

БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО ГЛАВОБОЛИЕ И БОЛКА

CERHALGIA

THE OFFICIAL JOURNAL OF THE BULGARIAN HEADACHE AND PAIN SOCIETY

VOLUME 26

Number 1

December 2024



BULGARIAN
HEADACHE
AND PAIN
SOCIETY

CERHALGIA



Главен редактор: Иван Миланов

Зам. главен редактор: Васил Тодоров

Редакционна колегия: Десислава Богданова

Соня Иванова

Румяна Кузманова

Пенка Атанасова

Димитър Масларов

Вера Осипова

Магда Висоцка

Паоло Мартелети

Димос Митсикостас

Фабио Антоначи

Джорджо Сандрини

Джузепе Напи

Editor-in-chief:

Ivan Milanov

Vice editor-in-chief:

Vasil Todorov

Editorial board:

Desislava Bogdanova

Sonya Ivanova

Rumyana Kuzmanova

Penka Atanasova

Dimitar Maslarov

Vera Osipova

Magda Wysocka

Paolo Marteletti

Dimos Mitsikostas

Fabio Antonaci

Giorgio Sandrini

Giuseppe Nappi

Секретар:

Огняна Бургазлиева

Secretary:

Ognyana Burgazlieva

CERHALGIA

СЪДЪРЖАНИЕ

К. Атанасова-Иванова, Д. Богданова, Ив. Миланов	
Оценка на болката при диабетна полиневропатия	8
В. Тодоров, В. Стоянова, К. Пекова, Н. Калайджиев, И. Миланов, Д. Богданова	
Регистри за пациенти с главоболие – значимост и насоки за създаването им	17
Д. Богданова	
Хранителните добавки – безобидни или не	24
Д. Масларов, Д. Дренска, Л. Шейтанова, И. Миланов	
Валидизация на българската версия на скала за селектираща (скрининг) оценка на гълтателни нарушения при остри мозъчни инсулти/ТИА – ASSIST (Acute Screening of Swallow in Stroke/TIA).....	28
И. Първова, Е. Йорданов, Е. Милушев, С. Огнянов, Е. Христов	
Място и роля на комбинацията Tramadol/Paracetamol при лечение на онкологичната болка	36

CONTENTS

K. Atanasova- Ivanova, D. Bogdanova, I. Milanov	
Pain assessment in diabetic polyneuropathy	8
V. Todorov, V. Stoyanova, K. Pekova, N. Kalaydzhev, I. Milanov, D. Bogdanova	
Headache registries – significance and guidance for their development	17
D. Bogdanova	
Food supplements – are they safe	24
D. Maslarov, D. Drenska, L. Sheytanova, I. Milanov	
Validation of the Bulgarian version of a Scale for selective (screening) assessment of swallowing disorders in Acute Stroke/TIA – ASSIST (Acute Screening of Swallow in Stroke/TIA).....	28
I. Parvova, E. Yordanov, E. Milushev, S. Ognyanov, E. Hristov	
Place and role of the Tramadol/Paracetamol combination in the treatment of cancer pain	36

ИНСТРУКЦИИ ЗА АВТОРИТЕ

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

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

НАЧИН НА ОФОРМЯНЕ НА СТРАНИЦИТЕ:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Публикации от сборник или част от книга: Автор (и). Заглавие. В: Заглавие на сборника. Издател (и). Местоиздаване, година на издаване, страница (от-до). Пример: Binnie, C., Jeavons, M. Photosensitive epilepsies. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence, Roger, J., Bureau, M., Dravet, Ch., Dreifuss, F.E., Perret, A., Wolf, P., eds., London: John Libbey & Company, Ltd, 1992, 299-305.

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

Изпращайте материалите на адрес:

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

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

The reference should be presented as follows:

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

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

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

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

Please send the materials to the following address:

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

ЕТИЧНИ ПРИНЦИПИ НА CERHALGIA

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

Дизайн на научната работа и Етика

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

Авторство

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

Конфликт на интереси и представяне

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

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

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

Основни грешки при публикуване

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

Рецензиране

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

Редакторски решения

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

Оригиналност. Предпечат. Връзки с медиите

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

Рекламирање

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

Реагиране при евентуално нарушение

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

ETHICAL PRINCIPLES OF CEPHALGIA

Study Design and Ethics

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

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

Authorship

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

Disclosure and conflicts of interest

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

Fundamental errors in published works

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

Peer Review

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

Editorial Decisions

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

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

Originality, Prior Publication, and Media Relations

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

Advertising

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

Responses to possible misconduct

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

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

ОЦЕНКА НА БОЛКАТА ПРИ ДИАБЕТНА ПОЛИНЕВРОПАТИЯ

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА НА БОЛКАТА ПРИ ДИАБЕТНА ПОЛИНЕВРОПАТИЯ

*К. Атанасова-Иванова^{1,2}, Д. Богданова^{1,2},
Ив. Миланов^{1,2}*

¹ МБАЛНП „Св. Наум”

² Медицински университет – София

Болката е неприятно емоционално състояние, основна причина за влошеното качество на живот на пациентите с диабетна полиневропатия. Диагностиката и е комплексна и трудна задача тъй като представлява субективно усещане на пациента и може да се повлияе от различни фактори. Разработени са специфични скали, които в комбинация с неврофизиологични методи да подпомогнат определяне вида на болката и последващото и медикаментозно повлияване. Скалата стандартизирана оценка на болката- невропатна болка не само разграничава вида болка, но и прави опит да определи характерен фенотип на засягане. По този начин ще бъде възможно да се диференцират отделни подгрупи пациенти, в търсене на специфично терапевтично лечение. Клиничната симптоматика и промените в неврологичния статус при болните с диабетна полиневропатия могат да варират, в зависимост от типа нервни влакна, които са засегнати. Използването на неврофизиологични методи за обективизиране на увредата на малки нервни влакна, които се засегнати при болезнените форми на полиневропатия, в България е лимитирано. Sudoscan представлява неинвазивен и бърз метод, за оценка функцията на С-влакната, който показва обещаващи данни в диагностиката на болезнена диабетна полиневропатия. Изследването е потенциален скринингов метод още в ранните етапи на болестта. Комбинираното му използване с широко употребяваната електроневрография ще направи възможна цялостна оценка на засегнатите влакна при пациентите. В заключение диагно-

ABSTRACT

PAIN ASSESSMENT IN DIABETIC POLYNEUROPATHY

*K. Atanasova- Ivanova^{1,2}, D. Bogdanova^{1,2},
I. Milanov^{1,2}*

¹ University Hospital for Active Treatment in
Neurology and Psychiatry „St. Naum”

² Medical University, Sofia

Pain is an unpleasant emotional state, a major cause of the impaired quality of life of patients with diabetic polyneuropathy. Its diagnosis is a complex and difficult task because it is a subjective feeling of the patient and can be influenced by various factors. Specific scales have been developed which, in combination with neurophysiological methods, help to determine the type of pain and the subsequent medical treatment. The Standardized Evaluation of pain Neuropathic Pain scale not only differentiates the type of pain but also attempts to define a characteristic phenotype of involvement. In this way, it will be possible to differentiate individual subgroups of patients, in search of a specific therapeutic treatment. Clinical symptoms and changes in neurological status in patients with diabetic polyneuropathy may vary, depending on the type of nerve fibers that are affected. The use of neurophysiological methods to objectify damage to small nerve fibers, which are affected in painful forms of polyneuropathy, is limited in Bulgaria. Sudoscan is a non-invasive and rapid method to assess C-fiber function that shows promising data in the diagnosis of painful diabetic polyneuropathy. The test is a potential screening method already in the early stages of the disease. Its combined use with the widely used electroneurography will make possible a comprehensive assessment of the affected fibers in patients. In conclusion, the diagnosis of pain in diabetic polyneuropathy is a complex task, requiring a thorough medical history, clinical examination, as well as the combined use of specific diagnostic pain scales and neurophysiological studies.

стиката на болката при диабетна полиневропатия е комплексна задача, изискваща задълбочена анамнеза, клиничен преглед, както и комбинирано използване на специфични диагностични скали за болка и неврофизиологични изследвания.

Ключови думи: болка, диабетна полиневропатия, оценка

Захарният диабет е социално значимо заболяване с непрекъснато нарастваща честота и засягане на пациенти във всички възрастови групи. От данните за 2024 г. в България честотата на разпространение е 16,55%, като се очаква през годините значително да нарасне (1). Честотата на дисталната симетрична сензо-моторна полиневропатия в световен мащаб варира, но се предполага, че е изявена при около 20% от хората с диабет тип 1 след 20-годишна давност на заболяването и при до 50% от хората с диабет тип 2 след 10-годишно развитие на заболяването (26). Болестната дистална полиневропатия поражда около 13-26% от пациентите (39). По-често тази форма на полиневропатия засяга пациентите със захарен диабет тип 2 (37). Болката е основна причина за влошеното качество на живот на пациентите.

В патогенезата на невропатната болка участват периферни и централни механизми. При увреждане на периферен нерв настъпва локално възпаление и се отделят голямо количество медиатори на възпалението (9). В резултат на това намалява прагът на възбуда на ноцицепторите и те се активират при по-нисък интензитет на стимулите. Възниква патологично повишена активност в сензитизирани ноцицептори. Генерират се ектопични импулси в увредената част на аксона, в резултат на настъпващата периферна сензитизация и променена активност на йонни канали – увеличава се активността на натриевите (вероятно Nav 1.3 и Nav 1.8 тип) (36) и калциевите канали, а намалява тази на калиевите канали. През 2018 г. Blesneac и сътр. установяват, че

Key words: diabetic polyneuropathy, evaluation, pain

варианти на Nav 1.7 каналите са свързани с възникване на болезнена диабетна невропатия (7). Сред централните механизми, отговорни за възникване на невропатна болка, е централната сензитизация, която представлява повишена възбудимост на заднороговите WDR (с широк динамичен диапазон) неврони. Дължи се на повишена аферентация по С-влакната. Активират се калциевите канали, повишава се инфлукса на калциеви йони в заднороговите клетки, активират се NMDA рецепторите, което води до освобождаване на голямо количество възбудни аминокиселини (2). Увреждането на периферните нерви довежда до активиране на микроглията и астроцитите. По-специално, активирането на пуринергичните P2R рецептори, CX3 CR1 и Toll-подобни рецептори на микроглията води до освобождаване на мозъчен невротрофичен фактор (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), който повишава възбудимостта и усилва възприятието за болка, в отговор на вредни и безвредни нокси (хипералгезия и алодиния). Освен това, активираната микроглия освобождава множество цитокини, като тумор-некротизиращ фактор алфа (TNF α), интерлевкин-1 бета и интерлевкин 6 (IL-1 β , IL-6), които допринасят за процеса на централна сензитизация (6). Друг централен механизъм за възникване на невропатната болка е загуба на десцендиращ инхибиторен контрол от потискащите ГАМК интерневрони (33).

Диагностиката на болката е трудна задача тъй като представлява субективно усещане на пациента и може да се повлияе от различни фактори. Допълнително съображение е, че пациентите имат

различен праг на болка и дразнения с определен интензитет биха довели до различни реакции при отделните индивиди. Разработени са специфични скали за оценка на болката, които показват голям процент на чувствителност и надеждност за разграничаване на невропатна от ноцицептивната болка (8):

- Визуална аналогова скала – представлява 10 см. линия, по която пациентът отбелязва липса или наличие на болка.
- Оценката на Лийдс на невропатните симптоми и признаци (LANSS) – включва 5 въпроса относно специфични симптоми, насочващи към сензорна дисфункция, както и 2 елемента от клиничния статус за оценка на налична алодиния и променен праг на болка.
- Въпросникът за невропатна болка (NPQ) съдържа 12 елемента, 10 от които свързани с качеството на болката и 2 за промяна в чувствителността.
- Въпросникът невропатна болка в 4 въпроса (DN4) се състои от 7 елемента, свързани със специфични симптоми и 3, свързани с клиничен преглед.
- Въпросникът за оценка на болката (PainDetect) се състои от 7 въпроса, насочващи към сетивни нарушения, както и от 2 въпроса за локализация и характеристика на болката.
- Съкратената форма на въпросника за болка на McGill се състои от 15 описващи въпроса (11 със сетивна характеристика и 4 с афективна компонента).
- Въпросникът инвентаризация на симптомите на невропатна болка (NPSI) – съдържа 12 въпроса, 10 от които характеризират вида на болката, а 2 въпроса са с времева характеристика.
- Скалата стандартизирана оценка на болката – невропатна болка (StEP neuropathic pain) – включва 6 въпроса и 10 елемента, свързани с клиничен преглед „до леглото на болния“, без да са необходими скъпа апаратура или продължително време (28). Използвайки скалата, авторите успяват да отдиферен-

цират различни подгрупи пациенти с характерна клинична изява. Клъстери от C1 до C6 показват признаци на невропатна болка, клъстер C7 и C8 – на ноцицептивна болка. Единствено подтипът болка, представен в клъстер C1, може да се счита за специфичен за пациентите с диабетна полиневропатия. Чрез определяне различни подгрупи пациенти би било възможно търсене на подходящ вид медикаментозно лечение.

- Скала за оценка на увреждане – кратък опис на болката – диабетна периферна невропатия (Brief Pain Inventory – Diabetic Peripheral Neuropathy) съдържа 4 въпроса за тежестта на болката (най-силна болка, най-слаба болка, средно ниво на болка и болка в момента на изследване), както и 7 въпроса, които дават информация как болката повлиява определени аспекти (обща активност, настроение, способност за ходене, работа, връзки с останалите хора, сън, наслада от живота). За да разграничат болката, в резултат на диабетната полиневропатия и тази, в резултат на друго коморбидно състояние, авторите добавят пояснението „дължаща се на вашия диабет“ към всеки въпрос.

- Скала за оценка на увреждане индекс на инвалидност поради болка (Pain Disability Index) оценява степента, до която някои аспекти от живота на пациента са нарушени в следствие на хронична болка. Оценяват се 7 категории – семейни задължения, развлечения, социална активност, професия, сексуално поведение, лична грижа и животоподдържащи дейности.

- Скали за депресия и тревожност. Болката е неприятно емоционално преживяване, което често води до развитие на депресия и тревожност. При пациентите със захарен диабет би било удачно да бъдат прилагани скали именно за оценка на настроението и психичния статус. Едни от най-често използваните скали са: профил на състоянието на настроението (The Profile of Mood States), инвентаризация на депресията на Beck (The Beck Depression Inventory), скала на депресия на Zung (The Zung

depression scale), както и скала за депресия и тревожност в болницата (The Hospital Anxiety and Depression Scale). Правени са анализи от различни авторски екипи, които установяват, че честотата на проява на депресия може да бъде до три пъти по-висока при пациенти със захарен диабет тип 1 и до два пъти по-висока при пациенти със захарен диабет тип 2, сравнени с общата популация (4, 27). От друга страна в своя мета-анализ Briana Mezuk и сътр. установяват, че налична депресия повишава с до 60% възможността за развитие на захарен диабет тип 2 (23). Депресията от своя страна може да бъде предпоставка за развитие на когнитивен упадък при пациенти със захарен диабет. Wayne Katon и сътр. твърдят, че при пациенти с коморбидност депресия и захарен диабет се очаква да се развие когнитивен упадък в период от 3 до 5 години (19).

- Скала за оценка качеството на живот. Създаден е специфичен въпросник, Norfolk качество на живот – диабетна невропатия (Norfolk Quality of Life Questionnaire-Diabetic Neuropathy (QOL-DN)), който да отрази връзката между диабетната полиневропатия и влошеното качество на живот. Въпросникът съдържа 47 въпроса и показва висока чувствителност във всички включени области, но засягането на ежедневните дейности е сигнификантно.

Клиничната картина може да е различна, в зависимост от формата на диабетна полиневропатия. Симптомите могат да бъдат от страна на сензорната, моторната и автономната нервна система. Те са позитивни и негативни. Болката може да бъде описана от пациентите с разнообразна характеристика, често в съчетание с чувство на изтръпване, мравучкане, боцкане като с иглички. Промените в неврологичния статус могат да варират, в зависимост от типа нервни влакна, които са засегнати. При увреда на големите влакна се изследват променени в проприоцепцията, сухожилните рефлексии и вибрационния усет. При засягане на малките влакна се търсят смущения в усета за температура и болка,

както и автономни прояви.

В диагностиката на диабетната полиневропатия се използват разнообразни неврофизиологични тестове:

- Количествено сетивно тестуване (Quantitative Sensory Testing) – метод, чрез който се анализира възприятието в отговор на външни стимули, с контролирана интензивност (12). Изследват се усетите за допир, болка, вибрация и температура, като по този начин се установява евентуална увреда на Аβ, Аδ и С-влакната. През 2017 г. Baron и сътр. използват метода, за да се опитат да фенотипизират болката. Те разграничават три клъстера, базирани на сензорния профил: а) клъстер 1 – сензорна загуба, поради загуба на функция на големи и малки влакна, комбинирани с парадоксални топлинни усещания, б) клъстер 2 – топлинна хипералгезия, със запазена сетивна функция и налична топлинна и студова хипералгезия, както и умерена динамична механична алодиния, в) клъстер 3 – механична хипералгезия, със загуба на функциите на малките влакна, хипералгезия и динамична механична алодиния (5). Установеният от други авторски колективи сетивен фенотип „раздразнителен ноцицептор“ изглежда, че припокрива гореописания клъстер 2 (34). При тази подгрупа, която се проявява рядко, функцията на малките влакна е запазена, в съчетание с хипералгезия и алодиния. От своя страна механичната алодиния се наблюдава само при пациенти с болезнена диабетна полиневропатия.

- Микроневрография – техника, при която подкожно се поставя волфрамов микроелектрод в ствола на периферен нерв, често на nervus medianus, чрез която се извършва интраневрална микро-стимулация (17). Фактът, че електродът се поставя в ствола на нерва, позволява изследване на всички видове нервни влакна. Недостатъци на метода са продължителността на изследването, както и необходимостта от обучен персонал, което ограничава използването му.

- Конфокална микроскопия на роговица –

бързо и неинвазивно изследване, с което се изобразяват корнеалните нервни влакна. В независими проучвания се доказва, че методът е чувствителен при ранна увреда на малките нервни влакна и е свързан с тежестта на диабетната полиневропатия (25, 40). При пациенти с болезнена невропатия, в резултат на захарен диабет тип 1, се наблюдава значително намаляване на плътността и дължината на нервни влакна на роговицата в сравнение с тези без болка. Този факт подкрепя използването на метода за оценка на невропатия на малките влакна, както и разграничаване на болезнена форма от неболезнена такава.

- Евокирани потенциали – използвани в диагностиката на полиневропатна болка са лазерно-предизвикани потенциали и топлинно предизвикани. В проведено проучване лазерно-евокираните потенциали показват 78% сензитивност и 81% специфичност в диагностиката на диабетна невропатия, засягаща малките влакна (13). Marshall и сътр. отбелязват, че при пациенти с болезнена невропатия амплитудата на лазер предизвиканите потенциали корелира с интраепидермалната плътност на нервни влакна (22). Chi-Chao Chao и сътр. провеждат проучване за оценка ефективността на топлинно предизвикани потенциали в диагностиката на невропатна болка при пациенти с полиневропатия на малките влакна при захарен диабет тип 2. Абнормни топлинно предизвикани потенциали установяват при 81,3% от пациентите. Променената амплитуда на топлинно предизвиканите потенциали корелира с интраепидермалната плътност на нервни влакна, от извършена кожна биопсия, както и с възприемането на болка при контакт с топлинни стимули (11).

- Кожна биопсия – метод, чрез който се оценява интраепидермалната плътност на нервни влакна с малък диаметър. Изследването се извършва като най-често се взимат парчета с големина около 3 мм от кожата на тялото. В повечето случаи изследваният участък се намира на 10 см над латералния малеол. В проведени отделни проучвания се

доказва, че кожната биопсия е надежден маркер за ранно установяване на полиневропатия, тъй като загуба на интраепидермални нервни влакна се наблюдава и при пациенти, при които останалите клинични и електрофизиологични изследвания са нормални (21, 35). При пациентите с полиневропатия и налична невропатна болка се очаква намаление на интрадермалната нервна плътност в сравнение с безсимптомните пациенти. При проведено проучване, оценяващо ролята на малките нервни влакна в патогенезата на болката, е установено, че пациентите с болка имат по-ниска нервна плътност в сравнение с асимптомните. Не е открита корелация с интензивността на болката при пациентите със симптоматика (32). Karlsson и сътр. предлагат оценка на нов потенциален кожен маркер при болезнена диабетна полиневропатия. Авторите установяват повишена плътност на дермални пептидергични влакна, съдържащи субстанция Р и калцитонин – ген свързан пептид, при пациентите с налична болка (18).

- Електроневрография – изследването установява увреда само на дебелите миелинизирани влакна на нервите, които се увреждат в напредналите етапи на болестта. Симпатиковият кожен отговор се използва за изследване на тънките немиелинизирани С судомоторни влакна. Електростимулация на периферен нерв предизвиква адренергичен стимул, който довежда до изпотяване и промяна в кожния електрически потенциал. При пациенти със захарен диабет, при които има увреда на малките влакна, тестът показва намаление на амплитудата (3). Изследването може да покаже сигнификантно отклонение още в ранните етапи на увреда, когато останалите тестове са нормални (20).

- Невроизобразяване – в пилотно проучване, включващо малък брой пациенти, чрез използване на магнитно - резонансна томография (МРТ) се установява, че при пациенти с диабетна полиневропатия се измерва намален обем на гръбначния мозък в шиен отдел в сравнение с тези без налична полине-

вропатия (14). Освен намален обем на гръбначен мозък, при пациенти със захарен диабет и микрова-скуларни усложнения се наблюдава и намален общ мозъчен обем, засягащ главно първичната сомато-сензорна кора, супрамаргиналният гирус и цингуларна кора, корелиращ с тежестта на невропатията (31). В проведен мета-анализ, включващ 613 пациента със захарен диабет тип 1 и 1364 пациента със захарен диабет тип 2, авторите установяват закономерност в засягането на мозъчните структури. При пациентите със захарен диабет тип 1 се забелязва атрофия на таламуса, което би могло да е предпоставка за развитие на когнитивен дефицит. При пациентите със захарен диабет тип 2 се наблюдава намален общ мозъчен обем и регионална атрофия на хипокамп, базални ганглии, орбито-фронтални и окципитални лобове. Хипокампалната атрофия изглежда възможна етиологична причина за коморбидност захарен диабет тип 2 с деменция и депресия (24). С помощта на МРТ профузно изобразяване, в проучване с малък брой пациенти, участниците с болезнена диабетна полиневропатия показват по-висока васкуларизация на таламуса в сравнение с тези без или с безболезнена полиневропатия (30). Пациентите с болезнена полиневропатия показват засилена активност на лимбичните и стриарни структури, корелираща с продължителността на болката (31).

- Устройства за диагностика на място – в последните години са разработени устройства, с помощта на които се цели ранна, неинвазивна диагностика на асимптомна диабетна полиневропатия. В своя труд D. Selvarajah и сътр. правят задълбочено сравнение и изтъква ползите от тяхната бъдеща употребата в клиничната практика (29). NeuroQuick, NeuroPad и Sudoscan са бързи, неинвазивни методи за установяване на увреда на малките влакна, като първото устройство изследва функцията на Аδ и С-влакната, а останалите две – само С-влакната. NeuroQuick е преносимо устройство, с което може до леглото на болния да се определи

усета за топлинно възприятие. NeuroPad и Sudoscan са устройства, с които се определя судомоторната функция в областта на стъпалата, а последното и в дланите. Sudoscan е FDA одобрено устройство, при което чрез обратна йонофореза се измерва проводимостта между хлоридните йони в потните жлези и електродите на апарата (9, 10). Измерва се електрохимичната проводимост на кожата в единицата микросименс (microSiemens). За нормална проводимост в ходилата се приемат стойности над 67 микросименса. Пациентите с болезнена диабетна полиневропатия показват значително снижение на електрохимичната проводимост в краката, в сравнение с безболезнените форми (10). Чрез регистриране на асиметрия може да се предположи възможна бъдеща полиневропатна увреда (16). Изследването е бързо, безболезнено и обещаващо за използването му като скринингов метод при пациенти със захарен диабет (15). Методът показва висока специфичност и чувствителност за диагностика на диабетна полиневропатия (10).

Диагностиката на болката при диабетна полиневропатия включва комбинация от използване на разнообразни скали и неврофизиологични методи. Разграничаване на различните видове болка не винаги е лесна задача, тъй като представлява субективно усещане на изпитвания, както и е възможно при един пациент да са налични няколко типа болка. Чрез скалата стандартизирана оценка на болката-невропатна болка (StEP neuropathic pain) може не само да се определи вида на болката, но и да се направи опит да се разграничат отделни фенотипни изяви при пациентите с болезнена диабетна невропатия. Това би помогнало да се диференцират отделните болни, подходящи за определен вид лечение. В себе си включва показателите, измервани чрез количествено сетивно тестване, без да е необходимо продължително време и скъпа апаратура. В обективизиране на болката помагат различните неврофизиологични методи. Използването на изброените методи за диагностика на засягане на

малките влакна при диабетна полиневропатия в България е лимитирано. Sudoscan представлява обективен, неинвазивен и бърз метод, който може да се използва като скринингов метод, независимо от останалите тестове, в полза на диагностиката на увредата на малки влакна при болезнена диабетна полиневропатия. Комбинираното му използване с широко употребяваната електроневрография ще направи възможна комплексна оценка на засегнатите влакна при пациентите (38).

В заключение диагностиката на болката при пациенти с диабетна полиневропатия е комплексна и трудна задача. В България много от методиките за диагностициране на увреда на малките влакна не се използва рутинно. Комбинираното приложение на специфични скали и неврофизиологични тестове цели разграничаване на отделните видове болка, характерното засягане при отделните пациенти и съответното повлияване на болката чрез различни видове медикаменти. Sudoscan изследването е неинвазивен, бърз и потенциален скринингов метод в диагностиката на болезнена диабетна полиневропатия.

Адрес за кореспонденция:

Д-р К. Атанасова-Иванова

МБАЛНП „Св. Наум“

ул. д-р Л. Русев №1, София 1113

02/9702202, k.atanasova@svnaum.com

Address for correspondence:

K. Atanasova- Ivanova

University Hospital for Active Treatment in Neurology and Psychiatry „St. Naum“

1, Louben Roussev str., Sofia 1113

02/9702202, k.atanasova@svnaum.com

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисова, Анна-Мария И., Трифонова, Бояна Ц., Даковска, Лилия Н., Топчиева, Нериман Е., Вуков, Мирчо Д. Разпространение на захарния диабет и предиабет в България през 2024 година. Списание Ендокринология, 2024, 2, 133-140. [Borisova, Anna-Maria I., Trifonova, Boyana Ts., Dakovska, Lilia N., Topchieva, Neriman E., Vukov, Mircho D. Razprostranenie na zaharnia diabet i prediabet v Bulgaria prez 2024 godina. Spisanie Endokrinologia, 2024, 2, 133-140.]
2. Миланов, И. Болка. Стено, Варна, 2020, второ преработено издание, 443. [Milanov, I. Bolka. Steno, Varna, 2020, vtoro praraboteno izdanie, 443.]
3. Миланов, И. Клинична електромиография. Стено, Варна, 2020, 106-107. [Milanov, I. Klinichna elektromiografia. Steno, Varna, 2020, 106-107.]
4. Ali, S., Stone, M.A., Peters, J.L., Davies, M.J., Khunti, K. The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabet Med, 2006, 23, 1165-1173.
5. Baron, R., Maier, C., Attal, N., Binder, A., Bouhassira, D., Cruccu, G., Finnerup, N.B., Haanpää, M., Hansson, P., Hüllemann, P., Jensen, T.S., Freynhagen, R., Kennedy, J.D., Magerl, W., Mainka, T., Reimer, M., Rice, A.S.C., Segerdahl, M., Serra, J., Sindrup, S., Sommer, C., Tölle, T., Vollert, J., Treede, R.-D., German Neuropathic Pain Research Network (DFNS), and the EURO-PAIN, and NEURO-PAIN consortia. Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. Pain, 2017, 158, 261-272.
6. Basbaum, A.I., Bautista, D.M., Scherrer, G., Julius, D. Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. Cell, 2009, 139, 267-284.
7. Blesneac, I., Themistocleous, A.C., Fratter, C., Conrad, L.J., Ramirez, J.D., Cox, J.J., Tesfaye, S., Shillo, P.R., Rice, A.S.C., Tucker, S.J., Bennett, D.L.H. Rare Nav1.7 variants associated with painful diabetic peripheral neuropathy. Pain, 2018, 159, 469-480.
8. Bouhassira, D. Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology. Rev Neurol (Paris), 2019, 175, 16-25.
9. Burgess, J., Frank, B., Marshall, A., Khalil, R.S., Ponirakis, G., Petropoulos, I.N., Cuthbertson, D.J., Malik, R.A., Alam, U. Early Detection of Diabetic Peripheral Neuropathy: A Focus on Small Nerve Fibres. Diagnostics (Basel), 2021, 11, 165.
10. Casellini, C.M., Parson, H.K., Richardson, M.S., Nevoret, M.L., Vinik, A.I. Sudoscan, a noninvasive tool for detecting diabetic small fiber neuropathy and autonomic dysfunction. Diabetes Technol. Ther., 2013, 15, 948-953.
11. Chao, C.-C., Tseng, M.-T., Lin, Y.-J., Yang, W.-S., Hsieh, S.-C., Lin, Y.-H., Chiu, M.-J., Chang, Y.-C., Hsieh, S.-T. Pathophysiology of neuropathic pain in type 2 diabetes: skin denervation and contact heat-evoked potentials. Diabetes Care, 2010, 33, 2654-2659.
12. Cruccu, G., Sommer, C., Anand, P., Attal, N., Baron, R., Garcia-Larrea, L., Haanpää, M., Jensen, T.S., Serra, J., Treede, R.-D. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. Eur. J. Neurol., 2010, 17, 1010-1018.
13. Di Stefano, G., La Cesa, S., Leone, C., Pepe, A., Galosi, E., Fiorelli, M., Valeriani, M., Lacerenza, M., Pergolini, M., Biasiotta, A., Cruccu, G., Truini, A. Diagnostic accuracy of laser-evoked po-

- tentials in diabetic neuropathy. *Pain*, 2017, 158, 1100-1107.
14. Eaton, S.E., Harris, N.D., Rajbhandari, S.M., Greenwood, P., Wilkinson, I.D., Ward, J.D., Griffiths, P.D., Tesfaye, S. Spinal-cord involvement in diabetic peripheral neuropathy. *Lancet*, 2001, 358, 35-36.
15. García-Ulloa, A.C., Almeda-Valdes, P., Cuatecontzi-Xochitiotzi, T.E., Ramírez-García, J.A., Díaz-Pineda, M., Garnica-Carrillo, F., González-Duarte, A., Narayan, K.M.V., Aguilar-Salinas, C.A., Hernández-Jiménez, S., CAIPaDi Study Group. Detection of sudomotor alterations evaluated by Sudoscan in patients with recently diagnosed type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res. Care*, 2022, 10, e003005.
16. Gatev, T., Gateva, A., Assyov, Y., Nacheva, S., Petrova, J., Poromanski, I., Kamenov, Z. The role of Sudoscan feet asymmetry in the diabetic foot. *Primary Care Diabetes*, 2020, 14, 47-52.
17. Hasegawa, O. [Application of microneurography to the evaluation of diabetic neuropathy]. *Brain Nerve*, 2009, 61, 255-262.
18. Karlsson, P., Provitera, V., Caporaso, G., Stancanelli, A., Saltalamacchia, A.M., Borreca, I., Manganelli, F., Santoro, L., Jensen, T.S., Nolano, M. Increased peptidergic fibers as a potential cutaneous marker of pain in diabetic small fiber neuropathy. *Pain*, 2021, 162, 778-786.
19. Katon, W., Lyles, C.R., Parker, M.M., Karter, A.J., Huang, E.S., Whitmer, R.A. Association of depression with increased risk of dementia in patients with type 2 diabetes: the Diabetes and Aging Study. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2012, 69, 410-417.
20. Liu, H., Tan, S., Ma, Z., Gao, Q., Yang, W. Sympathetic skin response for early detection of type 2 diabetic peripheral neuropathy and nephropathy. *J. Diabetes Investig.*, 2023, 15, 106-112.
21. Løseth, S., Stålberg, E., Jorde, R., Mellgren, S.I. Early diabetic neuropathy: thermal thresholds and intraepidermal nerve fibre density in patients with normal nerve conduction studies. *J. Neurol.*, 2008, 255, 1197-1202.
22. Marshall, Anne, Alam, U., Themistocleous, A., Calcutt, N., Marshall, Andrew. Novel and Emerging Electrophysiological Biomarkers of Diabetic Neuropathy and Painful Diabetic Neuropathy. *Clin. Ther.*, 2021, 43, 1441-1456.
23. Mezuk, B., Eaton, W.W., Albrecht, S., Golden, S.H. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 2008, 31, 2383-2390.
24. Moulton, C.D., Costafreda, S.G., Horton, P., Ismail, K., Fu, C.H.Y. Meta-analyses of structural regional cerebral effects in type 1 and type 2 diabetes. *Brain Imaging Behav.*, 2015, 9, 651-662.
25. Petropoulos, I.N., Alam, U., Fadavi, H., Asghar, O., Green, P., Ponirakis, G., Marshall, A., Boulton, A.J.M., Tavakoli, M., Malik, R.A. Corneal nerve loss detected with corneal confocal microscopy is symmetrical and related to the severity of diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care*, 2013, 36, 3646-3651.
26. Pop-Busui, R., Boulton, A.J.M., Feldman, E.L., Bril, V., Freeman, R., Malik, R.A., Sosenko, J.M., Ziegler, D. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2017, 40, 136-154.
27. Roy, T., Lloyd, C.E. Epidemiology of depression and diabetes: A systematic review. *Journal of Affective Disorders, Dialogue on Diabetes and Depression: Dealing with the double burden of comorbidity. A selection of papers produced by the Dialogue on Diabetes and Depression*, 2012, b, 142, 8-21.
28. Scholz, J., Mannion, R.J., Hord, D.E., Griffin, R.S., Rawal, B., Zheng, H., Scoffings, D., Phillips, A., Guo, J., Laing, R.J.C., Abdi, S., Decosterd, I., Woolf, C.J. A novel tool for the assessment of pain: validation in low back pain. *PLoS Med.*, 2009, 6, e1000047.
29. Selvarajah, D., Kar, D., Khunti, K., Davies, M.J., Scott, A.R., Walker, J., Tesfaye, S. Diabetic peripheral neuropathy: advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7, 938-948.
30. Selvarajah, D., Wilkinson, I.D., Gandhi, R., Griffiths, P.D., Tesfaye, S. Microvascular Perfusion Abnormalities of the Thalamus in Painful but Not Painless Diabetic Polyneuropathy A clue to the pathogenesis of pain in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2011, 34, 718-720.
31. Sloan, G., Shillo, P., Selvarajah, D., Wu, J., Wilkinson, I.D., Tracey, I., Anand, P., Tesfaye, S. A new look at painful diabetic neuropathy. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2018, 144, 177-191.
32. Sorensen, L., Molyneaux, L., Yue, D.K. The relationship among pain, sensory loss, and small nerve fibers in diabetes. *Diabetes Care*, 2006, 29, 883-887.
33. Tesfaye, S., Selvarajah, D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2012, 28 Suppl 1, 8-14.
34. Themistocleous, A.C., Ramirez, J.D., Shillo, P.R., Lees, J.G., Selvarajah, D., Orenge, C., Tesfaye, S., Rice, A.S.C., Bennett, D.L.H. The Pain in Neuropathy Study (PiNS): a cross-sectional observational study determining the somatosensory phenotype of painful and painless diabetic neuropathy. *Pain*, 2016, 157, 1132-1145.
35. Umapathi, T., Tan, W.L., Loke, S.C., Soon, P.C., Tavintharan, S., Chan, Y.H. Intraepidermal nerve fiber density as a marker of early diabetic neuropathy. *Muscle & Nerve*, 2007, 35, 591-598.
36. Vranken, J.H. Mechanisms and treatment of neuropathic pain. *Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem.*, 2009, 9, 71-78.
37. Yoo, M., Sharma, N., Pasnoor, M., Kluding, P.M. Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: Presentations, Mechanisms, and Exercise Therapy. *J. Diabetes Metab*, 2013, Suppl 10, 005.
38. Zhao, Y., Bao, J.-J., Ye, L.-F., Zhou, L. Consistency Analysis Between SUDOSCAN Examinations and Electromyography Results in Patients with Diabetes. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*, 2022, 15, 3397-3402.
39. Ziegler, D., Papanas, N., Vinik, A.I., Shaw, J.E. Chapter 1 - Epi-

- demiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes, in: Zochodne, D.W., Malik, R.A. (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology, Diabetes and the Nervous System*. Elsevier, 2014, a, 3-22.
40. Ziegler, D., Papanas, N., Zhivov, A., Allgeier, S., Winter, K., Ziegler, I., Brüggemann, J., Strom, A., Peschel, S., Köhler, B., Stachs, O., Guthoff, R.F., Roden, M., German Diabetes Study (GDS) Group. Early detection of nerve fiber loss by corneal confocal microscopy and skin biopsy in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes*, 2014, b, 63, 2454-2463.

РЕГИСТРИ ЗА ПАЦИЕНТИ С ГЛАВОБОЛИЕ – ЗНАЧИМОСТ И НАСОКИ ЗА СЪЗДАВАНЕТО ИМ

РЕЗЮМЕ

РЕГИСТРИ ЗА ПАЦИЕНТИ С ГЛАВОБОЛИЕ – ЗНАЧИМОСТ И НАСОКИ ЗА СЪЗДАВАНЕТО ИМ

*В. Тодоров^{1,2}, В. Стоянова^{3,4}, К. Пекова^{1,2},
Н. Калайджиев^{1,2}, И. Миланов^{1,2}, Д. Богданова^{1,2}*

¹ УМБАЛНП „Свети Наум“ София

² МУ София

³ УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ Плевен,
Клиника по Педиатрия

⁴ МУ Плевен

Регистрите за пациенти с главоболие могат да доставят изключително важна информация за клинично-терапевтичните особености, качеството на живот, трудоспособността, използването на здравни ресурси, несрещнатите нужди на страдащите хора от дадена популация и допринасят за развитието на науката за главоболието. Изграждането на регистър с качествени данни изисква системен подход и придържане към определени принципи. Етапите и елементите на създаване на регистър за пациенти с главоболие включват: определяне на цели, определяне на екип и администриране, изготвяне на научен протокол, определяне на формата, включване на данни от валидирани въпросници, скали и структурирани интервюта, определяне на източниците на данни, спазване на етичните аспекти и защита на личните данни, набиране на достатъчен брой участници.

Ключови думи: главоболие, изграждане, наука, регистри, регистър, създаване

ВЪВЕДЕНИЕ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Пациентският регистър представлява организиран метод за събиране на данни за дадена дефинирана група хора, която е с определено заболяване

ABSTRACT

HEADACHE REGISITRIES – SIGNIFICANCE AND GUIDANCE FOR THEIR DEVELOPMENT

*V. Todorov^{1,2}, V. Stoyanova^{3,4}, K. Pekova^{1,2},
N. Kalaydzhiev^{1,2}, I. Milanov^{1,2}, D. Bogdanova^{1,2}*

¹ UMHATNP „Sveti Naum“ Sofia

² Medical university, Sofia

³ UMHAT „Dr. Georgi Stranski“ Pleven,
Pediatric clinic

⁴ Medical University, Pleven

Headache registries can provide valuable information about clinical characteristics, treatment profile, quality of life, disability, health care utilization, unmet needs of people with headache and contribute for the development of headache science. The development of a registry with high quality data requires systematic approach and following of certain principles. The stages and elements of creating a headache registry include: setting aims; organizing a team and administration of the registry; development of a scientific protocol; determining the registry infrastructure; including data from validated questionnaires, scales and structured interviews; determining which sources of data to use; following ethics principles; protecting personal data; including enough participants.

Key words: creation, development, headache, registries, registry, science

или е подложена на действието на едни и същи фактори. Събирането на информация може да се осъществява с различни цели – клинични, научни, епидемиологични или свързани с управление на

здравните политики (6). В зависимост, от това как се дефинират участниците, регистрите могат да се разделят на: популационни – съдържат информация за всички случаи за дадена популация на дадена територия и позволяват определяне на болестност и заболяемост; клинично-базирани – съдържат информация за всички пациенти с дадено заболяване преминали през определена клиника или болница; продуктови регистри – съдържат информация за пациенти, които са подложени на лечение с даден медикамент или медицинско устройство; регистри от здравната система – съдържат информация за всички пациенти, които са използвали определена здравна услуга. Информацията може да бъде събирана под формата на срезово или лонгитудинално проучване. Събраната информация в даден регистър може да служи за постигане на голям брой важни медицински цели – характеризиране на заболяването; откриване на специфични клинични особености на изследваната популация; засичане на фенотипни вариации; описание на естествения ход на заболяването и модифицирането му от приеманите терапии; описание на дългосрочната ефективност, поносимост и профил на безопасност на дадено лечение; сравнение между отделни терапевтични подходи, идентифициране на пациенти, подходящи за участие в клинични проучвания; идентифициране на нови индикации за вече налични терапии; откриване на маркери за начин на протичане на заболяването и за отговор към терапия; откриване на несрещнати нужди и специфични изисквания на дадена популация; характеризиране на медикаментозния профил на пациентите; измерване на това, колко практикуващите лекари се придържат към установените консенсуси за лечение; измерване на качеството на медицинската грижа; измерване на използването на здравни ресурси; пресмятане на съотношението цена/резултат на различните терапевтични стратегии (2, 6, 7, 15). Събраната информация в даден регистър може да послужи на много заинтересовани страни – пациенти; техните близки;

лекуващите лекари; учени; здравеопазни системи; фармацевтични компании; хора, определящи здравните политики (10, 11). До момента съществуват редица примери за функциониращи регистри за пациенти с главоболие – American registry for migraine research (16), The headache registry of the German migraine and headache society (14); Norwegian headache registry (MI-Head) (17), Hungarian headache registry (9), Italian migraine registry (1) и др.

ЕТАПИ И ЕЛЕМЕНТИ ПРИ ИЗГРАЖДАНЕТО НА РЕГИСТЪР ЗА ПАЦИЕНТИ С ГЛАВОБОЛИЕ

Определяне на цели на регистъра. Според предефинираните цели на регистрите, те може да включват големи или малки субпопулации пациенти, а информацията в тях може да даде отговор на обхватни или тясно дефинирани медицински въпроси. Например регистър, в който се събира информация за клинично-терапевтичните характеристики и хода на заболяването при хора с първични главоболия от дадена популация има обхватна цел и в него могат да бъдат включен голям, репрезентативен брой участници. Регистър, който проследява безопасността на даден медикамент за мигрена при бременни би имал много по-малка популация. Един регистър може да има една голяма научна цел (следене на хода на първичните главоболия) и множество по-конкретно дефинирани научни цели (придържане към дадена терапия, честота на ползване на дадена терапия, предиктивна стойност на даден биомаркер и др.)

Администриране и екип към регистъра. В зависимост от зададените цели и обхват, в екипа на регистъра може да участват специалисти с различни компетенции. Броя участници в екипа може да е голям или по-малък, стига да се осигурява правилно управление и функциониране на системата. Един голям широкообхватен регистър би включвал: невролози – специалисти по главоболие, общопрактикуващи лекари, епидемиолози, статистици, рент-

генолози, генетици, лабораторни лекари, специалисти по медицинска етика, икономисти, специалисти по информационни технологии, администратори на регистъра, специалисти по защита на личните данни, специалисти по киберсигурност, юристи, пациентски организации. По предложение на международното дружество по главоболие (15) екипа към регистъра може бъде организиран в различни комитети/комисии: изпълнителна комисия – контролира всекидневната дейност на регистъра и включва главните изследователи и администраторите на регистъра; научно-консултативна комисия – дефинира целите и задачите на регистъра и следи за тяхното изпълнение, включва главни изследователи, специалисти по главоболие, статистици, епидемиолози и други медицински специалисти с допълващи се компетенции; комисия за достъп и публикации – разглежда молбите за достъп до информацията в регистъра, определя дали научните цели и методи, предложени от изследователите, които искат достъп до регистъра са адекватни, следи публикациите свързани с регистъра, за да се избегнат дублиращи се разработки и да се оценява научната продуктивност, свързана с регистъра; комисия за безопасност/ странични реакции – ако даден регистър събира информация за странични реакции/събития от лечение, тази независима комисия отговаря за следенето им и за своевременното уведомяване на регулаторните органи; пациентска комисия – регулярно се среща с представители на другите комисии и осигурява пациентската перспектива за очаквани резултати, най-добри методи за промотиране на регистъра сред пациентите, лесни за пациентите методи за събиране на информация, разпространение на информацията от регистъра сред пациентите; комисия на спонсорите на регистъра – чрез нея представители на спонсориращите регистъра организации могат да представят своите виждания за насоките за работа на регистъра.

Изготвяне на научен протокол. Преди стартиране на работа на регистъра е необходимо изгот-

вяне на официален научен протокол (15). Там трябва да са описани: настоящата липса на информация по отношение на главоболието в дадена популация, несрещнатите нужди и липсата на научни знания, които създаването на регистъра би запълнило; основни цели, подцели и задачи на регистъра; дизайн на проучването със силните и слабите му страни; включващи и изключващи критерии за участие на пациенти; вид и обхват на събираната информация; източници и методи за събиране на информация; методи за осигуряване на качествени данни; методи за хармонизиране (осигуряване на съпоставимост) на данните, събрани от различни източници; начини за защита на пациентите и техните лични данни; приложено копие за информирано съгласие за участие; статистически методи; изчисляване на необходимия брой участници; планове за публикуване и разпространение на получените резултати; правила за споделяне на данните с други изследователи и трети страни; продължителност от време, за което ще се съхраняват данните и биологичните материали; управленската структура и администрирането на регистъра. В зависимост от мащаба, научите цели, финансирането и методите е възможно съществуването на регистъра и научния протокол да трябва да бъдат регистрирани към институции и обществено достъпни база данни.

При описанието на работата на регистъра трябва да се посочи и реда и необходимата документация за ползване на данните от външни изследователи или трети лица (15). В такъв случай трябва да се подаде писмена молба към комисията за достъп и публикации. В молбата трябва да са описани специфичния научен проблем, който ще се изследва, необходимите данни от регистъра, за какъв период ще е необходим достъп до регистъра, какви методи ще се използват, какви са източниците за финансиране на изследването и да се гарантира защитата на данните и биологичните материали от неоторизирано използване и спазване на етичните норми. Комисията за достъп и публикации би след-

вало да даде писмен отговор на подадената молба до даден, предварително определен времеви срок.

Формат на регистъра. Почти напълно задължително условие е един съвременен регистър да има силна електронна инфраструктура. Натрупват се все повече доказателства за предимствата на електронното събиране на медицински данни пред това на хартия. Електронните медицински данни често са по-пълни и по-бързи за извличане (18). Електронния регистър позволява автоматично проверяване на данните и сигнализиране, когато има непълни данни или стойностите са извън определен интервал. Попълването на електронния регистър може да стане чрез мануално въвеждане на данни първо събрани на хартия или директно от приложения или електронни медицински досиета. Директното въвеждане спестява значително време, намалява риска от въвеждане на грешни стойности и улеснява пациентите, които са физически далеч от изследователския център като им спестява необходимостта да изпращат попълнени формуляри по пощата или като прикачени файлове по електронна поща (15). Наличието на он-лайн регистър позволява едновременно събиране на данни от много изследователски центрове. Автоматизираното директно въвеждане обаче изключват групи, които нямат достъп до интернет и електронни устройства, като хората в напреднала възраст и хора с нисък социоекономически статус (4). Всяко въвеждане на данни трябва да бъде времево подпечатано и да може да бъде подложено на одит. В идеалния случай, надзора над електронния регистър би следвало да се осъществява от специално назначен системен администратор.

Използване на въпросници, скали и структурирани интервюта. Съществуват множество валидирани въпросници и скали за оценка на различни аспекти на главоболието, които биха могли да бъдат включени към регистъра (12). Могат да се използват както инструменти, които са валидирани при пациенти с даден подтип главоболие (най-често са тези при

пациенти с мигрена), така и инструменти обхващащи описание на болката или качеството за живот като цяло и неспецифични за дадено заболяване. Събирането на данни по този начин позволява сравнение на популацията на регистъра с други популации с главоболие или популации с други болкови синдроми. Желателно е скалите и въпросниците да са преминали процес на превод и валидиране на съответния език. За предпочитане е въпросниците/скалите да са свободно достъпни (public domain), защото използването на лицензирани инструменти изисква първоначално добиване на лиценз за определен период и евентуално последващото му обновяване, което може да отнеме време и да е свързано със заплащане на такси. За предпочитане е да се включат скали/въпросници, които се попълват самостоятелно от пациента и не изискват пряката оценка от страна на лекаря. От една страна те спестяват време на изследователите и от друга са важна част от изучаването на главоболието, тъй като много от аспектите на главоболието са относително субективни и зависят от самооценката на пациента (15). Допълнителното характеризирание на участниците в регистъра може да се осъществи чрез структурирани интервюта за демографски и социо-икономически данни, вредни навици, придружаващи заболявания, придружаващи терапии, наследственост, медикаментозен профил и др. Трябва да се намери баланса между пълнотата на желаната информация и необходимото време за попълване и претоварването на пациента и изследователя. Включването на твърде много въпроси и скали неминуемо би довело до некачествени и непълни данни.

Източници на данни. Даден регистър може да използва един или повече източници на данни – пациентите, изследователите, медицинската документация, бази данни на здравните власти и здравноосигурителните системи. Възможно е да се събират и биологични проби, невроизобразяване, генетична информация, физиологични данни, информация от неврофизиологични изследвания и

др. (15).

Събирането на информация от пациентите включва използването на структурирано интервю, въпросници, скали и дневници на главоболието, които да са в хартиен или електронен вариант. Могат да се събират демографски и социо-икономически данни, данни за придружаващи заболявания и лечения, вредни навици и наследственост, данни за честота и интензитет на главоболието, характеристики на придружаващите симптоми, данни за работоспособност, качество на живот, използване на здравни ресурси и др. Информацията осигурена от изследователите включва диагнозата на главоболието според международната класификация на главоболията (ICHD-3) (8), данни от неврологичния преглед, използваните диагностични тестове. Информацията от базите данни на лечебните заведения, здравните власти и здранеоосигурителните системи може да бъде извлечена и включена в регистъра само при използването на стандартизиран подход и хармонизиране на данните (15). Чрез нея могат да се идентифицират пациенти с определен подтип главоболие, да се определят фармакотерапевтичните практики в дадена популация и да се добие представа за използването на здравни ресурси (15). Недостатък тук е риска от некачествени данни – липса на пълнота и неточни диагнози. Събирането на биологични проби дава информация за концентрацията на хормони, молекули на възпалението и др. потенциални биомаркери в кръвта и урината на пациенти в икталния и интерикталния период (5). При наличие на такива проби към регистъра трябва да съществува и лабораторно ръководство, което в детайли да описва техниките на събиране на пробите, времето на събиране, отстоянието спрямо последната атака, начина на обработка, съхранение и транспортиране (15). Информацията от невроизобразяване може да се използва за изследване на хиперинтензни лезии в бялото вещество, белези за болест на малките съдове, мозъчна атрофия, обем на отделните мозъчни структури, като след това могат да се правят кли-

нико-образни корелации, като се вземат в предвид давността на заболяването и честотата на атаките. Генетичните данни биха допринесли за изясняване на етио-патогенезата на първичните главоболия, комплексното взаимодействие между гени и фактори на околната среда, степента на наследственост, степента на принос на всеки отделен ген за възникване и развитие на главоболието, различия между отделните популации и евентуално нови таргети на лечение (13). Данните от неврофизиологични изследвания като мозъчно-стволови рефлексии, евокирани потенциали, двойно-пулсова транскраниална магнитна стимулация биха допринесли за разбирането на механизмите на главоболието и евентуално могат да имат значение като биомаркери за прогресия на заболяването и отговор към терапията. Към регистъра биха могли да се зареждат автоматично и данни от преносими устройства като актиграф (измерва физическата активност и параметрите на съня), монитор на пулса (данни за физическа активност и стрес), устройство за локация (данните могат да се свържат с метеорологичните условия и замърсяването на съответната географска локация) (15).

Етични аспекти и защита на личните данни.

Както при всяко научно изследване, и тук спазването на етичните норми, нормите за добра лекарска практика и нормативите за обработка за личните данни трябва да са приоритет. Всички данни следва да бъдат събирани в съответствие с националните и европейските закони за защита на данните и указанията за етика (вкл. Европейския общ регламент за защита на данните (ОРЗД), Рег. (ЕС) 2016/679, Декларацията от Хелзинки 2013). Преди започване на работа на даден регистър се изисква одобрение от съответната институционална етична комисия. Участието на пациентите би следвало да е изцяло доброволно и, когато е необходимо да се осъществява само след подписване на информирано съгласие. Копие на всяко подписано информирано съгласие трябва да се съхранява при екипа на регистъра. Всеки пациент трябва да може да оттегли

съгласието си по всяко време, без никакви последици, без нужда от оправдание и без това да повлияе на бъдещите медицински грижи за него. Трябва да бъдат изградени протоколи за действие и уведомяване на съответните институции, в случай на неоторизирано изтичане на лични данни. Уместно е към регистъра да има публично публикувани лица за контакт, към които включените пациенти да могат да подават запитвания за съдържащата се в регистъра клинична информация.

Трябва да се обърне внимание, че съществуването на даден регистър в он-лайн пространството води до риска от атаки и неоторизирано изтичане на лични данни. Изграждането на сложни защити и наемането на експерти по киберсигурност биха довели до значително нарастване на цената, необходима за изграждането на регистъра. Възможни подходи биха били: 1) премахване на електронния регистър от он-лайн пространството – това води до значително намаляване на мащаба на работа на регистъра, като елиминира възможността за едновременно участие на много центрове, които са географски отдалечени един от друг или 2) премахването на всички лични данни от електронния регистър, чрез които би могло да се идентифицира дадено лице участник – това води до невъзможност за проследяване на клиничния ход на заболяването на индивидуално ниво, невъзможност за идентифициране и контакт с подгрупи от пациенти, които биха били подходящи за определени лечения и допълнителни изследвания, риск от регистрация на клиничните характеристики на едно и също лице като на отделни участници и изкривяване на епидемиологичните данни. Решение е прилагането на **псевдонимизиране** на он-лайн клиничните данни – заместване на всички идентификатори на пациента с определен уникален код или номер, който да се съхранява оф-лайн и да е известен само на пациента и членовете на екипа на регистъра.

Набиране на достатъчно участници към регистъра. От съществено значение за постигане на

целите на регистъра е да има достатъчно голям брой включени хора, а за регистрите, които осъществяват лонгитудинално проследяване – и задържането им във времето. Успешното набиране на участници би могло да се осъществи чрез различни методи: популяризиране на голямата обществена значимост на първичните главоболия; изясняване на важността да се поддържа регистър за хора с главоболие и как информацията от него ще се използва за подобряването на грижата за пациентите; предоставяне на обратна връзка на отделния участник под формата на обобщени данни от неговия дневник на главоболието или промените във времето на резултатите от приложените въпросници и скали; осигуряване на максимална гъвкавост при събиране на данните – на място в клиниката, чрез телефонно обаждане, по ел. поща, чрез таблет, чрез преносими електронни устройства; периодично автоматично изпращане на напомнания към участниците за провеждане на проследяващи визити; предлагане на финансова или друга компенсация за участие в регистъра (15).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Регистрите за пациенти с главоболие могат да доставят изключително важна информация за клинично-терапевтичните особености, качеството на живот, трудоспособността, използването на здравни ресурси, несрещнатите нужди на страдащите хора от дадена популация и да допринесат за развитието на науката на главоболието. Изграждането на регистър с качествени данни изисква системен подход и придържане към определени принципи.

*Д-р Васил Петров Тодоров, дм
МБАЛНП „Свети Наум“ София
v_todorov_1986@abv.bg
тел: 02/9702 181*

*Dr. Vasil Petrov Todorov, phd
MHATNP „Sveti Naum“ Sofia
v_todorov_1986@abv.bg
tel: 02/9702 181*

ЛИТЕРАТУРА

1. Barbanti, P., Egeo, G., Aurilia, C. et al. Italian Migraine Registry Study Group. The first report of the Italian Migraine Registry (I-GRAINE). *Neurol Sci.* 2022, 43, 9, 5725-5728.
2. Bhatt, D. L., Drozda, J. P. Jr, Shahian, D. M., Chan, P. S., Fonarow, G. C., Heidenreich, P. A., Jacobs, J. P., Masoudi, F. A., Peterson, E. D., Welke, K. F., ACC/AHA/STS Statement on the Future of Registries and the Performance Measurement Enterprise: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures and The Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2015, 17, 66, 20, 2230-2245.
3. Chadehumbe, M., Craig, S., Stephenson, D., Helbig, I. Child Neurology Telemedicine: Understanding the Data We Have and Finding the Patients We Do Not See. *Pediatr Neurol*, 2021, 116, 84.
4. Chadehumbe, M., Craig, S., Stephenson, D., Helbig, I. Child Neurology Telemedicine: Understanding the Data We Have and Finding the Patients We Do Not See. *Pediatr Neurol*, 2021, 116, 84.
5. Durham, P. L. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and migraine. *Headache*, 2006, 46, Suppl 1, S3-8.
6. Gliklich, R., Dreyer, N., Leavy, M., eds. Registries for evaluating patient outcomes: a user's guide. Third edition. Two volumes. (Prepared by the Outcome DEcIDE Center [Oucomes Sciences, Inc., a Quintiles company] under Contract No. 290 2005 00351 TO7.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC111. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. April 2014.
7. Hachamovitch, R., Pena, J. M., Xie, J., Shaw, L. J., Min, J. K. Imaging Registries and Single-Center Series. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017,10, 276-285.
8. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013, 33, 9, 629-808.
9. Lander, M., Tajti, J., Vécsei, L. et al. Fejfájásregiszter kialakításával szerzett szegedi tapasztalataink migrénese betegek vonatkozásában [Headache registry in Szeged: Experiences regarding to migraine patients]. *Ideggyogy Sz.* 2023, 30, 76, 205-211.
10. Lubbeke, A., Carr, A. J., Hoffmeyer, P. Registry stakeholders. *EFORT Open Rev*, 2019, 4, 330-336.
11. Mulder, D. S., Spicer, J. Registry-Based Medical Research: Data Dredging or Value Building to Quality of Care? *Ann Thorac Surg*, 2019, 108, 274-282.
12. Peng, K. P., Wang, S. J. Migraine diagnosis: screening items, instruments, and scales. *Acta Anaesthesiol Taiwan*, 2012, 50, 69-73.
13. Rainero, I., Rubino, E., Paemeleire, K., Gai, A., Vacca, A., De Martino, P., Gentile, S., Sarchielli, P., Pinessi, L. Genes and primary headaches: discovering new potential therapeutic targets. *J Headache Pain*. 2013, 12, 14,1, 61.
14. Ruscheweyh, R., Klonowski, T., Goßrau, G. et al. The headache registry of the German Migraine and Headache Society (DMKG): baseline data of the first 1,351 patients. *J Headache Pain*. 2022, 1, 23, 1, 74.
15. Schwedt, T. J., Tassorelli, C., Silberstein, S. D., Szperka, C. L., Kurth, T., Pozo-Rosich, P., Amin, F. M., Lipton, R. B., Dodick, D. W., Ashina, M., Diener, H.C., Terwindt, G. M., Guidelines of the International Headache Society for Clinic-Based Headache Registries, 1st edition. *Cephalalgia*, 2022, 42, 11-12, 1099-1115.
16. Schwedt, T. J., Digre, K., Tepper, S. J. et al. The American Registry for Migraine Research: Research Methods and Baseline Data for an Initial Patient Cohort. *Headache*, 2020, 60, 2, 337-347.
17. Stubberud, A., Gray, R., Tronvik, E. et al. Machine prescription for chronic migraine. *Brain Commun.* 2022, 4, 3.
18. Tsai, J., Bond, G. A comparison of electronic records to paper records in mental health centers. *Int J Qual Health Care*, 2008, 20, 2, 136-143.

ХРАНИТЕЛНИТЕ ДОБАВКИ – БЕЗОБИДНИ ИЛИ НЕ

РЕЗЮМЕ

ХРАНИТЕЛНИТЕ ДОБАВКИ – БЕЗОБИДНИ ИЛИ НЕ

Д. Богданова

*МБАЛНП "Св. Наум"
МУ- София,*

*Клиника по невродегенеративни и периферно-
нервни заболявания*

Пред последните години, все по-често в практиката се среща предписване и употреба на хранителни добавки, често в комбинации с медикаменти, за различни хронични заболявания, слабо чувствителни към лекарства. В литературата зачестяват данни за индуцирано от билкови и диетични добавки чернодробно увреждане (herb-induced liver injury или HILI), като част от групата на индуцираното от лекарства увреждане на черния дроб (Drug-induced liver injury – DILI). До такова чернодробно увреждане могат да доведат и смятани за полезни и безобидни съставки, като например зелен чай или куркума. Механизмът вероятно е форма на идиосинক্রазия. Клиничната картина варира от асимптомно повишени чернодробни ензими, до тежка чернодробна недостатъчност и енцефалопатия. Обикновено се проявява с неспецифични симптоми като умора, анорексия, гадене или холестаза. Обикновено за лечение е достатъчно спирането на причиняващата съставка, в по-тежките случаи се налага лечение с преднизон или n-ацетил цистеин. При 2% се стига до необходимост от трансплантация на черен дроб.

В заключение, билковите продукти и хранителните добавки са от потенциална полза в комбинираната терапия, но не са безобидни, особено при придружаващи заболявания и в комбинации, и могат да доведат до хепатотоксичност и лекарствени взаимодействия. Необходими са допълнителни проучвания, както и продължително обучение на лекари, пациенти и фармацевти, а също образование и информиране на здравните власти и обществеността за възможните ползи и рискове от употреба

ABSTRACT

FOOD SUPPLEMENTS – ARE THEY SAFE

D. Bogdanova

*MHATNP „St. Naum”
Medical University- Sofia*

Recently, it has become more and more common in practice to prescribe and use dietary supplements, often in combination with medications, for various chronic neurological disorders. Evidence of herbal and dietary supplement-induced liver injury (HILI) as part of the drug-induced liver injury (DILI) group are increasing in the literature. Such liver damage can also be caused by ingredients considered useful and harmless, such as green tea or turmeric. The mechanism is probably a form of idiosyncrasy. The clinical picture ranges from asymptomatic elevated liver enzymes, to severe liver failure and encephalopathy. It usually manifests itself with non-specific symptoms such as fatigue, anorexia, nausea or cholestasis. Usually, stopping the causative ingredient is sufficient for treatment, in more severe cases, treatment with prednisone or n-acetyl cysteine is required. In 2% of the patients, a liver transplant is required.

In conclusion, herbal products and dietary supplements are potentially beneficial in combination therapy, but they are not harmless. In comorbidities and in combinations, they can lead to hepatotoxicity and drug interactions. Further studies are needed, as well as extensive training of doctors, patients and pharmacists, as well as education and informing health authorities and the public about the possible benefits and risks of using dietary supplements and herbal products for treatment in practice.

Key words: hepatotoxicity, nutritional supplements, treatment

на хранителни добавки и билкови продукти за лечение.

Ключови думи: лечение, хепатотоксичност, хранителни добавки

„Quod medicina aliis, aliis est acre venenum”*

Пред последните години, все по-често в практиката се среща предписване и употреба на хранителни добавки, често в комбинации с медикаменти, за различни хронични заболявания, с недостатъчно повлияване от лекарствата. Според СЗО, 85% от развиващите се страни използват билкови добавки като част от здравеопазването (9). В неврологията особено видимо е това при пациенти с трудно повлияващи се главоболие и невропатна болка – с диабетна невропатия, невропатия от химиотерапевтици, хронична радикулерна болка. Смятаме, че хранителните добавки са предклинично добре проучени и нямат токсичност и лекарствени взаимодействия (4), и ги предписваме, използвайки максимата: „Ако не помагат, поне не вредят!”. Преглед на различните консенсуси и алгоритми за лечение, показва че официалната медицинска наука не може да се препоръча никаква хранителна добавка или билка за лечение, и че са необходими допълнителни клинични проучвания (6). Нещо повече, според справка на литературата, някои съставки са потенциално токсични и вредни, а рискът от неблагоприятни лекарствени взаимодействия е значителен (10). Допълнителни проблеми са, че не е необходимо изписване от лекар, пациентите се лекуват по данни на други пациенти или реклами по медии и интернет, а понякога дори крият употребата на добавки на своите лекари.

Въведен е терминът индуцирано от билкови и диетични добавки чернодробно увреждане (herb-induced liver injury или HILI), като част от групата на индуцираното от лекарства увреждане на черния дроб

(Drug-induced liver injury – DILI). Честотата на DILI в световен мащаб е 19 на 100 000, като 16% от тях са индуцирани от билкови и диетични добавки (8). HILI е отговорно за 11% от всички случаите на остра чернодробна недостатъчност и има 8% смъртност (8). На него са посветени над 12 000 публикации в периода между 2004 г. и 2024 г. (9).

Ретроспективен преглед и анализ на резултатите от 5918 публикации, които свързват билкови продукти с HILI, установяват връзка със 79 отделни билкови продукти, като най-често съобщавани са: He-Shou-Wu, екстракт от зелен чай, herbalife, kava kava, greater celandine, germander, hydroxycut и други. Мнозинството от пациентите (82,8%), се възстановяват добре, като 1,5% развиват хронично чернодробно заболяване. При 6,6% е проведена чернодробна трансплантация, а в 10,4% от случаите се наблюдава смърт (1). Интересно е, че до чернодробно увреждане могат да доведат и смятани за полезни и безобидни съставки, като например зелен чай или куркума (7). Европейско проспективно проучване на пациенти от Обединеното кралство, Испания, Германия, Швейцария, Португалия и Исландия, отбелязва 18 случая, причинени от хранителни добавки и анаболни стероиди, от общо 246 с чернодробно увреждане, причинено от лекарства (2). В проспективно, многоцентрово проучване в Азия, такъв случай са над 20% от общата група на предизвикано от лекарства чернодробно увреждане (3). Проучване от Тайван сравнява пациенти с HILI с тези с предизвикано от лекарства чернодробно увреждане и установява, че до 22% от случаите се дължат на билкови и хранителни добавки и че пациентите с HILI са имали по-висок процент на ус-

* „Това, което за един е лекарство, за друг е отрова”

ложнения и по-висок процент на смъртност, в сравнение при пациенти с конвенционално медикаментозно чернодробно увреждане (12,6% срещу 8,0%) (4, 9).

Механизмът на индуцирано от билкови и диетични добавки чернодробно увреждане вероятно е форма на идиосинкразия (свръхчувствителност) – моделът е непредсказуем и зависи от фактори на гостоприемника, като HLA антигени, фактори на околната среда и от активната съставка. Това води до увреждане на хепатоцитите и образуване на химически реактивни метаболити, причиняващи директна лиза на клетките, нарушена функция на клетъчните помпи за износ на жлъчни соли, митохондриално инхибиране, стимулиране на апоптозата, образуване на лекарствени хаптени, които активират имунния отговор (7, 8).

Клиничната картина варира от асимптомно повишени чернодробни ензими, до тежка чернодробна недостатъчност и енцефалопатия. Обикновено се проявява с неспецифични симптоми като умора, анорексия, гадене или холестаза. В 14% от случаите пациентите имат продължителни отклонения в чернодробните тестове след 6 месец. Чернодробната недостатъчност при HILI е по-вероятно да доведе до чернодробна трансплантация или смърт, в сравнение с DILI (8). Много от случаите остават недиагностицирани и недостатъчно докладвани (8). Обикновено лечението е свързано със спиране на причиняващата съставка, в по-тежките случаи се налага употреба на преднизон или n-ацетил цистеин. При 2% се стига до необходимост от трансплантация на черен дроб.

Добре документирани са някои рискови фактори за определена лекарствено индуцирана хепатотоксичност, включително възраст и женски пол. Придружаващо хронично чернодробно заболяване не предразполага към HILI, но е свързано с по-лош изход и по-трудно възстановяване (8). Известни са и биомаркери, потенциални за HILI – множество цитокини, включително TNF-алфа. Налице е предиспо-

зиция по HLA система – например HLA-B*35:01 е важен генетичен маркер за чернодробно увреждане от зелен чай и куркума (7, 8).

Използването на билкови препарати може да бъде проследено хиляди години назад, до древен Египет, Китай, Индия и Шумер, като древните лекари са използвали успешно много от познатите днес съставки. Например, традиционната китайска медицина е на повече от 2000 години, основава се на Ин-Ян концепцията за вечното единство за жизнената енергия и нейния поток по пътища през тялото, наречени меридиани. Използва редица HILI съставки: *Gynura japonica* (tusanqi), *Ba Jiao Lian* (*Dysosma pleianthum*), *Bol Gol Zhee* (*Fructus psoraleae*), *Chi R Yun* (*Breynia officinalis*), *Jin Bu Huan* (*Lycopodium ser-ratum*), *Ma Huang* (*Ephedra*), *Sho Saiko To*, *Shou Wu Pian* (*Polygonum multiflorum*). Обучението е 5 до 7 години (9). Аюрведа се основава на древни текстове от преди повече от 3000 години и е холистичен подход към физическото и психическото здраве. Тя е основна форма на медицина в Индия днес и използва HILI съставки: *Ashwagandha* – индийски женшен, алое вера, куркума, *Guggul*, *Puncture vine*, *bakuchi*, *Gotu-kola*, *senna*, *Noni*, *Malabar tamarind*, *brahmi*, *Gur-mar*. Обучението е 2 години (9). За сравнение, нашето университетско образование по медицина не дава достатъчно познание за билките и хранителните добавки и данните ни се базират основно на справки в интернет. Според проучване на полски автори, най-често лекарите ползват научни статии в интернет (42,8%) и само 7,00% от информацията идват от официални медицински източници, свързани със здравните власти (11). Вероятно именно в недостатъчното знание се крие и причината за зачестяването на усложнения при лечение с билки и хранителни добавки. Затова, за да се гарантира безопасно и отговорно препоръчване на такива добавки на пациентите, е необходимо допълнително обучение и стандартизиране на научната информация (8).

В заключение, билковите продукти и хранител-

ните добавки имат биологична активност и са от потенциална полза в комбинираната терапия с медикаментозни и немедикаментозни средства. Те не винаги са безобидни, особено при придружаващи заболявания и в комбинации, възможна е тежка хепатотоксичност и лекарствени взаимодействия. Необходими са допълнителни проучвания, както и продължително обучение на лекари, пациенти и фармацевти, а също образование и информиране на здравните власти и обществеността, за възможните ползи и рискове от употреба на хранителни добавки и билкови продукти за лечение.

Адрес за кореспонденция:

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

Address for correspondence:

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

ЛИТЕРАТУРА

- Ballotin, V., Bigarella, L.G., Brandão, A.B.M., Balbinot, R.A., Balbinot, S.S., Soldera, J. Herb-induced liver injury: Systematic review and meta-analysis. *World J Clin Cases*. 2021, 16, 9, 5490-5513.
- Björnsson, E.S., Stephens, C., Atallah, E., Robles-Diaz, M., Alvarez-Alvarez, I., Gerbes, A., Weber, S., Stirnimann, G., Kullak-Ublick, G., Cortez-Pinto, H. et al. A new framework for advancing in drug-induced liver injury research. The Prospective European DILI Registry. *Liver Int*. 2023, 43, 115-126.
- Chirapongsathorn, S., Chirapongsathorn, S., Sukeepaisarnjaroen, W., Sukeepaisarnjaroen, W., Treeprasertsuk, S., Treeprasertsuk, S., Chaiteerakij, R., Chaiteerakij, R., Surawongsin, P., Surawongsin, P., et al. Characteristics of Drug-induced Liver Injury in Chronic Liver Disease: Results from the Thai Association for the Study of the Liver (THASL) DILI Registry. *J. Clin. Transl. Hepatol*. 2023, 11, 88.
- D'Egidio, F., Lombardozzi, G., Kacem Ben Haj, M'Barek H.E., Mastroiacovo, G., Alfonsetti, M., Cimini, A. The Influence of Dietary Supplementations on Neuropathic Pain. *Life (Basel)*. 2022, 27, 12, 1125.
- Huang, Y.S., Chang, T.T., Peng, C.Y., Lo, G.H., Hsu, C.W., Hu, C.T., Huang, Y.H. Herbal and dietary supplement-induced liver injury in Taiwan: Comparison with conventional drug-induced liver injury. *Hepatol. Int*. 2021, 15, 1456-1465.
- Frediani, J.K., Lal, A.A., Kim, E., Leslie, S.L., Boorman, D.W., Singh, V. The role of diet and non-pharmacologic supplements in the treatment of chronic neuropathic pain: A systematic review. *Pain Pract*. 2024, 24, 186-210.
- Fontana, R.J., Liou, I., Reuben, A., Suzuki, A., Fiel, M.I., Lee, W., Navarro, V. AASLD practice guidance on drug, herbal, and dietary supplement-induced liver injury. *Hepatology* 2023, 77, 1036-1065.
- Lin, J.K.S., Tujios, S.R. Hidden Dangers: Herbal and Dietary Supplement Induced Hepatotoxicity. *Livers*. 2023, 3, 618-636.
- Patel-Rodrigues, Palak A. et al. Herbal- and Dietary-Supplement-Induced Liver Injury: A Review of the Recent Literature. *Livers*, 2024.
- Ronis, M.J., Pedersen, K.B., Watt, J. Adverse Effects of Nutraceu- ticals and Dietary Supplements. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2018, 6, 583-601.
- Strocka, J., Religioni, U., Plagens-Rotman, K., Drab, A., Merks, P., Kaźmierczak, J., Blicharska, E., Pinkas, J. Knowledge and Practices Regarding Dietary Supplements Among Healthcare Professionals in Poland. *Nutrients*. 2024, 29, 3691.

ВАЛИДИЗАЦИЯ НА БЪЛГАРСКАТА ВЕРСИЯ НА СКАЛА ЗА СЕЛЕКТИРАЩА (СКРИНИНГ) ОЦЕНКА НА ГЪЛТАТЕЛНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ ОСТРИ МОЗЪЧНИ ИНСУЛТИ/ТИА – ASSIST (ACUTE SCREENING OF SWALLOW IN STROKE/TIA)

РЕЗЮМЕ

ВАЛИДИЗАЦИЯ НА
БЪЛГАРСКАТА ВЕРСИЯ НА СКАЛА ЗА
СЕЛЕКТИРАЩА (СКРИНИНГ) ОЦЕНКА НА
ГЪЛТАТЕЛНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ ОСТРИ
МОЗЪЧНИ ИНСУЛТИ/ТИА –
ASSIST (ACUTE SCREENING OF SWALLOW
IN STROKE/TIA)

проф. д-р Д. Масларов, дн^{1,2},
д-р Д. Дренска, дм¹, Л. Шейтанова, доктор³,
акад. проф. д-р И. Миланов, дн^{4,5}

¹ Клиника по нервни болести,
Университетска Първа МБАЛ „Свети Йоан
Кръстител” – София, ЕАД

² Медицински университет – София,
Медицински колеж „Йорданка Филаретова”

³ Консултант за България в инициативата
ANGELS

⁴ УМБАЛНП „Свети Наум” – София

⁵ Медицински университет – София

Представяме валидизация на българска версия на скала за селектираща оценка на гълтателни нарушения при остри мозъчни инсулти/ТИА – ASSIST. Скалата е приложена при 103 пациенти на средна възраст 72.8 (± 7.99) години и 50.5% са жени. Получените резултати са потвърдителни по отношение на параметрите надеждност, валидност и чувствителност на разглеждания клиничен алгоритъм.

Ключови думи: Мозъчен инсулт, Гълтателни нарушения, Анализ

ABSTRACT

VALIDATION OF
THE BULGARIAN VERSION OF A SCALE FOR
SELECTIVE (SCREENING) ASSESSMENT OF
SWALLOWING DISORDERS IN ACUTE
STROKE/TIA – ASSIST (ACUTE
SCREENING OF SWALLOW
IN STROKE/TIA)

Prof. D. Maslarov, DSc^{1,2},
D. Drenska, PhD¹, L. Sheytanova, PhD³,
Acad. Prof. I. Milanov, DSc^{4,5}

¹ Neurology Clinic, University First MHAT – Sofia,
„St. Joan Krastitel”

² Medical University, Sofia,
Medical College „Y. Filaretova”

³ Consultant for Bulgaria in
the ANGELS Initiative

⁴ University Hospital for Active Treatment in
Neurology and Psychiatry „St. Naum”, Sofia

⁵ Medical University, Sofia

We present a validation study of the Bulgarian version of a screening scale for swallowing disorders in patients with acute stroke/TIA – ASSIST. The tool was administered to 103 participants with a mean age of 72.8 years (± 7.99), and 50.5% were women. The results confirm the good values of reliability, validity, and sensitivity of the clinical algorithm.

Key words: Stroke, Swallowing disorders, Analysis

Въведение:

Честотата на гълтателни нарушения (дисфагия) при остър инсулт е висока и е в зависимост от използвания диагностичен метод. Според публикувани данни тя е между 51.0 и 55.0% (при клинични тестове) и до 78.0% (при инструментални изследвания) (6, 8). Ранната селекция на този критичен контингент намалява абсолютния риск от развитие на аспирационна пневмония и други потенциални усложнения и редуцира продължителността на болничния престой. Пациентите с мозъчносъдов инцидент и гълтателни нарушения имат влошени качество на живот и прогноза (4, 5) – една актуална тема, по която работят авторитетни български (1, 2) и международни колективи.

Мета-анализ на E. Boaden и съавт., 2021 год. за оценка на аспирационен риск при случаи с остър инсулт и дисфагия обхваща 25 проучвания с 37 скринингови алгоритми и 3953 участници. При 4 от докладите не са изнесени данни за статистическа прецизност и те са интерпретирани като описателни, 24 са изградени на принципа на класическата проба с преглъщане на вода, 6 разглеждат прием на вода и различни течни консистенции и при 7 теста са използвани други методи. С най-ниски показатели за чувствителност и специфичност са протоколите с прием на вода (46.0-100% / 43.0-100.0%), при тестове с вода и течни консистенции параметрите са съответно 75.0-100% и 69.0-90.0% и при приложени различни методики стойностите на чувствителност и специфичност варират от 29.0 до 100% и от 39.0 до 86.0%. Като референтни валидиращи инструменти при 20 проучвания са използвани принцип на експертно оценяване или стандартизираната Mann Assessment of Swallowing Ability (MASA) (13), при 6 – фиброоптична ендоскопска оценка на гълтателния акт (FEES) и при 11 – видео-флуороскопия (VFS) (6).

Според E. Boaden и съавт. 21 от алгоритмите са нискоинформативни и има три оптимално съдържателни теста за селекция на риска. Това са Toronto Bedside Swallowing Screening Test (TOR-BSST®) (15),

Gugging Swallowing Screen (GUSS) (20, 21) и Bedside Aspiration test (12, 19).

В някои случаи широкото използване на определен клиничен тест е ограничено във връзка със задължителни изисквания за предварително обучение и сертификация. В условията на спешност и терапевтичен прозорец за специфично лечение на мозъчни инфаркти високотехнологичните инструментални методи са трудно приложими (8, 11).

Концепцията за значимост на скрининга за дисфагия при пациенти с остър инсулт е заложена и в протоколите FeSS (Fever, hyperglycaemia (Sugar), Swallow). По своята същност те представляват мултидисциплинарен подход, базиран на доказателствената медицина (16, 17).

Приложението им е част от глобалния план на действие за прогнозируеми разходи, алтернативни решения и целесъобразни стимули с цел по-добри специализирани грижи и по-добър изход в краткосрочен и дългосрочен план при болни с остър мозъчносъдов инцидент (14). Това са и направленията при международното изследване за управление на качеството и добри клинични практики при мозъчен инсулт – Quality in Acute Stroke Care (QASC). Осъществено е през периода 2017-2021 год. с помощта на инициативата „Angels”, Европейската организация за инсулт (ESO), най-големия регистър за качество на грижите след инсулт (RES-Q), редица здравни заведения в Австралия и дистанционно обучение и координиране от страна на Австралийски Католически университет и Научно-изследователски институт, профилиран за медицински сестри. Акцентът са сравнителни анализи на данни преди и 3 месеца след внедряване на FeSS в клиничната практика. В изследването взимат участие 64 болници от 17 европейски държави с над 3200 пациенти (17). България е представена от два колектива – Неврологично отделение, МБАЛ „Свети Пантелеймон” – Пловдив и Клиника по нервни болести, Университетска Първа МБАЛ „Свети Йоан Кръстител” – ЕАД, София.

Ефективният модел на FeSS включва (16, 17):

1. Мониториране на телесна температура и нива на кръвна захар – минимум 4-кратно проследяване на показателите за денонощие, използване на антипиретични средства (Paracetamol) при $t \geq 37.5^{\circ}\text{C}$ и Insulin (с препоръки за интравенозно приложение) при стойности на кръвната захар $>10.0 \text{ mmol/l}$ през първите 48 часа от хоспитализацията. При фебрилитет $>38.0^{\circ}\text{C}$ и персистиращи нива на кръвна захар $>10.0 \text{ mmol/l}$ се осъществяват допълнителни изследвания и консултации.

2. Оценка на гълтателни нарушения с различни вариации – извършване на скрининг тест, неуспешен първоначален тест и повторно изследване при настъпило подобрене, оценяване преди първи перорален прием на медикаменти и други. Използва се скалата ASSIST (Acute Screening of Swallow in Stroke/TIA), целенасочено разработена за съдова популация.

ASSIST е изцяло клиничен алгоритъм, през който се преминава стъпаловидно. Състои се от 4 основни въпроси, при Въпрос 1 отрицателният отговор е равностоеен на неуспешен опит, който не позволява последващо оценяване и тестът се преустановява. При Въпроси 2, 3 и 4 има инверсия, т.е. положителен отговор е еквивалент на отрицателен резултат и представлява неуспешен опит – тестът се преустановява. При последователно приложени и успешни 4 въпроси се преминава към етап 5 – Условия за първи прием на храна: задължително наблюдение и помощ от страна на медицинския персонал.

Ако тестът е успешен (липсват гълтателни нарушения), но в хода на лечението при болния се регистрира повишена температура и/или затруднен дихателен процес и/или влошено общо състояние следва да се подозира „тих“ аспирационен синдром. Пероралният прием се прекратява до етиологично изясняване на възникналия проблем (17).

Цел на изследването: Валидизация на българската версия на скала за селектираща (скрининг)

оценка на гълтателни нарушения при остри мозъчни инсулти/ТИА – ASSIST.

Материал и методи: Българската версия е създадена чрез универсален стандартизиран подход за прав и обратен превод – две независими преводни версии от английски на български език, съпоставяне и консултативен анализ на същите и съставяне на лингвистично релевантен текст. Осъществен е обратен превод на английски език от независимо експертно лице и след корекции е формирана окончателната преводна версия.

Проведена е официална кореспонденция с Prof. Sandy Middleton и Prof. Simeon Dale – водещи изследователи на проекта QASC.

През периода 10.2023 – 07.2024 год. скалата е приложена при 103 пациенти с исхемичен мозъчен инсулт в Клиника по нервни болести, Университетска Първа МБАЛ – София. Етичните процедури за всеки участник и придружител/-и са спазени чрез подписване на Декларация за информираност и съгласие.

Клиничният контингент включва 52 жени (50.5%) и 51 мъже (49.5%). Средната възраст е 72.8 (± 7.99) години, при 69 (67.0%) е диагностициран първи и при 34 (33.0%) – втори, трети и последващ мозъчен инфаркт. В 33 от случаите (32.0%) е ангажирана задната мозъчна циркулация и стойностите на NIHSS за тежест на неврологичните симптоми са между 3 и 20 т., средна стойност 8.9 (± 3.54) т.

При всички пациенти ASSIST е изследвана двукратно – до 24-я час от приема в болничното заведение и на 72-я час. През първите 24 часа са проведени и други практически ориентирани тестове – оценка на субективни оплаквания, Тест с преглъщане на вода и измерване на кислородната сатурация (SpO2) с пулсов оксиметър (7, 12, 18, 19).

Във валидизирания вариант на класическия тест с преглъщане (K.L. DePippo и съавт., 1992 год.) количеството вода е 3-oz (унции). Съобразно две различни формули (Англия/САЩ) за конвертиране на унции в милилитри ($\text{ml} = \text{uk.fl.oz} / 0.035195$;

ml=us.fl.oz/0.033814) еквивалентното на 3 унции количество вода е 85.2 ml или 88.7 ml в зависимост от вида на формулата. За целите на сравнителния анализ нашият избор е 90 ml вода и критичната стойност е ≤ 10 ml (7, 18).

Според показателя ниво на кислородна сатурация участниците са условно разделени в две групи - със SpO2 $\geq 95.0\%$ и със SpO2 $\leq 94.0\%$ (19).

Използваните статистически методи са: дескриптивна статистика, коефициент Cronbach's alpha (α), корелационни анализи с корелационен коефициент на Pearson (r) и коефициент на рангова корелация на Spearman (Spearman's rho), факторен анализ, многофакторен линеен регресионен анализ, Receiver Operating Characteristic Analysis (ROC анализ) и графични изображения. Данните са обработени чрез статистически пакет IBM SPSS Statistics версия 26 (3, 9, 10).

Резултати и обсъждане:

1. Надеждност на българската версия на ASSIST

Един от най-често използваните анализи за проверка за надеждност и вътрешна консистентност е коефициентът Cronbach's alpha. При стойности ≥ 0.70 се приема, че скалата е надеждна. Изключение правят скали с по-малък брой въпроси (под 10), при които и стойности ≥ 0.60 са допустими. За българската версия на ASSIST е получен коефициент $\alpha=0.79$ (стандартизиран $\alpha=0.78$) за цялата извадка N=103. Има добра и отлична съгласуваност (>0.40) за всеки от въпросите спрямо общия им сбор: Q1 – 0.404, Q2 – 0.724, Q3 – 0.781 и Q4 – 0.560 в съответствие с модифицирания коефициент α при елиминиране на съответната точка (0.756, 0.674, 0.637 и 0.768) и в съгласие с хипотезата за адекватност на съставните компоненти (3).

При всички пациенти скалата ASSIST се приложи и на 72-я час – повторно изследване (тест-ретест) с цел оценяване на устойчивост на резултатите (Таблица 1). Използвани са корелационни коефициенти на Pearson. Стойностите r са статистически

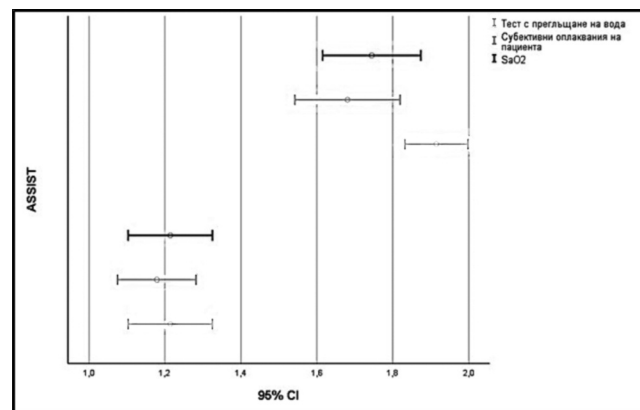
Таблица 1. Корелационни коефициенти r при метода тест-ретест. Индексите Q1, Q2, Q3 и Q4 съответстват на Въпроси 1, 2, 3 и 4 при първото приложение на ASSIST. С Q1-Q2-Q3-Q4_72h съответно се означават Въпроси 1, 2, 3 и 4 при второто приложение на 72-я час.

		Q1_72h	Q2_72h	Q3_72h	Q4_72h
Q1	r (Pearson)	0.317**	0.487**	0.416**	0.388**
	p (Sig., 2-tailed)	0.001	0.000	0.000	0.000
Q2	r (Pearson)	0.329**	0.495**	0.599**	0.589**
	p (Sig., 2-tailed)	0.001	0.000	0.000	0.000
Q3	r (Pearson)	0.247**	0.425**	0.669**	0.673**
	p (Sig., 2-tailed)	0.012	0.000	0.000	0.000
Q4	r (Pearson)	0.154	0.264**	0.444*	0.572**
	p (Sig., 2-tailed)	0.10	0.007	0.000	0.000

** Сигнификантна корелация при ниво на значимост $p=0.01$.

достовърни при $p=0.01$. Корелацията между отделните въпроси е положителна и се характеризира като умерена, значителна и висока. Получените резултати се разглеждат като потвърдителни по отношение на надеждността на ASSIST, защото r е в интервала между 0.30 и 0.70 и r, съпътстващо коефициентите на Pearson е сигнификантно ($p \leq 0.01$) (3).

Третият етап е фокусиран върху гореизложените тестове – степен на тежест на оплакванията, Тест с преглъщане на 90 ml вода, измерване на кислородна сатурация (SpO2) и анализ на получените данни (Фигура 1).



Фигура 1. Сравнение между ASSIST и други тестове, отнасящи се към категорията „до леглото на пациента“.

За оценка на оплакванията от гълтателни нарушения със субективен характер (рангови данни) се използва коефициента на корелация на Spearman. При съпоставяне с резултатите от ASSIST $r_s=0.51$, $p<0.001$ (<0.01) – корелацията е с положителен знак, умерена към значителна по степен и статистически значима.

Корелационните коефициенти на Pearson при Тест с преглъщане на вода и стойности на кислородна сатурация са $r=0.70$ и $r=0.53$ при $p<0.001$. И двата теста са статистически достоверни ($p<0.01$), с правопрпорционална корелационна зависимост, която в първия случай е силно изразена и във втория – значителна.

2. Валидност на българската версия на ASSIST

За проверка на валидността на българската версия на скалата двама лекари със специалност „Нервни болести“ оцениха независимо един от друг и по едно и също време пациентите (Inter-rater reliability). Изследва се коефициентът Cohen's kappa [Q1-Q1 - 0.552, $p<0.000$; Q2-Q2 – 0.657, $p<0.000$; Q3-Q3 – 0.761, $p<0.000$; Q4-Q4 – 0.733, $p<0.000$]. Резултатите представят статистически значима и добра ($k \geq 0.7$) степен на съгласуваност между двамата изследователи (3).

За определяне на структурата на ASSIST се проведе и факторен анализ по метода на извличане на Главните компоненти (Principal Component Analysis). В корелационната матрица се разглеждат корелационните коефициенти >0.5 при ниво на значимост Sig. (1-tailed) <0.05 . Стойността на детерминантата на матрицата е 0.207 (>0.0001). Условиата за извадкова адекватност на модела са изпълнени: Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) е със стойност 0.685, по-висока от минимално допустимата 0.60 с приемлив брой въпроси за всеки фактор. Тестът на Bartlett за сферичност е 157.311 ($df=6$) с ниво на значимост $p<0.001$ (<0.05) и е достоверен по отношение на корелационния потенциал.

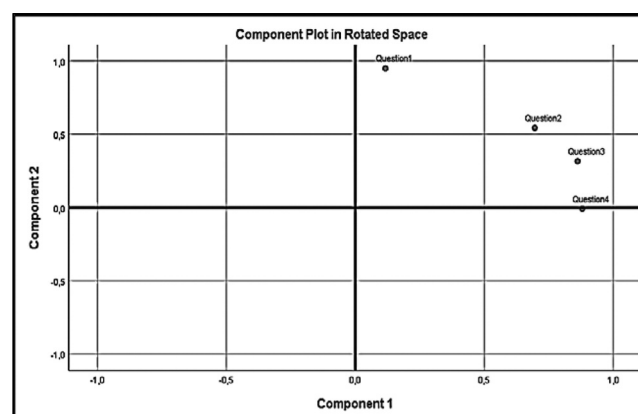
Избрани са два фактора и е приложен стандартния метод Varimax-трансформация (орто-

Таблица 2. Матрица на компонентите преди Varimax-трансформация.

	Components	
	1	2
Question 3	0.897	-0.193
Question 2	0.878	0.088
Question 4	0.740	-0.476
Question 1	0.605	0.741

Таблица 3. Матрица на компонентите след Varimax-трансформация (ротационна матрица).

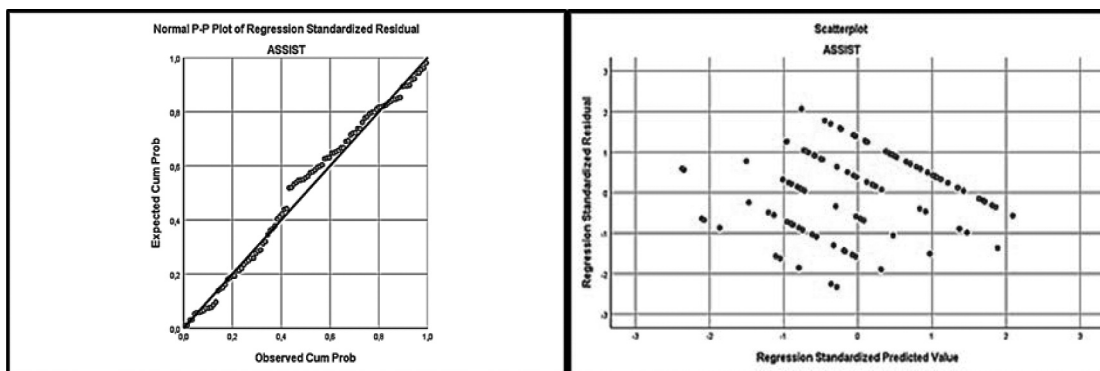
	Components	
	1	2
Question 4	0.880	-0.008
Question 3	0.862	0.315
Question 2	0.695	0.543
Question 1	0.116	0.950



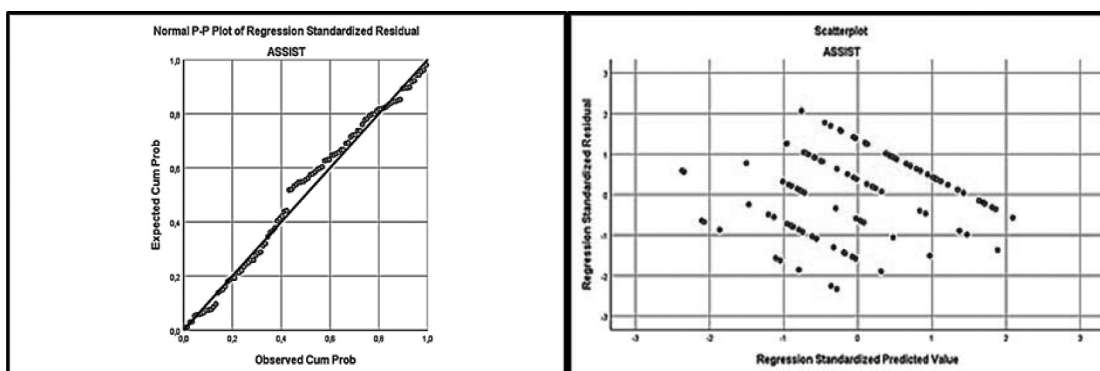
Фигура 2. Графично изображение на резултатите от факторния анализ.

гонална ротация) с минимизиране на броя на променливите с високи факторни тегла във всеки фактор (нормализация на Kaiser) (Таблицы 2 и 3).

Фактор 1 има факторно тегло 2.49 и обяснява 62.23% от общата дисперсия, фактор 2 има тегло 0.82 и обяснява 20.52%. След Varimax-трансформацията теглото на фактор 1 е 2.01 при 50.35% и фактор 2 – 1.30 при 32.40% (Фигура 2) (3, 9, 10). В конкретния случай броят на структурните елементи е по-малък и факторното решение е представено в контекста на потвърдителна информация за валидност.



Фигура 3. Разпределение на остатъците при първи регресионен модел.



Фигура 4. Разпределение на остатъците при втори регресионен модел.

3. Влияние на фактори върху българската версия на ASSIST и прогнозна стойност

С цел проверка на отражението на различни фактори – възраст, пол, ангажиран съдов басейн, тип на острия инсулт (първи, втори, трети и пореден) и степен на тежест на клиничните симптоми (NIHSS) върху прилаганата скала се използва многофакторен линеен регресионен анализ. В корелационната матрица стойностите се разглеждат съобразно свойството мултиколинеарност или независимост помежду си (≤ 0.7). Коефициентите на регресионния анализ са множествен $R=0.681$, коефициент на детерминация $R^2=0.463$ и прецизиран $\text{Adj. } R^2=0.436$ (Фигура 3). Моделът е статистически достоверен – $F=16.742$, $p<0.001$.

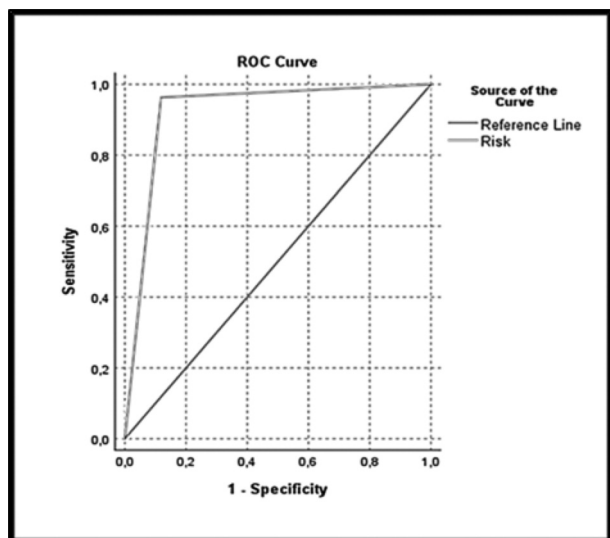
При три от независимите променливи регресионните коефициенти β и $Beta$ са статистически незначими – това са възраст, пол и поредност на мозъчния инфаркт. След тяхното елиминиране се създаде втори регресионен модел ($F=39.931$, $p<0.001$)

Таблица 4. Регресионни коефициенти β_0 , β_1 , β_2 и $Beta$ при създадения втори регресионен модел. Stroke_VT е индекс за ангажирания съдов басейн.

Coefficients						
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	6.151	0.408		15.086	0.000*
	Stroke_VT	-0.953	0.129	-0.568	-7.357	0.000*
	NIHSS	-1.219	0.179	-0.527	-6.817	0.000*

* Сигнификантни резултати при равнище на значимост $\text{Sig. } <0.001$.

с промяна в стойностите на регресията – $R=0.666$, $R^2=0.444$ и $\text{Adj. } R^2=0.433$ (Таблица 4) (3, 9, 10). Два от включените рискови фактори 1) ангажирана артериална съдова територия и 2) степен на клинична тежест на инсульта (NIHSS) оказват влияние върху резултатите на ASSIST и то е определено като умерено (43.0%) (Фигура 4).



Фигура 5. Графично изображение на ROC анализ.

Чрез ROC анализ (9, 10) се определи прогнозната характеристика на скалата по отношение на избора критерий „развитие на аспирационна пневмония“. На базата на получените резултати от ASSIST се сравни хипотезата за риск от развитие на пневмония (прогноза) с реалния клиничен изход (потвърдени случаи на пневмония). Установи се, че площта под ROC кривата (AUC) е 0.922 (CI% 0.862-0.982) с $p < 0.001$. Българската версия има добри параметри (Фигура 5), оценени чрез съотношението между диагностичната чувствителност (sensitivity) и диагностичната специфичност (specificity = 1- sensitivity).

Заклучение:

ASSIST е лесно приложим и клиничен тест за бърза първоначална оценка за гълтателни нарушения при пациенти с мозъчносъдов инцидент. Алгоритъмът може да бъде използван от здравни специалисти с различен профил. Като съставен елемент на протоколите FeSS е част от Националните ръководства за лечение на остър мозъчен инсулт в Румъния (2019 год.), Лацио, Италия (2021 год.) и Казахстан (2021 год. – в процес на разглеждане). ASSIST и FeSS имат реално положително отражение върху медицинските, социални и икономически последици (степен на инвалидизация и смъртност)

след преживян инсулт (14, 16, 17). Представените резултати при българската версия на скалата потвърждават добрите й характеристики в направленията надеждност, валидност, чувствителност и (относителна) независимост.

Благодарности: Авторите изказват специални благодарности на Prof. Sandy Middleton и Prof. Simeon Dale (Nursing Research Institute, St Vincent's Health Network Sydney, St Vincent's Hospital Melbourne & Australian Catholic University, Sydney, NSW, Australia & School of Nursing, Midwifery and Paramedicine, Australian Catholic University, Sydney, Australia) и на Jane Maslarova-Gelov и Ivan Gelov (Senior Social Media Executive – Barchester Healthcare Ltd ; Lifecycle & Shadow IT Assurance Manager – Vodafone Group).

Адрес за кореспонденция:

проф. д-р Димитър Масларов, дн
Медицински университет – София,
Медицински колеж „Йорданка Филаретова“
Клиника по нервни болести
Университетска Първа МБАЛ „Свети Йоан
Кръстител“ – София, ЕАД
бул. „Патриарх Евтимий“ № 37
София 1142
e-mail: maslarovdb@abv.bg

Address for correspondence:

Prof. Dimitar Maslarov, MD, PhD, DSc, MPH
Medical University, Sofia,
Medical College „Y. Filaretova“
Neurology Clinic, University First MHAT – Sofia,
„St. Joan Krastitel“
37, Patr. Evtimiy blvd., Sofia 1142
e-mail: maslarovdb@abv.bg

ЛИТЕРАТУРА

1. Андонова, В., Халил, Е., Георгиева, М., Dale, S., D'Este, C., McElduff, B., Coughlan, K., Rijksen, M., McInnes, E., Middleton, S. Въвеждане на протоколи за фебрилитет, кръвна захар и преглъщане (FeSS): резултати от проекта за качество при грижата за остър инсулт (QASC) Европа. Българска неврология, 2020, 21, S3, 24.
2. Врачева, Е., Маринова, М., Трифонова, Т., Вълкова, М., Цветанов, Ю., Милушев, Х., Видова, Д., Иванов, Г., Хюсменов, А., Христова, С., Гергелчева, В. Протокол за оценка на дисфагия при инсулт. Българска неврология, 2024, 25, S1, 19.
3. Ганева, З. Да преоткрием статистиката с IBM SPSS Statistics.

- София, Елестра, 2016.
4. Масларов, Д. Мозъчносъдови заболявания – актуални оценки и идеи за подобряване на общественото здраве. Дисертация за присъждане на научната степен „ДОКТОР НА НАУКИТЕ“, София, 2017.
5. Миланов, И., Стаменова, П. Национален Консенсус за профилактика, диагноза и лечение на мозъчносъдовите заболявания. *Българска Неврология*, 2020, 21, S4, 1-31.
6. Boaden, E., Burnell, J., Hives, L., Dey, P., Clegg, A., Lyons, M.W., Lightbody, C.E., Hurley, M.A., Roddam, H., McInnes, E., Alexandrov, A., Watkins, C.L. Screening for aspiration risk associated with dysphagia in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021, 10, 10, CD012679.
7. DePippo, K.L., Holas, M.A., Reding, M.J. Validation of the 3-oz water swallow test for aspiration following stroke. *Arch Neurol*. 1992, 49, 12, 1259-61.
8. Fairfield, C.A., Smithard, D.G. Assessment and Management of Dysphagia in Acute Stroke: An Initial Service Review of International Practice. *Geriatrics (Basel)*. 2020, 5, 1, 4.
9. Krousel-Wood, M.A., Chambers, R.B., Muntner, P. Clinicians' Guide to Statistics for Medical Practice and Research: Part I. *Ochsner J*. 2006, 6, 68-83.
10. Krousel-Wood, M.A., Chambers, R.B., Muntner, P. Clinicians' Guide to Statistics for Medical Practice and Research: Part II. *Ochsner J*. 2007, 7, 3-7.
11. Kuuskoski, J., Vanhatalo, J., Rekola, J., Aaltonen, L.M., Järvenpää, P. The Water Swallow Test and EAT-10 as Screening Tools for Referral to Videofluoroscopy. *Laryngoscope*. 2024, 134, 3, 1349-1355.
12. Lim, S.H., Lieu, P.K., Phua, S.Y., Seshadri, R., Venketasubramanian, N., Lee, S.H., Choo, P.W. Accuracy of bedside clinical methods compared with fiberoptic endoscopic examination of swallowing (FEES) in determining the risk of aspiration in acute stroke patients. *Dysphagia*. 2001, 16, 1, 1-6.
13. Mann, G. MASA, The Mann Assessment of Swallowing Ability. New York, NY: Cengage Learning, 2002, 1.
14. Marquina, C., Ademi, Z., Zomer, E., Ofori-Asenso, R., Tate, R., Liew, D. Cost Burden and Cost-Effective Analysis of the Nationwide Implementation of the Quality in Acute Stroke Care Protocol in Australia. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021, 30, 8, 105931.
15. Martino, R., Silver, F., Teasell, R., Bayley, M., Nicholson, G., Streiner, D.L., Diamant, N.E. The Toronto Bedside Swallowing Screening Test (TOR-BSST): development and validation of a dysphagia screening tool for patients with stroke. *Stroke*. 2009, 40, 2, 555-61.
16. Middleton, S., Coughlan, K., Mnataganian, G., Low, Choy, N., Dale, S., Jammali-Blasi, A., Levi, C., Grimshaw, J.M., Ward, J., Cadilhac, D.A., McElduff, P., Hiller, J.E., D'Este, C. Mortality Reduction for Fever, Hyperglycemia, and Swallowing Nurse-Initiated Stroke Intervention: QASC Trial (Quality in Acute Stroke Care) Follow-Up. *Stroke*. 2017, 48, 5, 1331-1336.
17. Middleton, S., Dale, S., McElduff, B., Coughlan, K., McInnes, E., Mikulik, R., Fischer, T., Van der Merwe, J., Cadilhac, D., D'Este, C., Levi, C., Grimshaw, J.M., Grecu, A., Quinn, C., Cheung, N.W., Koláčná, T., Medukhanova, S., Sanjuan, Menendez, E., Salselas, S., Messchendorp, G., Cassier-Woidasky, A.K., Skrzypek-Czerko, M., Slavat-Plana, M., Antonella, U., Pfeilschifter, W. Translation of nurse-initiated protocols to manage fever, hyperglycaemia and swallowing following stroke across Europe (QASC Europe): A pre-test/post-test implementation study. *European Stroke Journal*. 2023, 8, 1, 132-147.
18. Osawa, A., Maeshima, S., Tanahashi, N. Water-swallowing test: screening for aspiration in stroke patients. *Cerebrovasc Dis*. 2013, 35, 3, 276-81.
19. Smith, H.A., Lee, S.H., O'Neill, P.A., Connolly, M.J. The combination of bedside swallowing assessment and oxygen saturation monitoring of swallowing in acute stroke: a safe and humane screening tool. *Age Ageing*. 2000, 29, 6, 495-9.
20. Trapl, M., Enderle, P., Nowotny, M., Teuschl, Y., Matz, K., Dachenhausen, A., Brainin, M. Dysphagia bedside screening for acute-stroke patients: The Gugging Swallowing Screen. *Stroke*. 2007, 38, 11, 2948-52.
21. Warnecke, T., Im, S., Kaiser, C., Hamacher, C., Oelenberg, S., Dziewas, R. Aspiration and dysphagia screening in acute stroke – the Gugging Swallowing Screen revisited. *Eur J Neurol*. 2017, 24, 4, 594-601.

МЯСТО И РОЛЯ НА КОМБИНАЦИЯТА TRAMADOL/PARACETAMOL ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА ОНКОЛОГИЧНАТА БОЛКА

РЕЗЮМЕ

МЯСТО И РОЛЯ НА КОМБИНАЦИЯТА TRAMADOL/PARACETAMOL ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА ОНКОЛОГИЧНАТА БОЛКА

И. Първова¹, Е. Йорданов², Е. Милушев³,
С. Огнянов², Е. Христов²

¹ Клиника по ревматология, Катедра по вътрешни болести, Медицински университет, София, България

² Факултет по химия и фармация, СУ „Св. Климент Охридски“, София, България

³ Университетска болница по неврология и психиатрия „Св. Наум“, Медицински университет, София, България

Болката се дефинира като неприятно сетивно и/или емоционално изживяване свързано с действително или възможно увреждане на тъканите. Тя е субективно усещане, влияещо се от физически, психически, социални и душевни фактори. Въпреки сериозните последици за конкретния пациент, често се приема за обичайно състояние и не рядко се допуска да хронифицира. **Цел** на настоящето проучване е да направим анализ на мястото и ролята на комбинираният лекарствен продукт Tramadol/Paracetamol в лечението на онкологичната болка без оглед на системно-органната локализация на туморния процес чрез използване на измерителите на лекарствената употреба, в съответствие със стандартите на СЗО. **Материали и методи:** Анализирахме терапевтичните показания, фармакологичните данни и данните за нежелани лекарствени реакции. Изчислихме лекарствената използваемост чрез анализ на данни от публичните регистри на Националния съвет по цени и реимбурсиране (НСЦР) и Националната здравноосигурителна каса (НЗОК). Анализите са направени за периода 2016-2023 г. **Обсъждане и заключение:** Ефикасността и безопасността на фиксираната комбинация трамадол и ацетаминофен при лечението на средна до силна болка има значителна

ABSTRACT

PLACE AND ROLE OF THE TRAMADOL/PARACETAMOL COMBINATION IN THE TREATMENT OF CANCER PAIN

I. Parvova¹, E. Yordanov², E. Milushev³,
S. Ognyanov², E. Hristov²

¹ Department of Rheumatology, Medical University of Sofia, Sofia, Bulgaria

² Faculty of Chemistry and Pharmacy, Sofia University „Saint Kliment Ohridski“, Sofia, Bulgaria

³ University Hospital of Neurology and Psychiatry „St. Naum“, Medical University of Sofia, Sofia, Bulgaria

Pain is defined as an unpleasant sensory and/or emotional experience associated with actual or potential tissue damage. It is a subjective sensation influenced by physical, mental, social and spiritual factors. Despite the serious consequences for the individual patient, it is often considered a normal condition and is often allowed to become chronic. **Aim** of this study is to analyze the place and role of the combined drug product Tramadol/Paracetamol in the treatment of cancer pain regardless of the systemic-organ localization of the tumor process by using the measures of drug use, in accordance with WHO standards. **Materials and methods:** We analyzed the therapeutic indications, pharmacological data and data on adverse drug reactions. We calculated drug usability by analyzing data from the public registers of the National Council for Prices and Reimbursement (NCPR) and the National Health Insurance Fund (NHIF). The analyses were conducted for the period 2016-2023. **Discussion and conclusion:** The efficacy and safety of the fixed combination of tramadol and acetaminophen in the treatment of moderate to severe pain has significant analgesic efficacy with a reduction in average pain intensity, with 64.8% of patients describing significant pain relief. Our study shows that in Bulgarian conditions there is a significant use of the Tramadol/Paracetamol combination in

аналгетична ефикасност с намаляване на средния интензитет на болката, като 64,8% от пациентите описват значително облекчаване на болката. Нашето проучване показва, че в български условия се наблюдава значителна употреба на комбинацията Tramadol/Paracetamol като брой опаковки, като не се установява превишаване на дневната терапевтична доза и не се откриват данни за увеличаване на честотата на нежеланите лекарствени реакции. Налице е равномерна лекарствена консумация през годините, без да се установява превишаване на DDD на Трамадол. Фиксираната комбинация Tramadol/Paracetamol може да се използва като ефективна комбинация при лечението на хронична онкологична болка, при стриктно спазване на терапевтичните показания и дозовия режим, правилно титриране на дозата при ниска степен на изява на нежелани лекарствени реакции.

Ключови думи: болка, фиксирани комбинации, Tramadol/Paracetamol, лекарствена използваемост

Въведение: Болката се дефинира като неприятно сетивно и/или емоционално изживяване свързано с действително или възможно увреждане на тъканите. Тя е субективно усещане, влияещо се от физически, психически, социални и душевни фактори (1, 2). Въпреки сериозните последствия за конкретния пациент, често се приема за обичайно състояние и нерядко се допуска да хронифицира. Тя е сериозен обществено-здравен проблем с относително висока честота и ниско възстановяване (3). По-голямата част от пациентите с напреднало онкологично заболяване изпитват болка. Нейното лечение се базира на клиничната оценка за силата на болката, в съответствие с въведената от СЗО тристепенна аналгетична стълба, според която основните лекарства за третиране на средна към силна онкологична болка са опиоидите – приложени самостоятелно или в комбинация с адювантни аналгетици – таблица 1. Под адювантни лекарствени продукти се има предвид ко-аналгетици, използвани за потенциране на аналгетичния ефект, редуциране на общата дневна доза и оттам намаляване на страничните ефекти на опиоидите (4).

Цел на настоящето проучване е да направим анализ на мястото и ролята на комбинираният ле-

карствен продукт Tramadol/Paracetamol в лечението на онкологичната болка без оглед на системно-органичната локализация на туморния процес чрез използване на измерителите на лекарствената употреба, в съответствие със стандартите на СЗО.

Key words: pain, fixed combinations, Tramadol/Paracetamol, drug utilization

Таблица 1. Модел на СЗО за лечение на онкологична болка

Първа стъпка (лека болка)	Аспирин, Ацетаминофен, НСПВС (+/- Адювантни медикаменти)
Втора стъпка (умерена болка)	Аспирин или Ацетаминофен + Кодеин, Оксикодон, Хидрокодон, Дехидрокодеин, Трамадол (+/- Адювантни лекарства)
Трета стъпка (силна болка)	Морфин, Хидроморфон, Метадон, Леворфанол, Фентанил, Оксикодон (+/- Адювантни лекарства) (+/- Неопиоидни аналгетици)

карствен продукт Tramadol/Paracetamol в лечението на онкологичната болка без оглед на системно-органичната локализация на туморния процес чрез използване на измерителите на лекарствената употреба, в съответствие със стандартите на СЗО.

Материали и методи: Направихме анализ на наличните разрешения за употреба на комбинирани лекарствени продукти съдържащи Tramadol/Paracetamol чрез анализ на публичните регистри на ИАЛ. Анализирахме терапевтичните показания, фармакологичните данни и данните за нежелани лекарствени реакции. Изчислихме лекарствената използваемост чрез анализ на данни от публичните регистри на Националния съвет по цени и реимбурсиране (НСЦР) и Националната здравноосигурителна каса (НЗОК). Основните използвани

Таблица 2. НСПВС, приложими за лечение на онкологична болка – първо стъпало на СЗО

Вещество	Дозови форми и количество активно вещество	Време до начало на действие (min)	Предупреждения	Максимална дневна доза
Acetaminophen (paracetamol)	Таблетки, супозитории 500-1000 mg	15-30	Хепатотоксичност	4000 mg
Acetysal	Таблетки 500-1000 mg	15-30	Гастроинтестинална токсичност, алергия, инхибитор на тромбоцити	3000 mg
Ibuprofen	Таблетки 200 mg; 400 mg; 600 mg, 800 mg с модифицирано освобождаване, топикални гелове	15-30; 120+	Гастроинтестинална и ренална токсичност	2400 mg обикновено освобождаване; 2400 mg модифицирано освобождаване
Ketoprofen	Таблетки 25-75 mg; таблетки 100 mg; 150 mg; 200 mg с модифицирано освобождаване	30+	Гастроинтестинална и ренална токсичност	300 mg; 400 mg модифицирано освобождаване
Diclofenac	Таблетки 25 mg; 50 mg; 75 mg; таблетки 100 mg с модифицирано действие	30-120	Гастроинтестинална и ренална токсичност	200 mg; 200 mg модифицирано освобождаване
Mefenamic Acid	Капсули 250-500 mg	30+	Гастроинтестинална и ренална токсичност	2000 mg
Naproxen	Таблетки 250 mg; 375 mg; 500 mg	30+	Гастроинтестинална и ренална токсичност	1000 mg
Metamizole*	Таблетки 500 mg; перорален разтвор 500 mg/ ml; ампули 1000 mg/2 ml	15-30	Гастроинтестинална и ренална токсичност, левкопения и агранулоцитоза, синдром на Lyell	4-6 x 500-1000 mg

* Metamizole не е част от правилата на Европейското дружество по медицинска онкология (European Society for Medical Oncology-ESMO); СЗО

Таблица 3. Лекарствени продукти съдържащи Tramadol/Paracetamol налични на пазара в България

Международно непатентно наименование (INN)	Количество на активното вещество	Лекарствена форма	Брой таблетки в опаковка	Брой притежатели на разрешение за потреба (ПРУ)	Брой Лекарствени продукти включени в регистъра на пределни цени
Tramadol/ Paracetamol	37,5 mg / 325 mg	film-coated tablet	x 10; x 20; x 30; x 60; x 90	3	10
	75 mg / 650 mg				

измерители са дефинирана дневна доза (DDD) – DDD per day; DDD per year; количество на активно лекарствено вещество; брой опаковки на годишна база. Анализите са направени за периода 2016 – 2023 г.

Резултати: Комбинираният лекарствен продукт Tramadol/Paracetamol е част от фармакотерапевтичната група: други опиоиди, трамадол, комбинации; и е класифициран по анатомо-терапевтичната и химична класификация (АТС) с код N02AX 52. (6)

Разрешенията за употреба лекарствени продукти съдържащи Tramadol/Paracetamol са представени в таблица 3.

Трамадол е опиоиден аналгетик, действащ върху централната нервна система и представлява чист неселективен агонист на μ , δ и κ опиоидните рецептори, с по-висок афинитет към μ рецепторите.

Други механизми, които допринасят за неговия аналгетичен ефект са потискане на невроналното обратно захващане на норадреналин и повишаване освобождаването на серотонин. Трамадол има и антитусивен ефект. За разлика от морфина, аналгетичните дози на трамадол в широк диапазон нямат потискащ ефект върху дишането. Освен това, стомашно-чревния мотилитет не се променя. Сърдечносъдовите ефекти като цяло са слабо изразени. Мощността на трамадол е определена като 1/10 до 1/6 от тази на морфин. Точният механизъм на аналгетичните свойства на парацетамол не е известен, допуска се, че може да включва централни и периферни ефекти. Tramadol/ Paracetamol е поставен на II позиция в стълбата на аналгетиците на СЗО и трябва да бъде прилаган съответно от лекар (7-9).

Трамадол се прилага в рацемична форма, като

[-] и [+] форми на трамадол и неговия метаболит M1 са установими в кръвта. Въпреки, че трамадол се абсорбира бързо след приложение, неговата абсорбция е по-бавна (и неговият полуживот по-дълъг) от тази на парацетамол. След еднократно перорално приложение на трамадол/парацетамол (37,5 mg/325 mg), пикови плазмени концентрации се достигат след съответно 1,8 часа [(+)-трамадол/(-)-трамадол] и 0,9 часа (парацетамол). Средният елиминационен полуживот $t_{1/2}$ е съответно 5,1/4,7 часа [(+)-трамадол/(-)-трамадол] и 2,5 часа (парацетамол). По време на фармакокинетичните проучвания при здрави доброволци след еднократното или многократно перорално приложение не са наблюдавани клинично значими промени в кинетичните параметри на всяко от активните вещества, в сравнение със самостоятелното приложение на отделните активни вещества. Рацемичният трамадол се абсорбира бързо и почти напълно след перорално приложение. Средната абсолютна бионаличност при еднократна доза от 100 mg е около 75%. След многократно приложение, бионаличността се повишава и достига около 90%. Пероралната абсорбция на парацетамол е бърза и почти пълна и се осъществява в тънките черва. Пикови плазмени концентрации на парацетамол се достигат за един час и не се променят от едновременното приложение на трамадол. Пероралното приложение с храна не е свързано със значителен ефект върху пиковата плазмена концентрация или степента на абсорбция, както на трамадол, така и на парацетамол, поради което комбинацията може да се приема независимо от режима на хранене. Трамадол има висок афинитет към тъканите ($V_{d,\beta}=203 \pm 40$ l). Свързването с плазмените протеини е около 20%.

Парацетамол изглежда има широко разпределение в повече от тъканите, с изключение на мастната тъкан. Неговият привиден обем на разпределение е около 0,9 l/kg. Относително малка част (~20%) от парацетамол се свързва с плазмените протеини. Трамадол се метаболизира екстензивно след перорално приложение. Около 30% от дозата

се екскретира с урината в непроменен вид, като 60% от дозата се екскретира под формата на метаболити. Трамадол се метаболизира посредством О-деметиране (катализирано от ензима CYP2D6) до метаболита M1 и чрез N-деметиране (катализирано от CYP3A) до метаболита M2. По-нататък M1 се метаболизира чрез N-деметиране и конюгиране с глюкуроновата киселина. Плазменният елиминационен полуживот на M1 е 7 часа. Метаболитът M1 има аналгетични свойства и е по-моощен от изходното съединение. Плазмените концентрации на M1 са седем пъти по-ниски от тези на трамадол, като приносът към клиничния ефект обикновено не се променя при многократно приложение. Парацетамол се метаболизира предимно в черния дроб посредством два основни чернодробни пътя: глюкорониране и сулфониране. Последният може бързо да се насити при дози над терапевтичните. Малка фракция (по-малко от 4%) се метаболизира посредством цитохром P450 до неактивен междинен метаболит (N-ацетил бензохинонимин), който при нормално приложение бързо се детоксифицира чрез понижаване на глутатиона и се екскретира в урината след конюгиране с цистеин и меркаптурова киселина. Въпреки това, при масивно предозиране, количеството на този метаболит се повишава (10-13).

Трамадол и неговите метаболити се елиминират предимно през бъбреците. Полуживотът на парацетамол е около 2 до 3 часа при възрастни. Той е по-кратък при деца и леко удължен при новородени и пациенти с цироза. Парацетамол се елиминира основно чрез дозозависимо образуване на глюको- и сулфо-конюгирани производни. По-малко от 9% парацетамол се екскретира непроменен в урината. При бъбречна недостатъчност, полуживотът на двете съставки е удължен.

Не са провеждани предклинични проучвания с фиксираната комбинация (трамадол и парацетамол) за оценка на канцерогенните или мутагенни ефекти, както и на ефектите върху фертилитета. Не е наблюдаван тератогенен ефект, който може да бъде отнесен към лекарството върху прогени на плъхове,

лекувани перорално с комбинацията трамадол/парацетамол. Доказано е, че комбинацията трамадол/парацетамол е ембриотоксична и фетотоксична за плъхове, при дози токсични за майката (50/434 mg/kg трамадол/парацетамол), т.е 8,3 пъти по-високи от максималната терапевтична доза при човека. При тази доза не е наблюдаван тератогенен ефект. Токсичността върху ембриона и плода води до понижение на теглото на плода и учестване на случаите с появата на допълнителни ребра. По-ниските дози, водещи до по-лека токсичност за майката (10/87 и 25/217 mg/kg трамадол/парацетамол) нямат токсични ефекти върху ембриона и плода. Резултатите от стандартните тестове за мутагенност не са показали потенциален генотоксичен риск на трамадол при човека. Резултатите от канцерогенните тестове не предполагат потенциален риск на трамадол при човека.

Проучванията при животни с много високи дози трамадол показват наличието на ефекти върху развитието на органите, осификацията и неонаталната смъртност, свързани с токсичността върху майката. Фертилитета и развитието на потомството не са засегнати. Трамадол преминава през плацентата. Не са наблюдавани ефекти върху фертилитета след перорално приложение на трамадол при дози до 50 mg/kg при мъжки плъхове и 75 mg/kg при женски плъхове. Екстензивните проучвания не показват данни за значим генотоксичен риск на парацетамол, в терапевтични (т.е. нетоксични) дози. Продължителните проучвания при плъхове и мишки не са показали данни за значими туморогенни ефекти при не-хепатотоксични дози парацетамол. Проучванията при животни и значителният опит при човека не са показали данни за репродуктивна токсичност (14-17).

Комбинацията Tramadol/Paracetamol е показана за симптоматично лечение на умерена до силна болка при възрастни и юноши на 12-годишна възраст и по-големи. Употребата на лекарствени продукти съдържащи Tramadol/Paracetamol трябва да бъде ограничена само при пациенти, при които се

прецени, че умерената до силна болка изисква комбиниранието на трамадол и парацетамол. Дозата трябва да бъде индивидуално адаптирана в зависимост от интензитета на болката и чувствителността на конкретния пациент. По принцип, за постигане на аналгезия трябва да бъде избрана най-ниската ефективна доза. Препоръчва се начална доза от две таблетки (еквивалентно на 75 mg трамадол и 650 mg парацетамол. При необходимост може да бъдат приети и допълнителни дози, ненадвишаващи 8 таблетки дневно (еквивалентно на 300 mg трамадол и 2600 mg парацетамол). Интервалът между отделните дози не трябва да бъде по-малък от 6 часа. При никакви условия комбинацията не трябва да бъде прилагана за по-продължителен от необходимия период (18-21). При необходимост от повторно приложение или продължително лечение, в резултат на характера и тежестта на заболяването, е необходимо внимателно, редовно проследяване на пациента (с прекъсване на лечението, ако е възможно) за оценка на необходимостта от продължително лечение. Обикновено не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст до 75 години без клинично проявена чернодробна или бъбречна недостатъчност. При пациенти над 75 години елиминиранието може да бъде удължено. Ето защо, поради съдържанието на трамадол, при пациентите над 75 години се препоръчва минимален интервал между дозите не по-малко от 6 часа (22-25). При пациенти с бъбречна и/или чернодробна недостатъчност, елиминиранието на трамадол е забавено. При тези пациенти удължаването на дозовите интервали трябва внимателно да се обмисли съгласно изискванията на пациента. Не се препоръчва употребата при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <10 ml/min). В случай на умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс между 10 и 30 ml/min), интервалът между дозите трябва да бъде увеличен на 12 часа. Тъй като трамадол се елиминира съвсем бавно при хемодиализа или хемофилтрация, обикновено не е необходимо прилагането на поддържаща аналгезия след диа-

лиза. Комбинацията Tramadol/Paracetamol не трябва да се прилага при пациенти с тежко чернодробно увреждане. При умерено нарушение, е необходимо внимателно обмисляне на възможността за удължаване интервала между отделните дози, в зависимост от нуждите на пациента (26).

Най-често съобщаваните нежелани ефекти по време на клиничните проучвания, проведени с комбинацията парацетамол/трамадол са гадене, замаяност и сънливост, наблюдавани при повече от 10% от пациентите. В таблица 4 са представени нежеланите реакции, според системно-органната класификация и честота по MedDRA: много чести ($\geq 1/10$; чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$) редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки

($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Налице са данни за голямо разнообразие на лекарствени взаимодействия, които трябва да бъдат взети предвид като: Едновременното терапевтично приложение на трамадол и серотонинергични лекарства, като селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs), инхибитори на обратното захващане на серотонин-норепинефрин (SNRIs), MAO инхибитори, трициклически антидепресанти, триптани, антипаркинсонови средства (като амантадин); петидин, резерпин, сибутрамин, литий и миртазапин, може да доведе до серотонинова токсичност; Други опиоидни производни (включително потискащи кашлицата лекарства и субститутивно

Таблица 4. Нежелани лекарствени реакции при приложението на комбинирани лекарствени продукти съдържащи Tramadol/Paracetamol

	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на метаболизма и храненето						хипогликемия
Психични нарушения		обърканост, промени в настроението тревожност, нервност, еуфория, нарушения на съня	депресия, халюцинации, кошмарни сънища, амнезия	лекарствена зависимост	злоупотреба (при постмаркетинговото проследяване)	
Нарушения на нервната система	Замаяност, сънливост	главоболие, треперене	неволни съкращения на мускулите, парестезии	атаксия, конвулсии, синкоп		
Нарушения на очите				замъглено зрение		
Нарушения на ухото и лабиринта			тинитус			
Нарушения на сърцето			палпитации, тахикардия, аритмия			
Съдови нарушения			хипертония, горещи вълни			
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			диспнея			
Стомашно-чревни нарушения	гадене	повръщане, запек, сухота в устата, диария, коремна болка, диспепсия, флатуленция	дисфагия, мелена			
Изследвания			повишение на чернодробните трансаминази			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		хиперхидроза сърбеж	кожни реакции (напр. обрив, уртикария)			
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			албуминурия, микционни нарушения (дизурия и ретенция на урината)			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			тръпки, гръдна болка			

лечение), бензодиазепини и барбитурати; Повишен риск от потискане на дишането, което може да бъде фатално в случай на предозиране; Други депресанти, действащи върху централната нервна система, като други опиоидни производни (включително потискащи кашлицата лекарства и субститутивно лечение), барбитурати, бензодиазепини, други анксиолитици, хипнотици, седативни антидепресанти, седативни антихистамини, невroleптици, централно-действащи антихипертензивни лекарства, талидомид и баклофен; Поради съобщения за повишено INR (International Normalised Ratio- международен нормализиран коефициент) със значително кървене и екхимози при някои пациенти, трябва да се подходи с внимание при едновременно лечение с кумарин и при медицински показания да се контролира редовно протромбиновото време при едновременна употреба на Tramadol/Paracetamol и кумаринови производни (напр. варфарин) и др.

Нашата задача е да определим мястото и ролята на комбинацията Tramadol/Paracetamol в реалната терапевтична практика в България. Определихме лекарствената използваемост на комбинацията за периода 2016-2023 г. Данните са посочени в таблица 5 и фигури 1 и 2. Лекарствената употреба е измерена през количеството активно вещество Tramadol, съдържащо се в опаковка, таблетка и DDD.

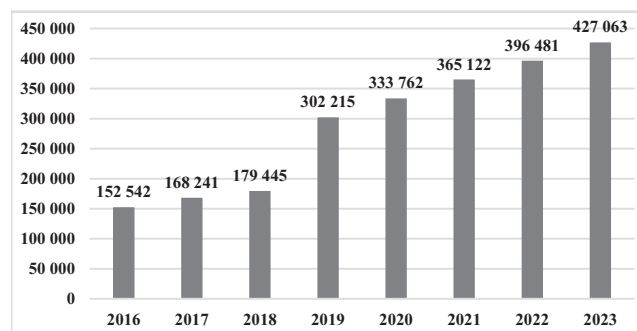
За периода 2016-2023 на българския пазар са пуснати 1 363 021 опаковки с 30 таблетки или 40 890 630 таблетки; 941 309 опаковки с 10 таблетки или 9 413 090 таблетки; 20 541 опаковки с 90 таблетки или 1 848 690 таблетки. Отпуснатият общ брой таблетки е 52 152 410, като средният брой таблетки в опаковка е приблизително 22,43.

Средното количество Tramadol в една опаковка е 841,10 mg, получени от умножението на средния брой таблетки в опаковка по съдържанието на Tramadol във всяка таблетка или $37.5 \text{ mg Tramadol} \times 22.43 \text{ tablets} = 841.1 \text{ mg}$.

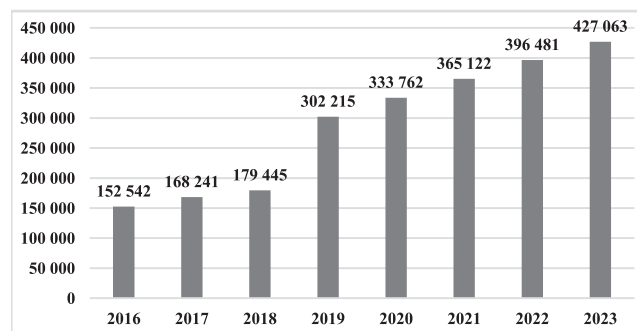
За да изчислим средния брой дефинирани дневни дози (DDD) в опаковка, трябва да разделим средното количество на Tramadol в опаковката

Таблица 5. Лекарствена употреба на комбинацията Tramadol/Paracetamol по години, изчислена през Tramadol

Години	Опаковки	Таблетки	Количество (mg) Tramadol	Дефинирани дневни дози (DDD)
2016	152,542	3,421,517	128,303,076	427,118
2017	168,241	3,773,646	141,507,505	471,075
2018	179,445	4,024,951	150,931,190	502,446
2019	302,215	6,778,682	254,193,037	846,202
2020	333,762	7,486,282	280,727,218	934,534
2021	365,122	8,189,686	307,104,114	1,022,342
2022	396,481	8,893,069	333,480,169	1,110,147
2023	427,063	9,579,023	359,202,689	1,195,776
Общо	2 324 871	52 152 410	1 955 448 998	6 509 639



Фигура 1. Лекарствена употреба по опаковки на година (2016–2023) (в хиляди)



Фигура 2. DDD per year (2016 – 2023)

(841.1 mg) на количеството, съответстващо на една DDD според СЗО ($0.3 \text{ g} = 300 \text{ mg}$), получаваме, че средно в една опаковка има приблизително 2.80 DDD.

За наблюдавания от нас период от 2016 до 2023 г. общото количество отпуснати DDD Tramadol в комбинация с Paracetamol възлиза на 6 509 639 DDD.

По данни на НЗОК за периода от 2016 до 2018 г., когато лекарствените продукти съдържащи Tramadol/Paracetamol 37,5 mg/325 mg film-coated tablet бяха част от Позитивния лекарствен списък, пациентите приемащи комбинирания продукт са 35 126 средногодишно. Ако приемем, че този тренд е останал непроменен за 8 години имаме приблизително 281 000 лечебни курса. Ако разделим приетите 6 509 639 DDD на тези 281 000 лечебни курса, ще получим, че за всеки лечебен курс с продължение 1 месец пациентите са приели около 23.18 DDD или приблизително 1 DDD на ден така както е препоръчано в КХП на лекарствения продукт.

Обсъждане и заключение: Ефикасността и безопасността на фиксираната комбинация трамадол и ацетаминофен при лечението на средна до силна болка (5) има значителна аналгетична ефикасност с намаляване на средния интензитет на болката, като 64,8% от пациентите описват значително облекчаване на болката. Данните от същото проучване показват, че 90,5% от пациентите имат висока степен на удовлетвореност от лечението, а 78,7% от пациентите оценяват общата ситуация като много по-добра. От изследваните пациенти само 4,5% съобщават за поне една нежелана лекарствена реакция. Подобни резултати посочват и други проучвания (28-30), където интензивността на болката на десетия ден от лечението е редуцирана значително, като още на 24 час след започване на лечение се установява бързо начало на действието на лекарството. В друго проучване за ефикасността на фиксирана комбинация трамадол и парацетамол при лечението на болка при група пациенти с костни метастази (мускулно-костна болка) средният интензитет на болката при пациентите на първия ден от лечението е $6,0784 \pm 1,1831$, на петия ден значително по-нисък $1,9412 \pm 0,6265$ ($p < 0,001$) и на десетия ден от лечението $1,5882 \pm 0,5691$ ($p < 0,001$), което подкрепя аналгетичната ефикасност на фиксирана комбинация трамадол и парацетамол (27).

Нашето проучване показва, че в български условия се наблюдава значителна употреба на комби-

нацията Tramadol/Paracetamol като брой опаковки, като не се установява превишаване на дневната терапевтична доза и не се откриват данни за увеличаване на честотата на нежеланите лекарствени реакции. Налице е равномерна лекарствена консумация през годините, без да се установява превишаване на DDD на Трамадол.

Фиксираната комбинация Tramadol/Paracetamol може да се използва като ефективна комбинация при лечението на хронична онкологична болка, при стриктно спазване на терапевтичните показания и дозовия режим, правилно титриране на дозата при ниска степен на изява на нежелани лекарствени реакции.

Автор за кореспонденция:

Доц. д-р Емил Милушев, дм

Университетска болница по неврология и психиатрия „Св. Наум”,

Медицински университет, София, България

Corresponding author:

Assoc. Prof. Dr. Emil Milushev, MD

University Hospital of Neurology and Psychiatry „St. Naum”, Medical University, Sofia, Bulgaria

ЛИТЕРАТУРА

1. International Association of the Study of Pain. IASP pain terminology: pain. Available from URL: <http://www.iasp-pain.org> [Accessed 2010 Jun 2].
2. Langford, RM. Pain management today: what have we learned? Clin Rheumatol, 2006; 25 Suppl. 1: S2-8.
3. Varrassi, G., Müller-Schwefe, G., Pergolizzi, J., et al. Pharmacological treatment of chronic pain: the need for CHANGE. Curr Med Res Opin, 2010, 26, 5, 1231-1245.
4. McClellan, K., Scott, L.J. Tramadol/paracetamol. Drugs, 2003, 63, 11, 1079-1086, discussion 1087-1088.
5. Mattia, C., Coluzzi, F., Sarzi Puttini, P., et al. Paracetamol/tramadol association: the easy solution for mild-moderate pain. Minerva Med, 2008, 99, 4, 369-90.
6. Scott, L.J., Perry, C.M. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. Drugs, 2000, 60, 1, 139-76.
7. Graham, G.G., Scott, K.F. Mechanism of action of paracetamol. Am J Ther, 2005, 12, 1, 46-55.
8. Grond, S., Sablotzki, A. Clinical pharmacology of tramadol. Clin

- Pharmacokinet, 2004, 43, 13, 879-923.
9. Raffa, R.B, Friderichs, E., Reiman, W., et al. Opioid and non-opioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther*, 1992, 260, 1, 275-285.
10. Tallarida, R.,J., Raff, R., B. Testing for synergism over a range of fixed ratio drug combinations: replacing the isobologram. *Life Sci*, 1996, 58, 2, 23-28.
11. Filitz, J., Ihmsen, H., Gunther, W., et al. Supra-additive effects of tramadol and acetaminophen in a human pain model. *Pain*, 2008, 136, 3, 262-270.
12. Pickering, G., Estrade, M., Dubray, C. Comparative trial of tramadol/paracetamol and codeine/paracetamol combination tablets on the vigilance of healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol*, 2005, 19, 6, 707-711.
13. Desmeules, J., Rollason, V., Piguët, V., et al. Clinical pharmacology and rationale of analgesic combinations. *Eur J Anaesthesiol, Suppl.* 2003, 28, 7-11.
14. Grünenthal Ltd. Tramacet (tramadol/paracetamol) 37.5/325 mg effervescent tablets [online]. Available from URL: <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/22691/SPC/Tramacet+37.5+mg+325+mg+effervescent+tablets/> [Accessed 2010 Jul 16]
15. Grünenthal. Public assessment report (scientific discussion): Zaldiar or Ixprim (tramadol/paracetamol) 37.5mg/325mg effervescent tablets (FR/H/211-212/02/DC). Levallois-Perret: Grünenthal, 2008.
16. Poulsen, L., Arendt-Nielsen, L., Brosen, K., et al. The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CYP2D6. *Clin Pharmacol Ther*, 1996, 60, 6, 636-644.
17. Fricke, J., R., J., Karim, R., Jordan, D., et al. A double-blind, single-dose comparison of the analgesic efficacy of tramadol/acetaminophen combination tablets, hydrocodone/acetaminophen combination tablets, and placebo after oral surgery. *Clin Ther*, 2002, 24, 6, 953-68.
18. Smith, A., B., Ravikumar, T., S, Kamin, M., et al. Combination tramadol plus acetaminophen for postsurgical pain. *Am J Surg*, 2004, 187, 4, 521-527.
19. Ruoff, G., E., Rosenthal, N., Jordan, D., et al. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. *Clin Ther*, 2003, 25, 4, 1123-1141.
20. Bennett, R., M., Kamin, M., Karim, R., et al. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med*, 2003, 114, 7, 537-545.
21. Perrot, S., Krause, D., Crozes, P., et al. Efficacy and tolerability of paracetamol/tramadol (325mg/37.5mg) combination treatment compared with tramadol (50 mg) monotherapy in patients with subacute low back pain: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, 10-day treatment study. *Clin Ther*, 2006, 28, 10, 1592-1606.
22. Edwards, J., E., McQuay, H., J., Moore, R., A. Combination analgesic efficacy: individual patient data meta-analysis of single-dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *J Pain Symptom Manage*, 2002, 23, 2, 121-130.
23. Mullican, W., S., Lacy, J., R. Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain: a comparative trial. *Clin Ther*, 2001, 23, 9, 1429-1445.
24. Tavassoli, N., Lapeyre-Mestre, M., Sommet, A., et al. Reporting rate of adverse drug reactions to the French pharmaco-vigilance system with three step 2 analgesic drugs: dextro-propoxyphene, tramadol and codeine (in combination with paracetamol). *Br J Clin Pharmacol*, 2009, 68, 3, 422-426.
25. World Health Organization. WHO normative guidelines on pain management: report of a Delphi Study to determine the need for guidelines and to identify the number and topics of guidelines that should be developed by WHO. Available from URL: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/delphi_study_pain_guidelines.pdf
26. European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy. Postoperative pain management — good clinical practice: general recommendations and principles for successful pain management [online]. Available from URL: <http://www.esraeurope.org/PostoperativePainManagement.pdf>
27. Ajay, S., C., Subramanian, S., Kaliaperumal, L., Swati, B., Mukesh, G., Manoj, N., Kamlesh, P. Efficacy and safety profile of combination of tramadoldiclofenac versus tramadol-paracetamol in patients with acute musculoskeletal conditions, postoperative pain, and acute flare of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a Phase III, 5-day open-label study. *Journal of Pain Research*. 2014, 7, 455-463.
28. van Tulder, M., Becker, A., Bekkering, T., et al. on behalf of the COST B13 Working Group on guidelines for the management of acute low back pain in primary care. Chapter 3. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J*, 2006, 15, Suppl. 2, 169-191.
29. Schnitzer, T., J. Update on guidelines for the treatment of chronic musculoskeletal pain. *Clin Rheumatol*, 2006, 2, 5Suppl. 1, 22-29.
30. Luqmani, R., Hennell, S., Estrach, C., et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (the first two years). *Rheumatology (Oxford)*, 2006, 45, 9, 1167-1169.