

БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО ГЛАВОБОЛИЕ И БОЛКА

CERHALGIA

THE OFFICIAL JOURNAL OF THE BULGARIAN HEADACHE AND PAIN SOCIETY

VOLUME 25

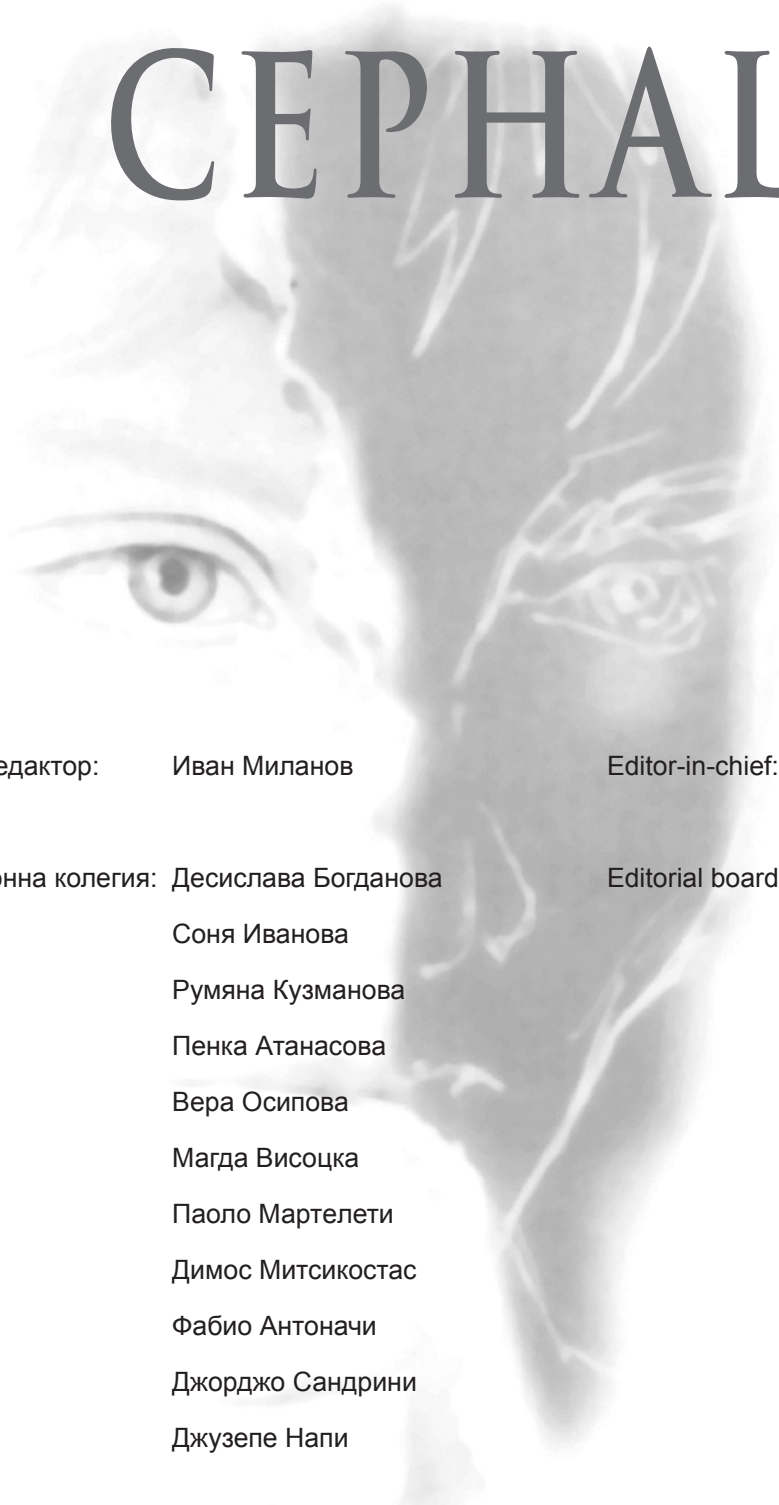
Number 1

December 2023



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

Rumyana 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

CERHALGIA

СЪДЪРЖАНИЕ

Ив. Миланов	
Психосоматична болка	8
Ив. Миланов	
Тригеминални автономни главоболия	21
Ив. Миланов	
Кластърно главоболие.....	32
Д. Масларов и изследователски екип	
Ефект от приложението на Fenaxon при заболявания на периферната нервна система – клинично наблюдение	46
О. Бургазлиева, Е. Андонова, Н. Топалов, А. Шокова, Е. Милушев	
Синдром на Melkersson-Rosenthal в съчетание с Хронична мигрена – клиничен случай	58

CONTENTS

I. Milanov	
Psychosomatic pain	8
I. Milanov	
Trigeminal autonomic headaches	21
I. Milanov	
Cluster headache.....	32
D. Maslarov, and research team	
The Effectiveness of Fenaxon on Peripheral Nerve Disorders' Treatment – Clinical Observation	46
O. Burgazlieva, E. Andonova, N. Topalov, A. Shokova, E. Milushev	
Melkersson-Rosenthal syndrome combined with chronic migraine – a case report	58

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 фамилиите и инициалите на всички автори. В началото се изброяват източниците на кирилица, а след тях на латиница. Заглавията да се представят изцяло, а съкратените названия на списанията – както в Index Medicus. В текста цитираните автори се означават с поредния номер от книгописа. Данните в книгописа се представят по следния начин:

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

Публикации от сборник или част от книга: Автор (и). Заглавие. В: Заглавие на сборника. Издател (и). Местоиздаване, година на издаване, страница (от-до). Пример: Binnie, C., 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.

ПСИХОСОМАТИЧНА БОЛКА

РЕЗЮМЕ

ПСИХОСОМАТИЧНА БОЛКА

Ив. Миланов

*УМБАЛНП „Св. Наум”,
Медицински университет, София*

Соматизационните заболявания могат да доведат до болки, които не следват анатомичното разпределение на периферните нерви и други структури. Болката се комбинира с множество други хронични симптоми. Тревожността и депресията намаляват прага на болката и толерансът на пациента към нея. Болката може да се локализира в различни телесни области: лицето, гърдите, корема, пелвиса или урогениталната област. В зависимост от локализацията на болката са описани различни синдроми, някои от които се припокриват. Често срещани синдроми са синдромът на парещата уста, персистиращата идиопатична лицева болка, атипичната одонтоалгия, паническото разстройство, синдромът на Munchausen, функционалният абдоминален болков синдром, синдромът на възбудимите черва, синдромът на хронична пелвисна болка, простатодинията, синдромът на интерстициален цистит, уретралният болков синдром, синдромът на хронична генерализираната перинеална болка, вулводинията, клиторната болка, тестикулната болка, хроничната идиопатична анална болка и proctalgia fugax. Клиничното протичане на синдромите се характеризира с продължителна или интермитентна болка, към която се добавят различни симптоми, свързани с нарушена функция на засегнатия орган. Етиологията е неясна, предполага се че е психосоматична, свързана с психологични фактори. Патогенезата на болката е свързана с централна сензитизация, нарушение на болковата модулация и невропатна болка. Диагнозата се поставя след изключване на всички възможни неврологични, локални и системни заболявания на вътрешните органи. Клиничният неврологичен преглед

ABSTRACT

PSYCHOSOMATIC PAIN

I. Milanov

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

Somatization disorders can lead to pain that does not follow the anatomical distribution of peripheral nerves and other structures. The pain is combined with many other chronic symptoms. Anxiety and depression lower the patient's pain threshold and tolerance to it. The pain can be localized in different body areas: the face, chest, abdomen, pelvis or urogenital area. Depending on the localization of the pain, different syndromes have been described, some of which overlap. Common syndromes are burning mouth syndrome, persistent idiopathic facial pain, atypical odontalgia, panic disorder, Munchausen syndrome, functional abdominal pain syndrome, irritable bowel syndrome, chronic pelvic pain syndrome, prostatodynia, interstitial cystitis syndrome, urethral pain syndrome, chronic generalized perineal pain syndrome, vulvodynia, clitoral pain, testicular pain, chronic idiopathic anal pain, and proctalgia fugax. The clinical course of the syndromes is characterized by continuous or intermittent pain, to which are added various symptoms associated with impaired function of the affected organ. The etiology is unclear, it is assumed to be psychosomatic, related to psychological factors. The pathogenesis of pain is related to central sensitization, impaired pain modulation and neuropathic pain. The diagnosis is made after excluding all possible neurological, local and systemic diseases of the internal organs. Clinical neurological examination and laboratory tests showed no abnormalities. In some of the syndromes, the Rome IV criteria are applied to establish the diagnosis.

Treatment of psychosomatic pain syndromes is difficult. Cognitive behavioural therapy, relaxation, biofeedback, acupuncture, botulinum toxin, anticonvulsants, and SNRI an-

и лабораторните изследвания не показват отклонения. При някои от синдромите се прилагат критериите Rome IV за поставяне на диагнозата.

Лечението на психосоматичните болкови синдроми е трудно. Прилагат се когнитивно-поведенческа терапия, релаксация, биофийдбек, акупунктура, ботулинов токсин, антиконвулсанти и SNRI антидепресанти.

В заключение болката при психосоматичните синдроми може да се локализира в различни области на лицето и тялото. Тя има характера на хронична и невропатна болка и се повлиява от медикаменти използвани за лечение на невропатна болка.

Ключови думи: психосоматична болка, клиника, лечение

Соматизационните заболявания могат да доведат до болки, които не следват анатомичното разпределение на периферните нерви и други структури. Болката се комбинира с множество други хронични симптоми.

Етиологията е неизвестна, вероятно психосоматична. Тревожността и депресията намаляват прага на болката и толерансът на пациента към нея (19).

Клинично болката може да се локализира в различни телесни области: лицето, гърдите, корема, пелвиса или урогениталната област.

Диагнозата се поставя след изключване на всички възможни заболявания на вътрешните органи.

Болката в лицевата област е много честа.

Синдромът на парещата уста е наричан още глосодиния, глосопироза, стоматодиния, стоматопироза (когато симптомите са ограничени в езика), възпалена уста и орална дизестезия.

Класификацията на IASP (International Association for Study of Pain) и на IHS (International Headache Society) не прави разграничение, но според някои автори може да се говори за синдром и симптом или за първичен (идиопатичен) и вторичен синдром (12).

Болестността е около 3,7% от възрастното население (8, 10), 7 пъти по-честа е при жените

tidepressants are used.

In conclusion, pain in psychosomatic syndromes can be localized in different areas of the face and body. It has the character of chronic and neuropathic pain and is affected by medications used to treat neuropathic pain.

Key words: psychosomatic pain, clinics, treatment

(5,5%), отколкото при мъжете (1,6%). Нараства и при двата пола с възрастта и достига до 12% при жените във възрастовата група 60-70 години. Риските фактори не са известни, с изключение на нарастването на риска при жени след менопаузата (12).

Етиологията не е известна. Не се установяват медицински или стоматологични заболявания, поради което се приема от някои автори за психогенно индуциран. Често има съпътстващи психосоциални и психиатрични заболявания. Началото на заболяването може да бъде спонтанно или предшествано от стоматологична манипулация, локално дразнене от лошо прилягащи зъбни протези, бруксизъм, хапане на езика, емоционално напрежение или друго заболяване (12).

Вторичният синдром може да бъде причинен от локално (кандидоза, lichen planus, хипосаливация) или системно заболяване (анемия, синдром на Sjogren, диабет), xerostomia (неадекватно количество и качество на слюнката), радиацията, стареенето, медикаменти или диети които потискат саливацията (диуретици, транквилизатори, миорелаксанти, антихипертензивни, антихистаминови и антихолинергични), хранителен дефицит (недостиг на витамин B₁₂, B₁, B₂, B₆ или фолиева киселина).

Патогенезата не е известна. Предполагат се промени в периферната и централната нервна сис-

тема, с минимални увреждания на централната и периферна част на тригеминалната система, които водят до невропатна болка (12). Предполага се и нарушение на ендогенната болкова инхибиторна система и дисфункция на стриарната допаминергична система, която участва в регулацията на болката. Непосредствена причина за болката е абразивният ефект на тъканите, които се трият помежду си, към зъбите, зъбни протези, корони и мостове (7). Локализацията на болката зависи от мястото, където възниква триенето на тъканите, което съвпада с мястото на най-интензивните движения в устата (7). Понякога движенията на устата имат потискащ ефект върху болката. Намаляването на болката води до повишаване на движенията в устата, нарастване на триенето и възвръщане на болката.

Клинично се проявява между 38 и 78-годишна възраст. Протича с неприятна пареща, умерена до силна болка, продължително чувство за парене или дизестезия в устата, без клинични данни за причиняващи лезии (12, 14). Симптомите постепенно нарастват до разгръщане на пълната клинична картина. Болката е двустранно симетрична, в устните, предната част на езика и на твърдото небце или в няколко области (12). Не следва анатомичната инервация от периферните нерви. Засилва се при говорене, напрежение и умора, а се потиска при отвличане на вниманието, работа, хранене и консумация на студени храни и напитки. Състоянието се обостря от дразнещи съставки в течностите и храната, като кисели сокове, подправки, горещи течности, силно кафе или някои води за уста. При някои пациенти болката е постоянна през деня, а при други се появява само в определени интервали от време. Интензитетът на болката флукутира. Най-слаба е при събуждането и нараства през деня, като става най-силна вечерта, но обикновено не пречи на съня. Сухотата в устата е придружаващ симптом при повече от половината пациенти, въпреки че не се установява намалена слюнчена секреция (12). При 70% от пациентите има нарушения на вкуса и пер-

систираща дисгеузия (горчив или метален вкус). Понякога има хиперемия, възпаление и улцерации на устната мукоза, които засилват болката (7,12). Пациентите имат хронични болкови синдроми, депресия, тревожност, соматизация, личностови нарушения и нарушения на съня.

Диагнозата се поставя на базата на наличие на орална болка, рецидивираща ежедневно за >2 часа/ден в продължение на >3 месеца, която е пареща и се усеща повърхностно в лигавицата на устната кухина (14). Лигавицата на устната кухина изглежда нормално и клиничният преглед, включително и сетивното тестване, показват нормални резултати (14).

За поставяне на диагнозата допринася и използването на локални анестетици, които потискат глосодинията, но не потискат болката ирадираща от други структури.

Диференциалната диагноза изисква изключване на много системни и локални заболявания (12). Най-важното е да се изключат заболявания на устната мукоза, като lichen planus, кандидоза, инфекции, алергични реакции, контактни алергии, галванизъм, намалена слюнчена секреция, парافункционални навици и проблеми със зъбите. Трябва да се изключат дефицит на желязо, витамин В₁₂ и фолиева киселина, хормонални нарушения в менопаузата (дефицит на естрогени), стрес, диабет, увреда на краниални нерви, странични ефекти от медикаменти и синдром на Sjogren (26). Недостигът на витамин В₁₂, фолиева киселина и желязо се проявява с болка, парене, червени и изгладени връх и ръбове на езика (7). Синдром на парещия език е описан при пациенти с аденоиден кистичен карцином на устата (6).

Прогнозата е относително благоприятна, след 6-7 години от началото на заболяването се очаква известно облекчение (12). С прогресията на заболяването при половината пациенти патерна на парещата болка се променя от непрекъсната към епизодична.

Персистиращата идиопатична лицева болка се нарича още атипична лицева болка, атипична лицева невралгия, нелечима лицева болка и орофациална дизестезия. Представлява синдром, при който болката не може точно да се класифицира (11). След изключване на възможните причини за лицева болка, за интракраниална или локална болка от гърлото, устата, синусите, орбитите и каротидните съдове, остава една малка група болни с лицева болка, за която не може да се намери обяснение.

Болестността е около 0,7 на 100 000 души население. Проявява се по-често при жени между 30 и 50-годишна възраст (12).

Етиологията и патогенезата на болката не са ясни и често е свързана с депресия и психологичен дистрес, предшестваш появата на заболяването. Не се установяват органични лезии (12). Началото на заболяването често е свързано с нараняване на лицето, максилата, зъбите или венците, малка операция, травма – зъболечение, екстракция на зъб или хирургична интервенция на синусите (12). Наблюдава се при 12% от пациентите с проведено лечение на зъбните канали (18). Болката персистира без ясна локална причина след оздравяване на първоначалното увреждащо събитие. Предполага се, че е невропатна, вследствие на субклинична невропатия със засягане на тънките влакна (13). Възможно е минимални увреждания на аферентните влакна на тригеминалния нерв да водят до деаферентация с последващи невропластични промени (13). Намалената низходяща допаминергична инхибиция на болката също участва в патогенезата.

Клинично представлява персистираща лицева и/или орална болка с различни прояви, при липса на клиничен неврологичен дефицит (12,13). Протича с повърхностна или дълбока, пареща болка, в областта на долната или горната челюст създаваща дискомфорт (12). Понякога се усеща повърхностно в ъгъла между бузата и носа. В началото се усеща в определена област на устната кухина или средата

на лицето, но с прогресията на заболяването обхваща по-голяма територия от краниоцервикалната област (12). Обикновено е дифузна, не добре локализирана и не се разпространява по хода на периферните нерви или коренчета и излиза извън областта инервирана от тригеминалния нерв (13). При повечето пациенти болката е едностранна, но при 30% е двустранна (13). Болката е пареща, дърпаща, пробождаща, притискаща или пулсираща, с флукутираща от умерена до силна интензивност (12). Продължава постоянно, ежедневно, часове до дни, без пароксизми и без тригерни зони. Може да липсва в някои месеци от годината. Може да има екзацербации под формата на остра болка и болката да се усили при стрес. Може да се придружава от леки субективни сетивни нарушения в същата област, дизестезии, парестезии и симптоми на симпатикова и съдова дисфункция, като чувство за подуване и топлина (12,13).

Често се срещат главоболие, други болки, болки в гърба, хипервъзбудим пикочен мехур, синдром на дразнимото черво, депресия и други психични нарушения и психосоциална дезадаптация (12).

Атипичната одонталгия е подтип на заболяването с начало в по-ранна възраст. Засяга равномерно двата пола. Клинично протича с постоянна по-локализирана болка в един или повече зъби или в зъбната алвеола след екстракция при липса на обичайна дентална причина.

Диагнозата се поставя при лицева или орална болка, рецидивираща ежедневно за повече от 2 часа/ден за повече от 3 месеца (14). Болката е недобре локализирана и не следва областта, инервирана от периферен нерв, тъпа, постоянна или причиняваща дискомфорт. Клиничният неврологичен преглед не показва отклонения и чрез подходящи изследвания е изключена дентална причина (14).

Навременното поставяне на диагнозата предпазва пациентите от излишни стоматологични про-

цедури и екстракция на зъби (18). Изследват се стволните рефлексии, соматосензорните евокирани потенциални, МРТ и КТ на синусите.

Диференциалната диагноза изисква изключване на всички възможни системни, неврологични и стоматологични заболявания (13). Трябва да се изключат увреждане на тригеминалния нерв, назофарингеален, белодробен карцином и зъбна патология (30).

Болка в гърдите възниква при паническо разстройство и синдрома на Munchausen (904). Полу-чава се предимно при мъже около 40-годишна възраст, най-често служители или бизнесмени (т.н. „бели якички“).

Синдромът на Munchausen е измислено заболяване, при което пациентите искат да насочат вниманието към себе си и да предизвикат съчувствие (2).

Етиологията е свързана с психологични фактори.

Клинично протича с анамнеза за чести хоспитализации и преувеличени соматични симптоми – болки в гърдите и проблеми със стомаха.

Коремната е третата по честота област, в която се локализира психосоматичната болка (28). Локализацията, качеството и разпространението на болката не отговарят на тази при висцерални заболявания. Наблюдава се разминаване между поведението и силата на болката, която пациентът съобщава. Обикновено е налице и болка в други части на тялото.

Функционалната абдоминална болка включва функционалната диспепсия (16%), абдоминалната мигрена (5%), синдрома на възбудимите черва и функционалния абдоминален болков синдром (18).

Функционалният абдоминален болков синдром (FAPS) е функционално гастроинтестинално заболяване (27). Определя се като наличие на хронична абдоминална болка (поне 6 месеца) без медицинско обяснение, която нарушава всички аспекти на живота (9). Не се установяват инфекциозни,

структурни или механични причини.

Болестността е 0,5-2% от населението (9). Засяга по-често момичета в детска и юношеска възраст (10-15%). По-чест е от синдрома на възбудимите черва.

Етиологията е неясна, предполага се че се дължи на висцерална хиперсензитивност с централна сензитизация, нарушение на болковата модулация и невропатна болка, вследствие на психосоматична коморбидност (9).

Клинично болката е постоянна или често рецидивираща, локализирана около пъпа, дифузна и не е свързана с храненето (18). Придружава се от главоболие, гадене, умора, нарушен сън, тревожност, депресия, повишена чувствителност към звук и светлина. Не се придружава от температура, нито от диария, запек, повръщане и загуба на тегло за разлика от синдрома на възбудимите черва, на който прилича.

Диагнозата се поставя чрез критериите Rome IV (25).

Синдромът на възбудимите черва (IBS) е функционално нарушение на червата.

Засяга до 15% от популацията, 2 пъти по-често жените, най-често около 40 годишна възраст (17). Причината е за 75% от случаите с хронична пелвисна болка. Половината от жените, които се консултират по повод на дисменорея, диспареуния и коремна болка, имат синдром на възбудимите черва.

Класифицира се като синдром с преобладаваща диария, с преобладаващ запек и алтерниращ тип.

Етиологията е свързана с прекарани инфекции, диетично хранене и психосоциални фактори. Пациентите често боледуват от депресия, тревожност и синдром на хроничната умора. Значение имат използването на алкохолни, кофеинови и газирани напитки, тютюнопушенето, газообразуващи храни, сорбитол, лактоза, фруктоза и някои медикаменти (лаксативи и антиацидни).

Патофизиологията е мултифакторна и е

свързана с нарушен чревен мотилитет и висцерална хиперсензитивност.

Клинично протича с хронично-ремитираща коремно-пелвисна болка, подуване и напрежение на корема, оригване и симптоми на нарушена функция на червата – необходимост от спешна или болезнена дефекация, с чувство за непълно изхождане и изхождане на мукус, ексцесивни газове, запек и диария (17). Симптомите се влошават при стрес и в пред менструалната фаза и се придружават от депресия и тревожност. Болката и диарията изчезват по време на сън. Болката е локализирана в долния ляв квадрант на корема и по-рядко – в средния или десния. Предхожда се от хранене и се облекчава след дефекация.

За поставяне на *диагнозата* се използват критериите Rome IV (25), които изискват наличие на абдоминална болка в продължение поне на 12 седмици, която се облекчава от дефекация или нейната поява е свързана с промяна в честотата на дефекация или вида на изпражненията (18). Освен един от тези три основни симптома, могат да бъдат налице движения на червата („къркорене“) повече от три пъти дневно или по-малко от три пъти седмично, придружени от напрежение, твърди или воднисти изпражнения и подуване на корема (18).

Диференциалната диагноза включва чревни инфекции, неоплазми, малабсорбция, колагенозен колит, лактозен интолеранс и други.

Пелвисната болка също може да бъде психосоматична.

Синдромът на хронична пелвисна болка се дефинира като хронична пелвисна болка, която продължава повече от шест месеца без подобрение от лечение и не е свързана с инфекция или локална патология (22). Според някои автори обединява различни синдроми, свързани с болка в органите на малкия таз – интерстициален цистит, синдром на възбудимия пикочен мехур, синдром на възбудимите черва, простатдиния, вулводиния, орхалгия, синдром на пелвисното дъно и дизменорея.

Засяга по-често жените. Проявява се при 10 до 50% от жените на 20 до 40-годишна възраст (17).

Етиологията вероятно е психосоматична – соматоформено нарушение, подобно на синдрома на възбудимите черва и вулводиния. Може да бъде свързана с мускулоскелетни нарушения. Често при тези пациенти е налице депресия или посттравматично стресово разстройство. При някои от тях има анамнеза за изнасилване, кръвосмешение или сексуална злоупотреба в детска възраст.

Патогенезата е свързана с механизмите на централна сензитизация и невропатна болка (22).

Клинично болката е в долната част на корема и гърба, засилва се по време на менструалния цикъл (17). Може да бъде интермитентна, персистираща или рекурентна. Освен в пелвисната област може да бъде свързана с друг орган (урогенитална, гастроинтестинална система) или да се придружава от гастроинтестинални, менструални, сексуални и психологични и системни симптоми, както при синдрома на хроничната умора и фибромиалгия (22). Може да има дизпареуния и данни за депресия или соматизация.

Диференциалната диагноза включва всички висцерални гастроинтестинални и урогенитални заболявания. Особено внимание се изисква при наличие на посткоитално или постменопаузално кървене, хематурия и необяснима загуба на тегло.

Простатодинията се нарича още хроничен небактериален простатит и синдром на хронична пелвисна болка.

Засяга 30-50% от пациентите с проблеми от генитоуринарния тракт и с простатит между 20 и 60-годишна възраст.

Етиологията е свързана с хронични инфекции на простатата, хронично възпаление на простатата без установена инфекция, уринарни нарушения, нарушения на мускулите на тазовото дъно, рефлексна симпатикова дистрофия и психогенни причини. Вероятно не е единна клинична общност, а конгломерат от заболявания, предизвикващи болка в пе-

ринеалната анатомична област.

Клинично протича с трудно обясними персистиращи оплаквания, с различни по вид болки от простатата жлеза, без данни в простатния секрет за наличие на гной и бактерии (32). Основните оплаквания са перинеален дискомфорт и тъпа или пареща болка в перинеалната област. Болката освен в перинеалната област ирадира към гърба, супрапубисната област, пениса, скротума, тестисите и слабините. Болката е лека до умерена и може да се засилва при седене, уриниране и сексуална активност. За разлика от пациентите с хронична тестикулна болка, тези пациенти често се оплакват от болка при еякулация. Пациентите имат необходимост от спешно уриниране, дизурия и слаба струя при уриниране. Често има и сексуални нарушения. Често се придружава от синдром на интерстициален цистит и синдром на възбудимите черва.

Диагнозата се поставя чрез изключване на възпалителен процес, патология и локална чувствителност в простатата. Необходимо е изследване на урината, уринна и уретрална култура и цитология на урината (32). Трябва да се изключи отразена болка от колона и ректума.

Синдромът на интерстициален цистит (синдромът на болезненият пикочен мехур) се нарича хронична болка в пикочния мехур без ясна етиология (20). Терминът е неточен, защото няма данни да се приеме, че синдромът е свързан с възпаление, нито със засягане на интерстициума на пикочния мехур. По-правилен термин е синдром на болезненият пикочен мехур, за който се предполага психосоматична етиология. Подобен е на синдрома на възбудимите черва (20). Описан е за първи път от Hunner през 1914 година.

Засяга 10-30 на 100000 души, 10 пъти по-често жените (20).

Етиологията е неясна и не е свързана с инфекция или друго заболяване. Може да се комбинира със синдрома на възбудимите черва или с фибромиалгия. Предполага се хронично възпали-

телно автоимунно състояние с дефект в гликозоаминогликанния слой от стената на пикочния мехур. Гликозоаминогликаните са силно хидрофилни полизахариди, които образуват слой от водни мицели върху епитела на мехура. Този слой служи като бариера между преходните епителни клетки и урината. При дефект в слоя си получава „изтичане“ на епителни клетки, с нарушаване на техните функции и ексцесивен пермеабилитет. Епитела се излага на предизвикващи болка субстанции в урината.

Клинично протича с болка и напрежение в областта на пикочния мехур и супрапубисната област, продължаващи повече от 6 седмици (20). Симптомите са изразени с различна сила и могат да бъдат ремитентни или хронични. Болката може да се засилва при пълен пикочен мехур и да обхваща уретрата, долната част на корема, долната част на гърба, пелвиса, перинеалната област (при жени в областта на вагината, при мъже – под скротума). При жени болката може да бъде в областта на вулвата или вагината, а при мъже – в скротума, тестисите или пениса. Често има болка в тазовото дъно, особено в m. levator ani, m. piriformis и m. obturatorius. В някои случаи има често уриниране, нощно уриниране, дизпареуния и необходимост от спешно уриниране, които се засилват при стрес и консумация на някои храни. Налице са сексуални нарушения, свързани с болка по време на полов акт.

Уретралният болков синдром се среща при жени в репродуктивна възраст, по-рядко при мъже и деца (32). Според някои автори представлява ранен и лек вариант на интерстициален цистит.

Етиологията е свързана със спазъм на външния уретрален мускул. Може да бъде свързан с увреждане, стеснение или дразнене на уретрата, прекарани инфекции и полово предавани болести, ниски нива на естроген при жени и стрес (психосоматични причини). В някои случаи може да има дисфункция на мускулите на тазовото дъно. Няма данни за инфекция.

Клинично протича с дизурия, необходимост от

спешно и често уриниране, колебание при уриниране, ноктурия, дизпареуния, болка при полов акт, понякога супрапубисна и болка в гърба, при липса на обективни урологични нарушения. При жени може да има вулварен дискомфорт, при мъжете – болка при еякулация, кръв в спермата и оток на тестисите. Болката се засилва при допир на дрехите, каране на колело, поставяне на тампони при менструация при жените, тоалет на половите органи и стрес. Наблюдават се спонтанни ремисии, за разлика от другите хронични перинеални болкови синдроми.

Диагнозата се поставя чрез изключване и изследване на урината, уринна култура и цитология (32). При някои пациенти се налагат невроизобразяващи, уродинамични изследвания и цистоскопия.

В *диференциалната диагноза* трябва да се изключат уринарни инфекции (бактериални, туберкулоза), полово предавани болести (гонорея, Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis, Gardnerella, човешки papilloma вирус, генитален herpes и микоплазми), цистит, интерстициален цистит, вагинит, тумори, камъни, други урологични и системни заболявания, засягащи инервацията на уrogenиталната система, като множествена склероза, захарен диабет и колагенози.

Перинеалната болка може да бъде психосоматична.

Синдромът на хронична генерализираната перинеална болка може да бъде самостоятелен или част от по-специфичните генитоуретрални болкови синдроми, като интерстициален цистит, уретрален синдром, клиторна болка, вулвдиния, тестикулна болка или простатдиния. Болката може да бъде свързана с нарушения на мускулите на пелвисното дъно – синдром на levator ani, proctalgia fugax, миофасциален синдром и coccygodynia.

Клинично всеки от тези синдроми може да протече с болка, ирадираща в перинеалната област. Започва като дифузен дискомфорт в целия перинеум, който постепенно усилва своята интензивност.

В някои случаи се локализира в специфични области и с времето може да обхване целия перинеум (32). Добавят се дискомфорт при седене (усещане, че седят върху топка за голф), уринарни нарушения (нощно, често и спешно уриниране) и болка при сексуална активност и оргазъм.

Диференциалната диагноза е сложна и обхваща различни гастроинтестинални, проктологични, урологични, гинекологични и неврологични заболявания. Трябва да се имат предвид и системни заболявания, протичащи с болезнени периферни невропатии, като захарен диабет и СПИН (32). При част от пациентите се установяват данни за компресия на n. pudendalis, сакрална менингеална киста, двигателни нарушения (Паркинсонова болест) или дълготрайно лечение с невролептици. При Паркинсонова болест лечението с антипаркинсонови медикаменти води до подобрение и на перинеалния синдром.

Вулвдинията, известна още като дизестезична (есенциална) вулвдиния, синдром на парещата вулва, пудендална невралгия или синдром на перинеална болка, сега се нарича генерализирана вулварна дизестезия.

Заболяемостта годишно е 3-7% от жените в репродуктивна възраст. Болки при полов акт имат 16% от жените между 18 и 60 години (най-често между 18 и 30 г.).

Етиологията не е известна, възниква без ясна причина, без наличие на локална патология и неврологично заболяване (23, 32). Тя е честа по време на перименструалния и постменструалния период. Често пациентите имат фибромиалгия, синдром на възбудимия пикочен мехур или темпоромандибуларен болков синдром, както и тревожност, депресия и посттравматичен стресов синдром. Това дава основание да се обсъждат психосоциалните фактори и участието на механизмите на невропатна болка (29). Обсъжда се също ролята на генетичното предразположение, свързано с модулация на болката, предразположение към вулварни инфекции, към

усилен възпалителен отговор и към реакции към приема на орални контрацептиви (29). Възможно е да настъпва персистираща централна сензитизация след остро локално възпаление (16). Обсъжда се ролята на ниските нива на естрогените. Засега не се приема ролята на увреждането на п. pudendalis (пудендална невралгия) и на дисфункцията на мускулите на пелвисното дъно (29).

Патогенезата се предполага, че е свързана с болка вследствие на централна сензитизация (29).

Класифицира се като локална и генерализирана и спонтанна или провокирана от физически контакт (29).

Клинично протича с хроничен вулварен дискомфорт, с пареща болка във вулварната област, дизестезия, дизпареуния и нарушен полов живот. Дизпареунеята не се среща толкова често. За разлика от вулварния вестибулит, при който болката се локализира във вестибулума и се предизвиква от докосване, в този случай има дифузна и постоянна хипералгезия във вулварната област, разпространяваща се към перинеума. Вулварната хипералгезия наподобява невропатна болка от пудендалния нерв. Прагът на болката към киселинни разтвори е снижен. Болката може да бъде и по-локализирана, в областта на вулварния вестибулум или клитора. Болката може да бъде постоянна, но да се засилва при докосване на вулвата, полов акт, поставяне на тампон по повод на менструалния цикъл и при сядане. Силата на болката варира от лека (дискомфорт) до силна, нарушаваща ежедневните активности. Могат да се добавят вагинизъм или интерстициален цистит (29).

Диагнозата се поставя при персистиране на симптомите в продължение на поне 3 месеца и липса на ясна етиология (5). При изследване с памучен тампон, докосването на вулвата предизвиква болка в областта на вестибулума, която може да се разпространява (29).

Диференциалната диагноза включва вулварната болка при вулварен дерматит, вестибулит, па-

пиломатоза, цикличен вулвовагинит и дизестезична вулводиния (32). При някои жени са налице едновременно вулварен вестибулит и дизестезична вулводиния. Преди да се постави диагнозата, трябва да се санират всички възможни инфекции на вулвата и вагината, които могат да предизвикат хронична вулварна болка.

Клиторната болка (клитородиния) се среща често при жени с дизестезична вулводиния (32).

Етиологията може да бъде свързана с усложнение на циркумцизията при жени. При тази процедура клиторът и малките лабии се ексцизират преди пубертета, в някои страни на света, с оглед контролиране на сексуалността (32). Други причини са травма, изнасилване, психотравма, възпаление от хигиенни продукти и инфекции.

Клинично хроничната болка се разпространява по целия перинеум и лекото докосване или сексуалният контакт предизвикват пареща болка. Носенето на тесни дрехи, ходенето, продължителното сядане, уринирането и къпането засилват болката.

Тестикулната болка (orchialgia) при мъже се среща често, така както болката в репродуктивните органи при жените (32).

Етиологията най-често (до 50%) е неизвестна (идиопатична хронична орхалгия). Пациентите не си спомнят причината, довела до започване на хроничния болков синдром и в повечето случаи тя не се установява (24). В тези случаи се предполага соматизационно заболяване, депресия, тревожност, хронични болкови синдроми с друга локализация и нервна сензитизация на пътищата на болката, поради тяхната хронична свръхстимулация. Възниква след идиопатична болка в кръста, дизфункция на тазовия под, синдром на хронична пелвисна болка, пелвисни мускулоскелетни нарушения, диабетна невропатия, интерстициален цистит и отразена болка от камък в уретрата (24). Може да възникне при ингвинална херния и след оперативна интервенция за ингвинална херния с последваща компресия на нерв, ретроперитонеален тумор, след инфекция,

епидедемит (включително предизвикан от amiodarone), простатит, орхит, варикоцеле, хидроцеле, сперматоцеле, перитонит, абдоминална аортна аневризма, osteitis pubis, травма (най-често на колело), polyarteritis nodosa, пурпура на Henoch-Schönlein, периневрална фиброза, торзия на тестисите или предишна хирургична интервенция, като вазектомия (пост-вазектомичен синдром).

Сетивната инервация на тестисите е от n. ilioinguinalis и гениталния клон на n. genitofemoralis (L₁-L₂ и S₂-S₄). Болката може да произхожда от различни органи и тъкани, които имат същата инервация (24). Засягането на T₁₀ до L₁ нервно коренче поради дисков пролапс или радикулит, може да доведе до отразена болка в тестисите. Също така пациентът усеща като орхалгия различни възпалителни или травматични стимули на нервите в скротума.

Патогенезата на хроничната орхалгия се предполага, че е свързана със свръхчувствителност на сетивните нервни влакна вследствие на хронична болкова стимулация (24). Болката може да бъде ноцицептивна или невропатна, в зависимост от етиологията.

Клинично възниква най-често при мъже над 30-годишна възраст. Проявява се с болки в единия или двата тестиса и скротума (24). Може да бъде остра или хронична, продължаваща повече от 3 месеца. Може да започне остро и да стане хронична. Болката не се придружава от еректилна или еякулаторна дисфункция.

В *диференциално-диагностичен* аспект трябва да се изключи отразена болка от уретера, скротума, тазовите органи, херния, от бедрото, лумбалните фасетъчни стави, лумбосакралните коренчета, автономните нерви на тестисите и диабетна или компресионна невропатия на n. ilioinguinalis или n. genitofemoralis (24).

Хроничната идиопатична анална болка е пристъпна или персистираща болка в аналния канал, която продължава над 3 месеца и при която

не се установяват лезии на ануса и ректума, като анални фисури, усложнени хемороиди и перианални супуративни състояния.

Етиологията е неясна, може да се дължи на абнормен аноректален манометричен профил, вследствие на дисфункция на напречнонабраздения външен анал сфинктер.

Клинично болката е силна, дълбока и продължителна.

Proctalgia fugax се дължи на болезнен мускулен спазъм. Смята се за вариант на levator ani синдром.

Засяга 13% от общата популация и 33% от пациентите с гастроинтестинални оплаквания. Засяга малко по-често жени.

Етиологията не е известна, но може да бъде свързана със стрес и тревожност. Описани са и семейни форми.

Патогенезата вероятно е свързана дисфункция на гладките мускули, colon sigmoideum, аналния сфинктер или спазъм на m. levator ani.

Клинично се проявява най-често в детска или около 45-годишна възраст. Характеризира се с внезапни пристъпи от остра, силна и краткотрайна болка в областта на вътрешния анал сфинктер и аноректалния пръстен. Възникват предимно през нощта, продължават секунди до минути, след което изчезват напълно (3). Пристъпите настъпват с различна честота, без ясни провокиращи фактори, или провокирани от сексуална активност, стрес, конституция, дефекация, дълго седене и менструация. При повечето пациенти при прегледа не се установяват данни за патология. Установяват се данни за нарушена функция на гастроинтестиналните гладки мускули и при много пациенти има данни за синдрома на възбудимите черва. Наличието на хемороиди и анални фисури няма отношение към острата болка, за разлика от пациентите с проктодиния (32).

Диагнозата се поставя чрез Rome IV диагностичните критерии, които изискват наличие на симптоми в продължение на поне 3 месеца, повтарящи

се епизоди от болка в ануса или долната част на ректума, продължителност на епизодите от секунди до минути, но не повече от 20-30 минути. Между пристъпите няма аноректална болка (25).

Диференциалната диагноза изисква отхвърляне на болки, причинени от levator ani синдром, запек (остър или хроничен), анален секс, травма (разкъсвания и фисури на ректалния канал и сфинктер), страничен ефект от някои медикаменти (опиати) или чужди тела в ректума.

Прогнозата е добра, пациентът трябва да разбере, че въпреки че болката е много силна, тя не застрашава неговият живот и ще се подобри с времето.

Лечението на психосоматичните болкови синдроми е трудно.

Функционалният абдоминален болков синдром се повлиява от капсули ментово олио, когнитивно-поведенческа терапия, биофийдбек, famotidine и pizotifen (18).

Синдромът на възбудимите черва се лекува с SNRI антидепресанти, спазмолитици, опиоиди за диарията и диета богата на фибри за запек (17). Използват се акупунктура, когнитивно-поведенческа терапия и релаксация (18). Не е ефективно приложението на диети или пробиотици, като lactobacillus или кисело мляко.

Хроничната пелвисна болка се повлиява с антидепресанти от групата SNRI и антиконвулсанти за лечение на невропатна болка. Могат да се приложат 100-500 U Dysport или 40-200 U Xeomin (23). 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 (1). Продължителността на ефекта е от 3 до 18 месеца (23). Някои автори използват по-ниски дози

– по 10 U Xeomin във всяка точка и също установяват добър ефект (15).

При **простатодинията** се използват миорелаксанти, поради повишения тонус на мускулите на тазовото дъно (32). Поради данните за повишен симпатиков тонус при уродинамичните изследвания, се прилагат перорални алфа-адренергични блокери, които повлияват болката и затрудненията в уринирането. Страничните ефекти (артериална хипотония) затрудняват лечението.

Дизестезичната (есенциална) вулвдиния се повлиява от трициклични антидепресанти, SNRI, антиконвулсанти и други медикаменти за лечение на невропатната болка (32). Прилага се 150-400 U Dysport или Xeomin 10-50 U, разтворени с 0,5-1 ml физиологичен разтвор (23). Инжектират се в мускулите на предната вагинална стена, m. puborectalis, m. pubococcygeus, перинеума, m. bulbocavernosus и m. bulbospongiosus (21, 31). Във всеки мускул се инжектират 1-3 точки. Продължителността на ефекта е от 1 месец до 2 години.

При **тестикулната болка** лечението се провежда с НСПВС, SNRI антидепресанти, антиконвулсанти, мембранно-стабилизиращи медикаменти и опиати (32).

Proctalgia fugax се повлиява с diltiazem, clonidine, salbutamol, nitroglycerin мехлем и други, които релаксират сфинктерния спазъм (3). 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 (4).

В заключение болката при психосоматичните синдроми може да се локализира в различни области на лицето и тялото. Тя има характера на хронична и невропатна болка и се повлиява от медикаменти използвани за лечение на невропатна болка.

Адрес за кореспонденция:

Акад. Иван Миланов
УМБАЛНП „Св. Наум“
Ул. Любен Русев 1.
София 1113
milanovivan@yahoo.com

Address for correspondence:

Acad. Ivan Milanov
University Hospital for Active Treatment in Neurology
and Psychiatry “St. Naum”,
1, Louben Roussev str.
Sofia 1113
milanovivan@yahoo.com

ЛИТЕРАТУРА

- 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.
- Altinkaynak, S., Ertekin, V., Alp, H., Fidan, T. Munchausen's syndrome. *Eurasian J. Med.*, 2009, 41, 2, 126-128.
- Annese, V., Gui, D. Botulinum neurotoxin in the gastrointestinal tract. In: *Manual of botulinum toxin therapy*. 11nd ed. Truong, D., Hallett, M., Zachary, C., Dressler, D., eds., Cambridge University Press, Cambridge, 2013, 278-287.
- Bibi, S., Zutshi, M., Gurland, B., Hull, T. Is Botox for anal pain an effective treatment option? *Postgraduate Medicine*, 2016, 128, 1, 41-45.
- Bornstein, J., Goldstein, A.T., Stockdale, C.K., Bergeron, S., Pukall, C., Zolnoun, D., Coady, D. ISSVD, ISSWSH, and IPPS consensus terminology and classification of persistent vulvar pain and vulvodynia. *J. Sex. Med.* 2016, 13, 4, 607-612.
- Burchiel, K.J., Burgess, J.A. Differential diagnosis and management of orofacial pain. In: *Handbook of pain management*. Tollison, C.D., Satterthwaite, J.R., Tollison, J.W., eds., Williams & Wilkins, Baltimore, 1994, 280-293.
- Buxbaum, J.D., Myslinski, N.R. Dental management of orofacial pain. In: *Handbook of pain management*. Tollison, C.D., Satterthwaite, J.R., Tollison, J.W., eds., Williams & Wilkins, Baltimore, 1994, 306-327.
- Clark, G.T., Suarez, P. Prevalence of chronic orofacial pain disorders. In: *Head, face, and neck pain*. Mehta, N.R., Maloney, G.E., Bana, D.S., Scrivani, S.J., eds., John Wiley & Sons, New Jersey, 2009, 315-329.
- Clouse, R.E., Mayer, E.A., Aziz, Q., Drossman, D.A., Dumitrascu, D.L., Mönnikes, H., Naliboff, B.D. Functional abdominal pain syndrome. *Gastroenterology*, 2006, 130, 5, 1492-1497.
- DaSilva, A.F.M., Acquadro, M., Bivins, D. Neuropathic orofacial pain. In: *Head, face, and neck pain*. Mehta, N.R., Maloney, G.E., Bana, D.S., Scrivani, S.J., eds., John Wiley & Sons, New Jersey, 2009, 455-464.
- Diamond, M.L. Differential diagnosis of headache pain. In: *Handbook of pain management*. Tollison, C.D., Satterthwaite, J.R., Tollison, J.W., eds., Williams & Wilkins, Baltimore, 1994, 239-252.
- Forssell, H., Svensson, P. Atypical facial pain and burning mouth syndrome. In: *Handbook of clinical neurology. Pain*. Cervero, F., Jensen, T.S. eds., Elsevier B.V., Amsterdam, 2006, 81, 597-608.
- Forssell, H., Tenovuo, O., Silvoniemi, P., Jaaskelainen, S.K. Differences and similarities between atypical facial pain and trigeminal neuropathic pain. *Neurology*, 2007, 69, 1451-1459.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *The International Classification of Headache Disorders*, 3rd edition. *Cephalalgia*, 2018, 38, 1, 1-211.
- Jarvis, S.K., Abbott, J.A., Lenart, M.B., Steensma, A., Vancailie, 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.
- Ji, R.R., Xu, Z.Z., Gao Y.J. Emerging targets in neuroinflammation-driven chronic pain. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2014, 13, 533-548.
- Kucharski, A., Nagda, J. Pelvic pain. In: *Principles and practice of pain medicine*. Warfield, C.A., Bajwa, Z.H., eds., McGraw-Hill, New York, 2004, 359-368.
- Marcus, D.A. Headache and chronic pain syndromes. *Humana Press*, New Jersey, 2007, 209 pp.
- Merskey, H. Pain in somatization disorders and psychiatric illness. In: *Handbook of clinical neurology. Pain*. Cervero, F., Jensen, T.S. eds., Elsevier B.V., Amsterdam, 2006, 81, 803-816.
- Nickel, J.C. Interstitial cystitis: characterization and management of an enigmatic urologic syndrome. *Rev. Urol.*, 2001, 4, 3, 112-121.
- Pacik, P.T. Botox treatment for vaginismus. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 2009, 124, 6, 455e-456e.
- Passavanti, M.B., Pota, V., Sansone, P., Aurilio, C., De Nardis, L., Pace, M.C. Chronic pelvic pain: assessment, evaluation, and objectivation. *Pain Research and Treatment*, 2017.
- Schurch, B., Carda, S. Botulinum neurotoxin applications in urological disorders. In: *Manual of botulinum toxin therapy*. 11nd ed. Truong, D., Hallett, M., Zachary, C., Dressler, D., eds., Cambridge University Press, Cambridge, 2013, 288-294.
- Sigalos, J.T., Pastuszak, A.W. Chronic orchialgia: epidemiology, diagnosis and evaluation. *Transl. Androl. Urol.*, 2017, 6, Suppl 1, S37-S43.
- Simren, M., Palsson, O.S., Whitehead, W.E. Update on Rome IV criteria for colorectal disorders: implications for clinical practice.

Current gastroenterology reports, 2017, 19, 4, 1-8.

26. Sirois, D.A. Oral medicine, oral pathology and facial pain. In: Head, face, and neck pain. Mehta, N.R., Maloney, G.E., Bana, D.S., Scrivani, S.J., eds., John Wiley & Sons, New Jersey, 2009, 343-358.
27. Sperber, A.D., Drossman, D.A. Review article: the functional abdominal pain syndrome. *Aliment Pharmacol. Ther.*, 2011, 33, 514-524.
28. Steiner, A.S. Abdominal pain. In: Principles and practice of pain medicine. Warfield, C.A., Bajwa, Z.H., eds., McGraw-Hill, New York, 2004, 350-358.
29. Torres-Cueco, R., Nohales-Alfonso, F. Vulvodynia-it is time to accept a new understanding from a neurobiological perspective. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2021, 18, 12, 6639.
30. Ward, T.N., Levin, M. Facial pain. In: Principles and practice of pain medicine. Warfield, C.A., Bajwa, Z.H., eds., McGraw-Hill, New York, 2004, 246-251.
31. 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.
32. Wesselmann, U., Perineal pain. In: Principles and practice of pain medicine. Warfield, C.A., Bajwa, Z.H., eds., McGraw-Hill, New York, 2004, 369-377.

ТРИГЕМИНАЛНИ АВТОНОМНИ ГЛАВОБОЛИЯ

РЕЗЮМЕ

ТРИГЕМИНАЛНИ АВТОНОМНИ ГЛАВОБОЛИЯ

Ив. Миланов

*МБАЛНП „Свети Наум“, София
Медицински университет, София*

Тригеминалните автономни главоболия (ТАС) включват кластерното главоболие, пароксизмалната хемикрания, краткотрайните унилатерални невралгиформени пристъпи от главоболие с конюнктивална инекция и слъзотечение (SUNCT), краткотрайните унилатерални невралгиформени пристъпи от главоболие с краниални автономни симптоми (SUNA) и hemicrania continua. В патогенезата участват активация на централни симпатикови и парасимпатикови механизми и периферен симпатиков дефицит. Хипоталамичната свръхактивност води до нарушена модулация на болката, тригеминална сензитизация и краниална автономна активация. Задният хипоталамус е свързан с прекратяване на пристъпа от главоболие и регулира неговата продължителност, която различава отделните тригеминални автономни цефалгии. Клиничните характеристики общи за ТАС са комбинацията от краткотрайно едностранно главоболие и изразени краниални парасимпатикови автономни симптоми в областта на главата, инервирана от тригеминалния нерв, които са латерализирани и ипсилатерални на главоболието. Различават се помежду си по честотата и продължителността на пристъпите и отговорът към лечение. Кластерното главоболие има най-дълга продължителност на пристъпите, но най-ниска честота. SUNCT има най-къса продължителност, но най-голяма честота на пристъпите. Пароксизмалната хемикрания има междинна честота и продължителност.

Пароксизмалната хемикрания протича със силна болка, която никога не сменя своята страна, пристъпите са по-кратки и техният брой е по-голям. Придружаващите

ABSTRACT

TRIGEMINAL AUTONOMIC HEADACHES

I. Milanov

*University Hospital „St. Naum”
Medical University, Sofia*

Trigeminal autonomic headaches (TACs) include cluster headache, paroxysmal hemicrania, short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing (SUNCT), short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic symptoms (SUNA), and hemicrania continua. Activation of central sympathetic and parasympathetic mechanisms and peripheral sympathetic deficits are involved in the pathogenesis. Hypothalamic overactivity leads to impaired pain modulation, trigeminal sensitization, and cranial autonomic activation. The posterior hypothalamus is associated with headache seizure termination and regulates its duration, which differentiates individual trigeminal autonomic cephalgias. Clinical features common to TAC are the combination of a short-lasting unilateral headache and marked cranial parasympathetic autonomic symptoms in the head region innervated by the trigeminal nerve, which are lateralized and ipsilateral to the headache. They differ from each other in the frequency and duration of attacks and the response to treatment. Cluster headache has the longest seizure duration but the lowest frequency. SUNCT has the shortest seizure duration but the highest seizure frequency. Paroxysmal hemicrania has intermediate frequency and duration.

Paroxysmal hemicrania proceeds with severe pain, which never changes its side, the attacks are shorter and their number is greater. Accompanying cranial autonomic symptoms are ipsilateral ptosis or swelling of the eyelid, miosis, conjunctival injection, lacrimation, nasal congestion, rhinorrhea and sweating of the forehead and face. These are completely responded by indomethacin.

краниални автономни симптоми са ипсилатерална птоза или оток на клепача, миоза, конюнктивална инекция, лакримация, назална конгестия, ринорея и изпотяване на челото и лицето. Те изцяло се повлияват от indomethacin.

SUNCT протичат със силно, едностранно, краткотрайно, главоболие в областта инервирана от офталмичния клон на тригеминалния нерв. Средният брой на дневните пристъпи е 16. Придружаващите автономни симптоми са ипсилатерални – конюнктивална инекция, лакримация, ринорея, назална конгестия, оток на клепача, птоза, миоза, зачервяване и изпотяване на лицето. SUNA протича с типично главоболие, но само с конюнктивална инекция или само лакримация.

Hemicrania continua протича с ежедневно, персистиращо, фоново главоболие, тъпо и притискащо, строго едностранно, постоянно и продължително, без ремисия, с умерена интензивност. Ипсилатерални автономни симптоми може да придружават болката по време на обострянията. Повлиява се добре от indomethacin.

Ключови думи: Тригеминални автономни главоболия, патогенеза, лечение

Тригеминалните автономни главоболия (ТАС) включват кластърното главоболие, пароксизмалната хемикрания, краткотрайните унилатерални невралгиформени пристъпи от главоболие с конюнктивална инекция и сълзотечение (SUNCT), краткотрайните унилатерални невралгиформени пристъпи от главоболие с краниални автономни симптоми (SUNA) и hemicrania continua (3, 5). Кластърното главоболие е най-често срещано.

Патогенезата е свързана с активиране на нормалния тригеминално-парасимпатиков рефлекс, като клиничните белези на краниалната симпатикова дисфункция се приемат за вторични (12). В патогенезата участват активация на централни симпатикови (кръвно налягане, температура) и парасимпатикови механизми и вторично периферен симпатиков дефицит (18). Хипоталамичната свръхактивност води до нарушена модулация на болката по време на кластърните периоди, тригеминална сензитизация и краниална автономна активация (3, 8). Комбинацията от хипоталамична

SUNCT proceeds with a severe, unilateral, short-lasting, headache in the area innervated by the ophthalmic branch of the trigeminal nerve. The average number of daily attacks is 16. Accompanying autonomic symptoms are ipsilateral – conjunctival injection, lacrimation, rhinorrhea, nasal congestion, eyelid edema, ptosis, miosis, facial flushing and sweating. SUNA proceeds with typical headache, but with conjunctival injection only or lacrimation only.

Hemicrania continua proceeds with a daily, persistent, background headache, dull and pressing, strictly unilateral, constant and prolonged, without remission, of moderate intensity. Ipsilateral autonomic symptoms may accompany the pain during exacerbations. Well influenced by prophylactic treatment with indomethacin.

Key words: trigeminal autonomic headaches, pathogenesis, treatment

свръхактивност и вторично активиране на тригемино-парасимпатиковите рефлекс води до автономните парасимпатикови симптоми по време на пристъп (3, 4). Задният хипоталамус е свързан с прекратяване на пристъпа от главоболие и регулира неговата продължителност, която различава отделните тригеминални автономни цефалгии (3). Свързан е и с ритмичността и периодичността на главоболието (8). Различното клинично протичане и терапевтично повлияване на тригеминалните автономни цефалгии се обяснява със специфично засягане на различни хипоталамусни субструктури, неврони или биохимични пътища (8). Краниалните автономни симптоми са нормален физиологичен отговор вследствие на силната тригеминална ноцицептивна аферентация, която чрез рефлексен ствол механизъм активира краниалната симпатикова еферентация (15). Те се появяват и при други главоболия, като болката активира централно симпатиковата и кардиоваскуларната активност, но при тригеминалните автономни цефалгии са по-силно изразени. (8). По този

начин активността от първичния невронен генератор при пристъп може да предизвика вторично централни и локални симпатикови нарушения.

Клиничните характеристики общи за ТАС са комбинацията от краткотрайно едностранно главоболие и изразени краниални парасимпатикови автономни симптоми в областта на главата, инервирана от тригеминалния нерв, които са латерализирани и ипсилатерални на главоболието (3). Рядко може да се наблюдава мигренна аура. Различават се помежду си по честотата и продължителността на пристъпите и отговорът към лечение. Кластерното главоболие има най-дълга продължителност на пристъпите, но най-ниска честота. SUNCT има най-къса продължителност, но най-голяма честота на пристъпите. Пароксизмалната хемикрания има междинна честота и продължителност.

Пароксизмалната хемикрания е описана от Sjaastad и Dale през 1974 година и през 1976 година е наречена от тях хронична пароксизмална хемикрания (13). Приема се като вариант на кластерното главоболие въз основа на едностранното и краткотрайно главоболие, което предизвиква. По-късно е описана и епизодичната форма на заболяването (2).

Болестността е 1 на 25 000 души население (8). Засяга 1-3% от пациентите с кластерно главоболие (2). За разлика от кластерното главоболие засяга 3 пъти по-често жени (13).

Класифицира се като епизодична (периоди с ремисии) и хронична форма (без ремисии).

Епизодичната форма се проявява с пристъпи, възникващи на периоди с продължителност от седем дни до една година, разделени от периоди без болка, продължаващи най-малко три месеца (5).

Хроничната форма се проявява с пристъпи, възникващи през период с продължителност повече от една година, без ремисия или с периоди на ремисия, продължаващи по-малко от три месеца.

Етиологията не е известна и не се установява наследственост (2).

Вторична форма възниква при артериовенозни малформации, мозъчни аневризми в кръга на Willis, мозъчносъдови инциденти, инфаркти, колагенозни съдови заболявания, тумор на Panscoast, на хипофизата, във фронталния дял, в задна краниална ямка, sella turcica и кавернозния синус, интракраниална хипертензия, тромбоцитемия и след травми (2).

Патогенезата не е известна, вероятно има общи механизми с другите тригеминални автономни цефалгии (2). От друга страна симптоматичното повлияване на главоболието от indomethacin предполага различни патофизиологични механизми. Не е ясно защо еквивалентни COX инхибитори не се ефективни (2). Наличието в някои случаи на двустранни очни и автономни симптоми предполага засягане на срединни структури, като хипоталамус или sinus cavernosus. Вероятно първичният тригериращ пристъпите механизъм е централен, с вторично участие на периферни фактори, медиирани от невrogenни импулси (2). Предполага се, че клиничните прояви на заболяването се дължат на взаимодействието на невротрансмитери и невромодулатори, освободени от симпатиковите, парасимпатиковите (вазоактивен интестинален полипептид) и сетивните влакна (CGRP).

Клинично се проявява около 34-годишна възраст, но може да започне между 1 и 81 години (2). Епизодичната форма се проявява в по-ранна възраст, отколкото хроничната. При епизодичната форма средната продължителност на периода е от 2 седмици до 4,5 месеца, а на ремисиите – от 1 до 36 месеца (8).

Главоболието е много силно, едностранно, локализира се в окото, супраорбиталната, фронталната или темпорална област или в комбинация от тези области и по-рядко в инфраорбиталната, окципиталната, ушната, мастоидната област, рамото или врата (6). Рядко се локализира в челото или ухото, с усещане за запушване на слуховия канал (2). Болката започва и завършва внезапно и е раздиреща или пулсираща, понякога е притискаща (2). Болката

никога не сменя своята страна, пристъпите са по-кратки (2 до 30 минути), на равни интервали и техният брой е по-голям (от 8 до 16 дневно). Описани са обаче случаи при които болката сменя страната си или е двустранна и случаи с предхождаща главоболието аура (2). Характерна е различната честота и сила на пристъпите през различните дни (6). За разлика от кластърното главоболие пристъпите са предимно през деня, но в някои случаи могат да бъдат свързани с REM фазата на съня (2).

Придружаващите краниални автономни симптоми са ипсилатерална птоза или оток на клепача, миоза (33%), конюнктивална инекция (36%), лакримация (60%), назална конгестия (42%), ринорея и изпотяване на челото и лицето (2, 6). Те изцяло се повлияват от indomethacin. За разлика от кластърното главоболие няма истински синдром на Horner (12). Може да има фотофобия (21%), гадене (14%), изпотяване на челото и лицето, оток на клепача, рядко – повръщане (2%) и фонофобия (2,8). Описани са случаи свързани със синдрома на червеното око (2). Автономните симптоми могат да бъдат и двустранни, но винаги са по-изразени на страната на главоболието (2). Между изразеността на автономните симптоми и болката може да има дисоциация (2). Може да няма придружаващи автономни симптоми (2) или те да възникнат без болка (15).

Повечето пристъпи са спонтанни, но могат да се провокират от движения на шията (10%), натиск върху processus transversus на ниво C₄-C₅ или прием на алкохол (7%). За разлика от кластърното главоболие, провокиращи фактори са флексията и ротацията на шията. Болката се облекчава при лежане или седене неподвижно, за разлика от кластърното главоболие (12). Въпреки че боледуват повече жени, влиянието на половите хормони върху хода на заболяването не е еднозначно (12). Симптомите се подбъбват по време на бременност, но влиянието на менструалния цикъл и менопаузата не е ясно (12).

Повече от половината пациенти предпочитат да седят свити в леглото по време на пристъпите, както

пациентите с мигрена. Поведението при останалите пациенти е както при кластърно главоболие (8).

Може да се прояви едновременно с тригеминална невралгия (синдром пароксизмална хемикрания – тик), мигрена, кластърно главоболие, първично главоболие при кашлица и първично пробождащо главоболие (2).

Извън пристъпите при 30% от пациентите има дискомфорт или болка в областта, където се локализируют пристъпите (2).

Диагнозата се поставя при най-малко 20 пристъпа, отговарящи на критериите: силна едностранна орбитална, супраорбитална или темпорална болка, продължаваща от 2 до 30 минути и едно или две от следните: 1. Най-малко един от следните симптоми, ипсилатерални на главоболието: – конюнктивална инекция и/или лакримация, – назална конгестия и/или ринорея, – оток на клепача, – изпотяване на челото и лицето, – миоза и/или птоза. 2. Чувство на двигателна възбуда или ажитация. Честотата на възникване е повече от 5 на ден. Могат да бъдат изцяло предотвратени с терапевтични дози indomethacin (150-225 mg перорално или 100-200 mg инжекционно). Главоболието не може да се опише по-добре с друга диагноза по ICHD-3 (5).

Епизодичната форма се диагностицира при пристъпи, отговарящи на критериите за пароксизмална хемикрания и възникващи на кластърни периоди. Трябва да са налице поне два кластърни периода с продължителност от седем дни до една година (без прилагане на лечение), разделени от безболкови периоди на ремисия с продължителност над 3 месеца (5).

Хроничната форма се диагностицира при пристъпи, отговарящи на критериите за пароксизмална хемикрания. Пристъпите възникват без период на ремисия или с ремисии, продължаващи под 3 месеца в продължение на най-малко една година (5).

Диференциалната диагноза на първо място трябва да се прави с *вторична* (симптоматична) па-

роксизмална хемикрания (2). Тя е относително честа и се предизвиква от патологични процеси с различна локализация. Дори и пациенти с типично клинично протичане и повлияване от indomethacin могат да бъдат симптоматични. Важно е да се отдиференцира и съдово заболяване на мозъка. Това налага МРТ изследване при всеки новодиагностициран пациент, дори и да се повлиява добре от indomethacin. Необходимо е изследване на кръвната картина (тромбоцитемия), хормони на хипофизата, изследване в насока за васкулити и колагенози, лумбална пункция за установяване на интракраниална хипертензия и рентгенография на бял дроб (тумор на Rap-coast).

Кластерното главоболие е следващата важна диференциална диагноза, предвид различното лечение на двата вида главоболие (2). Двата вида главоболие много си приличат по своето клинично протичане (2, 8). Честотата на пристъпите при пациентите с пароксизмална хемикрания е по-голяма (6 към 1 пристъпа средно), а продължителността на пристъпите – по-къса (26 към 60 минути средно). Въпреки тези различия желателно е при всички пациенти да се опита ефективността от лечение с indomethacin.

Hemicrania continua също се повлиява от indomethacin (8, 14). Отдиференцирането от пароксизмалната хемикрания, при която има междупристъпна болка е трудно. Отличителни белези са по-слабата междупристъпна болка, отколкото при hemicrania continua. Обострената болка при пароксизмалната хемикрания е по-краткотрайна, но по-силна от тази при hemicrania continua.

SUNCT синдромът не се повлиява от indomethacin.

Прогнозата не е много добра, заболяването продължава цял живот (2). С времето могат да се намалят терапевтичните дози на indomethacin.

Лекува се само профилактично, защото пристъпите са твърде кратки, за да се разчита на терапевтично повлияване (5). Повлиява се драматично 48

часа след започване на лечение с 25-50 mg 3-4 пъти дневно indomethacin (6). След прекъсване на лечението главоболието се възвръща. При възрастни дозата на орално прилагания indomethacin първоначално трябва да бъде поне 150 mg дневно и да се повиши до 225 mg дневно при необходимост. Инжекционната доза е 100-200 mg. Често се използват по-малки индивидуални поддържащи дози, в зависимост от честотата и силата на пристъпите. При пациенти с епизодична форма лечението трябва да продължи малко по-дълго от времето през което продължава обичайния период и после постепенно дозите да се намалят. При хроничната форма лечението продължава поне 6 месеца и се опитва намаляване на дозите и спиране на медикамента (1).

Краткотрайните едностранни невралгични пристъпи от главоболие с конюнктивална инекция и сълзотечение (SUNCT) са описани за първи път през 1978 година от Sjaastad и сътр. (3).

Това рядко заболяване се среща малко по-често (1,5:1) при мъже.

Класифицира се като епизодична и хронична форма. Епизодичната е по-честа, при нея симптоматичните периоди се редуват с ремисии в случаен патерн (19).

Етиологията не е известна. Симптоматичната форма се наблюдава при пациенти с артериовенозни малформации и аневризми в понтоцеребеларния ъгъл, аденом на хипофизата, базиларна импресия, стволони инфаркти, HIV инфекция, тумори или друго мозъчно увреждане (8, 19).

Патофизиологията, както и при другите тригеминални автономни цефалгии, вероятно е свързана с активиране на хипоталамуса (8).

Клинично започва между 35 и 65-годишна възраст (средно 48 г.), но има описани случаи между 10 и 77-годишна възраст (8).

Главоболието е силно, невралгично, строго едностранно, краткотрайно, продължаващо секунди до минути (15 до 120 s) в областта инервирана от офталмичния клон на тригеминалния нерв – окото,

слепоочието, челото или лицето (8, 19). Може да ирадира и в други ипсилатерални области, инервирани от максиларния и мандибуларния клон на тригеминалния нерв (носа и зъбите) и по-рядко – в ухото и шията (7). Болката не сменя страната си, по-често се засяга дясната страна (7). Рядко (20%) може да сменя страната си или да бъде двустранна (8). Болката е остра, пареща, стрелкаща, като електрически ток или пробощаща. Започва внезапно, достига своя максимум за 1-2 s и остава максимално силна до момента в който спира внезапно (8).

По отношение на продължителността на болката са описани три основни патерна на протичане – краткотрайни, дълготрайни пристъпи и непрекъснатата фонова болка (7).

Краткотрайните пристъпи са единични, с продължителност между 5 и 120 s (средно 40 s). Дълготрайните пристъпи са с продължителност от 20 минути до 1-2 часа и се получават при пациенти, които получават и типични краткотрайни пристъпи (7). Тези пристъпи представляват групирани единични, краткотрайни пристъпи, между които може да има или да няма период на пълна липса на болка (8). Пристъпите с по-голяма продължителност се характеризират с множество епизоди на стрелкаща болка или болка с вълнообразен характер. Между пристъпите пациентите нямат болка, но в някои случаи (46%) може да има непрекъснатата фонова болка, понякога двустранна.

Честотата на пристъпите варира между пациентите и при индивидуалния пациент във времето (7). Средният брой на дневните пристъпи е 16, но могат да се получат от 1 до 100 пристъпа. Описани са случаи на изостряне на състоянието до статус – чести, силни, лесно провокиращи се пристъпи, които се застъпват в продължение на часове или дни.

Пристъпите са предимно през деня, като при 17% от пациентите са само дневни, някои пациенти (66%) имат понякога и нощни пристъпи (7). Само при 7% от пациентите пристъпите са само нощни (8). През деня пристъпите имат бимодално разпределе-

ние – сутрин и следобед.

В повечето случаи пристъпите са или спонтанни или провокирани и по-рядко са само спонтанни или само провокирани (7, 8). Най-честите тригери за пристъпа са докосването на определени зони в областта на инервация от тригеминалния нерв. Тригерните зони могат да бъдат извън зоната на инервация от тригеминалния нерв или тригерни фактори да бъдат дъвченето, миенето на лицето, на зъбите, духането на вятър в лицето, яденето на сладолед или различни движения (8). По-рядко тригерни фактори са говоренето, издихването на носа, бръсненето, преглъщането, кашлянето, кихането, силната светлина, прозяването, докосването на небцето с език, стискането на очите, REM фазата на съня, емоционалния стрес, смеенето, силният шум, умствената концентрация или физическата работа. Движенията в шията провокират болката при някои пациенти (3%). Някои пациенти потискат пристъпите чрез непрекъснато въртене на главата (7, 8). Между болковите пристъпи няма рефрактерен период, което значи, че при активиране на тригерната зона могат да се получават непрекъснато пристъпи, за разлика от тригеминалната невралгия (7, 8, 12).

Придружаващите автономни симптоми са едностранни и ипсилатерални – конюнктивална инекция (100%), лакримация (95%), ринорея (55%), назална конгестия (44%), оток на клепача (30%), птоза (19%), миоза (6%), зачервяване (6%) и изпотяване (3%) на лицето (7). Особено постоянни и изразени са конюнктивалната инекция и лакримация. Те започват 1-2 s след появата на болката и завършват секунди след нейното изчезване. Ринореята, когато е налице започва по-късно в хода на болката.

Гаденето (2%), повръщането, фотофобията (5%), фонофобията (2%) и осмофобията не са типични симптоми. Само при двама пациенти е описана мигренна аура, настъпваща 5-10 минути преди пристъпа от главоболие и изявена с мравучкане в областта на слепоочието или лицето ипсилатерално, в продължение на 5-10 минути (8).

Поведение на пациента, типично за кластерното главоболие, се наблюдава рядко при SUNCT (7). При 58% от пациентите по време на пристъп се наблюдават неспокойство и ажитация (8).

При прегледа на пациента извън пристъп може да се установи лека алодиния или хиперестезия, понякога хипестезия в офталмичната или мандибуларна зона инервирана от тригеминалния нерв (7). Много рядко може да персистира синдром на Horner, птоза, едем на клепача или миоза.

При *епизодичната форма* симптоматичните периоди продължават от няколко дни до няколко месеца (7). Появяват се 1-2 пъти годишно. Ремисиите продължават няколко месеца, но могат да варират от една седмица до 8 години. За да се приеме епизодична форма на заболяването, периода на пристъпите трябва да продължава под 1 година, а ремисиите – над 1 месец (8). Симптоматичните периоди нарастват по честота и продължителност с течение на времето. Годишната цикличност не е типична черта на синдрома.

Хроничната форма на заболяването (при 63%) се характеризира със симптоматични периоди продължаващи над една година или с ремисии по-къси от 1 месец (7,8). Средната продължителност на хроничната фаза е 5 години (от 1 до 17). Формата може да започне като хронична от началото на заболяването (72%) или да еволюира от епизодичната (28%). При някои пациенти хроничната фаза алтернира с епизодична (7).

Познати са два субтипа на главоболието: краткотрайни унилатерални невралгични пристъпи от главоболие с конюнктивална инекция и сълзотечение (SUNCT) и краткотрайни унилатерални невралгични пристъпи от главоболие с краниални автономни симптоми (SUNA). SUNA протича с типично главоболие, но без конюнктивална инекция и лакримация (8). SUNCT да се приема за подтип на SUNA (5).

Диагнозата се поставя при наличие най-малко на 20 пристъпа, отговарящи на критериите: 1. Уме-

рено силна или силна едностранна болка в главата с орбитално, супраорбитално, темпорално и/или друго разпространение по хода на тригеминалния нерв, с продължителност от 1 до 600 s и възникваща под формата на единична стрелкаща болка, серии от стрелкаща болка или болка с вълнообразен характер. 2. Наличие на най-малко един от следните 5 краниални автономни симптоми или признаци, ипсилатерални на главоболието: – конюнктивална инекция и лакримация, – назална конгестия и ринорея, – оток на клепача, – изпотяване на челото и лицето, – миоза и/или птоза. Честотата на възникване е най-малко един на ден. Главоболието не може да се опише по-добре с друга диагноза по ICHD-3 (5).

Краткотрайните унилатерални невралгични пристъпи от главоболие с конюнктивална инекция и сълзотечение (SUNCT) се диагностицират при пристъпи, отговарящи на критериите за краткотрайни унилатерални невралгични пристъпи от главоболие и наличие ипсилатерално на болката на конюнктивална инекция и лакримация (5).

Епизодичните SUNCT се диагностицират при пристъпи, отговарящи на критериите за краткотрайни унилатерални невралгични пристъпи от главоболие с конюнктивална инекция и сълзотечение и възникващи на периоди (5). Необходими са най-малко два периода с продължителност от 7 дни до една година (без прилагане на лечение), разделени от безболкови периоди на ремисия с продължителност над 3 месеца.

Хроничните SUNCT се диагностицират при пристъпи, отговарящи на критериите за краткотрайни унилатерални невралгични пристъпи от главоболие с конюнктивална инекция и сълзотечение (5). Възникват без период на ремисия или с ремисии, продължаващи по-малко от 3 месеца в продължение на най-малко една година.

Краткотрайните унилатерални невралгични пристъпи от главоболие с краниални автономни симптоми (SUNA) се диагностицират при пристъпи, отговарящи на критериите за кратко-

трайни унилатерални невралгiformени пристъпи от главоболие и наличие на ипсилатерални само конюнктивална инекция или само лакримация (5).

Епизодичните SUNA се диагностицират при пристъпи, отговарящи на критериите за краткотрайни унилатерални невралгiformени пристъпи от главоболие с краниални автономни симптоми и възникващи на периоди. Налице са най-малко два периода с продължителност от 7 дни до една година (без прилагане на лечение), разделени от безболкови периоди на ремисия с продължителност над 3 месеца (5).

Хроничните SUNA се диагностицират при пристъпи, отговарящи на критериите за краткотрайни унилатерални невралгiformени пристъпи от главоболие с краниални автономни симптоми. Възникват без период на ремисия или с ремисии, продължаващи под 3 месеца в продължение на най-малко една година (5).

Диференциалната диагноза изисква на първо място отдиференциране на вторичен (симптоматичен) SUNCT синдром. Необходимо е да се проведе МРТ изследване на главен мозък с търсене на лезии и в задна краниална ямка, изследване на пролактин, тиротид-стимулиращ хормон, свободен тироксин, кортизол, адренотропни хормони, лутеинизиращ, фоликулостимулиращ хормон, естроген, тестостерон и растежен фактор (7). Трябва да се проведе и диагностичен тест с indomethacin, за да се отхвърлят главоболията, повлияващи се от него.

Тригеминалната невралгия е трудно да бъде отдиференцирана, поради сходното клинично протичане (8). SUNCT и SUNA могат да бъдат тригирани без рефрактерен период, за разлика от тригеминалната невралгия, при която обикновено има рефрактерен период след всеки пристъп (5).

Идиопатичното (първично) пробождащо главоболие е по-често при жените, болката е спонтанна, с различна локализация при всеки пристъп и липсват краниални автономни симптоми (7). Повлиява се от indomethacin.

Пароксизмалната хемикрания протича с подълготрайни пристъпи, настъпващи както през деня, така и през нощта и рядко провокирани от тригерни фактори (8). Повлиява се от indomethacin.

Прогнозата не е добра, заболяването остава за цял живот (7).

Лекува се само профилактично, защото пристъпите са твърде краткотрайни, за да се разчита на тяхното терапевтично повлияване. Прилага се дълготрайно и краткотрайно профилактично лечение.

Дълготрайното профилактично лечение се провежда на първо място с lamotrigine (100-400 mg дн.). Медикаменти на втори избор са topiramate (50-300 mg дн.) и gabapentin (800-2700 mg дн.), който е по-ефективен при SUNA (5). На трето място при липса на ефект може да се приложи carbamazepine самостоятелно или в комбинация с литий, paloxone, verapamil или prednisolone.

Краткотрайно профилактично лечение се прилага по време на симптоматичния период, като пациента се хоспитализира (5). В тези случаи пациентите са силно инвалидизирани, защото в много случаи не могат да се хранят и да пият течности, което тригерира нов пристъп. Прилагат се интравенозно lidocaine или кортикостероиди, като междувременно се оптимизира основното дълготрайно профилактично лечение.

Hemicrania continua е описано детайлно и наименувано през 1984 година от Sjaastad и Spierings (17).

Главоболието е рядко, но според някои автори засяга 1% от населението, но трудно се диагностицира (11). Среца се 2 пъти по-често при жени (10).

Класифицира се според своето протичане като ремитентна (12%), вторично хронична (35%) или първично хронична (53%) форма.

Етиологията не е известна.

Патофизиологията не е известна, установени са нарушения в контралатералния заден хипоталамус и ипсилатералната рострална част на моста (10).

Клинично започва около 34-годишна възраст (между 11 и 58 години). Характеризира се с едностранно, умерено силно, флукутиращо и продължително главоболие (10). Протича с два различни патерна на главоболие (12).

Ежедневното, персистиращо, фоново главоболие е тъпо и притискащо, строго едностранно, постоянно и продължително, без ремисия, с умерена интензивност (10, 11). Строго едностранно е и не сменя страната си поне 3 месеца. Рядко е двустранно или сменя страната си (10). Локализира се в очната, темпоралната или максиларната област (9).

Обостряния, с умерена до силна болка, продължаващи от 20 минути до няколко дни се наслагват върху тъпото главоболие (9, 10, 11). Честотата на обострянията е от няколко пъти седмично, до веднъж на 3 месеца (12). Локализиран се в предната част на главата, но също и в окципиталната и аурискуларна област или шията (10). При 30% от пациентите периодите на засилване са през нощта и събуждат пациента. По време на обострянията прилича на мигренното, с внезапни пробуждания (20-40%), които продължават до 1 минута или усещане за чуждо тяло в око (10, 16).

Преди изострянето на главоболието може да има аура или специфично усещане за пясък в очите (12, 16). Не се провокира от нито един от известните фактори, които засилват другите главоболия.

Ипсилатерални автономни симптоми може да придружават болката по време на обострянията (10). Те не са толкова силно изразени, както при кластерното главоболие и пароксизмалната хемикрания (10). При 75% от пациентите има поне един автономен симптом, най-често конюнктивална инекция и лакримация (16). Могат да се добавят назална конгестия, ринорея, оток на клепача, птоза и миоза, изпотяване на челото и лицето, двигателна възбуда или ажитация (5, 11). По време на пристъпите често има фотофобия, фонофобия, гадене и повръщане.

Главоболието е абсолютно чувствително към

indomethacin.

Протича като ремитентна (12%), вторично хронична (35%) или първично хронична (53%) форма.

Ремитентната форма се характеризира с болка, която не е постоянна, а се прекъсва от периоди на ремисия, продължаващи най-малко 24 часа. Може да възникне de novo или от неремитиращата форма (5).

Хроничната (неремитираща) форма се характеризира с постоянна болка в продължение на най-малко една година без периоди на ремисия, продължаващи най-малко 24 часа. Може да възникне de novo или от ремитиращата форма. По-голямата част от пациентите имат неремитираща форма след първата изява.

Диагнозата се поставя при едностранно главоболие, продължаващо повече от 3 месеца с екзацербации с умерен или тежък интензитет (5). Налице са едно или две от следните: 1. Най-малко един от следните симптоми, ипсилатерални на главоболието: – конюнктивална инекция и/или лакримация, – назална конгестия и/или ринорея, – оток на клепача, – изпотяване на челото и лицето, – миоза и/или птоза. 2. Чувство на двигателна възбуда или ажитация или усилване на болката при движение. Изцяло се повлиява от терапевтични дози indomethacin (150-225 mg дн. перорално или 100-200 mg инжекционно). Главоболието не може да се опише по-добре с друга диагноза по ICHD-3.

Ремитентната форма се диагностицира когато главоболието не е ежедневно или постоянно, а се прекъсва (без лечение) от периоди на ремисия, продължаващи над 24 часа (5).

Неремитиращата форма се характеризира с главоболие, което е ежедневно и постоянно в продължение на най-малко една година без периоди на ремисия, продължаващи повече от 24 часа (5).

Диагностичният тест с 50-100 mg indomethacin интрамускулно повлиява напълно главоболието до 2 часа (11). Може да се приложи и indomethacin перорално за 3 дни (3 пъти дневно по

75 mg). При липса на ефект се прилагат по 50 mg за още 3 дни (10). Характерно е повлияването на главоболието от indomethacin до 24 часа след започване на лечението (11).

Диференциалната диагноза се прави с хроничните едностранни главоболия (хронична мигрена, ново ежедневно и цервикогенно главоболие) и едностранните краткотрайни главоболия с очно-лицеви автономни симптоми (тригеминалните автономни цефалгии). Повлиява се от indomethacin за разлика от хроничната мигрена, цервикогенното и новото ежедневно главоболие (10). Пароксизмалната хемикрания също се повлиява от indomethacin, но пристъпите са по-краткотрайни и с по-силно изразени автономни симптоми.

Трябва да се отдиференцира и вторичната форма вследствие на мозъчен тумор, HIV инфекция и други (9).

Прогнозата не е много благоприятна предвид неговия хроничен характер (10). При повечето пациенти с времето могат да се намалят наполовина дневните терапевтични дози на indomethacin.

Повлиява се добре от профилактично лечение с indomethacin. При възрастни дозата на орално прилагания indomethacin първоначално трябва да бъде поне 150 mg дневно и да се повиши на 225 mg дневно при необходимост (5). Инжекционната доза е 100-200 mg. Често се използват по-малки поддържащи дози. На всеки 6 месеца лечението се преустановява за да се провери за спонтанно настъпила ремисия. Повлиява се и от други НСПВС, topiramate, lamotrigine и gabapentin.

Адрес за кореспонденция:

Акад. Иван Миланов

МБАЛНП „Св. Наум“

Ул. „Любен Русев“ 1, София 1113,

e-mail: milanovivan@yahoo.com

Address for correspondence:

Acad. Ivan Milanov

University Hospital „St. Naum“

1, Louben Roussev str., Sofia 1113,

e-mail: milanovivan@yahoo.com

ЛИТЕРАТУРА

1. Миланов, И. Национален консенсус за диагностика и лечение на първичните типове главоболие. Cephalgia, 2023, 25, Suppl. 2, 48 стр.
2. Boes, C.J., Vincent, M., Russell, D. Paroxysmal hemicrania. In: The Headaches. III edition. Olesen, J., Goadsby, P.J., Ramadan, N.M., Tfelt-Hansen, P., Welch, K.M.A., eds., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, 815-822.
3. Cosentino, G., Fierro, B., Puma, A.R., Talamanca, S., Brighina, F. Different forms of trigeminal autonomic cephalgias in the same patient: description of a case. Journal of Headache and Pain, 2010, 11, 281-284.
4. Drummond, P.A., Alessandri, M. Neurophysiology and autonomic dysfunction in cluster headaches. In: The Headaches. III edition. Olesen, J., Goadsby, P.J., Ramadan, N.M., Tfelt-Hansen, P., Welch, K.M.A., eds., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, 767-773.
5. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalgia, 2018, 38, 1, 1-211.
6. Keith, D.A. Orofacial pain. In: Principles and practice of pain medicine. Warfield, C.A., Bajwa, Z.H., eds., McGraw-Hill, New York, 2004, 252-259.
7. Matharu, M.S., Goadsby, P. Sudden unilateral neuralgiform pain with conjunctival injection and tearing. In: The Headaches. III edition. Olesen, J., Goadsby, P.J., Ramadan, N.M., Tfelt-Hansen, P., Welch, K.M.A., eds., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, 823-830.
8. Matharu, M.S., Goadsby, P.J. Trigeminal autonomic cephalgias: Diagnosis and management. In: Wolf's headache and other head pain. VIII edition. Silberstein, S.D., Lipton, R.B., Dodick, D.W., eds., Oxford University Press, Inc., Oxford, 2008, 379-430.
9. Newman, L.C., Grosberg, B.M., Dodick, D.W. Other primary headaches. In: Wolf's headache and other head pain. VIII edition. Silberstein, S.D., Lipton, R.B., Dodick, D.W., eds., Oxford University Press, Inc., Oxford, 2008, 431-447.
10. Pareja, J.A., Goadsby P.J. Hemicrania continua. In: The Headaches. III edition. Olesen, J., Goadsby, P.J., Ramadan, N.M., Tfelt-Hansen, P., Welch, K.M.A., eds., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, 851-854.
11. Rossi, P., Tassorelli, C., Allena, M., Ferrante, E., Lisotto, C., Nappi, G. Focus on therapy: hemicrania continua and new daily persistent headache. J. Headache and Pain, 2010, 11, 259-265.
12. Rozen, T.D. Trigeminal autonomic cephalgias. In: Head, face, and neck pain. Mehta, N.R., Maloney, G.E., Bana, D.S., Scrivani, S.J., eds., John Wiley & Sons, New Jersey, 2009, 150-171.
13. Saper, J.R. Medical management of headache pain. In: Handbook of pain management. Tollison, C.D., Satterthwaite, J.R., Tol-

- lison, J.W., eds., Williams & Wilkins, Baltimore, 1994, 253-267.
14. Sheftell, F.D. Treatment of chronic daily headache. In: Comprehensive review of headache medicine. Levin, M., ed., Oxford University Press, Oxford, 2008, 265-273.
 15. Silberstein, S.D., Lipton, R.B., Goadsby, P.J. Headache in clinical practice. Martin Dunitz Ltd., London, 2002, 287 pp.
 16. Silberstein, S.D., Lipton, R.B., Saper, J.R. Chronic daily headache including transformed migraine, chronic tension-type headache, and medication overuse headache. In: Wolf's headache and other head pain. VIII edition. Silberstein, S.D., Lipton, R.B., Dodick, D.W., eds., Oxford University Press, Inc., Oxford, 2008, 315-377.
 17. Sjaastad, O., Spierings, E.L., „Hemicrania continua”: another headache absolutely responsive to indomethacin. Cephalgia, 1984, 4, 65-70.
 18. Waldenlind, E., Goadsby, P.J. Synthesis of cluster headache Pathophysiology. In: The Headaches. III edition. Olesen, J., Goadsby, P.J., Ramadan, N.M., Tfelt-Hansen, P., Welch, K.M.A., eds., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, 783-787.
 19. Ward, T.N., Levin, M. Facial pain. In: Principles and practice of pain medicine. Warfield, C.A., Bajwa, Z.H., eds., McGraw-Hill, New York, 2004, 246-251.

КЛАСТЪРНО ГЛАВОБОЛИЕ

РЕЗЮМЕ

КЛАСТЪРНО ГЛАВОБОЛИЕ

Ив. Миланов

*МБАЛНП „Свети Наум“, София
Медицински университет, София*

За разлика от мигрената, кластърното главоболие среща по-рядко, 4-6 пъти по-често при мъже и при черната раса. Етиологията не е известна. Около 70% от пациентите са пушачи и се предполага, че хроничното дразнене на ганглия от цигарен дим може да предизвика едностранна хиперреактивност. Предполага се, че хипокретин 2 рецепторния ген (HERTR2) модулира риска от поява на заболяването. Патофизиологията е свързана с активирането на тригеминоваскуларната система. Циркадната ритмичност на главоболието е свързана с участието на супрахиазмалното ядро и адаптационни промени в хипоталамичните функции. Клинично началото на заболяването е по-късно, отколкото при мигрената, около 28-годишна възраст. Протича с пристъпи от главоболие, придружени от автономни симптоми. Продромалните симптоми предшестват пристъпа от главоболие. Включват летаргия, промени в настроението (депресия, апатия, тревожност, еуфория или хипоманиакално поведение), последвано след няколко минути от неврологични симптоми, като дезориентираност, сънливост и прозяване, раздразнителност, парестезии и странни усещания по тялото. Пристъпът от главоболие започва внезапно и бързо с умерена, винаги едностранна болка в и около окото (ретроорбитално) или в темпоралната област, последвана от запушване на носа. Пристъпът продължава между 15 минути и 3 часа, най-често – от 30 минути до 2 часа. Болката винаги е непоносимо силна, като в началото и края на пристъпа е по-слаба. През денонощието пристъпите имат тенденция да се получават по едно и също време, характерно за пациента, като часовник. Най-често това става между 1 и 2 часа през нощта, а през деня между 13 и 15 часа или

ABSTRACT

CLUSTER HEADACHE

I. Milanov

*University Hospital „St. Naum“
Medical University, Sofia*

Unlike migraine, cluster headache is less common, 4-6 times more common in men and in blacks. The etiology is unknown. About 70% of patients are smokers, and it has been suggested that chronic irritation of the ganglion by cigarette smoke may cause unilateral hyperreactivity. The hypocretin 2 receptor gene (HERTR2) has been suggested to modulate the risk of disease. The pathophysiology is related to the activation of the trigeminovascular system. The circadian rhythmicity of headache is associated with involvement of the suprachiasmatic nucleus and adaptive changes in hypothalamic functions. Clinically, the onset of the disease is later than in migraine, around 28 years of age. It proceeds with attacks of headache accompanied by autonomic symptoms. Prodromal symptoms precede the headache attack. They include lethargy, mood swings (depression, apathy, anxiety, euphoria or hypomanic behavior), followed after a few minutes by neurological symptoms such as disorientation, drowsiness and yawning, irritability, paresthesias and strange body sensations. An attack of headache begins suddenly and rapidly with moderate, always unilateral pain in and around the eye (retro-orbital) or in the temporal region, followed by nasal congestion. The attack lasts between 15 minutes and 3 hours, most often from 30 minutes to 2 hours. The pain is always unbearably strong, being weaker at the beginning and end of the attack. During the day the attacks tend to occur at the same time, characteristic of the patient, like clockwork. Most often this occurs between 1 and 2 o'clock at night, and during the day between 1 and 3 o'clock, or about 9 o'clock. The frequency of attacks is very individual and varies from one during the day to 8 (average 4) daily. Local cranial autonomic symptoms develop on the ipsilateral side of the headache. They include

около 21 часа. Честотата на пристъпите е много индивидуална и варира от един през ден до 8 (средно 4) дневно. Локалните краниални автономни симптоми се развиват на ипсилатералната на главоболието страна. Включват лакримация (при 90%), инекция на конюнктивата (84%), назална конгестия (75%) и ринорея (72%). Частичен синдром на Horner, с лека ипсилатерална птоза, миоза и оток на клепача се наблюдава при 69% от пациентите. Поведението при 93% от пациентите е много типично, те не могат да продължат нормалната си активност по време на пристъпа, не стоят спокойно, не лягат в покой, не търсят помощ и не търпят присъствие на други хора.

Лечението на пристъп се провежда с инхалация на 100% кислород, кортикостероиди, триптани и интраназално lidocaine или cocaine. Профилактичното лечение се провежда по време на периода с калциеви антагонисти, кортикостероиди, lithium carbonate или антиконвулсанти.

Ключови думи: кластърно главоболие, патогенеза, лечение

Описано е през 1641 година от холандския лекар Nicolaas Tulp (10). Наричано е хистаминово, на Horton (1939 г.), периодична мигренна невралгия на Harris (1926 г.), невралгия на Sluder, на Vidian, еритропрозопагия на Bing, еритромеалгия на главата, петрозна невралгия на Gardner, сфенопалатинна и цилиарна невралгия, автономна фациоцефалгия, синдром на хемицефална вазодилатация със симпатиков произход, hemicrania periodica neuralgiformis и hemicrania angioparalytica (6). Терминът кластърно главоболие е въведен през 1952 година от Kunkle и сътрудници (10).

За разлика от мигрената, се среща по-рядко, при 0,07 до 0,4% от популацията, 4-6 пъти по-често при мъже и при черната раса (17, 24).

Установена е коморбидност (при 20%) с язвена болест (6). По-често се среща и коронарна болест (4).

Етиологията на заболяването не е известна. Експериментално е установено, че електростимулацията на ganglion sphenopalatinum предизвиква сходен синдром (6). Около 70% от пациентите са пушачи и се предполага, че хроничното дразнене на

lacrimation (in 90%), conjunctival injection (84%), nasal congestion (75%), and rhinorrhea (72%). Partial Horner's syndrome, with mild ipsilateral ptosis, miosis, and eyelid edema was seen in 69% of patients. Behavior in 93% of patients is very typical, they cannot continue their normal activity during the attack, do not stand still, do not lie down, do not seek help and do not tolerate the presence of other people.

Attack treatment is conducted with 100% oxygen inhalation, corticosteroids, triptans, and intranasal lidocaine or cocaine. Prophylactic treatment is carried out during the period with calcium antagonists, corticosteroids, lithium carbonate or anticonvulsants.

Key words: cluster headache, pathogenesis, treatment

ганглия от цигарен дим може да предизвика едностранна хиперреактивност (6). Впоследствие различни повтарящи се неспецифични стимулации на ганглия могат да предизвикат пристъпи от главоболие.

При 5% от пациентите има данни за наследственост с автозомно доминантно унаследяване и генетична хетерогенност (4, 12). Предполага се, че хипокретин 2 рецепторния ген (HERTR2) модулира риска от поява на заболяването (19, 28). При фамилените случаи се установява антиципация (19).

Симптоматично кластърно главоболие настъпва след травма на главата, deviatio septum nasi, стеснение в областта на хипофизната ямка и sinus cavernosus. Установява се и при пациенти с интракраниални експанзивни процеси ипсилатерално или по средната линия в областта на хипофизата и кавернозния синус – аспергилозна инфекция, параселарен менингома, аденом на хипофизата, лезии в трети вентрикул, аневризма на предната комуникараща артерия, артериовенозни малформации, грануломатозна тъкан и други процеси локализирани в близост до кавернозния синус (11). Описани са и

случаи при инфекциозни и съдови заболявания (14).

Патофизиологията е свързана, както и при другите главоболия с активирането на тригеминоваскуларната система (5). Наши проучвания показват намален праг на болката на страната на главоболието (20).

Локализацията на болката в областта на I и II клон на тригеминалния нерв и автономните нарушения насочват към засягане на орбиталните и ретроорбитални структури (11). Сетивната инервация за областта произхожда от офталмичния клон на тригеминалния нерв (11). Не е необходимо структурите на орбитата да са интактни за да възникне болката, което показва, че тя произхожда от ретроорбиталните структури (11).

Съществуват две класически теории (15). Периферната обяснява главоболието с васкуларно или периваскуларно възпаление, а централната – с хипоталамична свръхактивност.

Периферната (васкуларна) теория се базира на идеята, че промяната в съдовия диаметър или в кръвния ток е основният тригер на болката. Болката се появява в областта на първия и втори клон на тригеминалния нерв, активират се парасимпатиковите (лакримация и назална конгестия) и симпатиковите влакна (изпотяване на челото и лицето) и се нарушава тяхната функция (синдром на Horner). Тази констелация от симптоми може да се обясни само с нарушения в областта, където влакната от офталмичния и максиларния тригеминален клон се свързват с проекции от горния цервикален и сфенопалатинен ганглии.

Симпатиковата инервация на лицето се регулира от хипоталамуса и периакведуктните сиви ядра (7). Проекциите десцендират през стволите ядра, интермедиолатералните клетъчни колони в цервикалната и горната торакална област на гръбначния мозък и образуват синапси с неврони, които дават началото на горния цервикален ганглии (7). Постганглионерните влакна, които инервират периокуларната област формират нервен плексус около

вътрешната каротидна артерия в каротидния канал, след което следват клоновете на тригеминалния нерв в периферията (11). Останалата част от лицето се инервира от постганглионерни влакна, които се проектират от каудалната част на горния цервикален ганглии по протежение на външната каротидна артерия (7). Невроните на цервикалните симпатикови пътища регулират вазоконстрикторния тонус на кожата на лицето (устните, носа и ушите), екзокринните жлези и големите интракраниални съдове. Активирането на цервикалната симпатикова активност тригерира кожна вазодилатация и изпотяване на челото и лицето при топлина, стрес и емоционални реакции, регулира дилатацията на зениците и тоничното отваряне на клепачите (7). Локалното нарушение на симпатиковата функция в областта на периферния неврон, който дава разклонения към окото и челото ипсилатерално води до синдром на Horner.

Парасимпатиковите влакна за лицето произхождат от ganglion sphenopalatinum и ганглии около n. petrosus superficialis major. Парасимпатиковите неврони регулират локалния кръвен ток и секрецията на жлезите около очите, носа и устата. Основната функция на слъзните, назалните и слюнчените секреции е да отмият потенциално увреждащите субстанции. Тези субстанции се идентифицират от тригеминалните неврони, които формират аферентната част на тригемино-парасимпатиковите секреторни и вазодилаторни рефлексии (7). Тригемино-парасимпатиковите рефлексии осъществяват локалната невrogenна вазодилатация и възпалението, индуцирано от освобождаване на вазоактивни пептиди от сетивните влакна. Парасимпатиковите вазодилаторни влакна на лицевия нерв инервират и проксималните сегменти на големите интракраниални съдове. Тригемино-парасимпатиковата вазодилатация на тези съдове действа заедно с локалната невrogenна вазодилатация, за да предпазят мозъка от потенциално увреждащи субстанции (7). Парасимпатиковата хиперфункция се проявява

с конюнктивална инекция, лакримация, ринорея и назална конгестия.

Симпатиците, парасимпатиците и сетивните влакна се събират в плексус, разположен в съединителната тъкан около кавернозния синус и областта на хипофизата. Стесняването на кавернозната част на каротидната артерия или анатомични вариации на кавернозния синус могат да доведат до появата на главоболието (5). Вероятно в кавернозния синус и неговите притоци вени се развива възпалителен процес и затруднява венозния оток от синуса (15). Вазодилатацията на вътрешната каротидна артерия или отока на артериалната стена в каротидния канал по време на пристъп може да увреди симпатиковия плексус, който придружава артерията. Увреждат се преминаващите симпатикови влакна от интракраниалната част на вътрешната каротидна артерия и нейните клонове. Алтернативно, възпалителен процес в кавернозния синус може да засегне симпатиковите влакна насочващи се към око и челото (7). И двата процеса могат да предизвикат притискане на сетивните влакна и болка. Кластерният период приключва, когато се потисне възпалението и симпатиковите влакна се възстановят напълно или частично (15). Тази теория не може да обясни пристъпно-ремитентния ход на заболяването и неговата сезонност.

Централната теория предполага, че активиране на област от сивото вещество в задния ипсилатерален хипоталамус е първичен генератор на остри пристъпи (12, 18, 28). Horton установява, че главоболието има сезонна зависимост, свързана с продължителността на деня, продължителността и силата на слънчевото греене (28). Циркадната ритмичност на главоболието е свързана с участието на супрахиазмалното ядро и адаптационни промени в хипоталамичните функции, което не се установява при другите видове главоболие (21). Нарушена е централно регулацията на циркадния ритъм, което засяга хомеостазата на съдовия и автономен тонус, ноцицепцията и синхронизацията на вътрешните

фактори с тези на околната среда (27). По време на кластерния период настъпва десинхронизация на тези ритми и периода продължава до настъпване на ресинхронизация.

Мелатонинът е хормон, който се секретира от епифизата и е основен маркер на циркадната система (27). Освобождава се предимно през нощта, а през деня е в ниски количества (16). Неговият ендогенен циркаден секреторен ритъм се контролира чрез осцилации на хипоталамичните супрахиазмални ядра според промените в светлината, сигнализиращи чрез ретинохипоталамичния норадренергичен път.

В перифорниалната област на хипоталамуса има група неврони, които съдържат невротрансмитерите орексини (22). Предполага се, че кластерното главоболие е предизвикано от преходна орексинергична свръхактивност. Алтернативна хипотеза е свръхактивността на субпарафасцикуларното ядро на таламус, което съдържа неврони с CGRP и дават проекции до amygdala (22).

По време на кластерните периоди е установено намалено ниво на тестостерон и метенкефалин и абнормни циркадни ритми на лутеинизиращ, растежен, фоликулостимулиращ и тиреоидно стимулиращ хормон, кортизол, пролактин и мелатонин, но тяхното значение не е ясно. Нивата на кортизола са повишени, поради хиперактивност на хипоталамо-питуитарно-адреналната ос (27).

По време на пристъп се установява повишен мозъчен кръвен ток контралатерално на главоболието, който е свързан с автономна дисфункция. Вазодилаторната реакция към въглероден двуокис е нарушена, а вазоконстрикторната реакция към кислород е засилена. Този факт може да обясни добрият терапевтичен ефект от инхалация на кислород по време на пристъп (6).

Главоболието се подразделя на епизодично (при 90%) и хронично (21).

Клинично началото на заболяването може да бъде във всяка възраст, но обикновено е по-късно,

отколкото при мигрената, около 28-годишна възраст (3). Не е характерно за детската възраст, но може да възникне преди 18 (18%) и дори на 6-годишна възраст (29). Протича с пристъпи от главоболие, придружени от автономни симптоми.

Предварителни и продромални симптоми предшестват пристъпа от главоболие при 65% от пациентите (3, 14). Предварителните симптоми настъпват дни до седмици преди пристъпа, а продромалните – минути до часове. Те трудно се разграничават едни от други, затова се предпочита термина предварителни симптоми (3). Включват летаргия, промени в настроението (депресия, апатия, тревожност, еуфория или хипоманиакално поведение), последвано след няколко минути от неврологични симптоми, като дезориентираност, сънливост и прозяване, раздразнителност, парестезии и странни усещания по тялото (3). Могат да се появят гастроинтестинални симптоми, като гадене, анорексия, диспепсия и силен глад (14). Някои пациенти имат усещания в областта, където ще се появи болката – лека болка, дискомфорт, особено усещане, натиск, мравучкане или пулсации. Често 2 до 5 минути преди пристъпа има двустранно чувство за напрежение в шията, което може да премине към окципиталната област, повече едностранно. В други случаи се усеща топлина двустранно в темпоралната област или общ дискомфорт. Назалната конгестия също може да бъде предвестник на главоболието (3). При 6-23% от пациентите има симптоми на аура (14). Извън пристъпите често е налице тъпа болка в окото, темпоралната област или горната челюст, която може да предхожда с няколко часа или дни пристъпите.

Пристъпът от главоболие започва внезапно и бързо с умерена, винаги едностранна болка в и около окото (ретроорбитално) или в темпоралната област, последвана от запушване на носа. Болката рядко (3%) е двустранна (14). При всеки период от пристъпи болката е винаги от една и съща страна, но може да сменя страната си (при 14%) през раз-

личните периоди. Има тенденция при всеки пациент да преобладава по-често в дясно (48%) или ляво (38%).

Болката може да ирадира от окото ипсилаторално към супраорбиталната област, слепоочието, горната челюст и венци, зъбите, ноздрите, бузата, ухото, врата, рамото и цялата половина на главата (3). Някои автори различават горна и долна форма на кластерното главоболие според локализацията в супраорбиталната или инфраорбиталната област. Долната форма се придружава от повече автономни симптоми (3).

Пристъпът продължава между 15 минути и 3 часа, най-често – от 30 минути до 2 часа (3, 14). Рядко може да продължи до 8 часа (14). Тази продължителност отличава кластерното главоболие от тригеминалната невралгия (секунди) и мигрената (часове до дни).

Болката винаги е непоносимо силна, като в началото и края на пристъпа е по-слаба. Това е една от най-силните болки, по-силна от тази при раждане и може да доведе до самоубийство (15). Силата на болката бързо нараства и от пареща се превръща в много силна и изгаряща. Достига максималната сила за 9 минути (3). При някои пациенти има флуктуации в силата на болката (засилване и отслабване). Най-силната болка продължава от 10 до 60 минути, след това започва бързо да отслабва, на вълни (6, 24). Намалява честотата на силната болка и се удължава тази на по-слабата. Минути след първата вълна на отлив, пациентите вече знаят, че е минало най-страшното и единственото, което им остава е чакат следващия пристъп.

Болката е постоянна, пареща (като ръжен зад окото) или разкъсваща. При 30% от пациентите може да бъде невралгична, пронизваща, пулсираща или пробождаща (3, 24). На този фон се получават внезапни, краткотрайни (1-2 секунди) още по-интензивни болки или усещане за силен натиск зад окото (3).

През денонощието пристъпите имат тенденция

да се получават по едно и също време, характерно за пациента, като часовник (24). Най-често това става между 1 и 2 часа през нощта, а през деня между 13 и 15 часа или около 21 часа (3). При 50% от пациентите пристъпите са между 4 и 10 часа (14). Дневните пристъпи в 70% от случаите се получават при намаляване на физическа активност, когато пациентите са релаксирани, по време на следобедната почивка и скоро след края на работния ден, около времето за вечеря. Нощните пристъпи (54%) събуждат пациент от болка. Получават се 90 минути след заспиване, по време на първата REM фаза на съня. Типични са за пациенти с обструктивна сънна апнея, поради кислородната десатурация. Дневните и нощни пристъпи не се различават по сила и продължителност на болката (3).

Хипералгезия на лицето и скалпа е честа и толкова силна, че пациентите не могат да изтърпят докосване в съответните области (3). Могат се добавят парене и болка в брадичката, ноздрите, небцето, долните венци и челюст.

Честотата на пристъпите е много индивидуална и варира от един през ден до 8 (средно 4) дневно (14). При 80-90% от пациентите има 1-2 пристъпа дневно.

Автономните симптоми (локални и общи) придружават главоболието и не се наблюдават никога само при 3 до 7% от пациентите (6). Тяжната изразеност корелира със силата на главоболието (3). При някои пациенти може да има пристъпи от автономни симптоми без главоболие (3).

Локалните краниални автономни симптоми се развиват на ипсилатералната на главоболието страна и рядко са двустранни (14). Те са преходни и изчезват след преминаване на пристъпа (14). Включват лакримация (при 90%), инекция на конюнктивата (84%), назална конгестия (75%) и ринорея (72%). Назалната конгестия и ринорея могат да бъдат двустранни (3). Частичен синдром на Horner, с лека ипсилатерална птоза, миоза и оток на клепача се наблюдава при 69% от пациентите. В по-късните ста-

дии на заболяването частичният синдром на Horner може да персистира и извън пристъпа. Изпотяването на челото на страната на главоболието, както и зачервяване или преbledняване на лицето или оток на клепача, се наблюдават при малко пациенти (3).

Общите автономни нарушения са кардиоваскуларни. Сърдечната честота нараства в началото и се забавя след края на пристъпа. Ритъмните нарушения се изразяват в камерни екстрасистолы, епизоди от предсърдно мъждене, A-V (атриовентрикуларен) блок I степен и S-A (синоатриален) блок. Повишават се систолното и диастолно кръвно налягане (7).

Асоциирани симптоми се наблюдават при някои пациенти по време на пристъп (3). Те имат поне един от типичните за мигрена симптоми, като фотофобия на страната на болката (56%), фонофобия (43%), осмофобия (26%), гадене (50%) и повръщане (25%). Понякога типичните пристъпи се придружават от симптоми типични за мигрената – аура (зрителна, двигателна или сетивна) и хемипареза. Малко пациенти имат усилен саливация или диария по време на пристъп (3). При някои пациенти се наблюдават контралатерално на главоболието парестезии или епилептични пристъпи и лека атаксия. Вертигето рядко е придружаващ симптом, а синдромът кластер-вертиго е различно заболяване, независимо от приликите си с кластерното главоболие. При някои пациенти може да има и придружаваща тригеминална невралгия (кластер-тик синдром). Двата вида болка могат да се появяват едновременно или при различни пристъпи или едната да предшества появата на другата с години (3).

Поведението при 93% от пациентите е много типично, те не могат да продължат нормалната си активност по време на пристъпа (24). За разлика от пациентите с мигрена те не стоят спокойно, не лягат в покой, не търсят помощ и не търпят присъствие на други хора (14, 24). Появява се чувство за паника и тревожност в очакване на болката, пациентите се

усамотяват в някои тъмен ъгъл на стаята, на пода или на стола, в очакване на силната болка през следващите 30 до 60 минути. Поведението на пациентите изглежда странно и зависи от силата на болката (3). При по-слаби пристъпи могат да седят спокойно, надявайки се че това ще предотврати силната болка. Докато болката нараства, те започват да се движат неспокойно, да кръстосват стаята, да дишат учестено, да се клатят на стола или да се движат в търсене на положение, което да облекчи тяхната болка. Усилената двигателна активност потиска болката. Понякога заемат странни пози с извиване или хиперекстензия на главата, което има подобен ефект, както компресията на сънната артерия, облекчаваща болката. Пациентът закрива с две ръце и отново открива окото си, докато се движи или клати непрекъснато. Някои пациенти масажират или притискат главата си, поставят студени или топли компреси. Поведението на болния става агресивно, удря с юмруци главата си или удря с юмруци или глава в стената. Някои пациенти не издържат на силната болка и правят опити за самоубийство, поради което се нарича и „самоубийствено главоболие“. Други предпочитат да излязат навън, смятайки че свежият и хладен въздух ще облекчи болката (8).

Външният вид на пациентите с дълготрайно кластерно главоболие е описан от Graham като типичен. Пациентите са с атлетично телосложение, типично „лъвско лице“ с червеникав оттенък (червендалесто), събръчени вежди, тънки бръчки на челото, дълбоки назолабиални гънки, телеангиектазии по носа и бузите, груба кожа на бузите (като портокалова кора), тесни очни цепки, голям череп и масивна квадратна челюст. Около 75% от пациентите имат светлокафяви очи и повечето са по-високи от средното (23). Жените имат маскулизиран външен вид.

Психологичният профил показва, че пациентите са перфекционисти, срамежливи, несигурни, хистероидни, с obsесивно поведение и зависими от решенията на своите съпруги (3). В ежедневието из-

глеждат амбициозни, работливи, агресивни и решителни, динамични и ангажирани хора, консумиращи много алкохол, кафе и цигари (4). По време на пристъп показват хистерично поведение като израз на чувство за вина, гняв и зависимост. Въпреки това не показват повишена невротичност. Контрастът между физическите качества и психологичният профил на болния се изразява в термина „мишки маскирани като лъвове“.

Тригерните фактори – алкохолни напитки, хистамин и вазодилатори, (nitroglycerine и топъл душ) провокират пристъп само по време на периода (3, 6, 24). В извън пристъпния период вазодилаторите и алкохола се понасят добре. Алкохолът приет в голямо количество потиска появата на пристъпа, като го отлага с 1-2 дни. През следващите няколко дни пристъпите се засилват и стават по-чести. Спирането на консумацията на алкохол може да удължи ремисиите (3). За разлика от мигрената, главоболието не се засилва при менструация, менопауза и употреба на контрацептиви. Стресът, топлината, промените във времето, заболявания с висока температура, висока околна температура, надморска височина над 5000 m, пропускане на хранене и спане до късно сутрин, гледането на телевизия и методът на Valsalva също могат да провокират пристъп. Някои миризми от летливи субстанции, като парфюми, разтворители и лакове също могат да предизвикат пристъп (14). Алергиите, чувствителността към определени храни и хормоналните промени нямат отношение към предизвикването на пристъпи.

Облекчаващи фактори са натискът върху ипсилатералните повърхностни темпорални и общата сънна артерия, топлината в областта на болката и краткотрайната интензивна физическата активност (3). По време на бременност има ремисия, но заболяването се възобновява бързо след раждането (3).

Епизодичното главоболие възниква предимно при млади мъже, средно около 25-годишна възраст (между 20 и 40 години). Само 5 до 10% от пациен-

тите са жени.

Характеризира се с периодичност по отношение на денонощието и на годината (3). Появява се по време на периоди с продължителност от 2 седмици до 3 и повече месеца, разделени от дълги периоди (месеци до години) на липса на главоболие (6). Ремисиите рядко мога да достигнат до 20-25 години (3). Някои пациенти имат само един кластерен период през живота си (3). Най-често периодите са от 1 до 2 годишно и преминават спонтанно (24). В някои случаи има по един период на 2 години (14). Периодите се появяват през един и същ месец на годината при всеки пациент, най-често по време на пролетта и есента (преди пролетното и есенно равноденствие през м. март и м. септември). Кластерните периоди затихват около две седмици след промяната на часовото време към лятно или зимно (м. април и м. октомври). При някои пациенти периодите възникват през равни интервали от време, които не са 12 месечни (14). В течение на времето тази точна периодичност намалява. Извън периодите много рядко може да се получи единичен пристъп.

Силата, продължителността и честотата на пристъпите прогресивно нарастват през първите няколко седмици от началото на периода.

Хроничното кластерно главоболие е идентично на епизодичното по отношение на пристъпите, но междупристъпните периоди не са по-дълги от 2 седмици и преобладават дневните пристъпи (6). Основните различия са свързани с това дали между отделните периоди има достатъчно дълги прекъсвания за да се спре профилактичното лечение (10).

Може да възникне *de novo* (наричано по-рано първично) или да се развие след епизодичното кластерно главоболие – наричано по-рано вторично (21). Възникването *de novo* е по-рядко и се диагностицира при липса на ремисия от началото в продължение на 1 година (21). При някои пациенти е възможно хроничното кластерно главоболие да премине в епизодично (12).

Пациентите с хронично главоболие пушат повече, пият повече алкохол и кафе (25). Болката се локализира и в горната част на зъбите, долната челюст, бузите, ухото и рамото (25). Главоболието често сменя страната си. Ринореята е по-слаба, продължителността на пристъпите по-къса, но между пристъпите често има леко и продължително главоболие.

Вариантите на кластерното главоболие се проявяват изключително при жени (6). Заболяването започва около 35-годишна възраст, при тези пациенти рядко се установява язвена болест. Болката може да се прояви чрез три различни патерна: атипично кластерно главоболие, множество пробощащи болки през деня и едностранно пулсиращо продължително главоболие, което се засилва от физическо усилие (6). Характерно е, както и при пароксизмалната хемикрания, драматичното повлияване от *indomethacin* (25-50 mg 3-4 пъти дневно).

Диагнозата се поставя чрез критериите на IHS при поне 5 пристъпа от силно, едностранно, орбитално, супраорбитално или слепоочно главоболие, което продължава от 15 до 180 минути без прилгане на лечение и е свързано с един или два от ипсилатералните на главоболието симптоми: конюнктивална инекция и/или лакримация, назална конгестия и/или ринорея, оток на клепача, изпотяване на челото и лицето и миоза и/или птоза. На лице е двигателна възбуда или ажитация. Честотата на пристъпите е от 1 през ден до 8 дневно (12, 24).

Епизодичното кластерно главоболие протича с най-малко два кластерни периода с продължителност от седем дни до една година (без прилагане на лечение), разделени от безболкови периоди на ремисия с продължителност ≥ 3 месеца.

Диагнозата *хронично кластерно главоболие* се поставя при пациенти, които имат пристъпи отговарящи на критериите за кластерно главоболие, но възникват без период на ремисия или с ремисии, продължаващи по-малко 3 месеца, в продължение на най-малко една година (12).

Пациентите търсят помощ по време на ремисията на заболяването, което затруднява диагнозата, защото се разчита единствено на анамнестичните данни (9).

Неврологичното изследване извън пристъпите е негативно. Единственият симптом може да бъде частичен синдром на Horner на страната на болката (9). Ценно е изследването по време на спонтанен или провокиран пристъп.

Прилагането на нитроглицерин, хистамин или алкохол по време на кластерен период предизвиква типичен пристъп и може да се използва като диагностичен тест. Nitroglycerine 1 mg, приложен сублингвално е най-ефективният провокиращ фактор, който предизвиква пристъп след около 30-50 минути. Теста се приема за положителен, ако главоболието, което се провокира е със същата характеристика, както обичайното. Преди провеждането на теста болният трябва да лежи поне около 15 минути. Трябва да се има предвид че 3-10 минути след приема на медикамента, някои здрави хора също могат да получат двустранно пулсиращо главоболие. За да се провокира пристъп е необходимо болният да не е имал спонтанен пристъп през последните 8 часа, да не е провеждал профилактично лечение и да не е приемал вазоконстрикторни медикаменти през последните 18 часа.

Подкожното прилагане на 0,3 mg хистамин предизвиква след 1,5 минути двустранно пулсиращо главоболие за около 5-10 минути при всички хора, като 20-40 минути по-късно се провокира типичен пристъп.

Алкохолът в малки количества е ефективен провокатор при около 50% от пациентите, като предизвиква пристъп след 30-50 минути, за разлика от пациентите с мигрена, където са необходими няколко часа (14).

Изследвания за поставяне на диагнозата не са необходими, освен в някои случаи (9). Невроизобразяващи изследвания (КТ, МРТ) се назначават при: начало на заболяването в по-късна възраст, ско-

рошно начало на заболяването с неясна все още периодичност, атипично протичане без ремисии, протрахиран ход с влошаване, придружаваща обрканост, нарушение на съзнанието или конвулсии и при наличие на нетипични неврологични симптоми или резултати от лабораторните изследвания. Синдромът на Horner не налага офталмологично изследване. При съмнение за синусит се прави консултация със специалист.

Диференциалната диагноза включва тригеминалната невралгия, другите тригеминални автономни цефалгии, hemicrania continua, мигрена, хипнагогното и симптоматичното кластерно главоболие (9).

Тригеминалната невралгия е с по-къса продължителност, липсват автономни симптоми и периодичност в пристъпите (24). Описани са пациенти, които имат както кластерно главоболие, така и тригеминална невралгия (наричана кластер-тик синдром).

Пароксизмалната хемикрания се характеризира с едностранни, по-кратки (5-20 минути) и по-чести (поне 15 дневно), предимно дневни пристъпи, които се повлияват от indomethacin (9). Придружават се от автономни симптоми. Преобладава при жени и по-често е хронична.

SUNCT синдромът се характеризира с едностранни, по-кратки (5-240 s) и по-чести (до 200 дневно) пристъпи, придружени от ипсилатерални автономни симптоми (4,6). Пристъпите са спонтанни или се предизвикват от говорене, миене на зъбите и говорене (9).

При пароксизмалната хемикрания и SUNCT синдрома за разлика от мигрената няма аура, гадене и повръщане, локални неврологични симптоми се появяват рядко (4, 6). Пристъпите имат по-голяма честота и по-къса продължителност, болката се локализира в по-малка област.

Hemicrania continua е едностранно, продължително главоболие (9). Неговата сила намалява и се засилва (за 20 минути до няколко дни), могат да се

добавят и ипсилатерални автономни симптоми. Повлиява се от indomethacin.

Хипнагогното главоболие е по-често при жени и в по-напреднала възраст (14). Главоболието е дифузно (може да бъде едностранно) и краткотрайно, възниква при събуждане (9). Не се придружава от автономни симптоми. Пристъпите подобно на кластерното главоболие са нощни (по няколко на нощ), в определено време през фазата на REM съня. Повлиява се от lithium carbonate.

Мигрената протича с аура, гадене и повръщане и рядко локални неврологични симптоми, за разлика от кластерното главоболие (9). Пристъпите имат по-малка честота и по-дълга продължителност, болката се локализира в по-голяма област. Няма периодичност и развитието на главоболието по време на пристъп е по-бавно. Общото между двете заболявания е едностранното главоболие и автономните симптоми (14). Поведението на пациентите по време на пристъп при двете заболявания е противоположно – при мигрена те лежат неподвижно, а при кластерно главоболие се движат.

Симптоматично кластерно главоболие вследствие на параселарен менингеом, аденом на хипофизата, аневризма на предната комуницираща артерия, артериовенозни малформации и други процеси локализирани в близост до кавернозния синус е много рядко. Трябва да се има предвид при атипични оплаквания или установяването на неврологични симптоми освен частичния синдром на Horner. Задължително е при първи пристъп да се направи МРТ за изключване основно на тумори на хипофизата.

Синдромът на Raeder прилича на кластерното главоболие по едностранната болка с локализация около окото и появата на частичен синдром на Horner. Болката обаче е персистираща и докато в началото е силна, през следващите седмици намалява.

Феохромоцитомът се проявява с двустранно, силно парещо главоболие, предимно в окципитал-

ната област, придружено от преbledняване, изпотяване, тахикардия и повишено кръвно налягане.

Синдромът на Tolosa-Hunt протича с постоянна болка и лезия на един или повече очевдигателни нерви (III, IV, VI). Болката е постоянна и синдрома се повлиява добре от кортикостероиди.

При *острата глаукома* болката е продължителна и е свързана с нарушение на зрението, разширение на зеницата, фотофобия и повишено вътреочно налягане. По-трудна е диференциалната диагноза с хроничната глаукома, която се характеризира с интермитентна, понякога много силна болка.

Корнеитът също може да симулира кластерно главоболие поради едностранната болка, лакримацията, зачервяването на окото и честа поява на болката през нощта, която е с продължителност до 1 час. Болката обаче е твърде локална и често се придружава от блефароспазм, освен това корнеалната лезия може да се види от очен лекар. Подобна клинична картина се намира и при задният склерит, но болката е по-продължителна.

Прогнозата е по-лоша при начало на заболяването след 30-годишна възраст, особено при жени, кластерни периоди по-дълги от 8 месеца, с кратки ремисии и повече от 4 симптома по време на пристъп. Епизодичното главоболие може да навлезе в дълга ремисия при 40% от пациентите или да стане хронично при 13% от тях. Хроничното главоболие може да премине в дълготрайна ремисия при 12% от пациентите или да стане епизодично при 32% от тях.

Лечение на пристъп от кластерно главоболие.

Инхалацията на 100% кислород през маска, 7-12 l/min в продължение на 15 минути, повлиява пристъпа при 75% от пациентите (1, 21). Необходимо е да се използва маска, при която няма обратно вдишване на издишания въздух. Понякога след няколко часа главоболието се възвръща. Поради тази причина е възможно комбинирането на Ergotamine tar-

tarat 2 mg перорално в началото на пристъпа с последваща инхалация на кислород. Прилагането на кислород е ефективно предимно при пациенти под 50 годишна възраст и при тези с епизодично и по-малко при пациенти с хронично главоболие. Ефектът се дължи на вазоконстрикцията предизвикана от кислорода.

Кортикостероидите (prednisone 40-60 mg) повлияват бързо и ефективно пристъпа (21).

Триптаните sumatriptan и zolmitriptan 10 mg под формата на назален спрей повлияват бързо и ефективно главоболието (17). Sumatriptan под формата на субкутанна инжекция е ефективен при 75% от пациентите (4).

Гепантите вероятно ще се окажат ефективни за лечение на епизодично кластерно главоболие. Засега е доказана ефективност само при прилагане на galcanezumab (26).

Lidocaine 4% 1 ml воден разтвор, под формата на капки за нос може да бъде ефективен (4). Пациентът трябва да лежи по гръб с наклонена глава към страната на болката. Ефектът е по-слаб от този на кокаин (2).

Cocaine 10% разтвор интраназално върху памучни тампони за 2-5 минути, ипсилатерално на главоболието е ефективен, главно поради локалният анестетичен ефект и по-малко поради симпатомиметичното действие на медикамента.

Dihydroergotamine 1 mg през назален спрей или ergotamine tartarate купират ефективно пристъпа. Ерготаминовите деривати се прилагат успешно и като сублингвални таблетки (1-2 mg дневно) или ректални супозитории (2 mg). Прилагането на препаратите в няколко последователни дни не предизвиква възвръщане на главоболието, както се получава при пациентите с мигрена. Медикаментите от тази група се абсорбират бавно, което забавя тяхното действие.

Перифернонервната инфилтрация на n. occipitalis major с кортикостероид и с или без добавен локален анестетик е ефективна по време на клас-

търния период (1). Може да се приложи едностранно (на страната на болката) или двустранно. Най-честите странични ефекти са преходно главозамайване и синкоп (1).

Невромодулиращите методи са неинвазивни (вагусова нервна стимулация) и инвазивни (дълбока мозъчна стимулация/DBS, окципитална нервна стимулация/ONS и стимулация на сфенопалатинния ганглий/SPG). Инвазивните методи са скъпи и имат странични ефекти, поради което намират много малко клинично приложение (2).

Неинвазивната вагусова стимулация в областта на цервикален клон на n. vagus се прилага чрез портативно устройство (gamma Core), което се поставя на врата. Прилагат се 3 последователни 2-минутни стимулации при начало на болката (2). След 3 минути при необходимост може да се повтори. Третират се до 4 пристъпа (до 24 стимулации) дневно.

В детската възраст се използват кислород и indomethacin (2).

По време на бременност може да се използва кислород и prednisone (2).

По време на кърмене може да се използва кислород, sumatriptan и prednisone (2).

Профилактичното лечение се провежда по време на периода.

Пациентите трябва да преустановят приема на всякакви алкохолни продукти и тютюнопушенето (21). Необходимо е да се нормализира съня и да се спазва определен цикъл на сън и бодърстване, защото продължителният сън провокира пристъпи. Не бива да се спи след обяд, защото това ще увеличи броя на пристъпите (2). Трябва да се избягват вазодилатативни (nitroglycerin) и антихипертензивни медикаменти и дълготрайната експозиция на летливи субстанции, като разтворители и маслени бои.

Профилактиката за предотвратяване на периода не е ефективна, освен в случаите когато периодът започва винаги в точно определено време на годината. В тези случаи профилактиката може да се

започне преди началото на периода.

Профилактичното лечение се започва веднага след началото на кластърния период, за да може да предотврати получаването на пристъпи. Две седмици след завършването на периода профилактичното лечение се спира, защото то не може да предотврати следващ период (2).

Калциевите антагонисти, особено verapamil в доза 120 до 160 mg 3-4 пъти дневно са много ефективни (21). Лечението се започва с 240 mg дневно при нормална ЕКГ. Дозата се увеличава с 80 mg всяка седмица при нормална ЕКГ до постигане на ефект. Клиничната ефективност се достига след няколко седмици.

Кортикостероидите (prednisone 40-60 mg) са най-бързо действащия профилактичен медикамент. Използват се заедно с друг профилактичен медикамент в началото на кластърния период за 5-7 дни за по-бързо постигане на ефекта и постепенно се намаляват, когато другият медикамент задейства (2). Курсът на лечение продължава до индивидуалната обичайна продължителност на кластърния период при болния, обикновено за 10 до 20 дни около периода на пристъпите (21). Механизмът на действие е неизвестен, вероятно е свързан с регулацията на биосинтезата на серотонин и директно противовъзпалително действие.

Lithium carbonate е ефективен при 60% от пациентите, предимно при хронично главоболие (21). Започва се с 300 mg 2 до 4 пъти дневно. При необходимост дозата може след няколко седмици да се повиши до 900-1200 mg дневно, но серумната концентрация трябва да се поддържа под 1,2 mEq/l. Серумната концентрация трябва да се измерва всяка седмица през първият месец, след което – всеки месец. Въпреки поддържането на необходимото серумно ниво може да се наложи спиране на медикамента поради поява на дисфункция на щитовидната жлеза, тремор, обърканост, стомашно-чревен дискомфорт с гадене, повръщане, диария и загуба на тегло. Страничните ефекти са свързани с размазано

виждане, нестабилност на походката и изостряне на дерматологичните заболявания, включително и съществуващ псориазис (21). Трябва да се избягват диуретици, както и прекомерно приемане на сол с храната. При дълготрайна употреба, особено при жени може да възникне хипотиреоидизъм. При някои пациенти и след спиране на профилактиката не се появява главоболие, в някои случаи главоболието от хронично се трансформира в епизодично, а при някои пациенти на фона на профилактиката се появяват периодични изостряния. При пациенти с хронично главоболие лечението продължава 6-12 месеца, след което дозите се намаляват бавно (2).

Механизмът на действие на лития не е ясен, но вероятно въздействието е върху централните механизми на главоболието, свързани с хипоталамичните регулаторни центрове и енкафалинергичната невронна система. Лечението не бива да продължава много дълго, необходимо е да се мониторира крвните показатели, особено през топлите месеци, когато се губят повече соли чрез изпотяване.

Антиконвулсантите също са ефективни (21). Валпроатите се прилагат в дневна доза 1000-1200 mg, разделена на 3-4 приема. Може да се приложат и topiramate (100-200 mg дн.) или gabapentin 900-1800 mg дневно (13).

Локалните блокади на n. occipitalis major, ипсилатерално на болковите пристъпи, с кортикостероид и локален анестетик са ефективни. Прилагат се през 3 последователни дни (2).

По време на бременност може да се използва verapamil или gabapentin, както и окципитални нервни блокади с анестетик и кортикостероид (2).

По време на кърмене може да се използва prednisone, prednisolone, verapamil и lithium carbonate, както и окципитални нервни блокади с анестетик и кортикостероид (2).

Адрес за кореспонденция:
Акад. Иван Миланов
МБАЛНП „Св. Наум“

Ул. „Любен Русев“ 1, София 1113,
e-mail: milanovivan@yahoo.com

Address for correspondence:

Acad. Ivan Milanov

University Hospital „St. Naum“

1, Louben Roussev str., Sofia 1113,

e-mail: milanovivan@yahoo.com

ЛИТЕРАТУРА

1. Грозева, В., Миланов, И. Съвременни подходи в медикаментозното лечение на кластерното главоболие. *Cephalgia*, 2014, 16, 1, 13-21.
2. Миланов, И. Национален консенсус за диагностика и лечение на първичните типове главоболие. *Cephalgia*, 2023, 25, Suppl. 2, 48 стр.
3. Black, D.F., Bordini, C.A., Russell, D. Symptomatology of cluster headaches. In: *The Headaches*. III edition. Olesen, J., Goadsby, P.J., Ramadan, N.M., Tfelt-Hansen, P., Welch, K.M.A., eds., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, 789-796.
4. Blumenthal, H.J., Rapoport, A.M. Common headache syndromes. In: *Principles and practice of pain medicine*. Warfield, C.A., Bajwa, Z.H., eds., McGraw-Hill, New York, 2004, 209-215.
5. Cutrer, F.M., O'Donnell, A. Pathophysiology of headaches. In: *Principles and practice of pain medicine*. Warfield, C.A., Bajwa, Z.H., eds., McGraw-Hill, New York, 2004, 204-208.
6. Diamond, M.L. Differential diagnosis of headache pain. In: *Handbook of pain management*. Tollison, C.D., Satterthwaite, J.R., Tollison, J.W., eds., Williams & Wilkins, Baltimore, 1994, 239-252.
7. Drummond, P.A., Alessandri, M. Neurophysiology and autonomic dysfunction in cluster headaches. In: *The Headaches*. III edition. Olesen, J., Goadsby, P.J., Ramadan, N.M., Tfelt-Hansen, P., Welch, K.M.A., eds., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, 767-773.
8. Eisenberg, E., McNicol, E.D., Carr, D.B. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin. *JAMA*, 2005, 293, 24, 3043-3052.
9. Ekbohm, K., Bahra, A. Diagnosis, differential diagnosis and prognosis of cluster headaches. In: *The Headaches*. III edition. Olesen, J., Goadsby, P.J., Ramadan, N.M., Tfelt-Hansen, P., Welch, K.M.A., eds., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, 797-800.
10. Goadsby, P.J., Tfelt-Hansen, P. Cluster headaches: Introduction and epidemiology. In: *The Headaches*. III edition. Olesen, J., Goadsby, P.J., Ramadan, N.M., Tfelt-Hansen, P., Welch, K.M.A., eds., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, 743-745.
11. Hardebo, J.E., Suzuki, N. Anatomy and pathology of cluster headaches. In: *The Headaches*. III edition. Olesen, J., Goadsby, P.J., Ramadan, N.M., Tfelt-Hansen, P., Welch, K.M.A., eds., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, 751-753.
12. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *The International Classification of Headache Disorders*, 3rd edition. *Cephalgia*, 2018, 38, 1, 1-211.
13. Marcus, D.A. Headache and chronic pain syndromes. Humana Press, New Jersey, 2007, 209 pp.
14. Matharu, M.S., Goadsby, P.J. Trigeminal autonomic cephalgias: Diagnosis and management. In: *Wolf's headache and other head pain*. VIII edition. Silberstein, S.D., Lipton, R.B., Dodick, D.W., eds., Oxford University Press, Inc., Oxford, 2008, 379-430.
15. May, A., Goadsby, P.J. Neuroimaging in trigeminal autonomic cephalgias. In: *The Headaches*. III edition. Olesen, J., Goadsby, P.J., Ramadan, N.M., Tfelt-Hansen, P., Welch, K.M.A., eds., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, 775-782.
16. McGeeney, B.E. Pharmacologic treatment of trigeminal autonomic cephalgias and other primary headaches. In: *Comprehensive review of headache medicine*. Levin, M., ed., Oxford University Press, Oxford, 2008, 255-263.
17. Rapoport, A.M., Mathew, N.T., Silberstein, S.D., Dodick, D., Tepper, S.J., Sheftell, F.D., Bigal, M.E. Zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of cluster headache. *Neurology*, 2007, 69, 821-826.
18. Rasmussen, B.K. Migraine and tension-type headache in a general population: precipitating factors, female hormones, sleep pattern and relation to lifestyle. *Pain*, 1993, 53, 65-72.
19. Russell, M.B., Trembath, R.C. Genetics of cluster headaches. In: *The Headaches*. III edition. Olesen, J., Goadsby, P.J., Ramadan, N.M., Tfelt-Hansen, P., Welch, K.M.A., eds., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, 747-750.
20. Sandrini, G., Antonaci, F., Lanfranchi, S., Milanov, I., Danilov, A., Nappi, G. Asymmetrical reduction of the nociceptive flexion reflex threshold in cluster headache. *Cephalgia*, 2000, 20, 647-652.
21. Saper, J.R. Medical management of headache pain. In: *Handbook of pain management*. Tollison, C.D., Satterthwaite, J.R., Tollison, J.W., eds., Williams & Wilkins, Baltimore, 1994, 253-267.
22. Shapiro, R.E. Pathophysiology and genetics of migraine and cluster headache. In: *Comprehensive review of headache medicine*. Levin, M., ed., Oxford University Press, Oxford, 2008, 21-38.
23. Silberstein, S.D., Lipton, R.B., Goadsby, P.J. Headache in clinical practice. Martin Dunitz Ltd., London, 2002, 287 pp.
24. Smetana, G.W. Historical features in primary headache syndromes. In: *Principles and practice of pain medicine*. Warfield, C.A., Bajwa, Z.H., eds., McGraw-Hill, New York, 2004, 194-203.
25. Sun-Edelstein, C., Rapoport, A.M. Chronic daily headache. In: *Head, face, and neck pain*. Mehta, N.R., Maloney, G.E., Bana, D.S., Scrivani, S.J., eds., John Wiley & Sons, New Jersey, 2009,

272-301.

26. Villar-Martínez, M.D., Puleda, F., Goadsby, P.J. Recent advances in the management of cluster headache. *Curr. Treat. Options Neurol.*, 2020, 22, 12, 46.
27. Waldenlind, E., Bussone, G. Biochemistry, circannual and circadian rhythms, endocrinology and immunology of cluster headaches. In: *The Headaches*. III edition. Olesen, J., Goadsby, P.J., Ramadan, N.M., Tfelt-Hansen, P., Welch, K.M.A., eds., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, 755-766.
28. Waldenlind, E., Goadsby, P.J. Synthesis of cluster headache Pathophysiology. In: *The Headaches*. III edition. Olesen, J., Goadsby, P.J., Ramadan, N.M., Tfelt-Hansen, P., Welch, K.M.A., eds., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, 783-787.
29. Woeber-Bingol, Y.S.C., Hershey, A. Tension-type headache and other nonmigraine primary headaches in the pediatric population. In: *The Headaches*. III edition. Olesen, J., Goadsby, P.J., Ramadan, N.M., Tfelt-Hansen, P., Welch, K.M.A., eds., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, 1079-1081.

ЕФЕКТ ОТ ПРИЛОЖЕНИЕТО НА FENAXON ПРИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ПЕРИФЕРНАТА НЕРВНА СИСТЕМА – КЛИНИЧНО НАБЛЮДЕНИЕ

РЕЗЮМЕ

ЕФЕКТ ОТ ПРИЛОЖЕНИЕТО НА FENAXON
ПРИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ПЕРИФЕРНАТА
НЕРВНА СИСТЕМА – КЛИНИЧНО
НАБЛЮДЕНИЕ

Проф. д-р Димитър Масларов, дн
и изследователски екип***

**Медицински университет – София,
Медицински колеж „Йорданка Филаретова”*

***Клиника по нервни болести,
Университетска Първа МБАЛ „Св. Йоан
Кръстител“, София*

*Изследователски екип: д-р В. Георгиев,
д-р В. Георгиева, д-р Г. Иванов, д-р Г. Пейчев,
д-р Г. Славова, д-р Д. Дренска, дм,
д-р И. Нисимов, д-р Кр. Йорданова,
д-р О. Сергиенко, д-р С. Начева, дм,
д-р Сн. Ненова, д-р Хр. Спасова.*

Препаратът Fenaxon е със статут на хранителна добавка и намира приложение при лечение на остри и хронични заболявания на ПНС. В Клиниката по Нервни болести на Университетска Първа МБАЛ „Св. Йоан Кръстител“ – София е извършено клинично наблюдение на 22 пациенти с различни заболявания на ПНС с цел проследяване на ефекта на лечението с Fenaxon за срок от 10 седмици. Проследени са клиничните и неврофизиологични показатели – по двигателни влакна – скорост на провеждане (n. ulnaris, n. medianus, n. fibularis, n. tibialis) и по сензитивни влакна – скорост и амплитуда на акционен потенциал (n. ulnaris, n. medianus, n. suralis). В заключение, Fenaxon има добър ефект като адювант с цел ко-аналгезия.

Ключови думи: болка, ЕМГ, адювантна терапия, ко-аналгезия, Fenaxon.

ABSTRACT

THE EFFECTIVENESS OF FENAXON
ON PERIPHERAL NERVE DISORDERS'
TREATMENT – CLINICAL
OBSERVATION

Prof. Dimitar Maslarov,
and research team***

**Medical University of Sofia,
Medical College „Y. Filaretova”*

***Neurology Clinic,
University First MHAT – Sofia,
„St. Joan Krastitel”*

*Research team: V. Georgiev, MD;
V. Georgieva, MD; G. Ivanov, MD; G. Peychev, MD;
G. Slavova, MD; D. Drenska, MD, PhD;
I. Nisimov, MD; Kr. Yordanova, MD,
O. Sergienko, MD; Sylvia Nacheva, MD, PhD;
Sn. Nenova, MD; H. Spasova, MD.*

Fenaxon is a nutritional supplement and it is used for treating acute and chronic peripheral nervous disorders. A clinical observation on 22 subjects with different peripheral disorders was conducted in Neurology Clinic at University First MHAT Sofia „St. Joan Krastitel”. We evaluated the effectiveness of Fenaxon in pain reducing. We followed the clinical features and neurophysiological findings – motor unit action potential conduction velocity (n. ulnaris, n. medianus, n. fibularis, n. tibialis), sensory nerve conduction velocity and amplitude (n. ulnaris, n. medianus, n. suralis). In conclusion, Fenaxon deemed beneficial as an adjuvant for co-analgesic therapy.

Key words: pain, adjuvant treatment, EMG, co-analgesia, Fenaxon

ВЪВЕДЕНИЕ

Болките в шията, гърба, кръста и крайниците са най-често срещаните болкови синдроми в неврологичната практика, тъй като всеки човек е имал болка в някоя от тези области. Известни са с най-различни имена: дископатия, радикулит, ишиас, лумбаго и др. Тези болки представляват симптом на различни заболявания, като не винаги са с ясна етиология.

Причините за появата на тези болки са:

Увреда на двигателния сегмент. Терминът „двигателен сегмент“ включва артикуларната триада, съставена от интервертебралните дискови и двете апофизални стави. Този сегмент позволява обем на движение, който е различен в отделните области на гръбнака. Най-широк е обемът в шийната и лумбалната област, където е най-голямо и натоварването. Именно поради това те се засягат най-често.

Спондилоартрозата е прогресиращо дегенеративно заболяване на опорно-двигателния апарат. Засяга всички структури на гръбначния стълб: кости, стави, лигаменти, мускули, прешлени и междупрешленни дискове. Дегенерацията напредва с възрастта, честите микротравми, наднорменото тегло, като има и генетична предиспозиция. Това води до стеноза на латералните рецесуси и спиналния канал.

Дисковите хернии се получават в резултат на травми, резки физически упражнения, кихане, вдигане на тежки предмети от неудобна поза и др. При това, централно разположеното ядро, nucleus pulposus, пролабира през anulus fibrosus, като може да го разкъса и да притисне едно или повече коренчета. Хернирането може да се получи в латерална, медианна или парамедианна посока.

Клиничната картина протича с комбинация от различно изразени болков, вертебрален и коренчев синдром.

Според продължителността на изявата болките се разделят на остри и хронични, а според патофизиологичните механизми, които ги обуславят – на ноцицептивни и невропатни. Най-често са смесени.

Болковият синдром може да се дължи на четири типа болка: локална, отразена, радикулерна и мускулоспастична. И четирите вида болка могат да се проявят едновременно. *Локалната* болка е пареща, умерено силна и постоянна, като може да се усилва периодично. *Отразената* болка е по-дифузна, усеща се като дълбока и най-често се проектира към глутеусите или бедрата. *Радикулерната (коренчевата)* болка се дължи на компресия и дразнене на нервните коренчета. Тя има остър, режещ характер и ирадира дистално от гръбнака към съответния дерматом в крайника. Засилва се при кашляне, кихане, разтягане или притискане на коренчето. Използват се различни тестове, с които болката може се провокира от изследващия лекар. *Болката от мускулния спазъм* е с тъп характер, може пристъпно да се усили и води до нарушение на нормалната поза. Мускулният спазъм е компенсаторна реакция, която се развива с цел да предпази увредената област от движения, които биха увредили още повече засегнатите коренчета и периферни нерви.

Вертебралният синдром се проявява със скованост и ограничаване на движенията на гръбнака, и последваща деформация на позата и походката.

Коренчевият синдром се проявява различно в зависимост от това дали е засегнато задно или предно коренче. При лезия на задното коренче се проявява хипестезия с парестезии в съответния дерматом. При засягане на предното коренче се добавят мускулна слабост, хипотония и хипотрофия, отслабване на сухожилните рефлексии и понякога фасцикулации.

Лечението в острия период включва покой в удобно легло или стол, избягване на дълго ходене и прав стоеж. Може да се постави за кратко стабилизиращ корсет или шийна яка. Прилагат се стероидни и нестероидни противовъзпалителни средства, противооточни, аналгетици, миорелаксанти. За повлияване на невропатната болка се използват антидепресанти и антиконвулсанти. В случаите на продължително неповлияване, се пристъпва към

неврохирургично лечение. Появата на едностранна или двустранна отпадна двигателна симптоматика и тазово-резервоарни нарушения налага спешна неврохирургична интервенция. В хроничния стадий може да се приложи физиотерапия, укрепваща мускулатурата гимнастика, редукция на теглото, приучаване как да се вдигат тежести и др.

Към изброените по-горе групи медикаменти и процедури, биха могли да бъдат полезни и някои адюванти с различен състав.

Fenaxon представлява препарат със статут на хранителна добавка, който съдържа уридин монофосфат, куркумин, ацетил-L-карнитин, магнезий, витамин Д и витамини от група Б. Препоръчва се за профилактично и симптоматично лечение при различни остри и хронични заболявания на периферната нервна система, протичащи с болка: болки в шията, гърба, кръста и крайниците, плексопатии, невралгии и полиневропатии.

Счита се, че активните му съставки притежават:

- антиоксидантни, невропротективни, невротрофични и аналгетични свойства,
- подпомагат възстановяването на миелиновата обвивка на нервите и подобряват невротрансмисията,
- увеличават производството на енергия в нервните клетки,
- намаляват възпалението,
- намаляват симптомите на периферната невропатна болка.

Уридин монофосфат (UMP)

UMP е пиримидинов нуклеозид, който се съдържа в клетките на почти всички живи организми. Участва в синтеза на нуклеинови киселини и на пиримидиновите нуклеотиди. Играе важна роля за развитието и регенерацията на нервната система, като също така взема участие и в синаптичното предаване на импулсите и невромодулацията. В човешкия организъм уридинът е прекурсор на цитидин

дифосфат холин, който играе критична роля в синтеза на мембранни фосфолипиди (1). Участвайки в синтеза на фосфолипиди, сфингомиелин, гликопротеини и гликолипиди, уридинът укрепва невронните мембрани и подпомага клетките на Schwann, изграждащи миелиновата обвивка. По този начин приемът на UMP ускорява миелинизацията на невроните и подобрява комуникацията помежду им, което оказва положително въздействие при заболявания свързани с прогресивна загуба на миелин. UMP също така доказано увеличава производството на енергия в невроните, което ги прави по-стабилни и по-издръжливи на умора (17). UMP има голямо значение за невроналния растеж и регенерация. Той активира P2Y₂ рецептора, работейки в синергизъм с NGF. Този рецептор има доказан невропротективен ефект по време на хронични възпалителни състояния на нервната система, като потенцира диференциацията, растежа на невроните и синтеза на синаптични протеини (35, 28).

Освен добре охарактеризираната си роля за невроналната функция и регенерация, UMP също така *намалява възпалението*. Установено е, че уридинът е мощен инхибитор на левкоцитната адхезия, намалява интензивността на болката и други симптоми, съпътстващи възпалителната реакция (5). Като противовъзпалителен агент, UMP подпомага възстановяването на увредената мускулната тъкан при персистиращо хронично възпаление, предизвикано от продължителни тренировки при спортисти (32). Клинично проучване показва, че UMP *противодейства на развитието на периферна невропатия*, индуцирана от антиретровирусни медикаменти (33).

UMP предотвратява натрупването на свободни мастни киселини около невроните и намалява действието на свободните радикали, които предизвикват разпад на невроналните мембрани – **действа като антиоксидант** (16). Освен това чрез стимулиране на освобождаването на невротрансмитери (допамин), уридин подобрява невротрансмисията (34).

Куркумин (Curcumin)

Куркуминът е основният естествен полифенол, открит в коренищата на *Curcuma longa* – растение, което традиционно се използва в азиатските страни като медицинска билка поради своите антиоксидантни, противовъзпалителни, имуномодулаторни и невропротективни свойства (12).

Основните ефекти на куркумина са противовъзпалителни и антиоксидантни, като те намират приложение при лечението на хронични възпалителни заболявания на периферната нервна система, съпътствани от хронична болка, както и като адювант за подпомагане лечението при обостряния на невродегенеративни заболявания (8).

Мощният антиоксидантен ефект на куркумина се осъществява по различни механизми. Активната съставка има директно неутрализиращо върху свободните радикали, като реактивен кислород (ROS) и реактивен азот (RNS). Освен това инхибира ензимите, които ги генерират – липооксигеназа, циклооксигеназа и ксантин-оксидаза (3). Мета-анализ показва, че куркуминът увеличава серумната активност на антиоксиданти като супероксид дисмутаза (SOD), каталаза и глутатион-пероксидаза (GSH) (4).

Противовъзпалителното действие на куркумина се дължи на блокиране на *Nf-kB*-пътя, който е отговорен за експресията на *TNF-alfa* и други медиатори на възпалението (14).

Поради противовъзпалителните и антиоксидантните си свойства, куркуминът оказва невропротективен ефект, предпазвайки невроните от увреждания, причинени от различни причини (29, 5).

Ацетил-L-карнитин (ALC)

Ацетил-L-карнитинът (ALC) е молекула, която се образува при ацетилирането на L-карнитин в митохондриите. Това, от своя страна, подпомага функцията на CoA и улеснява елиминиранието на окислителни продукти. Освен тази метаболитна активност, ALC осигурява ацетилови групи за синтез на ацетилхолин, упражнява холинергичен ефект и

оптимизира баланса на енергийните процеси. Добавката на ацетил-L-карнитин оказва невропротективни, невротрофични и аналгетични ефекти в периферната нервна система (27).

ALC предотвратява токсичното натрупване на мастни киселини в цитоплазмата на митохондриите, като същевременно осигурява достатъчен ацетил CoA за генериране на енергия в тях (17). Като антиоксидант повлиява редица ензимни системи, повишавайки антиоксидантната активност на глутатиона и намалява липидната пероксидация. Оказва положително влияние върху клетъчния и мембранный метаболизъм, участвайки в цикъла на Krebs, с което благоприятства симптомите на редица заболявания на централната и периферната нервна система (27).

ALC влияе върху активността на NGF в нервната система, като засилва растежа и пролиферацията на невроните. Също така повишава активността на холин-ацетилтрансферазата, засилва експресията на NGF рецепторите в стриатума и хипокампа и действа върху различни невротрансмитерни системи, включително – подобрява холинергичната и допаминаергичната системи (27).

При периферни невропатии, ALC проявява своето действие като подобрява трофиката на периферните нерви и променя невроналния енергиен метаболизъм. Използва се за лечение на диабетни и токсични невропатии, както и при невропатии вследствие на инфекциозни заболявания, и компресионно-исхемични синдроми, съпроводени от невропатна болка (25).

Проучени са аналгетичните ефекти на ALC при различни невропатии, съпътствани с хронична болка. В клинично проучване с пациенти, страдащи от невропатна болка, причинена от хронично притискане на седалищния нерв от дискова херния, приложението на ацетил-L-карнитин доказано облекчава болката и намалява нуждата от приложение на аналгетици. ALC също подобрява функцията на периферните нерви, като увеличава скоростта на нервната проводимост, намалява загубата на сен-

зорни неврони и насърчава регенерацията на нервните (13, 20).

В проучване с 330 пациенти, страдащи от диабетна невропатия, приложението на ALC в продължение на една година води до подобряване на отчетените неврофизиологични параметри и до облекчаване на болката (9).

В клинично проучване с пациенти, страдащи от ХИВ, приемащи ацетил-L-карнитин, се наблюдава значителна редукция на болката при невропатия, причинена от антиретровирусни медикаменти (26, 37).

Магнезий (Mg)

Магнезият е един от основните вътреклетъчни микроелементи, който взима участие в над 300 ензимни реакции. Необходим е за регенерацията на невроните, като приемът на този микроелемент води до повишаване експресията на неврофиламенти. Освен това доказано е, че намалява възпалението посредством влияние върху продукцията на проинфламаторни цитокини: IL-1 α , IL-6, TNF- α , INF- γ . Това подобрява функцията на невроните и допринася за процесите на възстановяване и миелинизация (24).

N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторите играят съществена роля в патогенезата на хронични невропатични състояния, свързани с наличие на силна болка. Една от физиологичните роли на Mg е да блокира йонния канал на NMDA рецептора, като по този начин предотвратява навлизането на калциеви йони в клетката, което води до вторични невронални промени (22). Проведено е клинично проучване с продължителност 6 седмици, включващо 80 пациенти, страдащи от хронична лумбалгия. Резултатите показват, че приемът на магнезий заедно с основното лечение, значително редуцира болката на пациентите и подобрява мобилността на двигателния сегмент. Mg оказва ефективност при редукция на интра- и постоперативната болка, както и за притъпяване на автономни, соматични и ендокринни отговори към вредни стимули (38).

Индуцираната от химиотерапия болка при лечение на онкологични заболявания е чест страничен ефект. Магнезият засилва аналгетичните ефекти на опиоидите, което се обяснява с антагонистичните му ефекти върху NMDA-рецепторите (22).

Витамин B1

За витамин B1 (тиамин) отдавна е известно, че е свързан с различни функции на нервната система. Необходим е за поддържане на мембраните на нервните клетки, участва в синтеза на невротрансмитери (напр. ацетилхолин, серотонин и др.), има роля в метаболизма на глюкозата. Една от най-важните му функции е участието му в цикъла на Кребс, като това спомага за синтеза на АТФ и снабдяването на нервната тъкан с енергия. Тиаминът е идентифициран като активен компонент на клетъчната мембрана на аксоплазмите, синаптозомите, митохондриите, поддържа стабилността на мембраните, защитава нервните клетки, особено аксоналните мембрани. Освен това участва в предаването на нервния импулс между нервните клетки, регулира пермеабилитета на мембраните за натрий по време на акционния потенциал и поддържа отрицателен заряд по вътрешната страна на мембраната (6, 18).

Клиничната картина на дефицит на Витамин B1 започва със сензорна загуба, пареща болка, мускулна слабост в краката, ходилата и др. (6, 26).

Витамин B2

Витамин B2 (рибофлавин) изпълнява главно метаболитни функции, участва в разграждането на въглехидрати, протеини и мазнини и в производството на енергия. Изключително важен за действието на другите витамини от група В, основно за витамин B6, тъй като витамин B6 може да се конвертира до активната си форма само в присъствието на рибофлавин (19).

Витамин B3

Витамин B3 (ниацин) е важен за метаболизма

на въглехидратите, мазнините и протеините, а също така и за предаването на междуклетъчните сигнали на невроните. Ниацинът има невропротективно действие, повлиява невроналната пролиферация, диференциация и регенерация след увреда. Използва се като добавка при лечение на редица заболявания на периферната нервна система (11).

Витамин B6

Витамин B6 (пиридоксин) се свързва с над 140 ензимни реакции, в които участва като ко-фактор. Необходим е за синтеза на невротрансмитери като допамин, серотонин и ГАМК. Пиридоксинът има невропротективна роля, която се свързва със способността му да регулира глутаматергичната система. Освен това, витамин B6 притежава антиоксидантна активност, която предпазва от вредното въздействие на свободните радикали (6, 18, 19).

При възрастни пациенти с невропатия, дължаща се на недостиг на пиридоксин, обикновено оплакванията започват с изтръпване или пареща болка в стъпалата, която след това се разпространява и засяга изцяло краката и ръцете. Съпровожда се с умора, раздразнителност, депресия, инсомния, паметови смущения, затруднена походка. В допълнение може да има световъртеж, невропатии, невралгии и др. (6, 18, 19).

Витамин B9 (фолиева киселина)

Дефицитът на фолиева киселина се свързва с повишен риск от развитие на полиневропатия (31). При проведено проучване с 343 пациенти, страдащи от различни перифернонервни синдроми, след двумесечен прием на фолиева киселина, симптомите на невропатия са се облекчили при 67% от пациентите (39). Фолиевата киселина повишава експресията на NGF (36).

Хиперхомоцистеинемията се явява рисков фактор за развитие на диабетна полиневропатия (36). Приемът на фолиева киселина подпомага редуцирането на нивата на хомоцистеин, като подпомага

превръщането му в метионин. Фолиевата киселина подпомага пролиферацията и миграцията на Швановите клетки. Установено е, че витамин B9 подпомага секрецията на NGF от Швановите клетки, който играе важна роля за възстановяването на увредените неврони (15).

Витамин B12

Витамин B12 участва в синтезирането на пуринови и пиримидинови бази, нуклеинови киселини и протеини (23). Необходим е за производството на миелин, а дефицитът на B12 води до демиелинизация на аксоните. Намалени нива на витамина води и до развитие на периферна невропатия с прояви на скованост, парестезии и дизестезии, както и когнитивен дефицит (21). Продължителното лечение с метформин при пациенти, страдащи от диабет тип 2, води до намаляване на нивата на витамин B12 и развитие на периферна полиневропатия, което прави суплементирането му изключително важно при тези пациенти (2).

Витамин D3

Витамин D3 е мастно-разтворим секостероид с множество важни действия. Известен е с ключовата си роля в регулацията на серумния калций и подпомагането на имунната система. Витамин D3 притежава редица положителни ефекти и за нервната система. Има невротрофична и невропротективна роля, като участва в синтезата на различни невротрофични фактори: NGF, NT3 и GDNF, които поддържат оцеляването на невроните (10).

В допълнение, терапията с калцитриол намалява продукцията на нитрати, стимулира гама-глутамил транспептидазната експресия в стимулираните липополизахаридни астроцити и по този начин предпазва допаминергичните неврони от токсините, образувани в резултат на оксидативен стрес. Установено е, че витамин D3 регулира гените които участват в процеса на миелинизация и повлиява пластичността аксоните (10).

Нивата на витамин D3 при диабетно болни пациенти са доказано по-ниски. В проспективно, плацебо-контролирано проучване със 112 диабетици с диабетна полиневропатия, при приема на витамин D3 в продължение на 8 седмици е установено редуциране на симптомите, като в най-силна степен е намаляла хиперестезията (30).

Дефицитът на витамин D3 се свързва с повишена честота на множествена склероза, болест на Паркинсон, епилепсия, шизофрения и др. заболявания на централната нервна система (10).

**Клинично проследяване на
клинични и ЕМГ показатели и
оценка на ефективността и
безопасността на FENAXON
при пациенти с различни заболявания
на ПНС.**

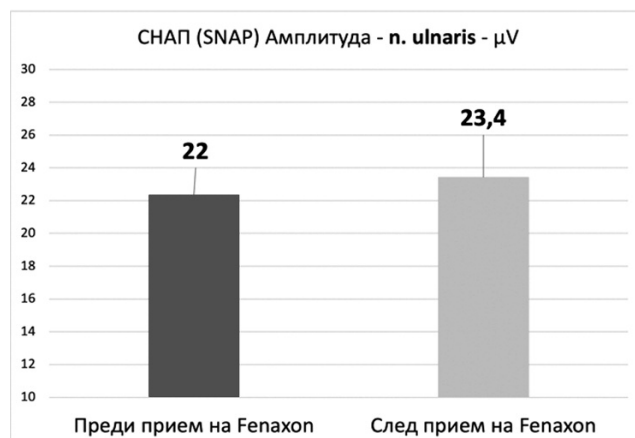
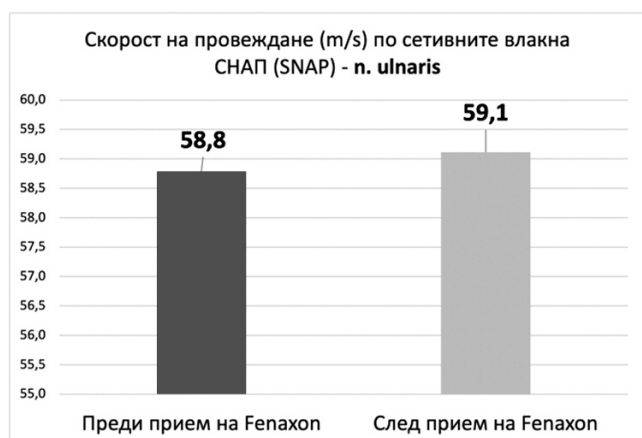
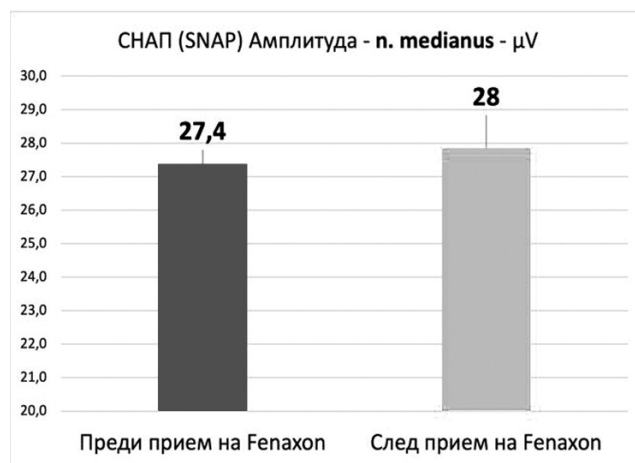
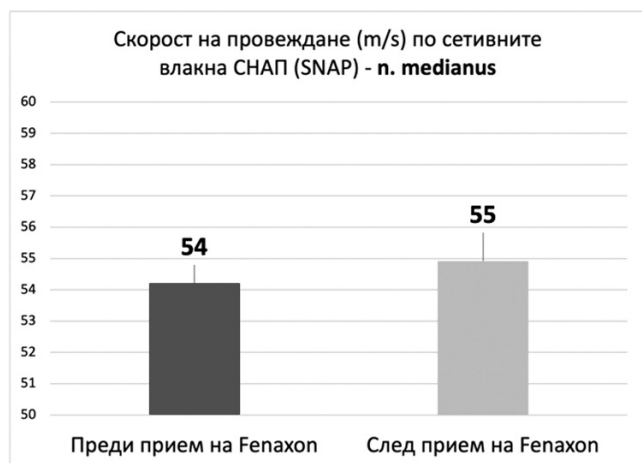
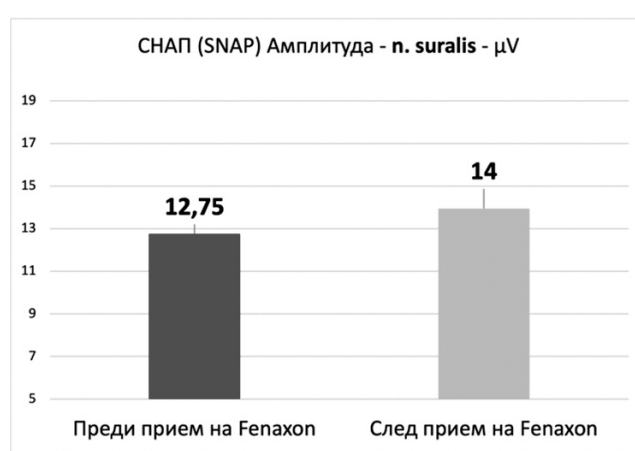
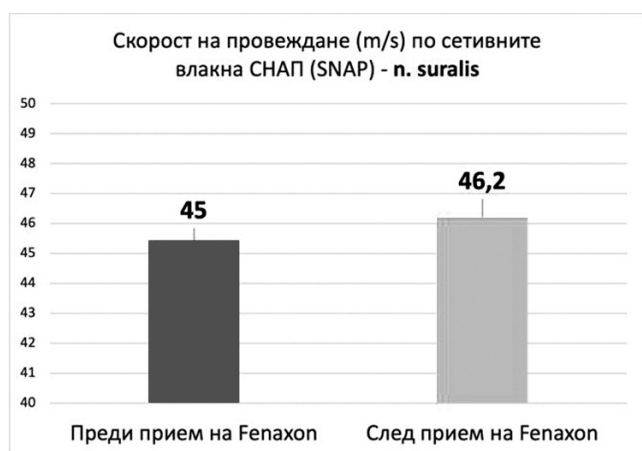
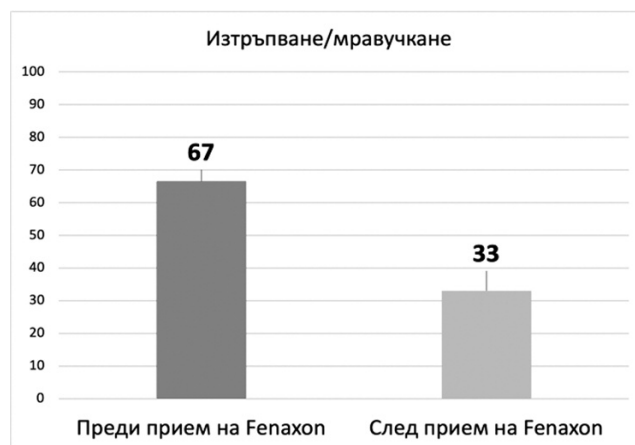
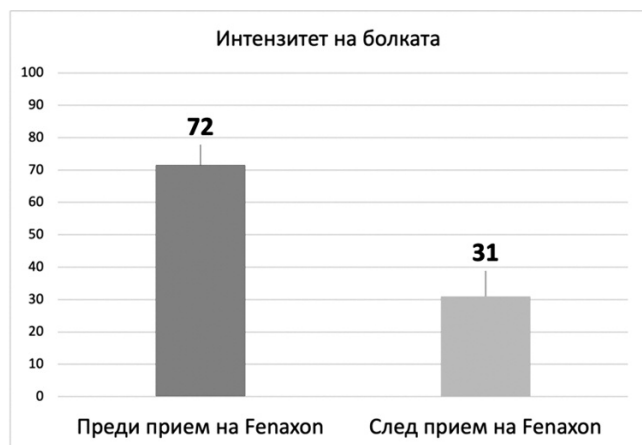
Клиничното наблюдение е извършено в Клиниката по нервни болести на Университетска Първа МБАЛ „Св. Йоан Кръстител“ – София, ЕАД. В наблюдението са включени 22 пациенти (12 мъже и 10 жени) на средна възраст 55, 8 г. ($\pm 22,8$ г.). Продължителността на проследяването е 10 седмици (2,5 месеца). Дозировката на Fenaxon е 2x1 таблетки на ден за 7 дни, последвани от 10 седмици по 1 таблетка на ден. Проследени са неврофизиологични показатели по двигателни влакна (NCV) – скорост на провеждане и по сетивни влакна (SNAP) – скорост и амплитуда на акционен потенциал. NCV е изследвано на следните нерви: n. medianus, n. ulnaris, n. fibularis, n. tibialis. SNAP е изследван на: n. ulnaris, n. medianus, n. suralis. Оценката на интензитета на болката е извършена по VAS.

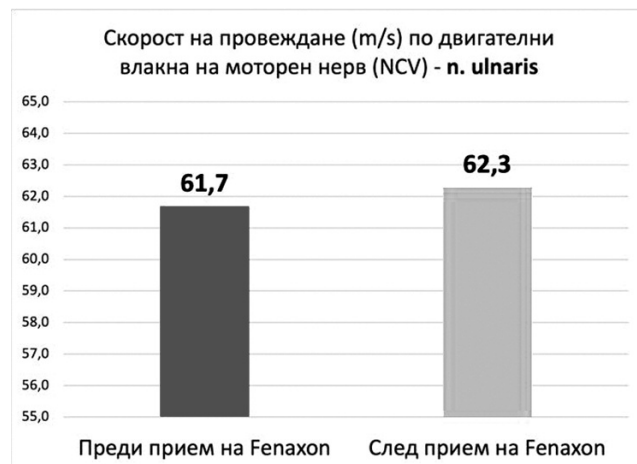
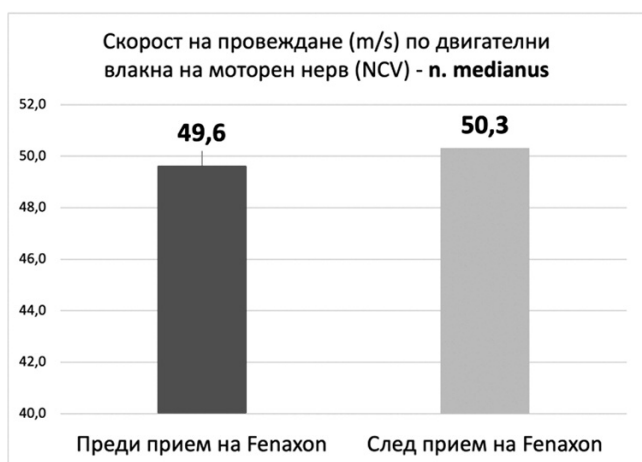
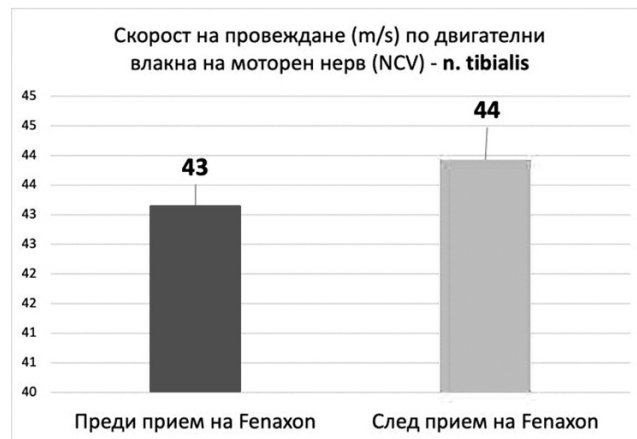
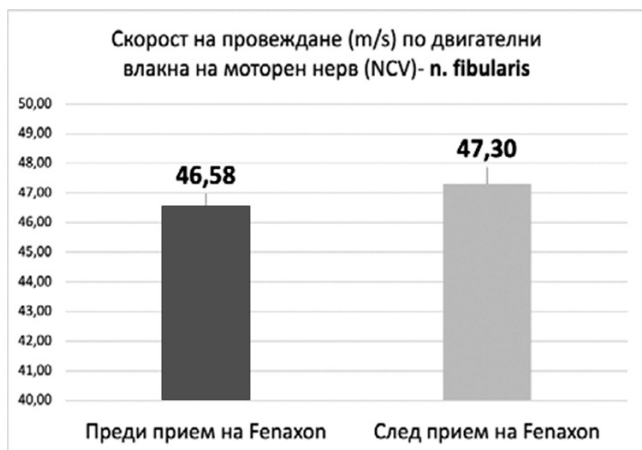
Обследвана патология:

- Дискови протрузии/дискови хернии (n=16)
- Радикулопатия (n=4)
- Плексопатия (n=3)
- Диабетна полиневропатия (n=3)
- Лумбална остеохондроза с лумбосакрална радикулопатия (n=1)

Резултати:

- Редукция на *интензитета на болката* с 57%.
- Редукция на *продължителността на болковите епизоди* с 60%.
- Редукция на интензитета на *изтръпване/мравучкане* с 51%.
- Подобрене в ЕМГ данните по отношение на скорост на провеждане (m/s) по сетивните влакна SNAP – n. suralis с 3%.
- Подобрене в ЕМГ данните по отношение на SNAP амплитуда (μV) – n. suralis с 9,8%.
- Подобрене в ЕМГ данните по отношение на скорост на провеждане (m/s) по сетивните влакна SNAP – n. medianus с 2%.
- Подобрене в ЕМГ данните по отношение на SNAP амплитуда (μV) – n. medianus с 2,1%.
- Подобрене в ЕМГ данните по отношение на скорост на провеждане (m/s) по сетивните влакна SNAP – n. ulnaris с 0,5%.
- Подобрене в ЕМГ данните по отношение на SNAP амплитуда (μV) – n. ulnaris с 6,3%.
- Подобрене в ЕМГ данните по отношение на скорост на провеждане (m/s) по двигателни влакна на моторен нерв (NCV) – n. fibularis с 1,6%.
- Подобрене в ЕМГ данните по отношение на скорост на провеждане (m/s) по двигателни влакна на моторен нерв (NCV) – n. tibialis с 2,33%.
- Подобрене в ЕМГ данните по отношение на скорост на провеждане (m/s) по двигателни влакна на моторен нерв (NCV) – n. medianus с 1,41%.
- Скорост на провеждане (m/s) по двигателни влакна на моторен нерв (NCV) – n. ulnaris с 1%.





ОБОБЩЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Проведеният курс с Fenaxon дава благоприятен резултат за повлияване на възбудната и отпадната сетивна симптоматика. Подобриенето е потвърдено обективно с ЕМГ изследване с подобрение в показателите за скорост на провеждане по сетивни и двигателни влакна.
- Подобрение на полиневритния синдром, лумбалгията и радикулерното сетивно дразнене. Редукция на загубата на сетивност и свръхчувствителността при допир с 60-80%.
- Наблюдава се намаляване на нуждата от допълнителен прием на аналгетици от пациентите по време на приема на Fenaxon.
- Подобряване на неврофизиологичните показатели на изследваните двигателни (NCV) и сетивни (SNAP) влакна.

- Наблюдава се намаляване на мускулните крампи/спазми с между 60-80%.
- Значително подобрение по отношение на клиничния статус – намаляване интензитета на болката и намаляване на интензитета на усещанията за мравучкане и изтръпване.
- Облекчение в извършването на дейностите в ежедневието и качеството на живот.
- Не са наблюдавани нежелани реакции и странични ефекти от приема на Fenaxon, което показва добър профил на безопасност.
- Наблюдава се добър комплайънс у пациентите.

Fenaxon е подходящ за приложение при остри и хронични заболявания на периферната нервна система като адювант с цел ко-аналгезия и въздействие върху увредените периферни нерви.

Адрес за кореспонденция
Проф. Д-р Димитър Масларов, дн
Медицински колеж „Йорданка Филаретова“
Медицински университет – София
Клиника по нервни болести
Университетска Първа МБАЛ „Св. Йоан
Кръстител“ – София, ЕАД
Бул. „Патриарх Евтимий“ №37
София 1142
Тел: +359 2 80 59 313, Факс: +359 2 981 08 01
e-mail: maslarovdb@abv.bg

Address for correspondence
Prof. Dimitar Maslarov, MD, PhD, DSc, MPH
Medical College „Y. Filaretova“
Medical University of Sofia
Neurology Clinic,
University First MHAT „St. Joan Krastitel“ Sofia
37, Patr. Evtimiy blvd, Sofia 1142, Bulgaria
Tel: +359 2 80 59 313, Fax: +359 2 981 08 01
e-mail: maslarovdb@abv.bg

ЛИТЕРАТУРА

- Agarwal N, Sung YH, Jensen JE, daCunha G, Harper D, Olson D, Renshaw PF. Short-term administration of uridine increases brain membrane phospholipid precursors in healthy adults: a 31-phosphorus magnetic resonance spectroscopy study at 4T. *Bipolar Disord.* 2010 Dec; 12(8):825-33. doi: 10.1111/j.1399-5618.2010.00884.x. PMID: 21176029; PMCID: PMC3020593.
- Ahmed MA, Muntingh GL, Rheeder P. Perspectives on Peripheral Neuropathy as a Consequence of Metformin-Induced Vitamin B12 Deficiency in T2DM. *Int J Endocrinol.* 2017; 2017:2452853. doi: 10.1155/2017/2452853. Epub 2017 Aug 27. PMID: 28932240; PMCID: PMC5591993.
- Al-Omar FA, Nagi MN, Abdulgadir MM, Al Joni KS, Al-Majed AA. Immediate and delayed treatments with curcumin prevents forebrain ischemia-induced neuronal damage and oxidative insult in the rat hippocampus. *Neurochem Res.* 2006 May; 31(5):611-8. doi: 10.1007/s11064-006-9059-1. Epub 2006 May 23. PMID: 16770732.
- Amirhossein Sahebkar, Maria-Corina Serban, Sorin Ursoniu, Maciej Banach, Effect of curcuminoids on oxidative stress: Effect of curcuminoids on oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Journal of Functional Foods*, Volume 18, Part B, 2015, Pages 898-909, ISSN 1756-4646, <https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.01.005>.
- Biswas J, Sinha D, Mukherjee S, Roy S, Siddiqi M, Roy M. Curcumin protects DNA damage in a chronically arsenic-exposed population of West Bengal. *Hum Exp Toxicol.* 2010 Jun; 29(6):513-24. doi: 10.1177/0960327109359020. Epub 2010 Jan 7. PMID: 20056736.
- Calderón-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci Ther.* 2020 Jan; 26(1):5-13. doi: 10.1111/cns.13207. Epub 2019 Sep 6. PMID: 31490017; PMCID: PMC6930825.
- Cicko S, Grimm M, Ayata K, Beckert J, Meyer A, Hossfeld M, Zissel G, Idzko M, Müller T. Uridine supplementation exerts anti-inflammatory and anti-fibrotic effects in an animal model of pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2015 Sep 15; 16(1):105. doi: 10.1186/s12931-015-0264-9. PMID: 26369416; PMCID: PMC4570657.
- Cole GM, Teter B, Frautschy SA. Neuroprotective effects of curcumin. *Adv Exp Med Biol.* 2007; 595:197-212. doi: 10.1007/978-0-387-46401-5_8. PMID: 17569212; PMCID: PMC2527619.
- De Grandis D, Minardi C. Acetyl-L-carnitine (levacecarnine) in the treatment of diabetic neuropathy. A long-term, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Drugs R D.* 2002; 3(4):223-31. doi: 10.2165/00126839-200203040-00001. PMID: 12455197.
- Fernandes de Abreu DA, Eyles D, Féron F. Vitamin D, a neuro-immunomodulator: implications for neurodegenerative and autoimmune diseases. *Psychoneuroendocrinology.* 2009 Dec; 34 Suppl 1:S265-77. doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.05.023. PMID: 19545951.
- Fricker RA, Green EL, Jenkins SI, Griffin SM. The Influence of Nicotinamide on Health and Disease in the Central Nervous System. *Int J Tryptophan Res.* 2018 May 21; 11:1178646918776658. doi: 10.1177/1178646918776658. PMID: 29844677; PMCID: PMC5966847.
- Hewlings SJ, Kalman DS. Curcumin: A Review of Its Effects on Human Health. *Foods.* 2017 Oct 22; 6(10):92. doi: 10.3390/foods6100092. PMID: 29065496; PMCID: PMC5664031.
- J H Furlong, Acetyl-L-Carnitine: Metabolism and Applications in Clinical Practice, 1996.
- Kang G, Kong PJ, Yuh YJ, Lim SY, Yim SV, Chun W, Kim SS. Curcumin suppresses lipopolysaccharide-induced cyclooxygenase-2 expression by inhibiting activator protein 1 and nuclear factor kappaB bindings in BV2 microglial cells. *J Pharmacol Sci.* 2004 Mar; 94(3):325-8. doi: 10.1254/jphs.94.325. PMID: 15037818.
- Kang WB, Chen YJ, Lu DY, Yan JZ. Folic acid contributes to peripheral nerve injury repair by promoting Schwann cell proliferation, migration, and secretion of nerve growth factor. *Neural Regen Res.* 2019 Jan; 14(1):132-139. doi: 10.4103/1673-5374.243718. PMID: 30531087; PMCID: PMC6263007.
- Khezri MK, Turkkan A, Koc C, Salman B, Levent P, Cakir A,

- Kafa IM, Cansev M, Bekar A. Anti-Apoptotic and Anti-Oxidant Effects of Systemic Uridine Treatment in an Experimental Model of Sciatic Nerve Injury. *Turk Neurosurg.* 2021; 31(3):373-378. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.31127-20.3. PMID: 33759160.
17. Lamarca A, Gella A, Marti  ez T, Segura M, Figueiro-Silva J, Grijota-Martinez C, Trullas R, Casals N. Uridine 5'-triphosphate promotes in vitro Schwannoma cell migration through matrix metalloproteinase-2 activation. *PLoS One.* 2014 Jun 6; 9(6):e98998. doi: 10.1371/journal.pone.0098998. PMID: 24905332; PMCID: PMC4048211.
18. Mauro Geller, Lisa Oliveira, Rafael Nigri, Spyros GE Mezitis, Marcia Gonçalves Ribeiro, Adenilson de Souza da Fonseca, Oscar Roberto Guimaraes, Renato Kaufman and Fernanda Wajnsztajn B Vitamins for Neuropathy and Neuropathic Pain 2017.
19. McCormick DB. Two interconnected B vitamins: riboflavin and pyridoxine. *Physiol Rev.* 1989 Oct; 69(4):1170-98. doi: 10.1152/physrev.1989.69.4.1170. PMID: 2678166.
20. Memeo A, Loiero M. Thioctic acid and acetyl-L-carnitine in the treatment of sciatic pain caused by a herniated disc: a randomized, double-blind, comparative study. *Clin Drug Investig.* 2008; 28(8):495-500. doi: 10.2165/00044011-200828080-00004. PMID: 18598095.
21. Miller A, Korem M, Almog R, Galboiz Y. Vitamin B12, demyelination, remyelination and repair in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2005 Jun 15; 233(1-2):93-7. doi: 10.1016/j.jns.2005.03.009. PMID: 15896807.
22. Na HS, Ryu JH, Do SH. The role of magnesium in pain. In: Vink R, Nechifor M, editors. *Magnesium in the Central Nervous System* [Internet]. Adelaide (AU): University of Adelaide Press; 2011. PMID: 29920000.
23. O'Leary F, Samman S. Vitamin B12 in health and disease. *Nutrients.* 2010 Mar; 2(3):299-316. doi: 10.3390/nu2030299. Epub 2010 Mar 5. PMID: 22254022; PMCID: PMC3257642.
24. Onofrj M, Ciccocioppo F, Varanese S, di Muzio A, Calvani M, Chiechio S, Osio M, Thomas A. Acetyl-L-carnitine: from a biological curiosity to a drug for the peripheral nervous system and beyond. *Expert Rev Neurother.* 2013 Aug; 13(8):925-36. doi: 10.1586/14737175.2013.814930. PMID: 23965166.
25. Onofrj M, Fulgente T, Melchionda D, Marchionni A, Tomasello F, Salpietro FM, Alafaci C, De Sanctis E, Pennisi G, Bella R, et al. L-acetylcarnitine as a new therapeutic approach for peripheral neuropathies with pain. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1995; 15(1):9-15. PMID: 7490173.
26. Osio M, Muscia F, Zampini L, Nascimbene C, Mailland E, Cargnel A, Mariani C. Acetyl-L-carnitine in the treatment of painful antiretroviral toxic neuropathy in human immunodeficiency virus patients: an open label study. *J Peripher Nerv Syst.* 2006 Mar; 11(1):72-6. doi: 10.1111/j.1085-9489.2006.00066.x. PMID: 16519785.
27. Pan HC, Sheu ML, Su HL, Chen YJ, Chen CJ, Yang DY, Chiu WT, Cheng FC. Magnesium supplement promotes sciatic nerve regeneration and down-regulates inflammatory response. *Magnes Res.* 2011 Jun; 24(2):54-70. doi: 10.1684/mrh.2011.0280. PMID: 21609904.
28. Peterson TS, Thebeau CN, Ajit D, Camden JM, Woods LT, Wood WG, Petris MJ, Sun GY, Erb L, Weisman GA. Up-regulation and activation of the P2Y(2) nucleotide receptor mediate neurite extension in IL-1  -treated mouse primary cortical neurons. *J Neurochem.* 2013 Jun; 125(6):885-96. doi: 10.1111/jnc.12252. Epub 2013 Apr 25. PMID: 23550835; PMCID: PMC3676448.
29. Rajakrishnan V, Viswanathan P, Rajasekharan KN, Menon VP. Neuroprotective role of curcumin from curcuma longa on ethanol-induced brain damage. *Phytother Res.* 1999 Nov; 13(7):571-4. doi: 10.1002/(sici)1099-1573(199911)13:7<571::aid-pttr494>3.0.co;2-7. PMID: 10548748.
30. Shehab D, Al-Jarallah K, Abdella N, Mojiminiyi OA, Al Mohamedy H. Prospective evaluation of the effect of short-term oral vitamin d supplementation on peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus. *Med Princ Pract.* 2015; 24(3):250-6. doi: 10.1159/000375304. Epub 2015 Feb 26. PMID: 25720672; PMCID: PMC5588231.
31. Taverner T, Crowe FL, Thomas GN, Gokhale K, Thayakaran R, Nirantharakumar K, Rajabally YA. Circulating Folate Concentrations and Risk of Peripheral Neuropathy and Mortality: A Retrospective Cohort Study in the U.K. *Nutrients.* 2019 Oct 14; 11(10):2443. doi: 10.3390/nu11102443. PMID: 31614995; PMCID: PMC6835340.
32. Tidball JG. Inflammatory processes in muscle injury and repair. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005 Feb; 288(2):R345-53. doi: 10.1152/ajpregu.00454.2004. PMID: 15637171.
33. Venhoff N, Lebrecht D, Deveaud C, Beauvoit B, Bonnet J, M  ller K, Kirschner J, Venhoff AC, Walker UA. Oral uridine supplementation antagonizes the peripheral neuropathy and encephalopathy induced by antiretroviral nucleoside analogues. *AIDS.* 2010 Jan 28; 24(3):345-52. doi: 10.1097/QAD.0b013e328335cdea. PMID: 20032772.
34. Wang L, Pooler AM, Albrecht MA, Wurtman RJ. Dietary uridine-5'-monophosphate supplementation increases potassium-evoked dopamine release and promotes neurite outgrowth in aged rats. *J Mol Neurosci.* 2005; 27(1):137-45. doi: 10.1385/JMN:27:1:137. PMID: 16055952.
35. Weisman GA, Ajit D, Garrad R, Peterson TS, Woods LT, Thebeau C, Camden JM, Erb L. Neuroprotective roles of the P2Y(2) receptor. *Purinergic Signal.* 2012 Sep; 8(3):559-78. doi:

- 10.1007/s11302-012-9307-6. Epub 2012 Apr 14. PMID: 22528682; PMCID: PMC3360094.
36. Yilmaz M, Aktug H, Oltulu F, Erbas O. Neuroprotective effects of folic acid on experimental diabetic peripheral neuropathy. *Toxicol Ind Health*. 2016 May; 32(5):832-40. doi: 10.1177/0748233713511513. Epub 2013 Dec 5. PMID: 24311627.
37. Youle M, Osio M; ALCAR Study Group. A double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study of acetyl L-carnitine in the symptomatic treatment of antiretroviral toxic neuropathy in patients with HIV-1 infection. *HIV Med*. 2007 May; 8(4):241-50. doi: 10.1111/j.1468-1293.2007.00467.x. PMID: 17461852.
38. Yousef AA, Al-deeb AE. A double-blinded randomised controlled study of the value of sequential intravenous and oral magnesium therapy in patients with chronic low back pain with a neuropathic component. *Anaesthesia*. 2013 Mar; 68(3):260-6. doi: 10.1111/anae.12107. Epub 2012 Dec 17. PMID: 23384256.
39. Yukawa M, Naka H, Murata Y, Katayama S, Kohriyama T, Mimori Y, Nakamura S. Folic acid-responsive neurological diseases in Japan. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2001 Jun; 47(3):181-7. doi: 10.3177/jnsv.47.181. PMID: 11575572.

Статията е подадена и приета за печат през месец ноември 2022 г.

СИНДРОМ НА MELKERSSON-ROSENTHAL В СЪЧЕТАНИЕ С ХРОНИЧНА МИГРЕНА – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

РЕЗЮМЕ

СИНДРОМ НА MELKERSSON-ROSENTHAL В СЪЧЕТАНИЕ С ХРОНИЧНА МИГРЕНА – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

О. Бургазлиева^{1,4}, Е. Андонова¹, Н. Топалов^{2,4},
А. Шокова³, Е. Милушев^{1,4}

¹ Клиника по нервни болести за лечение на
болката, УМБАЛНП „Св. Наум“, София

² Отделение по образна диагностика,
УМБАЛНП „Св. Наум“, София

³ Кабинет по ЕМГ, УМБАЛНП „Св. Наум“,
София

⁴ Катедра по неврология, МУ – София

Синдромът на Melkerrson-Rosenthal е рядко заболяване с неизвестна етиология и се характеризира с триадата периферна парализа на лицев нерв, географски език и оро-фациален оток. Наличието на поне два от изброените фактора са необходимо условия за поставяне на клинична диагноза. Етиологията на заболяването е неизвестна. Представяме случай на пациентка на 35 години с рецидивиращи лицеви парализи и географски език, както и обзор на литературата. Заболяването е трудно за диагностициране и лечение и познаването му е от съществено значение за клиничната практика.

Ключови думи: периферна парализа на лицев нерв, синдром на Melkersson-Rosenthal, географски език

ВЪВЕДЕНИЕ:

Синдромът на Melkersson-Rosenthal (CMP) се характеризира с класическата триада: рецидивираща лицева парализа, набразден (географски) език и орофациален оток. Въпреки това, класическата

ABSTRACT

MELKERSSON-ROSENTHAL SYNDROME COMBINED WITH CHRONIC MIGRAINE – A CASE REPORT

O. Burgazlieva^{1,4}, E. Andonova¹, N. Topalov^{2,4},
A. Shokova³, E. Milushev^{1,4}

¹ Neurological clinic for treatment of pain and
neurorehabilitation, MHATNP „St. Naum“, Sofia

² Imaging diagnostics department,
MHATNP „St. Naum“, Sofia

³ EMG diagnostics office, MHATNP „St. Naum“,
Sofia

⁴ Medical University Sofia, Neurology department

Melkerrson-Rosenthal syndrome is a rare disorder of unknown etiology and is characterized by the triad of peripheral facial nerve palsy, geographic tongue, and orofacial edema. The presence of at least two of the listed factors are necessary conditions for making a clinical diagnosis. The etiology of the disease is unknown. We present a case of a 35-year-old female patient with recurrent facial palsies and geographic tongue, as well as a review of the literature. The disease is difficult to diagnose and treat, and knowledge of it is essential for clinical practice.

Key words: Peripheral facial nerve paralysis, Melkersson-Rosenthal syndrome, geographic tongue

клинична триада се открива само при една трета от засегнатите пациенти и тъй като е рядко заболяване, CMP често се диагностицира погрешно. През 1928 г. Melkersson описва съвпадението на лицева парализа с ангионевротичен оток за първи път (10)

Rosenthal добавя появата на *lingua plicata*, за да формира класическата триада през 1931 г. (13). Заболяването се среща по целия свят, няма расова предразположеност и се среща по-често при жени (8). CMP е рецидивиращо заболяване, което протича с рецидиви.

Етиологията на CMP все още е неизвестна, като възможни етиологични фактори се предполагат вирусни инфекции, алергични фактори и наследствен произход (11).

Някои, но не всички проучвания предполагат, че лицевата парализа при CMP и парализата на Bell може да имат различни клинични и патологични характеристики (18).

Синдромът на Melkersson-Rosenthal (CMP) е рядко заболяване с приблизителна честота от 0,08% (6). Началото на CMP в детска възраст е рядко (20). Среща се често между второто и третото десетилетие от живота и честотата намалява с напредването на възрастта (8). Характеризира се с триадата от рецидивиращ орофациален оток, набразден/географски език и периферна лицева парализа с тенденция към рецидивирање и непълноценно възстановяване с формиране на патологични синкинезии (4). Значително по-често се среща в незавършена форма само с два от трите посочени признака и засяга по-често жените. В сравнение с парализата на Bell, лицевата парализа при CMP има по-висока генетична предразположеност, склонност към рецидив (16) и много по-неблагоприятна прогноза (18). Търсенето на наличието на пълната триада от симптоми на CMP може да отнеме много време, дори целия живот (4). Следователно диагнозата може да изисква продължително и многократно проследяване на пациенти с лицева парализа. Предполага се, че орофациалният оток е задължителен симптом за диагностицирането на CMP. Въпреки това, ако се наблюдават географски език и рецидивираща лицева парализа, орофациалният оток не се счита за необходим за установяване на диагнозата (12). Освен това, набраздяването на езика е сравнително често

срещана находка при здрави хора, което усложнява допълнително поставянето на правилна диагноза при CMP.

Синдромът на Melkersson-Rosenthal се характеризира хистологично с наличието на неказеифициращи грануломи от епителоидни клетки, които не могат да бъдат разграничени от саркоидоза и болест на Crohn. Етиологията на CMP е частично изяснена и се свързва с участието на генетични фактори, хронични инфекциозни заболявания, алергични реакции и аномалии на автоимунните механизми. Наскоро с помощта на екзомно секвениране беше установена мутация на *FATP1*, транспортен протеин на мастни киселини 1 (*FATP1/SLC27A1*), който е важен за доставката на докозахексаенова киселина (DHA) до мозъка през кръвно-мозъчната бариера (19). Други възможни причини са свръхчувствителност и невротрофични фактори. Освен това дефицитът на комплемента C1-INH, водещ до вазомоторни смущения, може също да допринесе за формиране на оток на лицевия нерв (2). В един скорошен доклад се посочва, че смесеното заболяване на съединителната тъкан (C3CT), мултисистемно разстройство с припокриващи се характеристики на системен лупус еритематодес, склеродермия и полимиозит, представлява възможна етиология на CMP и подчертава значението на неврологичната проява на синдрома като част от C3CT (7).

Въпреки че, няма специфичен диагностичен тест за CMP е препоръчително провеждане на невроизобразяване – КТ и МРТ на глава – за демонстриране на периорбитален или лицев оток на меките тъкани и за изключване на други заболявания. В допълнение, рентгенография на гръден кош също може да се използва за изключване на други заболявания. Биопсичното изследване може да помогне за диагностициране на CMP и за изключване болестта на Crohn и саркоидозата. Въпреки това, тъй като MRS е клиничен синдром, не са необходими хистологични доказателства.

Диференциалната диагноза на СМР включва алергична реакция, атопия, ангиоедем, инфекции, системен лупус еритематозус, дерматомиозит, туберкулоза, доброкачествена лимфогрануломатоза и розацея. Необходимо е да се диференцира от ядрената увреда на лицевия нерв, която може да се причини от различни съдови и инфекциозни заболявания, множествена склероза, захарен диабет, саркоидоза, синдром на Sjogren, амилоидоза, полиомиелит, лаймска болест. Терапията на заболяването остава трудна. В терапевтичния подход най-често се прилагат системни стероиди, последвани от оперативна интервенция и приложението на антибиотици.

Прави впечатление, че при голям брой публикувани доклади не се споменава терапия, в случаи на СМР, следователно лечение не е прилагано в почти 40% от случаите. Като се изключат случаите без терапия, стероидите в различни форми на приложение са най-често прилаганото лечение, съставляващо близо 40% от всички случаи. Преобладаващата част от лечението са прилагани при малък брой пациенти, което затруднява заключенията в насока терапевтична ефикасност. Локалните кортизонови инжекции самостоятелно или в комбинация с миноциклин или висока доза интравенозен метилпреднизолон са извършени с добра терапевтична ефикасност (14). Освен това са публикувани съобщения за случаи на успешна терапия с блокатор на тумор некротизиращ фактор-алфа (TNF-алфа) адалимумаб (15). Обратно, терапията с TNF-алфа блокатор при други болестни единици (5) води до de novo поява на MRS след терапия за псориатичен артрит. Счита се, че хирургичните процедури са ефективни за лечение на орофациален оток при СМР, като се извършват липосукция и хейлопластика (17) или пълна декомпресия на лицевия нерв за предотвратяване на по-нататъшни атаки на лицева парализа при MRS (3). Други терапевтични интервенции се състоят в прилагането на талидомид с добър клиничен отговор (9).

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Касае се за жена на 35-годишна възраст с изява на многократни лицеви парализи в миналото, постъпила в клиниката с поредна такава. В ранна детска възраст с неколкократни парализи на лицевия нерв. Била установена и стеноза на канала на н. фациалис в ляво, поради което била оперирана на 6-годишна възраст. Шест години след това не е имала прояви, но на 12-годишна възраст с лицева пареза в дясно, протекла с пълно възстановяване. През 2012 г. отново с лицева парализа в ляво, тежко изразена, с остатъчни симптоми – сухота в окото, променен „усилен“ слух в ляво ухо. Проявили се сълзене по време на хранене и при показване на зъбите се затваря лявото око. Последна лицева пареза – през 2016 г. – в дясна лицева половина, по време на бременност, с непълно възстановяване. Пациентката страда от дългогодишна мигрена, протичаща с пулсираща едностранна болка (предимно в дясна лицева половина), придружена с гадене, понякога повръщане, фото- и фонофобия, интензитет на болката до VAS 10. Отрича аура. Ако не приеме медикамент за прекъсване на пристъпа, той може да продължи до 5 дни най-много. При болка взима суматриптан 50 мг, като в рамките на два часа нерядко се налага да вземе още 50 мг. Пристъпите са най-често, но не само, около менструалния цикъл. Опитвана е профилактика с флунаризин – без ефект. От соматичния статус прави впечатление наличието на географски език, без други отклонение. От неврологичния статус се установи наличие на цефалгичен синдром и периферно засягане на седми КН в ляво. Налице са и патологични синкинезии между горен и долен клон на 7^{ми} КН, както и между моторни и автономни влакна вдясно и вляво от предишни лицеви парези с непълно възстановяване. Останалият неврологичен статус е нормален. По време на престоя в клиниката се извърши КАТ на главен мозък (нативен) с нормална находка. Електромиографското изследване е с на лицева мускулатура и лицев нерв е с данни за периферно-стволова увреда на ляв

лицев нерв от типа на аксонна дегенерация. Мигателен рефлекс – липсват R1 и R2 отговори в ляво. Проведоха се консултации и с УНГ-специалист и офталмолог. Проведе се противооточна терапия с манитол и дексаметазон, парентерално приложение на декскетопрофен.

ОБСЪЖДАНЕ

Синдромът на Melkerrson-Rosenthal е рядко неврологично заболяване, което е трудно за диагностициране и лечение. Характерните симптоми на това заболяване се състоят от повтарящ се или персистиращ орофациален оток, парализа на лицето и напухан език, въпреки че понякога пълната триада от симптоми не е присъстват едновременно. Когато се срещнат пациенти с рецидивираща лицева парализа, лекуващият лекар следва да насочи анамнезата към наличие на данни за рецидивиращ или персистиращ орофациален оток.

Поради хронично-прогресивен ход на СМР, познаването на това заболяване е важно за практиката и необходимо да се положат усилия в насока ранна диагностика, ефективно и активно лечение и превенция на усложненията.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдромът на Melkerrson-Rosenthal е рядко заболяване с неизвестна етиология, протичащо с периферна парализа на лицев нерв, географски език и оро-фациален оток. Диагнозата не може да бъде поставена едновременно, а чрез проследяване на пациентите във времето. Опитвани са различни видове терапевтични подходи, но за момента най-утвърдени остават системните стероиди, последвани от операция и антибиотици.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Е. Андонова,
Клиника по Нервни болести за лечение на болката, УМБАЛНП „Св. Наум“, София
Ул. „Д-р Л. Русев“ 1, София, България,
E-mail: elenaandonova596@gmail.com

Address for correspondence:

Elena Andonova, MD
Department of Neurology, UMHATNP „St. Naum“,
1, L. Roussev, Str.
1113, Sofia, Bulgaria
E-mail: elenaandonova596@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА

1. Неврология, Миланов, И., София, Медицина и физкултура, 2009, 479.
2. D'Amore, M., Lisi, S., Sisto, M., Cucci, L., Dow, C.T. Molecular identification of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis in an Italian patient with Hashimoto's thyroiditis and Melkersson-Rosenthal syndrome. J Med Microbiol, 2010, 59, 137-139.
3. Dutt, S.N., Mirza, S., Irving, R.M., Donaldson, I. Total decompression of facial nerve for Melkersson-Rosenthal syndrome. J Laryngol Otol, 2000, 114, 870-873.
4. Elias, M.K., Mateen, F.J., Weiler, C.R. The Melkersson-Rosenthal syndrome: A retrospective study of biopsied cases. J Neurol, 2013, 260, 138-143.
5. Gaudio, A., Corrado, A., Santoro, N., Maruotti, N., Cantatore, F.P. Melkersson-Rosenthal syndrome in a patient with psoriatic arthritis receiving etanercept. Int J Immunopathol Pharmacol, 2013, 26, 229-233.
6. Hornstein, O.P. Melkersson-Rosenthal syndrome. A neuro-mucocutaneous disease of complex origin. Curr Probl Dermatol, 1973, 5, 117-156.
7. Jasinska, D., Boczon, J. Melkersson-Rosenthal syndrome as an early manifestation of mixed connective tissue disease. Eur J Med Res 2015, 20, 100.
8. Liu, R., Yu, S. Melkersson-rosenthal syndrome: A review of seven patients Journal of clinical neuroscience, Official journal of the Neurosurgical Society of Australasia 2013, 20, 993-995.
9. Medeiros, M, Jr, Araujo, M.I., Guimaraes, N.S. Therapeutic response to thalidomide in melkersson-rosenthal syndrome: A case report. Annals of allergy, asthma & immunology: Official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology, 2002, 88, 421-424.
10. Melkersson, E. Ett fall av recidiverande facialis pares i samband med angioneurotiskt ödem. Hygiea, 1928, 90, 737-741.
11. Okudo, J., Oluyide, Y. Melkersson-Rosenthal syndrome with orofacial swelling and recurrent lower motor neuron facial nerve palsy: A case report and review of the literature. Case Rep Otolaryngol, 2015, 2015, 214946.
12. Rivera-Serrano, C.M., Man, L.X., Klein, S., Schaitkin, B.M. Melkersson-Rosenthal syndrome: A facial nerve center perspective. JPRAS, 2014, 67, 1050-1054.

13. Rosenthal, C. Klinisch-erbblologischer beitrage zur konstitution-spathologie Gemeinsames auftreten von (rezidivierender famil-iärer) facialislähmung, angio-neurotischem gesichtsödem und lingua plicata in arthritismus-familien. *Z Neurol Psychiatr*, 1931, 131, 475-501.
14. Sobjanek, M., Wlodarkiewicz, A., Zelazny, I. Successful treatment of Melkersson-Rosenthal syndrome with dapsone and triamci-nolone injections, *Journal of the European Academy of Derma-tology and Venereology:JEADV*, 2008, 22, 1028-1029.
15. Stein, J., Paulke, A., Schacher, B., Noehte, M. An extraordinary form of the Melkersson-Rosenthal syndrome successfully treated with the tumor necrosis factor-alpha blocker adalimumab, *BMJ case reports*, 2014.
16. Sun, B., Zhou, C., Han, Z. Facial palsy in Melkersson-Rosenthal syndrome and Bell's palsy: Familial history and recurrence ten-dency. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2015, 124, 107-109.
17. Tan, O., Atik, B., Calka, O. Plastic surgical solutions for Melkers-son-Rosenthal syndrome: Facial liposuction and cheiloplasty pro-cedures. *Ann Plast Surg*, 2006, 56, 268-273.
18. Wang, J., Li, P., Jin, X., Xu, Y., Zhang, X. Outcomes of recurrent facial palsy in Melkersson Rosenthal syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2015, 124, 232-234.
19. Xu, X.G., Guan, L.P., Lv, Y. Exome sequencing identifies fatp1 mutation in Melkersson-Rosenthal syndrome. *J Eur Acad Der-matol Venereol*, 2017, 31, e230-232.
20. Ziem, P.E., Pfrommer, C., Goerdts, S., Orfanos, C.E., Blume-Pey-tavi U. Melkersson-Rosenthal syndrome in childhood: A chal-lenge in differential diagnosis and treatment. *Br J Dermatol*, 2000, 143, 860-863.

