наличие на причинно-следствена връзка между появата на главоболието и малформацията на Chiari, която се демонстрира с поне две от следните характеристики:

1 Наличие на данни или за изява на главоболие в явна времева връзка с появата на малформацията на Chiari и/или отшумяване на главоболието в рамките на 3 месеца след успешно лечение на малформацията на Chiari.

2 Главоболието има поне един от следните белези: засилва се от кашлица или други Валсалва-подобни маньоври; главоболието е окципитално или субокципитално; главоболието е с продължителност до 5 min.

3 Главоболието е свързано с други симптоми/белези на притискане на мозъчен ствол, малък мозък, долни краниални нерви и/или гръбначно-мозъчна дисфункция.

Г) Главоболието не отговаря на критериите за друг тип главоболие според ICHD-III.

За разлика от критериите на Международната класификация на главоболията – II, при която съществува изискване за продължителност на главоболието от няколко часа до няколко дни, според изискванията на Международната класификация на главоболията – III продължителността на главоболието при малформацията на Chiari е малка (до 5 min), като промяната е свързана с наблюденията, че децата често описват кратка продължителност на оплакванията, които са с голяма честота и изразена тежест (11).

Въпреки че окципиталното/субокципиталното главоболие е основна характеристика на малформацията на Chiari тип I, съществуват вариации (11, 13). При изследване на MPT находките на 63 пациенти с малформация на Chiari тип I Alperin и съавт. разделят случаите на 3 групи – 40 случая (63%) със субок-

ципитално главоболие, предизвиквано или влошаващо се от кихане, кашляне и маньовър на Валсалва, 15 случая (24%) със субокципитално главоболие, което не се влошава от Валсалва-подобни маньоври, и 8 случая с главоболие с друга локализация, което не се влошава при Валсалва-подобни маньоври (3). Наблюдения на други автори показват зависимост между степента на тонзиларна ектопия и клиничните характеристики на малформацията на Chiari – по-изразено смъкване на тонзилите те наблюдават при пациенти с по-кратка продължителност на болката, окципитална локализация на главоболието и по-изразено влошаване на главоболието от физическа активност и маньоврите на Валсалва (17). При сравняване на степента на тонзиларна ектопия, характеристиките на структурите в задна черепна ямка, изместването на гръбначно-мозъчните структури на ниво C2 и обема на четвъртия вентрикул Alperin и съавт. не отчитат по-голяма тежест на описаните параметри при пациенти със субокципитално главоболие, но описват други морфологични разлики, несвързани със структурите в задна черепна ямка, като по-малък обем на латералните вентрикули (3).

Възможна е коморбидност между малформацията на Chiari тип I и форми на първично главоболие – мигрена, тензионно или клъстерно главоболие (13, 19). При изследване на 30 пациенти с малформацията на Chiari I Bezuidenhout и съавт. описват типично за малформацията главоболие при 9 пациенти (30%) (6). Curone и съавт. установяват, че 87% от пациентите с малформация на Chiari тип I съобщават за известно засилване на интензитета на главоболието при кашлица, но само 34% от тях са имали краткотрайно главоболие, свързано с кашлица (8). В проучването на Toldo и съавт., което класифицира главоболието при малформация на Chiari тип I според критериите на ICHD-II, всички 5 пациенти с главоболие и гранична (<5 mm) тонзиларна ектопия са имали първично главоболие – 4 пациенти са диагностицирани с мигрена без аура, а един – с

тензионен тип главоболие (17). В групата от 19 пациенти с главоболие и лека степен на малформация на Chiari I (с ектопия между 5-9 mm) 68% са имали първично главоболие (6 пациенти са с мигрена, 4 – с тензионно главоболие и 3 – с друг тип първично главоболие). В групата на пациентите с тежка степен на малформация на Chiari I (с ектопия над 9 mm) един случай е с мигрена без аура. Прегледът на Schwedt и съавт. на базата данни на 681 деца с главоболие показва 14 случая на малформация на Chiari тип I – 5 случая са с мигрена, 4 случая – с тензионно главоболие, а при останалите случаи е диагностицирано асоциирано с малформацията на Chiari тип I вторично главоболие (16). Коморбидността между хроничното ежедневно главоболие и малформацията на Chiari тип I не е добре проучена. Lewis и Dorbad установяват само един случай на малформация на Chiari тип I от 30 пациенти, при които е проведено невроизобразяващо изследване по повод на хронично ежедневно главоболие (19). Случаи на малформация на Chiari тип I се доказват при невроизобразяващи изследвания, проведени по повод и на други симптоми, като епилептични пристъпи, забавяне на развитието, хорея, неврофиброматоза, което показва високата честота на разпространение на асимптоматичната форма на заболяването (2, 17, 19).

Патофизиологията на главоболието при малформация на Chiari тип I остава неясна, като се обсъждат няколко механизма (19,20). Pascual и съавт. обясняват главоболието с компресия на C1 и C2 коренчета от допълнителното тонзиларно херниране, възникващо по време на Валсалва-подобни маневри (14). Обсъждат се дисоциация на кранио-спиналното налягане, както и внезапно повишаване на интратекалното налягане, причинено от нарушаване на свободната циркулация на ликвора в субарахноидното пространство. Williams оценява промените в налягането в покой и след кашлица при пациенти с малформация на Chiari тип I и установява дисоциация на налягането между главата и гръбначния

стълб (20). Първоначално настъпва увеличаване на налягането в гръбначния стълб от повишеното интраторакално налягане по време на кашлица, което измества ликвора към главата. Веднага след края на кашлицата изместеното количество ликвор се връща относително лесно в гръбначния канал при здрав човек, но не и при пациент с малформация на Chiari поради ектопията на малкомозъчните тонзили, като по този начин се създава дисоциация на налягането между главата и гръбначния стълб, при което вътречерепното налягане е по-високо от това в гръбначния стълб. Преходно повишеното вътречерепно налягане води до краткотрайно главоболие чрез стимулиране на рецепторите за налягане на dura mater. Williams установява и минимална до липсваща дисоциация на налягането при пациентите с малформация на Chiari в покой.

Терапевтичните подходи при малформацията на Chiari тип I зависят от симптомите на пациента. При безсимптомните случаи поведението включва клинично наблюдение (11, 12). Пациентите с главоболие, при които е установена малформация на Chiari тип I, могат да бъдат разделени в три групи (19):

- 1) пациенти с главоболие като единствен симптом и с невроизобразяваща находка, показваща малформация на Chiari тип I без сирингомиелия;
- 2) пациенти с главоболие като единствен симптом и с невроизобразяваща находка, показваща малформация на Chiari тип I със сирингомиелия;
- 3) пациенти с главоболие и с друг неврологичен дефицит (засягане на кранални нерви, миелопатия и/или церебеларни симптоми), със или без сирингомиелия.

Подходите при първите две групи пациенти са противоречиви, тъй като са описани случаи и на спонтанно отзвучаване на тонзиларното херниране (12, 19). При изследване на 22 деца с асимптоматична форма на малформация на Chiari тип I или с минимална симптоматика е установено, че само при една четвърт от тях се наблюдава клинично влоша-

ване (12). Затова за първата група пациенти повечето експерти препоръчват клинично наблюдение, както при асимптоматичните случаи (12). За пациентите от втората група някои експерти също се съветват за консервативно лечение и клинично наблюдение, докато неврологичният статус на детето е без отклонения. При първите признаци на клинично влошаване детето се насочва за оперативно лечение. При пациенти от група 1 и 2 с постоянно и неповлияващо се от консервативно лечение главоболие също може да се обсъжда хирургично лечение (7). Пациентите от третата група се насочват за хирургично лечение (1). Индикации за хирургична интервенция са наличие на симптоматична синингомиелия, хидроцефалия или компресия на стволони и малкомозъчни структури (11). Съществуват два основни метода за оперативно лечение при малформация на Chiari тип I – декомпресия на foramen magnum с или без дурапластика (1). Изследванията показват предимствата на първия подход, при който се увеличава и дуралното пространство (1, 11). С използването на този подход Beretta и съавт. (5) описват подобрене при 96% от своите пациенти, а Raza-Knight и съавт. (15) – при 32 от 39 случая (82,1%), като подобренето се задържа при проследяване на пациентите във времето.

В статията са представени два случая на пациенти с оплаквания от главоболие при наличие на херниране на малкомозъчните тонзили през foramen magnum. При първия пациент е налице типично за малформацията на Chiari кратко окципитално главоболие, засилващо се при кашлица, но се описват и епизоди на мигренозно главоболие с окципитална или фронтална локализация. На този етап при пациентът се провежда медикаментозна терапия с флунаризин, като се отчита степенно повлияване на симптоматиката, поради което момчето е оставено под клинично наблюдение.

При втория пациент се съобщава за тензионен тип главоболие с давност от около една година, като зачестяването на оплакванията е повод за провеж-

дане на офталмоскопия, при която се установяват застойни папили. Наличието на двустранен папиледем и главоболие без вентрикулна дилатация при пациент със смъкване на малкомозъчните тонзили през foramen magnum предполага наличие на идиопатична интракраниална хипертензия (10). В тези случаи се обсъждат подлежаща малформация на Chiari, която улеснява появата на идиопатична интракраниална хипертензия, или тонзилатно херниране, резултат от мозъчния едем. Vaphiades и Braswell посочват трудностите при различаване на тези две състояния, като описват случай на тонзиларно херниране при идиопатична интракраниална хипертензия с последващо изчезване на малкомозъчната ектопия след лечение с ацетазоламид (18). Banik и съавт. наблюдават тонзиларна ектопия (между 3 и 5 mm) при 24% от пациентите си с идиопатична интракраниална хипертензия и тонзиларна ектопия с повече от 5 mm само при 10% от пациентите с идиопатична интракраниална хипертензия (4). Aiken и съавт. също описват по-ниско разположение на малкомозъчните тонзили, което обясняват с продължително повишеното интракраниално налягане (2). Според тяхното наблюдение 21% от пациентите с идиопатична интракраниална хипертензия имат тонзиларна ектопия с повече от 5 mm, която наподобява малформация на Chiari. В случая на нашия пациент е проведена противооточна терапия с манитол, дексаметазон и ацетазоламид с отзвучаване на главоболието, като предстои провеждане на MPT на главен мозък за повторна оценка на позицията на малкомозъчните тонзили.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Малформацията на Chiari тип I може да бъде асимптоматична или да доведе до изява на спектър от неврологични прояви, от които главоболието е най-честият симптом. Въпреки че краткото главоболие с окципитална/субокципитална локализация, провокиращо се от кашлица и други Валсалваподобни маньоври е отличителна характеристика на

малформацията на Chiari тип I, е възможна коморбидност с форми на първично главоболие. При наличие на двустранен папиледем без вентрикулна дилатация при пациент с малкомозъчно херниране диференциалната диагноза с идиопатична интракраниална хипертензия е трудна и изисква проследяване с провеждане на МРТ.

Адрес за кореспонденция:

*д-р Илияна Александрова, дм
Клиника по нервни болести за деца,
УМБАЛНП „Св. Наум“, ул. „Любен Русев“ 1, София,
email: iliyana_@abv.bg*

Address for correspondence:

*Iliyana Aleksandrova, MD, PhD,
Clinic of Child Neurology, UMHATNP “St. Naum”,
1 Ljuben Roussev Str, Sofia,
email: iliyana_@abv.bg*

ЛИТЕРАТУРА

1. Abu-Arafeh, I., Campbell, E. Headache, Chiari malformation type 1 and treatment options. Arch Dis Child, 2017, 102, 3, 210-211.
2. Aitken, L., Lindan, C., Sidney, S., Gupta, N., Barkovich A. et al. Chiari type I malformation in pediatric population. Pediatric Neurology, 2009, 40, 449-454.
3. Alperin, N., Loftus, J., Oliu, C., Bagci, A., Lee, S., Ertl-Wagner, B. et al. Imaging-Based Features of Headaches in Chiari Malformation Type I. Neurosurgery, 2015, 77, 1, 96-103.
4. Banik, R., Lin, D., Miller, N. Prevalence of Chiari I malformation and cerebellar ectopia in patients with pseudotumor cerebri. J Neurol Sci, 2006, 15, 247, 1, 71-75.
5. Beretta, E., Vetrano, I., Curone, M., Chiapparini, L., Furlanetto, M., Bussone, G., Valentini, L. Chiari malformation-related headache: outcome after surgical treatment. Neurol Sci, 2017, 38, Suppl 1, 95-98.
6. Bezuidenhout, A., Chang, Y., Heilman, C., Bhadelia, R. Headache in Chiari Malformation. Neuroimaging Clin N Am, 2019, 29, 2, 243-253.
7. Caldarelli, M., Di Rocco, C. Diagnosis of Chiari I malformation and related syringomyelia: radiological and neurophysiological studies. Childs Nerv Syst, 2004, 20, 332.
8. Curone, M., Valentini, L., Vetrano, I., Beretta, E., Furlanetto, M., Chiapparini, L. et al. Chiari malformation type 1-related headache: the importance of a multidisciplinary study. Neurol Sci, 2017, 38, Suppl 1, 91-93.
9. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia. 2013, 33, 9, 629-808.
10. Istek, S. Chiari type 1 malformation in a pseudotumour cerebri patient: is it an acquired or congenital Chiari malformation? BMJ Case Rep, 2014, 4, bcr2013201845.
11. Mehta, A., Chilakamarri, P., Zubair, A., Kuruvilla, D. Chiari Headache. Curr Pain Headache Rep, 2018, 14, 22, 7, 49.
12. Novegno, F., Caldarelli, M., Massa, A., Chieffo, D., Massimi, L., Pettorini, B. et al. The natural history of the Chiari Type I anomaly. J Neurosurg Pediatr, 2008, 2, 3, 179-187.
13. Olszewski, A., Proctor, M. Headache, Chiari I malformation and foramen magnum decompression. Curr Opin Pediatr, 2018, 30, 6, 786-790.
14. Pascual, J., Oterino, A., Berciano, J. Headache in type I Chiari malformation. Neurology, 1992, 42, 8, 1519-1521.
15. Raza-Knight, S., Mankad, K., Prabhakar, P., Thompson, D. Headache outcomes in children undergoing foramen magnum decompression for Chiari I malformation. Arch Dis Child, 2017, 102, 3, 238-243.
16. Schwedt, T., Guo, Y., Rothner, A. “Benign” imaging abnormalities in children and adolescents with headache. Headache, 2006, 46, 387-398.
17. Toldo, I., Tangari, M., Mardari, R., Perissinotto, E., Sartori, S., Gatta, M. et al. Headache in children with Chiari I malformation. Headache, 2014, 54, 5, 899-908.
18. Vaphiades, M., Braswell, R.. Resolution of Chiari I malformation following acetazolamide therapy. Semin Ophthalmol, 2007, 22, 1, 9-11.
19. Victorio, M., Khoury, C. Headache and Chiari I Malformation in Children and Adolescents. Semin Pediatr Neurol, 2016, 23, 1, 35-39.
20. Williams, B. Cough headache due to craniospinal pressure dissociation. Arch Neurol, 1980, 37, 4, 226-230.

ПРИЛОЖЕНИЕ НА ГЕПАНТИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА МИГРЕНА

РЕЗЮМЕ

ПРИЛОЖЕНИЕ НА ГЕПАНТИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА МИГРЕНА

Ив. Миланов

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

Патофизиологията на мигрената е свързана с невrogenно възпаление поради активиране и сензитизация на тригеминоваскуларния път на болката. Активацията на тригеминоваскуларната система води до освобождаване на различни неuropeптиди, включително на серотонин, калцитонин генно-свързан пептид (CGRP) и допамин. Прекъсването на процеса на сензитизация чрез потискане на CGRP е в основата на съвременното лечение на мигрената. Медикаментите потискащи пътя на CGRP могат да се използват за лечение на мигренни пристъпи и профилактика на мигрената.

Прилагат се два класа медикаменти, които директно потискат функцията на CGRP: моноклонални антитела (mAbs) таргетиращи CGRP и малки молекули CGRP антагонисти (гепанти). Четири mAbs таргетиращи CGRP са одобрени за профилактика на мигрената: CGRP антагонистите galcanezumab, fremanezumab, eptinezumab и CGRP рецепторния антагонист антитялото erenumab. Тъй като са големи молекули изискват парентерално (подкожно или интравенозно) приложение, което затруднява дълготрайният им прием. Малките молекули, антагонисти на CGRP рецепторите са ефективни за лечение на мигренни пристъпи и имат къс (10 часа) полуживот. Някои гепанти могат да се прилагат не само за лечение на пристъпите от мигрена, но и за профилактика. Одобрени са 3 второ поколение гепанта за абортивно или профилактично лечение на мигрената: ubrogepant, rimegepant и atogepant. Гепантите потискат CGRP-индуцираната вазо-

ABSTRACT

GEPANTS FOR MIGRAINE TREATMENT

Running title: gepants

I. Milanov

*Department Neurology, Medical University, Sofia
University Neurological and Psychiatric Hospital
„St. Naum“, Sofia*

The pathophysiology of migraine is related to neurogenic inflammation due to activation and sensitization of the trigeminovascular pain pathway. Activation of the trigeminovascular system results in the release of various neuropeptides, including serotonin, calcitonin gene-related peptide (CGRP), and dopamine. Interrupting the sensitization process by suppressing CGRP is the basis of modern migraine treatment. Medications that inhibit the CGRP pathway can be used to treat migraine attacks and for migraine prophylaxis.

Two classes of drugs are used that directly inhibit CGRP function: monoclonal antibodies (mAbs) targeting CGRP and small molecule CGRP antagonists (gepants). Four mAbs targeting CGRP are approved for migraine prophylaxis: the CGRP antagonists galcanezumab, fremanezumab, eptinezumab, and the CGRP receptor antagonist antibody erenumab. Because they are large molecules, they require parenteral (subcutaneous or intravenous) administration, which makes their long-term administration difficult. Small molecule CGRP receptor antagonists are effective in the treatment of migraine attacks and have a short (10 hours) half-life. Some gepants can be used not only for the treatment of migraine attacks, but also for prevention. Three second-generation gepants are approved for the abortive or prophylactic treatment of migraine: ubrogepant, rimegepant and atogepant. Gepants suppress CGRP-induced vasodilation without causing vasoconstriction, making them a preferred alternative in patients with contraindications to triptan therapy. Hepatotoxicity was not found, as with the first generation of gepants.

дилатация, без да предизвиква вазоконстрикция, което ги прави предпочитана алтернатива при пациенти с контра-индикации за лечение с триптани. Не е установена хепатотоксичност, както при първото поколение гепанти. Ubrogепant 50 mg и 100 mg е първият гепант получил одобрение за лечение на главоболие при мигрена с и без аура. Rimeгепant 75 mg е одобрен не само за профилактика на мигренните пристъпи, но и за лечение на пристъпите. Atogепant 30 mg и 60 mg е одобрен за профилактика на мигрената. Гепантите се препоръчват за лечение на мигренен пристъп при липса на ефект от приложението на два или повече различни триптана. Няма препоръки кога да се прилагат за профилактика на мигрената, но в клиничната практика те се прилагат след неуспешна профилактика с поне два класа други медикаменти. Гепантите са проучени само при епизодична мигрена, но се предполага, че могат да бъдат ефективни при хронична мигрена и главоболие вследствие на злоупотреба с медикаменти.

В заключение, гепантите са нов клас медикаменти, които са обещаващи както за лечение на мигренен пристъп, така и за профилактика на мигрената.

Ключови думи: гепанти, лечение, мигрена

Мигрената е често заболяване, засягащо 15-18% от населението. Патофизиологията на мигрената не е напълно изяснена. Преди години се е приемала за съдово заболяване, при което главоболието се дължи на вазодилатация (7). Сега е известно, че главоболието не се дължи на вазодилатация, а на невrogenно възпаление и други, не напълно изяснени механизми. Предполага се, че представлява епизодична, рекурентна, генетично детерминирана, нарушена мозъчна възбудимост, която води до активиране и сензитизация на тригеминоваскуларния път на болката (28). Активацията на тригеминоваскуларната система води до освобождаване на различни неuropeптиди, включително на серотонин, калцитонин генно-свързан пептид и допамин (17). Невропептидите имат основна роля в ноцицепцията и модулацията на болката при пациенти с мигрена (7).

Калцитонин генно свързан пептид (CGRP) е вазодилаторен неuropeпид, състоящ се от 37 аминокиселини с две изоформи (α -CGRP и β -CGRP).

Ubrogепant 50 mg and 100 mg is the first gepant to receive approval for the treatment of migraine headaches with and without aura. Rimeгепant 75 mg is approved not only for the prevention of migraine attacks, but also for the treatment of attacks. Atogепant 30 mg and 60 mg is approved for the prevention of migraine. Gepants are recommended for the treatment of a migraine attack in the absence of effect from the treatment with two or more different triptans. There are no recommendations for when to administer them for migraine prophylaxis, but in clinical practice they are administered after failure of prophylaxis with at least two classes of other medications. Gepants have only been studied in episodic migraine, but it is suggested that they may be effective in chronic migraine and drug overuse headache.

In conclusion, gepants are a new class of drugs that show promise for both migraine attack treatment and migraine prevention.

Key words: gepants, treatment, migraine

Пептидът се отделя от n. trigeminus при мигренен пристъп и е важен за патогенезата на мигрената, като модулира централно болковата трансмисия. Неговата концентрация е повишена при мигренен пристъп (10, 19). CGRP не само е вазодилатор, но участва и в други патофизиологични механизми на мигрената, като модулиране на ноцицептивната трансмисия и активиране на невrogenното възпаление (33). Активирането на тригеминоваскуларните неврони тригерира стерилен възпалителен отговор с освобождаване на субстанция Р, неврокинин А и CGRP. CGRP се намира в най-големи количества в тригеминалната система (7). Установява се предимно в С и А β сетивните влакна, където се ко-локализира с други пептиди. Предизвиква мозъчна вазодилатация и дизфункционална активация на тригеминоваскуларната ноцицептивна система с невrogenно възпаление на лептоменингеалните и екстракраниални кръвоносни съдове и екстравазация на протеини (35). Невровъзпалението се генерира също от CGRP-индуцирана грануляция на

мастоцитите и освобождаване на IL-1 от сателитните глиални клетки (7). По този начин CGRP допринася за развитието и поддържането на синтезираното и хиперреактивно състояние.

Прекъсването на процеса на сензитизация чрез потискане на CGRP е в основата на съвременното лечение на мигрената (7). Медикаментите потискат пътя на CGRP могат да се използват за лечение на мигренни пристъпи и профилактика на мигрената (14, 16).

Лечението на пристъпите от мигренно главоболие се провежда с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) и при липса на ефект – с триптани (5HT_{1B/1D} рецепторни агонисти). Триптаните предизвикват вазоконстрикция поради активиране на 5-HT_{1B} рецепторите, поради което са противопоказани при пациенти със съдови и кардиоваскуларни заболявания, хемиплегична мигрена, инсулт и неконтролирана хипертония (21). При пациенти с противопоказания за лечение с триптани и при липса на ефект (при 30-40% от пациентите) се прилагат дитани (5-HT_{1F} рецепторни агонисти – lasmiditan), които не предизвикват вазоконстрикция (21). Lasmiditan е високо афинитетен и селективен 5-HT_{1F} рецепторен агонист, който действа върху тригеминалната система, без да предизвиква вазоконстрикция, поради ниския си афинитет към 5-HT_{1B} рецепторите (21). В дози 100 и 200 mg повлиява главоболието при мигренен пристъп и придружаващите симптоми.

При липса на ефект се прилагат гепанти – антагонисти на калцитонин генно свързания пептид – CGRP (31). В тригеминалния ганглии голяма част от CGRP невроните експресират 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, and 5-HT_{1B} и 5-HT_{1F} рецептори. Вероятно 5-HT агонистите (триптани и дитани) имат сходен механизъм на действие с гепантите, като потискат освобождаването на CGRP и други невротрансмитери от първичните тригеминални неврони (7,20). За разлика от триптаните, гепантите нямат вазоконстрикторни ефекти и могат да се прилагат при пациенти с кон-

траиндикации за лечение с триптани (18).

Неправилното лечение на мигренните пристъпи и прекомерната употреба на медикаменти води до главоболие вследствие на злоупотреба с медикаменти (МОН) и развитие на хронична мигрена (18).

Профилактичното лечение на мигрената се прилага при пациенти с повече от два пристъпа месечно, пациенти с тежки пристъпи и такива с противопоказания за прием на медикаменти за лечение на пристъпите (31). Неговата цел е да намали честотата, тежестта и продължителността на мигренните пристъпи (24). Провежда се с различни медикаменти, които не са разработени първоначално за тази цел – бета блокери (propranolol), трициклически антидепресанти (amitriptyline), калциеви антагонисти (verapamil и flunarizine) и антиепилептици – topiramate и sodium valproate (15). Поради това те са с ниска ефективност и недобра поносимост и малко пациенти (10-30%) провеждат профилактично лечение.

През последните години се прилагат два класа медикаменти, които директно потискат функцията на CGRP: моноклонални антитела (mAbs) таргетиращи CGRP и малки молекули CGRP антагонисти (гепанти). Четири mAbs таргетиращи CGRP са одобрени от Food and Drug Administration (FDA) за профилактика на мигрената: CGRP антагонистите galcanezumab (Emgality®, Eli Lilly), fremanezumab (Ajovy®, Teva.), eptinezumab (Vyeptri®) и CGRP рецепторния антагонист еренумаб (Aimovig®, Amgen) (31). Моноклоналните антитела, потискащи пътя на CGRP се прилагат за профилактика на мигрената. Те са ефективни, но тъй като са големи молекули изискват парентерално (подкожно или интравенозно) приложение, което затруднява дълготрайният им прием (11). Предимство е техният дълъг полуживот (21-48 дни), но от друга страна в някои случаи това е недостатък.

Разработването на перорални медикаменти ще подобри придържането към профилактичното лече-

ние, но първите разработени перорални антагонисти на CGRP рецепторите (olcegepant telcagepant и др.) са хепатотоксични при дълготрайна употреба (15). Разработват се второ поколение гепанти (6). Малките молекули, антагонисти на CGRP рецепторите са ефективни за лечение на мигренни пристъпи и имат къс (10 часа) полуживот (8, 12, 23). Късият полуживот е предимство в случаите, когато е необходимо бързо намаляване на серумните концентрации, както при възникване на бременност (15). Някои гепанти могат да се прилагат не само за лечение на пристъпите от мигрена, но и за профилактика (17). Одобрени от FDA са 3 гепанта за абортивно или профилактично лечение на мигрената: ubrogepant (Ubrelvy™, Allergan), rimegepant (Nurtec®, Biohaven) и atogepant (Qulipta™, Abbvie). Действието им се осъществява чрез свързване с CGRP рецепторите и повлияване на индуцираното от CGRP невrogenно възпаление и вазодилатация и тригеминovasкулярното ноцицептивно активиране (7). Гепантите потискат CGRP-индуцираната вазодилатация, без да предизвиква вазоконстрикция, което ги прави предпочитана алтернатива при пациенти с контраиндикации за лечение с триптани (7). Антагонизмът на CGRP рецепторите върху мастоцитите, сателитните глиални клетки и астроцитите предотвратява индуцираното от CGRP невровъзпаление.

Ubrogepant е първият гепант получил одобрение от FDA за лечение на мигренен пристъп. Представлява CGRP антагонист, одобрен от FDA за лечение на главоболие при мигрена с и без аура (18). Проучването ACHIEVE (I & II) фаза III сравнява ubrogepant 50 mg и 100 mg с плацебо (13). Ubrogepant е по-ефективен от плацебо, като повлиява главоболието, фотофобията, фонофобията и гаденето (13, 18). Максималната дневна доза е 200 mg. Най-честите странични ефекти са сънливост и гадене, без хепатотоксичност.

Rimegepant е CGRP рецепторен антагонист. Проучен е за лечение на мигренен пристъп в две фаза III проучвания, сравняващи дози от 75 mg с

плацебо (8, 22). Резултатите показват повлияване на болката и придружаващите симптоми. В клинично проучване фаза II/III е оценена ефективността за профилактика на мигрената (9). Rimegepant 75 mg приет през ден, показва по-голяма ефективност спрямо плацебо. Страничните ефекти са гадене, замаяност и уринарни инфекции, без хепатотоксичност. Rimegepant е одобрен не само за профилактика на мигренните пристъпи, но и за лечение на пристъпите.

Atogepant е второ поколение селективен CGRP рецепторен антагонист, малка молекула за перорално приложение. Антагонизира непълно CGRP рецепторите и потиска невrogenното възпаление и болковата сензитизация (7).

Разработен е за профилактика на мигрената, поради относително по-дългия си полуживот (10 часа). В дози 10 mg, 30 mg, 60 mg дневно, както и два пъти дневно по 30 mg или 60 mg намалява средния брой на дните с мигрена месечно при пациенти с епизодична мигрена (15). Ефектът настъпва след четири седмици (31). В друго проучване фаза 3 приемът на медикамента в трите дозови режима еднократно дневно също намалява с 50% броят на месечните дни с мигрена при до 60% от пациентите (2). Приемът на по-високите дози и по-продължителното лечение водят до повишаване на броя на респондерите (24). Основните странични ефекти са гадене, инфекции на горния дихателен тракт и констипация, без хепатотоксични ефекти (6). Няма взаимодействия с други медикаменти (31). Няма взаимодействия и с пероралните контрацептиви, което е важно предвид по-голямата заболяемост от мигрена при жените (4).

Досега atogepant е проучен само при пациенти с епизодична мигрена (7). От друга страна CGRP mAbs са ефективни при пациенти с хронична мигрена (CM) и главоболие вследствие на злоупотреба с медикаменти (MOH), което предполага, че гепантите могат да бъдат ефективни и при тези групи пациенти (7). Важно е да се знае, че честия прием на

гепанти не води до МОН (27,30). Данните от проучването фаза III PROGRESS показват, че atogepant 30 mg и 60 mg е ефективен за профилактика и на CM (7). Освен това, galcanezumab е ефективен за лечение на епизодично кластерно главоболие, което предполага ефективност и на гепантите (32).

Според консенсуса на Американската асоциация по главоболие (AHS), гепантите се препоръчват за лечение на мигренен пристъп при липса на адекватен ефект от приложението на два или повече различни триптана (1). Няма препоръки кога да се прилагат гепанти за профилактика на мигрената, но в клиничната практика те се прилагат след неуспешна профилактика с поне два класа други медикаменти (7). AHS и Европейската федерация по главоболие (EHF) препоръчват прилагане на mAb таргетиращи CGRP при пациенти преминали през неуспешна профилактика на мигрената с два стандартни медикамента (3,29).

OnabotulinumtoxinA, както и медикаментите, блокиращи действието на CGRP има антимигренозен ефект, но потиска различна популация от менингеални рецептори (26). Тригеминоваскуларният път се състои от периферни тригеминоваскуларни неврони (менингеални ноцицептори), които изпращат ноцицептивни сигнали от менингите към спиналното тригеминално ядро (STN) и централни тригеминоваскуларни неврони в STN, които получават ноцицептивни и неноцицептивни сигнали от менингите, както и от други краниални и перикраниални тъкани (5). Те на свой ред изпращат сигналите към сетивните ядра на thalamus и към тригеминоваскуларните неврони в задното и вентрално постеромедиални таламични ядра, които препредават сетивната информация към множество корови области (5, 26). Всеки от тези компоненти се състои от субпопулации от неврони с различни физиологични характеристики. Периферният компонент се състои от миелинизирани Аδ и немиелинизирани С влакна, които се различават по своите физиологични свойства. Централният компонент на STN се състои от високо

прагови (НТ) и неврони с широк динамичен обхват (WDR). Двата класа ноцицептивни неврони имат различна роля в болковата перцепция (26).

Инжектирането на onabotulinumtoxinA потиска отговорите от немиелинизирани С влакна и активирането на WDR тригеминоваскуларните неврони, но не потиска активацията на миелинизирани Аδ влакна (25, 34). Обратно, прилагането на моноклоналното анти-CGRP антитяло fremanezumab, както и на atogepant, потиска активацията на Аδ, но не и на С влакната, както и отговорите на НТ, но не на WDR тригеминоваскуларни неврони в STN (26). Прилагането на комбинирано лечение води до блокада на Аδ и С влакната в менингеалните рецептори (26). Потиска менингеалните С влакна и предотвратява активирането на CGRP рецепторите върху Аδ менингеалните рецептори. Тези данни показват, че комбинираното профилактично лечение предотвратява активирането и сензитизирането на всички ноцицептивни тригеминоваскуларни неврони (НТ и WDR) в STN и може да бъде по-ефективно от монотерапията (26).

В заключение, гепантите са нов клас медикаменти, които са обещаващи както за лечение на мигренен пристъп, така и за профилактика на мигрената.

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

Address for correspondence:

Acad. I. Milanov

University Neurological and Psychiatric Hospital

„St. Naum“

1, Louben Roussev str.

Sofia 1113, Bulgaria

e-mail: milanovivan@yahoo.com

ЛИТЕРАТУРА

1. Ailani, J., Burch, R.C., Robbins, M.S., Board of Directors of the American Headache S. The American Headache Society Consensus Statement: update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*, 2021, 61, 7, 1021-1039.
2. Ailani, J., Lipton, R.B., Goadsby, P.J., Guo, H., Miceli, R., Severt, L., Finnegan, M., Trugman, J.M., for the ADVANCE Study Group. Atogepant for the preventive treatment of migraine. *N. Engl. J. Med.*, 2021, 385, 695-706.
3. American Headache Society. The American headache society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*, 2019, 59, 1, 1-18.
4. Ankrom, W., Xu, J., Vallee, M.H., Dockendorf, M.F., Armas, D., Boinpally, R., Min, K.C. Atogepant has no clinically relevant effects on the pharmacokinetics of an ethinyl estradiol/levonorgestrel oral contraceptive in healthy female participants. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 2020, 60, 9, 1157-1165.
5. Ashina, M., Hansen, J.M., Do, T.P., Melo-Carrillo, A., Burstein, R., Moskowitz, M.A. Migraine and the trigeminovascular system – 40 years and counting. *Lancet Neurol.*, 2019, 18, 795-804.
6. Boinpally, R., Jakate, A., Butler, M., Borbridge, L., Periclou, A. Single-dose pharmacokinetics and safety of atogepant in adults with hepatic impairment: results from an open-label, phase 1 trial. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, 2021, 10, 7, 726-733.
7. Cohen, F., Yuan, H. Role of atogepant in the treatment of episodic migraines: clinical perspectives and considerations. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2022, 18, 447-456.
8. Croop, R., Goadsby, P.J., Stock, D.A., Conway, C.M., Forshaw, M., Stock, E.G., Coric, V., Lipton, R.B. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2019, 394 (10200), 737-745.
9. Croop, R., Lipton, R.B., Kudrow, D., Stock, D.A., Kamen, L., Conway, C.M., Stock, E.G., Coric, V., Goadsby, P.J. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a Phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2021, 397 (10268), 51-60.
10. Deen, M., Correnti, E., Kamm, K., Kelderman, T., Papetti, L., Rubio-Beltrán, E., Vigneri, S., Edvinsson, L., Van Den Brink, A.M., European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). Blocking CGRP in migraine patients – a review of pros and cons. *J. Headache Pain*, 2017, 18, 1, 96.
11. Dodick, D.W. CGRP ligand and receptor monoclonal antibodies for migraine prevention: evidence review and clinical implications. *Cephalalgia*, 2019, 39, 445-458.
12. Dodick, D.W., Lipton, R.B., Ailani, J., Lu, K., Finnegan, M., Trugman, J., Szegedi, A. Ubrogepant for the treatment of migraine. *N. Engl. J. Med.*, 2019, 381, 2230-2241.
13. Dodick, D.W., Lipton, R.B., Ailani, J., Singh, R.B.H., Shewale, A.R., Zhao, S., Trugman, J.M., Yu, S.Y., Viswanathan, H.N. Ubrogepant, an acute treatment for migraine, improved patient-reported functional disability and satisfaction in 2 single-attack phase 3 randomized trials, ACHIEVE I and II. *Headache*, 2020, 60, 4, 686-700.
14. Edvinsson, L., Haanes, K.A., Warfvinge, K., Krause, D.N. CGRP as the target of new migraine therapies – successful translation from bench to clinic. *Nat. Rev. Neurol.*, 2018, 14, 6, 338-350.
15. Goadsby, P.J., Dodick, D.W., Ailani, J., Trugman, J.M., Finnegan, M., Lu, K., Szegedi, A. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered atogepant for the prevention of episodic migraine in adults: a double-blind, randomised phase 2b/3 trial. *Lancet Neurol.*, 2020, 19, 727-737.
16. 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.
17. Holland, P.R., Goadsby, P.J. Targeted CGRP small molecule antagonists for acute migraine therapy. *Neurotherapeutics*, 2018, 15, 2, 304-312.
18. Hutchinson, S., Dodick, D.W., Treppendahl, C., Bennett, N.L., Yu, S.Y., Guo, H., Trugman, J.M. Ubrogepant for the acute treatment of migraine: pooled efficacy, safety, and tolerability from the ACHIEVE I and ACHIEVE II Phase 3 randomized trials. *Neurol. Ther.*, 2021, 1, 235-249.
19. Iyengar, S., Ossipov, M.H., Johnson, K.W. The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. *Pain*, 2017, 158, 4, 543-559.
20. 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.
21. Kuca, B., Silberstein, S.D., Wietecha, L., Berg, P.H., Dozier, G., Lipton, R.B., and on behalf of the COL MIG-301 Study Group. Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine. *Neurology*, 2018, 91, 24, e2222-e2232.
22. Lipton, R.B., Croop, R., Stock, E.G., Stock, D.A., Morris, B.A., Frost, M., Dubowchik, G.M., Conway, C.M., Coric, V., Goadsby, P.J. Rimegepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine. *N. Engl. J. Med.*, 2019, 381, 2, 142-149.
23. Lipton, R.B., Dodick, D.W., Ailani, J., Lu, K., Finnegan, M., Szegedi, A., Trugman, J.M. Effect of ubrogepant versus placebo on pain and the most bothersome associated symptom in the acute treatment of migraine: the ACHIEVE II randomized clinical trial. *JAMA*, 2019, 322, 1887-1898.
24. Lipton, R.B., Pozo-Rosich, P., Blumenfeld, A.M., Dodick, D.W., McAllister, P., Li, Y., Lu, K., Dabruzzo, B., Miceli, R., Severt, L., Finnegan, M., Trugman, J.M. Rates of response to atogepant for

- migraine prophylaxis among adults. A secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Network Open*, 2022, 5, 6, e2215499.
25. Melo-Carrillo, A., Strassman, A.M., Schain, A.J., Nosedá, R., Ashina, S., Adams, A., Brin, M.F., Burstein, R. Exploring the effects of extracranial injections of botulinum toxin type A on prolonged intracranial meningeal nociceptors responses to cortical spreading depression in female rats. *Cephalalgia*, 2019, 39, 1358-1365.
 26. Melo-Carrillo, A., Strassman, A.M., Schain, A.J., Adams, A.M., Brin, M.F., Burstein, R. Combined onabotulinumtoxinA/atogepant treatment blocks activation/sensitization of high-threshold and wide-dynamic range neurons. *Cephalalgia*, 2021, 41, 1, 17-32.
 27. Navratilova, E., Behraves, S., Oyarzo, J., Dodick, D.W., Banerjee, P., Porreca, F. Ubrogapant does not induce latent sensitization in a preclinical model of medication overuse headache. *Cephalalgia*, 2020, 40, 9, 892-902.
 28. Russo, A., Coppola, G., Pierelli, F., Parisi, V., Silvestro, M., Tesitore, A., Tedeschi, G. Pain Perception and Migraine. *Front. Neurol.*, 2018, 2, 9, 576.
 29. 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. *J. Headache Pain*, 2019, 20, 1, 6.
 30. Saengjaroenham, C., Strother, L.C., Dripps, I., Jabir, M.R.S., Pradhan, A., Goadsby, P.J., Holland, P.R. Differential medication overuse risk of novel anti-migraine therapeutics. *Brain*, 2020, 143, 9, 2681-2688.
 31. Singh, A., Balasundaram, M.K. Atogepant for migraine prevention: A systematic review of efficacy and safety. *Clinical Drug Investigation*, 2022, 42, 301-308.
 32. Villar-Martínez, M.D., Puledra, F., Goadsby, P.J. Recent Advances in the Management of Cluster Headache. *Curr. Treat. Options Neurol.*, 2020, 22, 12, 46.
 33. Wattiez, A.S., Sowers, L.P., Russo, A.F. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): role in migraine pathophysiology and therapeutic targeting. *Expert Opin. Ther. Targets*, 2020, 24, 2, 91-100.
 34. Zhang, X., Strassman, A.M., Novack, V., Brin, M.F., Burstein, R. Extracranial injections of botulinum neurotoxin type A inhibit intracranial meningeal nociceptors' responses to stimulation of TRPV1 and TRPA1 channels: Are we getting closer to solving this puzzle? *Cephalalgia*, 2016, 36, 875-886.
 35. 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.

ЕФЕКТ И ПОНОСИМОСТ НА TIYOZID (THIOLCHICOSIDE) ПРИ ОСТРА БОЛКА В ГЪРБА И КРЪСТА

РЕЗЮМЕ

ЕФЕКТ И ПОНОСИМОСТ НА TIYOZID (THIOLCHICOSIDE) ПРИ ОСТРА БОЛКА В ГЪРБА И КРЪСТА

Д. Богданова*, В. Тодоров*, А. Атанасов,
Т. Евденева, К. Пекова, Н. Калайджиев,
Д. Гаджалова, М. Иванова

МБАЛНП „Св. Наум“
*МУ – София

Въведение: Болката в кръста е един от най-честите поводи за посещение при невролог и водеща причина за нарушена дневна активност в млада възраст. При част от пациентите, особено при наличие и на радикулопатия, въпреки разнообразието от медикаменти, повлияването на болката е недостатъчно. Необходимо е търсене на допълнителни възможности за лечение.

Цел: Целта на настоящото клинично наблюдение е да се оцени ефект и поносимост на Tiyozid таблетки и ампули при остра болка в гърба и кръста.

Контингент и методи: Изследвани са две групи пациенти – на лечение с thiolchicoside ампули, на лечение с thiolchicoside таблетки и контролна група на лечение с НСПВС – flurbiprofen.

Резултати: Установи се съизмерим аналгетичен ефект в групите, лекувани с flurbiprofen, thiolchicoside таблетки и thiolchicoside ампули. Изборът на медикамент би следвало да се определя от конкретния профил на пациента.

В заключение, thiolchicoside е ефективен, с много добра поносимост и липса на значими странични ефекти при пациенти с остра болка в кръста. Може да бъде препоръчан като алтернатива на НСПВС, особено при липса на ефект или при наличие на противопоказания за прилагане на други медикаменти. Thiolchicoside може да се прилага като таблетки или като инжекции за мускулно при-

ABSTRACT

EFFICACY AND SAFETY OF TIYOZID (THIOLCHICOSIDE) IN PATIENTS WITH ACUTE LOW BACK PAIN

D. Bogdanova*, V. Todorov*, A. Atanasov,
T. Evdenova, K. Pekova, N. Kalaidzhiev,
D. Gadzhalova, M. Ivanova

MHATNP „St. Naum“,
*Medical University – Sofia

Introduction: Low back pain back is one of the most frequent and disabling conditions to visit a neurologist and is the leading cause of impaired daily activity at young people. However, in some patients, we need additional options to manage the acute pain. Additional treatment options should be sought.

Aim: To evaluate the effect and tolerability of thiolchicoside (Tiyozid) tablets and I.m. ampoules in acute low back pain.

Patients and methods: Three groups of patients were studied – on treatment with thiolchicoside ampoules, on treatment with thiolchicoside tablets and a control group on treatment with NSAID – flurbiprofen.

Results: A comparable analgesic effect was found in all the groups - with flurbiprofen, thiolchicoside tablets and thiolchicoside ampoules. The choice of a given medication should be determined by the patient's specific profile.

In conclusion, thiolchicoside is effective, with very good tolerability and no significant side effects in patients with acute low back pain. It can be recommended as a good alternative to NSAIDs, especially in the absence of effect or in the presence of contraindications to the use of other medications. Thiolchicoside could be administered as tablets or as intramuscular injections, both as monotherapy or in combination with corticosteroids or NSAIDs.

Key words: low back pain, thiolchicoside, treatment

ложение, както като монотерапия, така и в комбинация с кортикостероиди или с НСПВС.

Ключови думи: болка в кръста, лечение, тиоколхикозид

ВЪВЕДЕНИЕ:

Болката в гърба и кръста е един от най-честите поводи за посещение при невролог и водеща причина за нарушена дневна активност в млада възраст (1, 2, 3). В много от случаите етиологията остава неизвестна (1, 3). Приблизително 75-85% от хората изпитват болки в гърба през живота си. Тя бива остра – с продължителност до 4-6 седмици, или хронична, когато продължава повече от 12 седмици (3). От гледна точка на нервната система, болката се класифицира като ноцицептивна, която възниква от увреждане на не-нервна тъкан, дължи се на активиране на ноцицепторите и е свързана с нормално функционираща соматосензорна нервна система, и като невропатна болка – когато соматосензорната нервна система има абнормна функция (2, 3, 8).

Съгласно Националния консенсус за лечение на неврологично обусловени болки, при ноцицептивна болка, както е обикновено при острата болка, първи медикаменти на избор са нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС)(2). При някои пациенти, в частност при прием на антикоагуланти, опасност от гастроинтестинални усложнения, прием на антидепресанти и други, както и при липса на достатъчен ефект от лечението с НСПВС, остава незадоволена нуждата от аналгетично лечение. При ноцицептивна болка предизвикана или придружена от мускулен спазъм, националният консенсус препоръчва и лечението с миорелаксанти (2). Използват се централно действащи миорелаксанти, които нямат директно въздействие върху мускула, невромускулния синапс или двигателните нерви.

Thiocolchicoside е естествен гликозид, полусинтетично производно на колхицин, и е централно действащ миорелаксант, с афинитет към инхибиторните

рецептори на глицин и гама-аминомаслената киселина (GABA)-А (4-7). Използва се в клиничната неврологична практика повече от 35 години като мускулен релаксант, както и като противовъзпалително и аналгетично лекарство (9). Данни от няколко многоцентрови, рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани изпитвания, показват ефект от лечение с тиоколхикозид при пациенти с остра болка в гърба или кръста (10, 16, 17).

Целта на настоящото клинично наблюдение е да се оцени ефект и поносимост на монотерапия с *thiocolchicoside* (Tiyozid таблетки и ампули), при пациенти с остра болка в кръста.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ:

Клиничното наблюдение е извършено в Клиника по невродегенеративни и периферно-нервни заболявания на МБАЛНП „Св. Наум“. Започване на лечението февруари 2022 – май 2022. Включва следните групи пациенти с остра болка в кръста: група на монотерапия с *thiocolchicoside* (използван препарат *Tiyozid*) таблетки 4 mg, в доза до 2 x 8 mg, в продължение на 7 дни (n = 20); група на монотерапия с *thiocolchicoside* ампули 4 mg, в доза 2 x 1 amp. i.m. в продължение на 5 дни (n = 20); една контролна група на монотерапия с *flurbiprofen* (използван препарат *Muprofen*) таблетки 100mg, в доза 2 x 100 mg, в продължение на 5 дни (n = 25) (за контролната група с използвали сме данните от предишна наша публикация, 1).

В групата пациенти на лечение на монотерапия с *Tiyozid* ампули са включени общо 20 пациенти, на средна възраст $62 \pm 7,7$ години, от които 9 жени и 11 мъже. Средната давност на болката е 20 дни (7-60 дни). Проведено е лечение с *Tiyozid* (*thiocolchicoside*)

ампули 4 мг в доза 2 x 1 амп., приложени интрамускулно. Продължителността на лечението е 5 дни. Пациентите са оценявани на ден 1 (V1) и ден 5 (V2).

В групата пациенти на монотерапия с *Tiyozyd* таблетки са включени 20 пациенти, на средна възраст $48,2 \pm 16,6$ години, 10 жени и 10 мъже. Проведено е лечение с таблетки до 2 x 8 mg в продължение на 7 дни – по схема 2 дни 2 x 1 таблетка от 4 mg, 5 дни 2 x 2 таблетки. Пациентите са оценявани на ден 1 (V1) и ден 7 (V2).

В двете групи на thiocolchicoside, таблетки или ампули, са включени пациенти, които са лекувани преди това с НСПВС без достатъчен ефект, или пациенти с поне едно от следните придружаващи заболявания: стомашна/дуоденална язва, гастрит, езофагит, ХБ 2-3 ст., т.е. пациенти с относителни противопоказания за лечение с НСПВС.

В групата пациенти на монотерапия с *flurbiprofen*, са включени 32 пациенти, на средна възраст $42,2 \pm 19,7$ години (22,5 – 61,9), 20 жени и 12 мъже, като сме използвали данни от проведено от нас предишно проучване (1). Всеки от тях е приемал лечението в продължение на 5 дни, всеки е приемал *flurbiprofen* (*Myprofen*) таблетки от 100 mg, в доза два пъти дневно по една таблетка, заедно с една таб-

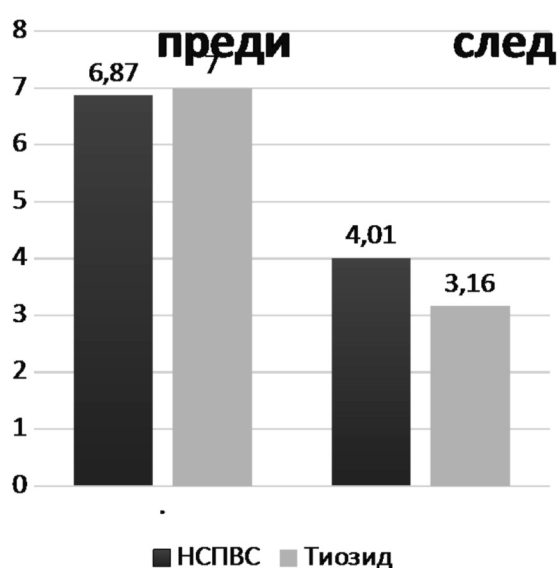
летка дневно *pantoprazole* (препарат *Pulcet*) 20 mg. Пациентите в тази група са оценявани на ден 1 (V1) и ден 5 (V2)(1).

Използвани са следните скали:

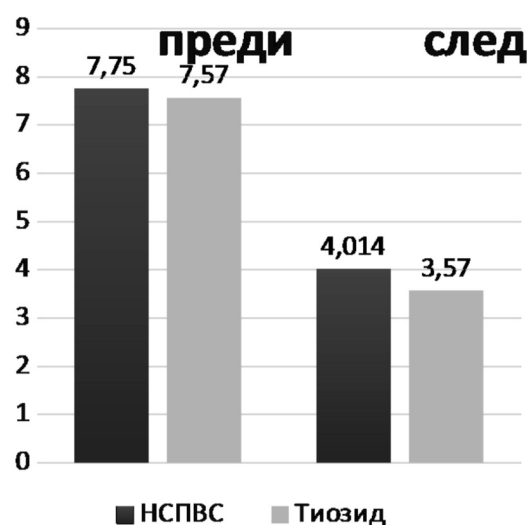
Спонтанната болка и болката при движения са оценявани по цифрова Visual Analogous Scale. Приложена е психометрична пет-степенна скала (отлична, добра, задоволителна, незадоволителна и лоша) за оценка на ефект и поносимост – направена е самооценка от болния и оценка от лекаря.

РЕЗУЛТАТИ:

В групата на пациентите, лекувани с *flurbiprofen*, са изключени общо 7 пациенти – 5 поради не повлияване на болката и нужда от допълнително лечение с кортикостероиди и *pregabalin*, както и двама поради гастроинтестинални странични ефекти – болка в епигаструима. При всички пациенти, завършили проучването (N=25), беше отчетена редукция на спонтанната болка в кръста при покой и движение (фигура 1, 1). Повечето от пациентите съобщиха за повече от 50% намаление на болката (1). Увеличава се разстоянието пръсти – под след лечението, т.е. повлиява се ограничената подвижност в кръста поради болка (1).



А.



Б.

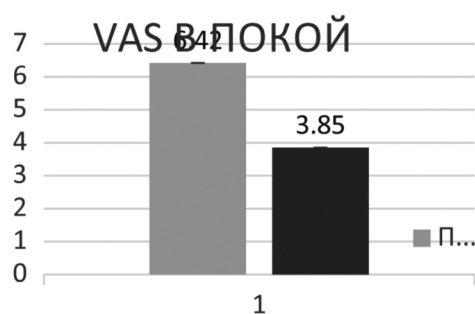
Фигура 1. Интензитет на болката по VAS преди и след лечение, при пациенти с остра болка в кръста, при лечение с НСПВС и с thiocolchicoside таблетки. А. В покой Б. При движение.

В групата с монотерапия thiocolchicoside таблетки 5 пациенти бяха изключени от проучването, поради необходимост от допълнително лечение или неповлияване на болката. При други 5 пациенти се наложи намаление на дозата, поради странични ефекти – диария, болки в корема, сънливост, отоци по лицето. След редукция на дозата, нежеланите странични ефекти отзвучаха, при запазване на аналгетичната активност. При всички пациенти, завършили проучването с thiocolchicoside таблетки (N=15), се установи редукция на спонтанната болка при покой и при движение. Повечето пациенти съобщиха за повече от 50% редукция на интензитета на бол-

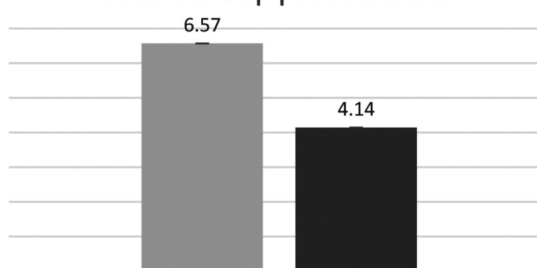
ката (фигура 1).

В групата на лечение с монотерапия с thiocolchicoside ампули (N=20), при 5 от пациентите се наложи допълнително лечение с НСПВС или с кортикостероиди (dexamethasone 4-8 mg дневно или flurbiprofen 2 x 100 mg). При всички пациенти, завършили проучването с монотерапия (N=15), беше отчетена редукция на спонтанната болка в кръста при покой и движение (Фигура 2). Почти половината от пациентите (6 болни или 40%) съобщиха за повече от 50% намаление на болката на последната визита, на ден 5 (Фигура 2). При нито един от тези пациенти не бяха отчетени странични ефекти.

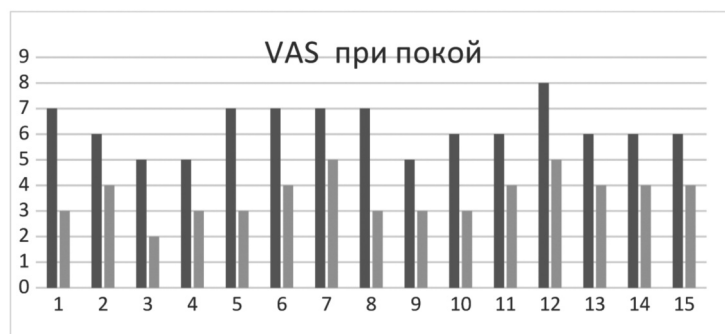
А.



VAS при движение



Б.

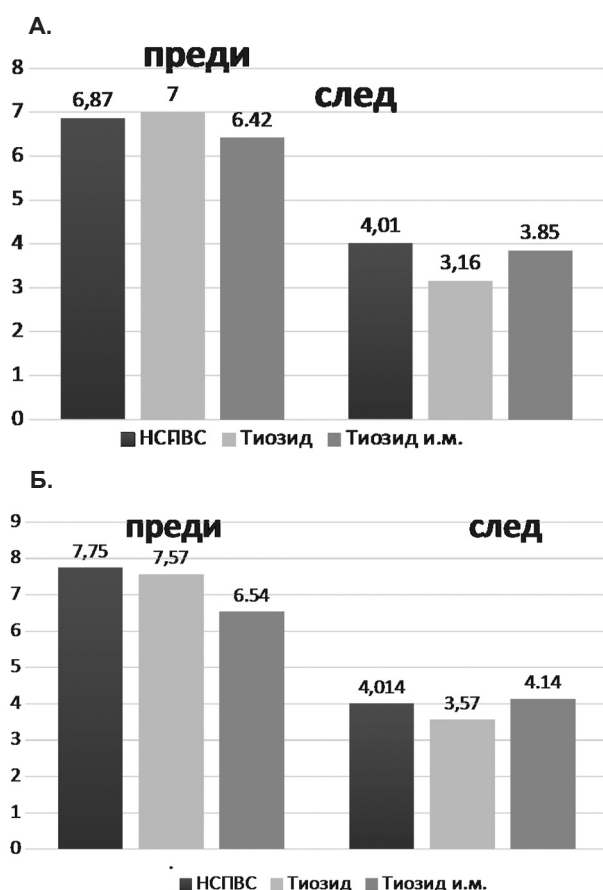


В.



Фигура 2. Интензитет на болката по VAS преди и след лечение с монотерапия с thiocolchicoside ампули при остра болка в гърба и кръста. А - общо за групата, Б- индивидуално за всеки пациент при покой, В - индивидуално за всеки пациент при движение.

Сравнителен анализ за аналгетичния ефект между групите. Установи се съизмерим аналгетичен ефект в групите, лекувани с flurbiprofen, thiocolchicoside таблетки и thiocolchicoside ампули (Фигура 3). Изборът на даден медикамент би следвало да се определя от конкретния профил на пациента – наличие на мускулен спазъм, придружаващи заболя-



Фигура 3. Сравнение между групите - интензитет на болката: А. в покой, Б. при движение

вания, придружаваща терапия, риск от странични ефекти и т.н.

Психометричните скали за ефект и поносимост бяха приложени след края на лечението, общо за двете групи на монотерапия с thiocolchicoside, таблетки или ампули. Отчетоха се добър ефект и добра поносимост - и при двете групи пациенти бяха дадени оценки „отлична“ или „добра“ (таблицы 1 и таблица 2) – както за ефект, така и за поносимост.

ОБСЪЖДАНЕ:

Данни от клинични изпитвания показват, че thiocolchicoside е ефикасно и безопасно лечение за пациенти с остра болка в кръста, придружена от мускулен спазъм (15, 16, 17). Според някои автори, thiocolchicoside е по-подходящ от tizanidine при болки в кръста и мускулен спазъм (11). Предимство е, че за разлика от tizanidine, thiocolchicoside няма изразен седативен ефект (11). Медикаментът взаимодейства с рецепторите на гама-аминомаслената киселина (ГАМК), инхибира свързването както на ГАМК, така и на strychnine към клетъчните мембрани на коровите неврони и на невроните в гръбначния мозък (5-7), като това обяснява миорелаксиращия ефект. Възможен механизъм, чрез който тиоколкикозид може да упражнява своя противовъзпалителен ефект, е чрез модулиране на NF-κB пътя, който обикновено участва във възпалението, както и при туморогенезата (14).

Таблица 1. Психометрична скала за оценка на ефект от лечението, общо за двете групи на thiocolchicoside – таблетки или ампули.

	отлична	добра	задоволителна	незадоволителна	лоша
Самооценка	8	22	-	-	-
Оценка от лекаря	20	10	-	-	-

Таблица 2. Психометрична скала за оценка на поносимост при лечението, общо за двете групи на thiocolchicoside – таблетки или ампули.

	отлична	добра	задоволителна	незадоволителна	лоша
Самооценка	16	14	-	-	-
Оценка от лекаря	15	15	-	-	-

В клиничната практика, лечение с 4 mg thiocolchicoside, прилаган два пъти дневно, интрамускулно и в продължение на 5 дни, осигурява ефикасно и безопасно лечение на пациенти с остра болка в кръста, придружен от мускулен спазъм (17). Общата оценка на пациентите е била много добра и добра, медикаментът се понася добре, няма съществени странични ефекти и намалява нуждата от допълнително лечение с НСПВС (17). В няколко проучвания на фиксирани комбинации – diclofenac/thiocolchicoside (16), aceclofenac/thiocolchicoside (12), както и aceclofenac/paracetamol/thiocolchicoside (13), е постигнато значимо намаление на болката и подобрение на двигателната активност (12, 13, 16). Комбинацията nimesulide/thiocolchicoside има по-висока аналгетична ефикасност и по-добри резултати при trismus след дентални операции, в сравнение с монотерапия с nimesulide (10).

При нашите пациенти с остра болка в кръста, при която по клинична преценка преобладава ноцицептивната болка, thiocolchicoside намалява ефективно болката и има добра поносимост, както като монотерапия, така и в комбинация с НСПВС. При таблетната форма, прилагането на високата доза (2 x 8 mg) може да доведе до странични ефекти, основно до диария. Опитът показва, че при намаляване на дозата до 2 x 4 mg, страничните ефекти изчезват, при запазване на достатъчен аналгетичен ефект. При прилагането на ампулната форма за мускулно приложение, не бяха отчетени странични нежелани ефекти, най-вероятно поради по-ниската препоръчителна доза – 2 x 4 mg.

В заключение, проведеното от нас клинично наблюдение при остра болка в гърба и кръста показва, че thiocolchicoside е ефективен, с много добра поносимост и липса на значими странични ефекти. Може да бъде препоръчан като алтернатива на НСПВС, особено при липса на ефект или при наличие на противопоказания за прилагане на други медикаменти. Thiocolchicoside може да се прилага като таблетки или като инжекции за мускулно приложение,

както като монотерапия, така и в комбинация с кортикостероиди или с НСПВС.

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. Богданова, Д., Илиева, П., Тодоров, В., Миланов, И. Клинично проучване на ефект и поносимост с комбинация flurbiprofen и pregabalin при пациенти с болки в шията/кръста. *Cephalgia*, 2020, 22, 1, 23-29.
2. Миланов, И. Национален консенсус за диагностика и лечение на неврологично обусловените болки. *Cephalgia*, 2015, 17, suppl. 1.
3. Миланов, И. Болки в гърба В: Болка, второ преработено издание, Стено, Варна, 2020, 88-90.
4. Balduini, W., Cimino, M., Depoortere, H., Cattabeni, F. Characterization of [3H]thiocolchicoside binding sites in rat spinal cord and cerebral cortex. *Eur J Pharmacol.* 1999, 376, 149-157.
5. Balduini, W., De Angelis, V., Mazzoni, E., Depoortere, H., Cattabeni, F., Cimino, M. Autoradiographic localization of [3H]thiocolchicoside binding sites in the rat brain and spinal cord. *Neuropharmacology*, 2001, 40, 1044-1049.
6. Biziere, K., Huguet, F., Narcisse, G., Breteau, M. Affinity of thiocolchicoside and thiocolchicoside analogues for the postsynaptic GABA receptor site. *Eur J Pharmacol.*, 1981, 75, 167-168.
7. Cimino, M., Marini, P., Cattabeni, F. Interaction of thiocolchicoside with [3H]strychnine binding sites in rat spinal cord and brainstem. *Eur J Pharmacol.* 1996, 318, 201-204.
8. International Association for the Study of Pain (IASP) taxonomy- <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>
9. Janbroers, J.M. Review of the toxicology, pharmacodynamics and pharmacokinetics of thiocolchicoside, a GABA-agonist muscle relaxant with anti-inflammatory and analgesic actions. *Acta Therapeutica*, 1987, 13, 221-235.
10. Kasapoglu, M.B., Cebi, A.T. Randomized split-mouth study for evaluating the efficacy of nimesulide and nimesulide + Thiocolchicoside combination following impacted mandibular third molar surgery. *Niger J Clin Pract.*, 2022, 25(5), 641-646.

11. Ketenci, A., Ozcan, E., Karamursel, S. Assessment of efficacy and psychomotor performances of thiocolchicoside and tizanidine in patients with acute low back pain. *Int J Clin Pract.*, 2005, 59, 764-770.
12. Kumar, S., Rani, S., Siwach, R., Verma, P. To compare the efficacy and safety of fixed dose combination of thiocolchicoside and aceclofenac versus chlorzoxazone, aceclofenac and paracetamol in patients with acute lower backache associated with muscle spasm. *Int J Appl Basic Med Res*, 2014, 4, 101-105.
13. Lahoti, G. To evaluate efficacy and safety of fixed dose combination of aceclofenac + paracetamol + thiocolchicoside (acenac-MR) in the treatment of acute low back pain. *J Indian Med Assoc.*, 2012, 110(1), 56-58.
14. Reuter, S., Prasad, S., Phromnoi, K., Ravindran, J., Sung, B., Yadav, V.R., Kannappan, R., Chaturvedi, M.M., Aggarwal, B.B. Thiocolchicoside exhibits anticancer effects through downregulation of NF- κ B pathway and its regulated gene products linked to inflammation and cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2010, 3(11), 1462-1472.
15. Soonawalla, D.F., Joshi, N. Efficacy of thiocolchicoside in Indian patients suffering from low back pain associated with muscle spasm. *J Indian Med Assoc.*, 2008, 106, 331-335.
16. Sproviero, E., Albamonte, E., Costantino, C., Giossi, A., Mancuso, M., Rigamonti, A., Tornari, P., Caggiano, G. Efficacy and safety of a fixed combination of intramuscular diclofenac 75 mg + thiocolchicoside 4 mg in the treatment of acute low back pain: a phase III, randomized, double blind, controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med.*, 2018, 54(5), 654-662.
17. Tüzün, F., Unalan, H., Oner, N., Özgüzel, H., Kirazlı, Y., Içağasıoğlu, A., Kuran, B., Tüzün, S., Başar, G. Multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of thiocolchicoside in acute low back pain. *Joint Bone Spine*, 2003, 70(5), 356-361.

СЛУЧАЙ НА ЛЕБЕРОВА ОПТИЧНА АТРОФИЯ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ

РЕЗЮМЕ

СЛУЧАЙ НА ЛЕБЕРОВА ОПТИЧНА АТРОФИЯ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ

М. Колева^{1,2}, Ф. Мехмедова³, С. Черникова²,
К. Каменарова⁴, В. Божинова¹

¹ Клиника по нервни болести за деца,
УМБАЛНП „Св. Наум“ София

² Медицински Университет – София

³ СОБАЛ „Д-р Тасков“ – Търговище

⁴ Център по молекулна медицина

Херeditарната оптична невропатия на Лебер (Leber's hereditary optic neuropathy, LHON) е рядка, митохондриална невродегенеративна болест, засягаща зрителния нерв, с честота около 1:45 000 в европейската популация. В около 90% заболяването се причинява от три най-чести точкови мутации в митохондриалната ДНК – (m.11778G.A/MTND4, m.3460G.A/MT-ND1, m.14484T.C/MT-ND6). Характеризира с безболезнена загуба на централното зрение – последователно или едновременно в двете очи, с различна бързина на прогресия на клиничната картина. Описвани са случаи на изява от 2 до 80-годишна възраст, като пикът на засягане е през втора и трета декада от живота, с преобладаващо засягане на мъжкия пол (80-90%). По данни от няколко провеждани метаанализи честотата на Леберовата атрофия в детска възраст е около 15-20%.

Ключови думи: Леберова оптична невропатия, заболяване с начало в детска възраст; митохондриално унаследяване

ВЪВЕДЕНИЕ:

Наследствената оптична невропатия на Лебер (LHON) е оптична невропатия с митохондриално или

ABSTRACT

A CASE OF LEBER OPTIC ATROPHY IN CHILDHOOD

M. Koleva^{1,2}, F. Mehmedova³, S. Cherninkova²,
K. Kamenarova⁴, V. Bojinova¹

¹ Clinic of child neurology, UMHATNP „St. Naum“
Sofia

² Medical university – Sofia

³ SOBAL „D-r Taskov“ – Targovishte

⁴ Molecular Medicine Center – Sofia

Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) is a rare, mitochondrial neurodegenerative disease affecting the optic nerve with an incidence of about 1:45,000 in the European population. In about 90%, the disease is caused by three most common point mutations in mitochondrial DNA – (m.11778G.A/MTND4, m.3460G.A/MT-ND1, m.14484T.C/MT-ND6). It is characterized by a painless loss of central vision – sequentially or simultaneously in both eyes, with different speed of progression of the clinical picture. Cases of onset have been described from 2 to 80 years of age, with the peak of involvement occurring in the second and third decade of life, with a predominant male gender involvement (80-90%). According to data from several conducted meta-analyses, the frequency of Leber's atrophy in childhood is about 15-20%.

Key words: Leber hereditary optic neuropathy, childhood-onset disease, mitochondrial inheritance

т.нар. майчино унаследяване (13). LHON е първото заболяване, свързано с точкови мутации на митохондриална ДНК (mtDNA) и следователно се наслед-

ява по майчина линия. Докато бащата и майката допринасят за ядрената част на зиготата, яйцеклетката на майката е на практика единственият доставчик на цитоплазменото съдържание на зиготата, което съдържа няколкостотин интрацитоплазматични митохондрии. „Майчино унаследяване“ се отнася до предаването на митохондриалния геном от майка на всички нейни деца, без бащин принос на мтДНК. При LHON митохондриалните мутации засягат комплексни I субединични гени в дихателната верига, което води до селективна дегенерация на ганглийни клетки на ретината и оптична атрофия в рамките на една година от началото на заболяването. С изключение на редки случаи на *de novo* мутация в мтDNA, мутацията ще присъства във всички членове на семейството по майчина линия, въпреки че много от тях никога няма да извият симптоми на заболяването. Следователно, наличието на мтDNA мутация е необходимо, но не винаги достатъчно за фенотипна експресия. Основен фактор е количеството на мутантната мтDNA в оптичните нерви или т.нар. хетероплазмия (15).

Други генетични фактори могат да повлияят на фенотипната експресия на LHON като ядрени гени, които регулират експресията на митохондриални гени.

Трите най-често срещани мутации, представляващи 80 до 95% от случаите на LHON, са m.11778G>A (p.R340H, митохондриално кодирана NADH дехидрогеназа 4, ND4), m. 3460G>A (p.A52T, митохондриално кодирана NADH дехидрогеназа 1, ND1) и m.14484T>C (p.M64V, митохондриално кодирана NADH дехидрогеназа 6, ND6). Всички те са свързани с функционирането на митохондриална дихателна верига (7). Поради преобладаването на мъжката загуба на зрение при LHON, се предполага наличието на X-свързан ген за чувствителност към загуба на зрение. Скорешни проучвания идентифицираха високорисков хаплотип при Xp21, свързан с 35-кратно увеличение на загубата на зрение сред пациенти с мутации 11778 и 14484.

Клинично, симптоматичната фаза на LHON често се характеризира с остра или подостра двустранна безболезнена централна зрителна загуба, свързана с дискова хиперемия и телангиектатични съдове в перипапиларната област (17, 21). LHON се класифицира като остра двустранна, остра едностранна, бавно прогресираща и субклинична според характеристиките на заболяването. Наследствената оптична невропатия на Leber (LHON) е най-честата митохондриална болест с разпространение, вариращо от 1 на 27 000 в Североизточна Англия до 1 на 45 000 в мета-анализ на доклади в европейското население. Има силно преобладаване сред мъжете (80% до 90%), а обичайната възраст на начало е второ-трето десетилетие.

Въпреки че началото на заболяването може да настъпи от първото до осмото десетилетие от живота, пиковата възраст на поява на загуба на зрение сред носителите на LHON е между 15 и 30 години (15). Болестта с начало в детска възраст е относително рядка и по-малко от 10% от пациентите са били на 12 години или по-млади по време на диагностицирането (3, 15). Данните за педиатричната популация пациенти са ограничени, като показват както типично за заболяването протичане, така и някои различия, с нетипични модели на загуба на зрение (3, 11).

Има специфични фундоскопски аномалии, които могат да се видят при пациенти с LHON, особено по време на острата фаза, когато се проявяват със загуба на зрение. Те включват хиперемия на главата на зрителния нерв, разширяване и извиване на съдовете на главата на зрителния нерв, кръвоизливи в ретината и диска, оток на макулата, ексудати, набраздяване на ретината и затъмняване на ръбовете на диска в някои случаи.

Триада от признаци, патогномонична за LHON, е циркумпапиларна телангиектатична микроангиопатия, оток на слоя на нервните влакна около диска (псевдоедем) и липса на „изтичане“ от диска или папиларната област при флуоресцеинова ангиография

(разграничаване на LHON от наистина едематозни дискове).

ЛЕБЕРОВА ОПТИЧНА АТРОФИЯ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ

Въпреки това, заболяването с начало в детска възраст е важна подгрупа пациенти и фенотипът изглежда различен от класическия LHON с начало в зряла възраст с атипични модели на загуба на зрение. Децата с LHON често се описват като страдащи от по-лека форма на заболяването, отколкото при възрастни. Подкласификацията на начина на възникване и прогресиране на загубата на зрение при тези пациенти обикновено се класифицира като остра, ако зрителната острота се е влошила бързо, достигайки най-ниската си стойност в рамките на 6 месеца от началото на заболяването; бавно прогресиращо, ако зрителното влошаване е настъпило за период над 6 месеца; и скрит или субклиничен, ако пациентът е бил клинично асимптоматичен по време на диагностицирането на оптична атрофия или субнормално зрение и не е имало промяна в зрителната острота по време на последващи проследявания (3, 11, 15). В литературата са публикувани малко на брой проучвания или метаанализи (3, 9, 11) за протичане и еволюция на заболяването при деца, както и възможностите за прилагане на Идебенон от 4 годишна възраст (9).

Cunha и съавт. Представят 3 интересни случая, 2 от които с атипично протичане, а третия – на дете от женски пол:

Първи случай: Пациент на 8-годишна възраст с изпъкване на диска на зрителния нерв, идиопатична интракраниална хипертензия и хиперинтензитет на зрителния нерв и chiasma opticum при MPT изследването. Такива атипични характеристики по време на първоначалното представяне могат да създадат впечатление за други оптични невропатии като етиология за загуба на зрение. Въпреки това, отсъствието на изтичане при флуоресцеинова ангиография е фундаментално за разграничаването на

псевдопапиледема от папиледема (2, 12, 17). Освен това обикновено LHON има нормални находки при MPT. Малко проучвания обаче съобщават за хиперинтензитет на зрителния път, участващ в LHON, както е описано в този случай (10, 20).

В настоящия случай вътречерепната хипертония може да действа като отключващ фактор за LHON. Lamirel et (10) съобщават за един случай на 11778 mtDNA LHON-специфични мутации с потвърдена диагноза при млад възрастен мъж с идиопатична интракраниална хипертония с оток на папилата. Въпреки това, доколкото ни е известно, не е докладвано никакво начало при деца с идиопатична интракраниална хипертония при представяне. Хипотезата е, че идиопатичната интракраниална хипертония може да причини смущение на съществуващия субнормален аксоплазмен транспорт в LHON, което вероятно е отговорно за допълнителен дисбаланс на оксидативната регулация в ганглийните клетки на ретината (2).

Втори случай – Момче на 12 години с бавно прогресиращо влошаване на зрението и субклинично представяне на дясното око. Според предишни проучвания, въпреки че класическите остри модели на загуба на зрение са най-честата проява при LHON в детска възраст, над една трета от пациентите са страдали от бавна прогресия или субклинична еволюция на заболяването и този процент е по-висок от началото при възрастни (11). Освен това, подгрупата от пациенти с бавна прогресия обикновено има по-добра прогноза поради бавната скорост и асинхронната загуба на нервни влакна с по-висок процент на спонтанно подобрене на зрителната острота (3). При този пациент обаче, при 7-годишно проследяване, се отчита значимо и необратимо снижено зрение.

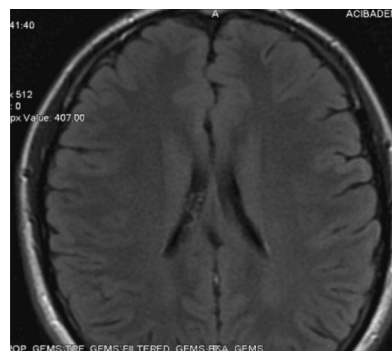
Трети случай – Момиче на 6 години, с остро протичане, с бързо влошаване на зрението. Острото представяне на LHON в детска възраст обикновено има по-лоша прогноза и имитира LHON с начало в зряла възраст. Има бърза ранна загуба на папило-

макуларния сноп, последвана от пълна оптична атрофия след началото на заболяването, обикновено без възможност за известна степен на зрително възстановяване.

ПРЕДСТАВЯНЕ НА СЛУЧАЙ:

Момче на 17-годишна възраст с оплаквания от често главоболие и случайно констатирано нарушение на зрението на ляво око по типа на централен скотом, без друга сигурна неврологична симптоматика. Консултиран с офталмолог с съмнение за ретробулбарен неврит и насочен за допълнителен консулт с детски невролог – без наличие на друга отпадна неврологична симптоматика. Проведена МРТ на главен мозък (Фиг. 1, 2 и 3) – нормален МРТ образ на мозък и суспекция за по-хиперинтенсен и с намалянен напречник ляв зрителен нерв, като при атрофичен процес. Проведено ликворно изследване, установен олигоклоналнен ликвор, предвид което е обсъдена възможна МС – клинично изолиран синдром. В ДД план се обсъди и възможна невроборелиоza поради двукратно позитивните IgG в серум, при негативен ликвор. Проведен кортикостероиден курс – без подобрене по отношение на визуса – нетипично за ретробулбарен неврит! Около 2 месеца след началната очна симптоматика, момчето се представя с нарушение във визуса и констатиран централен скотом и на дясно око, с липса на възстановяване на първоначално засегнатото ляво око. Предвид данните от ликворното изследване се насочи за контролна МРТ на главен мозък около 2 месеца след първото изследване, като отново нямаше лезии като при МС. Мъжкия пол, липсата на ефект от курса КС, прогресията на заболяването със засягане и на другото око с типичен за заболяването централен скотом, при липса на обратно развитие у засегнатото първоначално ляво око както и допълнително проведените очни консултации, в това число и с Опто-кохерентна томография ни насочи към диагнозата. Пациентът бе насочен за генетично изследване за Леберова оптична атрофия. Устано-

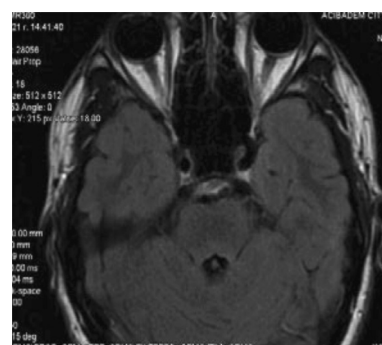
вена беше една от трите типични мутации – хомоплазмен патогенен вариант в MT-ND1 ген – G3460A – патогенен вариант, асоцииран с по-тежко протичане и бърза прогресия на заболяването, установен и у клинично здравата майка на пациента. Мутацията е отговорна за около 15% от случаите на Леберова оптична атрофия и описваната с най-неблагоприятна прогноза.



Фиг. 1 Нормална МРТ на главен мозък



Фиг. 2 Нормална МРТ на главен мозък



**Фиг. 3 Нормална МРТ на главен мозък; суспектен на-
мален напречник на ляв зрителен нерв**

ОБСЪЖДАНЕ

Представения случай на пациент с генетично верифицирана Леберова оптична атрофия е демонстрира възможното атипично протичане на заболяването – детска възраст, бърза прогресия за по-малко от 6 месеца, значимо и прогресиращо увреждане на зрението, без обратно развитие, с придружаващо често главоболие от тензионен тип. Поставянето на правилната диагноза беше предизвикателство поради началните данни за ретробулбарен неврит в съчетание с олигоклонал ликвор, а също и поради рядката за тази възраст честота на Леберовата атрофия. Липсата на друга отпадна неврологична симптоматика, двукратно нормалната МРТ на главен мозък и колаборацията с офталмолози ни даде основание за насочване на пациента за генетично изследване и поставяне на дефинитивната диагноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Apinyawasisuk S, Chan JW, Arnold AC. Trauma-associated leber hereditary optic neuropathy. *Neuro-Ophthalmology*. 2016;40(4):192–196
2. Arianti A, Chuman H, Kajihara N, Sakamoto N, Nao N. Atypical clinical and neuroimaging findings in Leber's hereditary optic neuropathy: a case report. *JOJ Ophthalmol*. 2018;6(5):555–568
3. Barboni P, Savini G, Valentino ML, et al. Leber's hereditary optic neuropathy with childhood onset. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:5303–5309
4. Cunha AM, Vilares-Morgado R, Moleiro AF, Falcão-Reis F, Faria O. Childhood-Onset Leber Hereditary Optic Neuropathy: Particular Features. *Int Med Case Rep J*. 2021 Mar 12;14:163–169
5. Dombi E, Diot A, Morten K, et al. The m.13051G>A mitochondrial DNA mutation results in variable neurology and activated mitophagy. *Neurology*. 2016;86:1921–1923
6. Eva P, Sanders MD, Govan GG, et al. The clinical features of leber's hereditary optic neuropathy defined by the presence of a pathogenic mitochondrial DNA mutation. *Brain*. 1995;118(Pt 2):319–337
7. Fraser JA, Biousse V, Newman NJ. The neuro-ophthalmology of mitochondrial disease. *Surv Ophthalmol*. 2010; 55, 299–334
8. Giordano C, Iommarini L, Giordano L, et al. Efficient mitochondrial biogenesis drives incomplete penetrance in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain*. 2014; 137, 335–353
9. Koenig, S. F. et al. Childhood onset Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON) treated with Idebenone compared to an age-related untreated patient cohort. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2019, 60, 9, 1832
10. Lamirel C, Cassereau J, Cochereau I, et al. Papilloedema and MRI enhancement of the prechiasmatic optic nerve at the acute stage of leber hereditary optic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010, 81, 5, 578–580
11. Majander A, Bowman R, Poulton J. Childhood-onset Leber hereditary optic neuropathy. *Br J Ophthalmol*. 2017, 1–5
12. Meyerson C, Van Stavern G, McClelland C. Leber hereditary optic neuropathy: current perspectives. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:1165–1176
13. Newman NJ, Biousse V. Hereditary optic neuropathies. *Eye*. 2004;18:1144–1160
14. Newman NJ, Lott MT, Wallace DC. The clinical characteristics of pedigrees of Leber's hereditary optic neuropathy with the 11778 mutation. *Am J Ophthalmol*. 1991, 111, 750–762
15. Nikoskelainen EK, Huoponen K, Juvonen V, et al. Ophthalmologic findings in Leber Hereditary Optic Neuropathy, with special reference to mtDNA mutations. *Ophthalmology*. 1996;103:504–514
16. Ong E, Biotti D, Abouaf L, et al. Teaching neuroimages: chiasmal enlargement and enhancement in leber hereditary optic neuropathy. *Neurology*. 2013;7, 126–127
17. Piotrowska A, Korwin M, Bartnik E, Tonska K. Leber hereditary optic neuropathy - historical report in comparison with the current knowledge. *Gene*. 2015, 555, 1, 41–49
18. Shemesh A, Sood G, Margolin E. Leber Hereditary Optic Neuropathy (LHON) [Updated 2022 Sep 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
19. Ueda K, Morizane Y, Shiraga F, et al. Nationwide epidemiological survey of leber hereditary optic neuropathy in japan. *J Epidemiol*. 2017;27, 9, 447–450.
20. Van Westen D, Hammar B, Bynke G. Magnetic resonance findings in the pregeniculate visual pathways in leber hereditary optic neuropathy. *J Neuroophthalmol*. 2013;31, 1, 48–51.
21. Yu-Wai-Man P, Turnbull DM, Chinnery PF. Leber hereditary optic neuropathy. *J Med Genet*. 2002, 39, 162–169.

