

Двигателни Нарушения

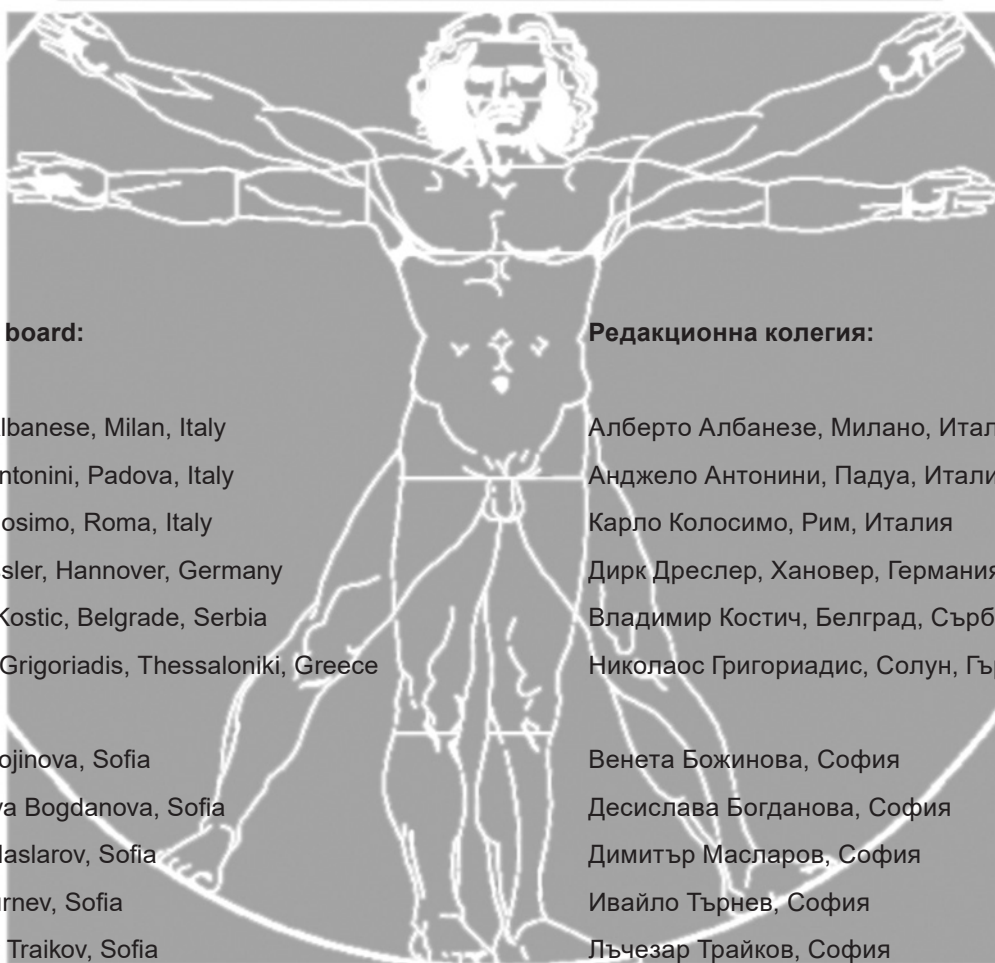
България

Movement Disorders

Bulgaria



Официално издание на Сдружение
„Асоциация двигателни нарушения
и множествена склероза“ и Българска Асоциация
по Клинична Неврофизиология
Official journal of the Bulgarian Movement
Disorders and Multiple Sclerosis Society and
the Bulgarian Association
of Clinical Neurophysiology

**Editorial board:**

Alberto Albanese, Milan, Italy
Angelo Antonini, Padova, Italy
Carlo Colosimo, Roma, Italy
Dirk Dressler, Hannover, Germany
Vladimir Kostic, Belgrade, Serbia
Nikolaos Grigoriadis, Thessaloniki, Greece

Veneta Bojinova, Sofia
Dessislava Bogdanova, Sofia
Dimitar Maslarov, Sofia
Ivailo Tournev, Sofia
Lachezar Traikov, Sofia
Nikolay Topalov, Sofia
Paraskeva Stamenova, Sofia
Sonia Ivanova, Sofia

Editor-in-chief:

Ivan Milanov

Vice editor-in-chief:

Nevena Kamenova

Secretary:

Karina Atanasova-Ivanova

Редакционна колегия:

Алберто Албанезе, Милано, Италия
Анджело Антонини, Падуга, Италия
Карло Колосимо, Рим, Италия
Дирк Дреслер, Хановер, Германия
Владимир Костич, Белград, Сърбия
Николаос Григориадис, Солун, Гърция

Венета Божинова, София
Десислава Богданова, София
Димитър Масларов, София
Ивайло Търнев, София
Лъчезар Трайков, София

Николай Топалов, София

Параскева Стаменова, София

Соня Иванова, София

Главен редактор:

Иван Миланов

Зам. главен редактор:

Невена Каменова

Секретар:

Карина Атанасова-Иванова

СЪДЪРЖАНИЕ

Инструкции към авторите.....	3
Етични принципи.....	5
ОБЗОРИ	
Тодоров, В., Стоянова, В. РИСКОВИ ФАКТОРИ ЗА МИГРЕННА ХРОНИФИКАЦИЯ.....	8
Тодоров, В., Стоянова, В., Миланов, И., Богданова, Д. 1,2 ГЛАВОБОЛИЕ ПРИ МЕДИКАМЕНТОЗНА ЗЛОУПОТРЕБА.....	18
Тодоров, В., Стоянова, В., Богданова, Д., Миланов, И. ВТОРИЧНИ ГЛАВОБОЛИЯ – ЧАСТ 1.....	25
Тодоров, В., Стоянова, В., Богданова, Д., Миланов, И. ВТОРИЧНИ ГЛАВОБОЛИЯ – ЧАСТ 2.....	36
КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ	
Е. Родопска, В. Божинова, И. Александрова, Н. Топалов АДАПТОР-ПРОТЕИН 4 КОМПЛЕКС АСОЦИИРАНА НАСЛЕДСТВЕНА СПАСТИЧНА ПАРАПЛЕГИЯ – СЛУЧАЙ С ГЕНЕТИЧНО ВЕРИФИЦИРАНА МУТАЦИЯ В ГЕН AP4S1	45

CONTENTS

Instructions for the authors.....	3
Ethical principles	5
REVIEWS	
Todorov, V., Stoyanova, V. RISK FACTORS FOR MIGRAINE CHRONIFICATION	8
Todorov, V., Stoyanova, V., Milanov, I., Bogdanova, D. MEDICATION OVERUSE HEADACHE	18
Todorov, V., Stoyanova, V., Bogdanova, D., Milanov, I. SECONDARY HEADACHES – PART 1	25
Todorov, V.1,2, Stoyanova, V., Bogdanova, D., Milanov, I. SECONDARY HEADACHES – PART 2	36
CASE REPORT	
E. Rodopska, V. Bojinova, I. Aleksandrova, N. Topalov AP-4 COMPLEX, ASSOCIATED HEREDITARY SPASTIC PARAPLEGIA- CASE WITH GENETICALLY VERIFIED MUTATION IN THE AP4S1 GENE	45

УКАЗАНИЕ ЗА АВТОРИТЕ

“Двигателни нарушения България” се издава и е официален орган на Асоциация двигателни нарушения и множествена склероза и Българска Асоциация по Клинична Неврофизиология. Приемат се само непубликувани материали. Авторите подписват декларация, че предоставения материал не е предложен за издаване на друго място, съгласие с етичните норми на изданието и декларации за конфликт на интереси. Предоставените материали и описаните в тях изследвания трябва да отговарят на приетите етични стандарти. При съавторство утвърдената за издаване статия трябва да бъде подписана от всички автори. При подаване на материал от автор, част от редакторския колектив на изданието се извършва процес по анонимизиране от технически сътрудник и рандомизирано възлагане на рецензент от страна на научния секретар.

НАЧИН НА ОФОРМЯНЕ НА СТАТИИТЕ:

- Списанието публикува и статии, написани изцяло на английски език.
- Авторите следва да изпратят своите ръкописи към списание „Двигателни нарушения България“ единствено онлайн. Електронното подаване значително намалява времето за редакционна обработка и преглед и съкращава общото време за публикуване. Подаването е възможно на редакционния имейл n.k.kamenova@gmail.com, но предпочитаният способ е чрез електронната система достъпна на адрес: <https://multiplesclerosis-bg.com/journal/>
- Редакционна статия с текст до 3 страници. Възлага се от Редколегията.
- Обзорните статии трябва да съдържат резюме, да бъдат до 15 стандартни страници (ок. 27000 знака), и с до 40 книгописни източника.
- Оригинални статии – до 10 страници (ок.18000 знака), 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 6 страници (ок.10000 знака), книгопис (до 10 източника).
- Информации и рецензии на книги. Съдържа информация за конгреси и конференции, нови книги, актуална лекарствена информация, предстоящи събития.
- Заглавната страница съдържа пълно и съкратено заглавие, имената на авторите (име и фамилия) и месторабота, адрес за кореспонденция, на български и английски език, с телефон и e-mail. Институтцията, в която авторите работят, се означава с цифра зад името им, ако работят на различни места. Подаването на ORCID идентификатор за всеки автор е задължително.
- Резюмето е на български и английски език, общо до 600 знака. 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 вложени в текста, номерирани, с кратко заглавие, Трябва да са готови за непосредствено полиграфично възпроизвеждане.

- Мерителните единици да се представят по SI-система и да се изписват на латиница.
- Книгописът се подава вложен в текста. Авторите 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 книгата, 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: Epilepticsyndromes 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. New York: Lippincott–Raven Publishers, 1997, 217 pp.
- Латиницата е задължителна. Ако оригиналната публикация в книгописа е на кирилица, тя трябва да бъде транслитерирана на латиница, непосредствено след оригиналното изписване. Транслитерацията на латиница се извършва съгласно Закона за транслитерацията, обнародван на 9 март 2009 г.
Примери: Каменова, Н., Миланов, И. Фармакологично лечение на спастичност при множествена склероза – инжекционни методики. Българска неврология, 2021, 22, 1, 1-5. [Kamenova, N., Milanov. I. Farmakologichno lechenie na spastichnost pri mnozhestvena skleroza – inzhektionni metodiki. Balgarska nevrologia, 2021, 22, 1, 1-5.]

AUTHOR GUIDELINES

"Movement Disorders Bulgaria" is published and is the official organ of the Association movement disorders and multiple sclerosis and Bulgarian Association of Clinical Neurophysiology. Only unpublished material is accepted. Authors sign a declaration that the submitted material has not been proposed for publication elsewhere, an agreement to the ethical standards of the publication and a declaration of conflict of interest. Submissions and the research described therein must meet accepted ethical standards. In the case of co-authorship, the article approved for publication must be signed by all authors. In the case of a submission by an author who is part of the editorial team of the journal, a process of anonymization by a technical assistant and random assignment to a reviewer by the scientific secretary is carried out.

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

- The journal also publishes articles written entirely in English.
- Authors should submit their manuscripts to "Movement Disorders Bulgaria" online only. Electronic submission significantly reduces editorial processing and review time and shortens overall publication time. Submission is possible to the editorial email n.k.kamenova@gmail.com, but the preferred method is through the electronic system available at: <https://multiplesclerosis-bg.com/journal/>
- Editorial with text up to 3 pages. Assigned by the Editorial Board.
- Review articles should contain an abstract, up to 15 standard pages (approx. 27,000 characters), up to 40 bibliographic sources.
- Original articles – up to 10 standard pages (18,000 characters), including abstract, tables, figures and bibliography. Include title page, abstract, brief introduction, contingent, methods, results, discussion, and bibliography (up to 20 sources).
- Brief research reports and clinical cases up to 6 pages (approx. 10,000 characters), bibliography (up to 10 sources).
- Information and book reviews. Contains information on congresses and conferences, new books, current drug information, upcoming events.
- The title page contains a full and abbreviated title, the authors' names (first and last), affiliation, mailing address, written on Bulgarian and English, with telephone and e-mail. The affiliation of the authors is indicated by a number after their name if they work at different places. Submission of an ORCID identifier for each author is mandatory.
- The abstract should be in Bulgarian and English, up to 600 characters, should contain a title, the names of the authors, an introduction, information about the aim and object of the study, the methods, the results obtained and a discussion. Up to 6 keywords should be listed in alphabetical order.
- Tables and illustrations (figures, diagrams, formulae) should be inserted in the text, numbered, with a short title, and should be ready for polygraph reproduction.
- Units of measurement to be presented in SI and in Latin script.
- The references should be submitted inserted in the text. Authors should be listed alphabetically, with the last names and initials of all authors. Sources are listed in Cyrillic script at the beginning, followed by Latin script. Titles should be presented in full and abbreviated journal titles as in Index Medicus. In the text, authors cited are indicated by the number of the bibliography. Entries in the bibliography are presented as follows:
 - Journal Article: Author(s). Title of article. Journal title (abbreviated by Index medicus), year of publication, volume, booklet number, page (from-to). Example: Andersen, G., Vestergaard, K., Lauritzen, L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Stroke*, 1994, 25, 6, 1099-1104.
 - Papers from a compendium / digest / collective book: Author(s). Title. In: Title. Publisher(s). Place of publication, year of publication, page (from to). Example. Photosensitive epilepsies. In: *Epilepticsyndromes 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.
 - Whole book: Author(s). Title. Subtitle data. Place of publication, publisher, year of publication, total number of pages. Example: Calligaro, K., DeLaurentis, D., Baker, W. *Management of Extracranial Cerebrovascular Disease*. New York: Lippincott – Raven Publishers, 1997, 217 pp.
 - At references the Latin alphabet is mandatory. If the original posting in the bibliography is in Cyrillic, it must be transliterated into Latin immediately following the original spelling. The transliteration into Latin is carried out in accordance with the Transliteration Act promulgated on 9 March 2009.
 - *Examples:* Каменова, Н., Миланов, И. Фармакологично лечение на спастичност при множествена склероза – инжекционни методики. *Българска неврология*, 2021, 22, 1, 1-5. [Kamenova, N., Milanov. I. *Farmakologichno lechenie na spastichnost pri mnozhestvena skleroza – inzhektionsni metodiki*. *Balgarska nevrologia*, 2021, 22, 1, 1-5.]

Сдружение Асоциация Двигателни нарушения и МС издава списание Двигателни нарушения България два пъти годишно. В него се публикуват оригинални статии, обзори, кратки научни съобщения, нови диагностични методи и новости в терапията, свързани предимно с болести с двигателни нарушения и Множествена склероза. Приемат се само непубликувани материали.

Етични принципи на Двигателни нарушения България

Двигателни нарушения България 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 й вариант; но то може да варира в известна 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.

The Movement Disorders and MS Association publishes the Movement Disorders Bulgaria magazine twice a year. It publishes original articles, reviews, short scientific communications, new diagnostic methods and novelties in therapy, mainly related to diseases with movement disorders and Multiple Sclerosis. Only unpublished materials are accepted.

Ethical principles of Movement disorders Bulgaria journal

Movement disorders Bulgaria journal selects, through peer review, the highest quality science. We consider the entire peer review and publication process to be thorough, objective, and fair. Journal's reputation depends on the trust of readers, authors, researchers, reviewers, editors, patients, research subjects, funding agencies, and administrators of public health policy.

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.

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 Двигателни нарушения България, за да предоставят писмена оценка на силните и слабите страни на дадена работа, с цел да се подобри докладът и да се определи най-подходящият и с най-добро качество материал за списанието. Обикновено рецензентите, избирани от списанието имат опит с оригинални научни трудове и публикуване.

Редакторски решения

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

Оригиналност. Предпечат. Връзки с медиите

В Двигателни нарушения България 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.

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 Movement disorders Bulgaria 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

Movement disorders Bulgaria seeks original work that has not been previously published. Republication of a paper in another language, or simultaneously in multiple journals with different audience, 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. Movement disorders Bulgaria requires all advertisements to clearly identify the advertiser and the product or service being offered. Commercial advertisements are not placed adjacent to

Рекламирање

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

Реагиране при евентуално нарушение

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

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.

ОБЗОРИ/REVIEWS

РИСКОВИ ФАКТОРИ ЗА МИГРЕННА ХРОНИФИКАЦИЯ

РЕЗЮМЕ

РИСКОВИ ФАКТОРИ ЗА МИГРЕННА
ХРОНИФИКАЦИЯ*Тодоров, В.^{1,2}, Стоянова, В.^{3,4}*^{1.} УМБАЛНП „Свети Наум“ София^{2.} МУ София^{3.} УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ Плевен,*Клиника по Педиатрия*^{4.} МУ Плевен

Хронификацията на мигрената има значителни последствия за отделния пациент и за обществото. В сравнение с хората с епизодична мигрена, тези с хронична мигрена са с по-голяма инвалидизация, имат по-лошо качество на живот, имат по-слаб отговор към симптоматични и профилактични медикаменти, използват здравни ресурси в по-висока степен и имат по-високи директни и индиректни разходи. Познаването на предпоставките за хронификация има важно клинично значение. Установените до момента независими рискови фактори за прогресия към хронична мигрена са: женски пол; възраст 40-49г; ниско ниво на доход; висока честота на дни-те с мигрена/месец; кожна алодиния; персистиращо гадене по време на атака; субоптимално лечение на мигренната атака; медикаментозна злоупотреба; субоптимално профилактично лечение; наличие на 1 или повече коморбидности (депресия, тревожност, други хронични болкови състояния, метаболитен

ABSTRACT

RISK FACTORS FOR MIGRAINE
CHRONIFICATION*Todorov, V.^{1,2}, Stoyanova, V.^{3,4}*^{1.} UMHATNP „Sveti Naum“ Sofia^{2.} Medical University, Sofia^{3.} UMHAT „Dr. Georgi Stranski“ Pleven,*Pediatric clinic*^{4.} Medical University, Pleven

The chronification of migraine has substantial consequences for both the individual patient and society. Compared with individuals with episodic migraine, those with chronic migraine experience greater disability, poorer quality of life, a weaker response to acute and preventive medications, increased utilization of healthcare resources, and higher direct and indirect costs. Understanding the determinants of chronification is therefore of considerable clinical importance. To date, the following independent risk factors for progression to chronic migraine have been identified: female sex; age 40–49 years; low income level; high frequency of migraine days per month; cutaneous allodynia; persistent nausea during attacks; suboptimal treatment of acute migraine attacks; medication overuse; suboptimal preventive therapy; the presence of one or more comorbidities (depression, anxiety, other chronic pain conditions, metabolic syndrome, sleep disorders, respiratory diseases); physical inactivity; excessive caffeine consumption; tobacco smoking;

синдром, нарушения на съня, респираторни заболявания); липса на физическа активност; прекалена консумация на кофеин; тютюнопушене; честа експозиция на тригерите на мигренна атака; преживяно голямо житейско стресово събитие. Всеки от тези фактори е свързан с определено ниво на риск и с определени биологични механизми. Активното и насоченото им идентифициране би позволило предприемане на ранни и ефективни мерки за предотвратяване на прогресията на заболяването.

Ключови думи: мигрена, прогресия, рискови фактори, хронификация, хронична

Въведение

Хроничната мигрена (ХМ) е главоболие, което се наблюдава при хора с мигрена без или с аура, които имат главоболие в над 15 дни на месец за 3 или повече месеца, като в 8 или повече дни на месец главоболието има типичните характеристики на мигренозно главоболие (в останалите дни може да има неспецифичен характер – фоново главоболие) (13). При епизодичната мигрена (ЕМ) честотата на главоболието е под 15 дни на месец. В огромния дял от случаите хроничната мигрена се развива от епизодичната при постепенно увеличаване на честотата на пристъпите. В редки случаи мигрената може да се прояви като първично хронична форма (24).

Честотата на хроничната мигрена в общата популация е 0,9-5% и засяга 6-15% от всички страдащи от мигрена (5,22,24,36). Среща се 3-4 пъти по-често при жени. При жени най-засегната е възрастта 18-49 г., а при мъже – 40-49 г. (5,22,36). В общата популация всяка година около 3% от страдащите от ЕМ преминават в ХМ (5,36). При изследване на пациенти от специализирани клиники по главоболие този процент е по-висок – около 17% (15). Прогресията на мигрената обаче не е необратима – в рамките на 2-годишен период, 26% от страдащите от ХМ, спонтанно или след лечение, ремитират обратно към ЕМ

frequent exposure to migraine attack triggers; the experience of a major stressful life event. Each of these factors is associated with a certain level of risk and specific biological mechanisms. Their active and targeted identification would enable the implementation of early and effective measures to prevent disease progression.

Key words: chronic, chronification, factors, migraine, progression, risk

(22). Хронификацията на мигрената има значителни последици за отделния пациент и за обществото. Многобройни проучвания разкриват, че в сравнение с хората с ЕМ, тези с ХМ са с по-голяма инвалидизация, имат по-лошо качество на живот, имат по-слаб отговор към симптоматични и профилактични медикаменти, използват здравни ресурси в по-висока степен и имат по-високи директни и индиректни разходи, свързани с мигрената (5).

Патофизиологичните механизми на мигренната хронификация не са напълно изяснени. Когато страдащ от ЕМ бъде подложен на повишено влияние на вътрешни и външни тригери на мигрена – това води до по-чести атаки и съответно по-често активиране на тригемино-вакуларната система. Твърде честата активация на тригемино-вакуларната система води до пластични промени в болковите пътища, които парадоксално и маладаптивно предразполагат към още по-чести атаки (36). Прагът за развитието на тези промени по всяка вероятност е индивидуален и може би зависи от генетични фактори и фактори от околната среда (36). При развита хронификация се наблюдава състояние на персистираща централна сенситизация, свръхчувствителност към мигренни тригери и понижен праг за генериране на болка (11).

Познаването на рисковите фактори за хронификация има важно клинично значение и би позволило както идентифициране на пациентите с ЕМ с повишен риск от трансформация в ХМ, така и пациентите с ХМ, които имат повишен риск от персистиране на състоянието. Различните проучвания използват различни подходи при изследване на тези фактори. Най-добрият, но и най-трудният подход включва лонгитудинално проследяване на големи групи хора от популацията, анализ на страдащите с ЕМ, които прогресират към ХМ и сравняването им с тези, които остават с ЕМ. Друг подход е провеждане на ретроспективни проучвания при хора с ХМ. Трети начин е сравнение между групи пациенти с ЕМ и такива, вече развили ХМ и изследване на разликите между тях, като тук не винаги е лесно да се докаже дали дадена разлика между групите е рисков фактор или следствие на хронификацията. До момента са описани различни модифицируеми и немодифицируеми рискови фактори. Те могат да се разделят и на групи според това дали са свързани с: демографията на страдащите, мигренните характеристики, терапевтичните особености, коморбидностите и начина на живот (5,17,36).

Демографски рискови фактори

Демографски рискови фактори за хронификация са женският пол (ХМ е 3-4 пъти по-честа при жени) и възрастта между 40-49 г. (5,22,36). Ниското ниво на финансов доход също е значителен рисков фактор (36). Вероятно финансовите затруднения водят до: ограничен достъп до висококачествена медицинска грижа и профилактична терапия, склонност към злоупотреба със симптоматични медикаменти, хроничен психосоциален стрес и повишени нива на депресия и тревожност, като всичко това има за резултат по-чести мигренни пристъпи (36).

Към момента има противоречиви данни дали ниският образователен ценз е значим рисков фактор.

Най-често ниското образование се разглежда като част от по-широкия кръг негативни социално-икономически влияния – наред с хроничния стрес, достъпа до медицински грижи, здравната грамотност, ниския доход и ограничени ресурс за справяне и адаптация (1,12). Някои изследвания посочват ниското образователно ниво като независим фактор свързан с 1,7 до 1.9 пъти повишен риск за хронификация (1,12), докато други проучвания не го свързват с такъв риск (3,6).

Рискови фактори, свързани с мигренните характеристики

Един от факторите за хронификация с най-голяма важност и с много голяма степен на възпроизводимост в различните проучвания е базичната честота на дните с мигрена на месец (6,36). Пациент с ЕМ, който е с чести пристъпи има значително по-голям риск за прогресия към ХМ, в сравнение с пациент с ЕМ с редки пристъпи. С увеличаване на броя дни/месец с мигрена рискът се увеличава диспропорционално. Смята се, че честота под 3 мигренни дни на месец е свързана с нисък риск, докато честота 10 или повече мигренни дни на месец води до 6 пъти и повече повишен риск за хронификация (6,36). Като беше посочено по-рано в описанието на патофизиологичните механизми на ХМ – честите мигренни атаки водят до прогресивни невропластични промени – персистираща централна сенситизация, кортикална свръхвъзбудимост, промяна в десцендиращите болково-модулиращи пътища, което води до предразположеност към още по-чести пристъпи (36).

Друг основен фактор от тази група е наличието на кожна алодиния. Алодинията е симптом, при който не-болкови стимули се възприемат като болкови (21). Може да се наблюдава по време на мигренна атака, а при някои пациенти присъства и в интерикталния период (21,25). Възможно е да засяга само

главата или главата и тялото (25). Кожната алодиния е клиничен маркер за развита централна сенситизация. Цефалната алодиния (от областта на главата) се наблюдава при сенситизация на 2-ри ред неврони по пътя на болката (неврони в тригеминалното ядро), докато екстрацефалната алодиния се дължи на сенситизация на 3-ти ред неврони, разположени в таламуса (21,25). Пациентите с кожна алодиния имат 11 пъти повишен риск за увеличена честота на мигренните атаки при проследяване (21). Изследване за алодиния може да се осъществи чрез насочени въпроси към пациента – напр. за повишена чувствителност и дискомфорт при сресване, бръснене, от носене на стегнати дрехи и др.; чрез специализирани въпросници като Allodynia symptom checklist 12 или при провеждане на количествено сензорно тестване (QST) (21,25).

Повтарящото се силно изявено гадене по време на мигренна атака води до 2 пъти повишен риск от хронификация (29). Гаденето е основен симптом на мигренната атака, който се наблюдава при 70-90% от страдащите (29). Степента на изразеност е вариабилна между отделните пациенти, както и при отделните атаки при един и същ пациент. За силно и персистиращо се приема гадене, което е с голям интензитет в над 50% от атаките за период от 2 или повече години (29). То вероятно отразява склонност за абнормно повишена възбудимост на стволите неврони и по-лесно развитие на централна сенситизация, както и склонност за дисфункция на десцендиращите болково-модулиращи пътища, започващи от ствола (29). По всяка вероятност повишеното гадене с или без повръщане води и до по-лош отговор към пероралната терапия и нарушена абсорбция на медикаментите. Мигренно болните с повтарящо се силно гадене обикновено имат и по-силна болка и по-голямо негативно влияние на главоболието, в сравнение с пациентите без изявено гадене (29).

Рискови фактори, свързани с терапията

Неефективно/неоптимизирано лечение на мигренната атака е рисков фактор за прогресия на заболяването. Пациенти, които докладват ниска ефективност на симптоматичната терапия имат 2 пъти повишен риск за хронификация (19). Възможните обяснения за това са, че субоптималното симптоматично лечение води до по-продължителни атаки, които зачестяват във времето или че хората склонни към хронификация поначало имат по-лош отговор към симптоматични медикаменти (19). Съществува по-висока вероятност пациентите да съобщят за неефективност при лечение с прости аналгетици и НСПВС, отколкото при лечение с триптани (19). Недостатъчното действие на медикаментите нерядко води към повтарящи се приеми на таблетки и оттам до медикаментозна злоупотреба. Оптимизирането на острото лечение включва насочен разпит за ползата от настоящо приеманите противоболкови лекарства, подбиране на високоефективен препарат, съвет за прием в началото на мигренната атака (а не при вече разгърната мигренна болка), разясняване на ограниченията по отношение на честотата на прием.

Един от най-важните и често наблюдавани рискови фактори за хронификация е злоупотребата със симптоматични медикаменти. Тя води до 2,2 – 8,8 пъти повишен риск (17). Когато в резултат на прекален прием на симптоматични медикаменти се развие хронично главоболие се поставя диагнозата „главоболие при медикаментозна злоупотреба (ГМЗ)“ (13). Злоупотребата се дефинира като прием на медикамента за повече от 3 последователни месеца в ≥ 15 дни/месец (за paracetamol, ацетилсалицилова киселина, НСПВС) или в ≥ 10 дни/месец (за ergotamine, триптани, опиоидни аналгетици, комбинирани препарати, едновременно приемани различни класове медикаменти) (13). Все още

няма достатъчно клинични данни дали дитаните (lasmiditan) могат да предизвикат ГМЗ, но съществуват индикации за такъв потенциал от предклинични проучвания при животни (20). Към момента се приема, че гепантите (rimegepant, ubrogepant) не водят до ГМЗ (20). При хроничен прекален прием на симптоматични медикаменти се наблюдават структурни и метаболитни изменения в: 1) структури, участващи в модулацията на възприемането на количествените и емоционалните аспекти на болката (хипокампус, периакведуктално сиво вещество, цингуларна кора, орбитофронтална кора) и 2) структури, свързани с развитието на зависимости към субстанции (мезо-кортико-лимбична система) (2). Това води до персистираща периферна и централна сенситизация, повишена кортикална възбудимост и понижен праг за развитие на кортикална разпространяваща се депресия (2). След детоксикация, част от описаните промени претърпяват обратно развитие (2). Лечението на ГМЗ има 4 основни насоки: обучение на пациентите за същността на състоянието; спиране на злоупотребявания медикамент; лечение на преходните симптоми на отнемане (bridging терапия); започване на профилактична терапия. Превенцията основно включва запознаване на пациентите с опасностите от прекаления прием на симптоматични лекарства и необходимостта да се спазват ограниченията в честотата на прием (2).

Неефективното профилактично лечение на ЕМ е свързано с 5,1 пъти повишен риск за хронификация (17). Неадекватната профилактика води до повишена честота на мигренните дни и до увеличен прием на симптоматични медикаменти. Изборът на профилактична терапия трябва да е съобразен с нуждите и придружаващите заболявания на пациента, а ефектът трябва да се проследява всеки месец чрез дневник на главоболието.

Рискови фактори – коморбидности при мигрена

Съществува значителна корелация между броя на мигренните дни и наличието и степента на депресия и тревожност. Връзката е двупосочна. Голямо проучване разкрива, че при хора с 3 или по-малко дни на месец с мигрена честотата на депресията и тревожността е съответно 23,5% и 17,4%, докато при хора с ≥ 15 дни с мигрена на месец честотата е съответно 39,5% и 29,2% (4). Установено е припокриване на невронални структури и медиатори участващи в патофизиологията, както на хроничните болкови състояния така и на депресия и тревожност. И при двете групи състояния се наблюдава дисрегулация на серотонин и норадреналин и има промени в: лимбичните структури (амигдала, хипокамп, нуклеус акумбенс) – емоционални аспекти на болката; вентромедиалната и дорзолатералната префронтална кора – емоционални и когнитивни аспекти на болката; таламо-кортикалните пътища; стволони структури (периакведуктално сиво вещество, рострална вентромедиална медула, локус церулеус, нуклеус рафе дорзалис) (10). Състоянието на хронична тревожност води високи нива на кортизол и възбудни невротрансмитери, което засилва провеждането на болкови импулси и намалява толеранса към болка (10). Поведенческите фактори при депресия и тревожност, които играят роля в хронификацията включват: по-трудно активно търсене на медицинска помощ, по-лошо придържане към терапията, по-честа медикаментозна злоупотреба, намалена физическа активност, нарушен сън, катастрофизирание на болката (4).

Наличието на други хронични болкови състояния (фибромиалгия, болки във врата и шията, артрит, темпоро-мандибуларни нарушения и др.) е корелирано с по-голяма честота на мигренни пристъпи. Пациентите с ХМ имат 2,6 пъти по-често хронични болки в сравнение с пациентите с ЕМ (8). При прос-

пективно проследяване, всяка допълнителна хронична екстрацефална болка при хора с ЕМ увеличава риска от хронификация в следващите 3 месеца с около 30%, а при хора с вече развита ХМ увеличава риска за персистиране на състоянието с около 15% (33). Съпътстващите болкови състояния предразполагат към медикаментозна злоупотреба, намалена физическа активност, нарушения на съня, депресия, тревожност и засилват промените в невронните пътища, които водят до хронификация (8,28).

Наднорменото тегло и затлъстяването са значими рискови фактори. Добавянето на инсулинова резистентност допълнително увеличава риска (9,26). Прекаленото количество мастна тъкан води до метаболитни промени, които промотират повишената възбудимост на тригемино-вакуларната система – повишено освобождаване на проинфламаторни цитокини (IL-6, TNF-alpha, CRP), хронично системно възпаление, инсулинова резистентност, повишени нива на лептин с лептинова резистентност, флуктуации в нивата на естроген, ендотелна дисфункция, нарушена кръвно-мозъчна бариера, нарушен глюкозен метаболизъм (9,26,30). Загубата на тегло чрез диета или бариатрична хирургия нормализира този метаболитен профил – нивото на циркулиращите проинфламаторни цитокини намалява, увеличава се концентрацията на антиинфламаторния адипонектин, а мигренните атаки намаляват по сила и честота (9).

Нарушенията на съня (инсомния, сънна апнея, хъркане) засилват мигренната честота като връзката е двупосочна. Инсомния се среща 1,6 пъти по-често при хора с 5-9 мигренни дни на месец и 2,6 пъти по-често при хора с над 21 мигренни дни на месец в сравнение с хора с ЕМ, които имат под 3 мигренни дни на месец (17). Сънната апнея се среща при 37% от страдащите от ЕМ и при 52% от тези с ХМ (7). Хъркането е 2,9 пъти по-често при хората с ХМ в сравнение с ЕМ (7). Невроналните структури, които

регулират съня (хипоталамус, стволни ядра) участват и в болковата регулация (31). Нарушеният сън води до хипоксия, хиперкапнея, повишена мускулна активация, дисфункция на лимфатичната система, отговорна за отстраняването от мозъчната тъкан на отпадъчните продукти на метаболизма. Всичко това води до натрупване на про-ноцицептивни субстанции, които сенситизират болковите пътища и кората и улесняват хронификацията (31).

Респираторните заболявания (астма, хроничен синусит, хроничен ринит, хроничен бронхит) са друг значим рисков фактор. При проспективно проследяване на хора с ЕМ, тези със съпътстваща астма имат 2,1 пъти по-голям риск за преминаване в ХМ в сравнение с тези без астма (23). Хроничните дихателни заболявания могат да сенситизират тригемино-вакуларната система по няколко механизма: повишена активация на мастоцитите и еозинофилите с отделяне на проинфламаторни цитокини, хистамин, левкотриени, простагландини, които преминават от мукозата на дихателните пътища в системното кръвообращение; директна иритация на тригеминалните разклонения в назалната мукоза; развитие на хипоксия (14).

Рискът за хронификация се увеличава при по-голям брой коморбидности. В проучването Chronic migraine epidemiology and outcomes (CaMEO) study лонгитудинално, в рамките на 12 месеца, се проследяват 17 000 участници с мигрена, разделени по брой и вид коморбидности (18). Авторите установяват, че в сравнение с групата без съществени коморбидности, при групите с различни коморбидности рискът за хронификация се увеличава с: 1,55 пъти при респираторни; 1,63 пъти при кардиоваскуларни; 1,97 пъти при болкови; 2,36 пъти при психиатрични; 2,43 пъти при респираторни + психиатрични; 3,67 пъти при респираторни + болкови; 5,41 пъти при 3 или повече коморбидности (18).

Рискови фактори от начина на живот

Ниското ниво на физическа активност води до по-чести мигренни пристъпи (37). Понастоящем широко приетите препоръки за здравословна физическа активност за възрастен са: умерена физическа активност – 30 мин/ден за 5 дни от седмицата или усилена физическа активност – 15 мин/ден за 5 дни от седмицата (39). Липсата на редовни активни физически упражнения е свързана със затлъстяване, метаболитен синдром, нарушения на съня, депресия, тревожност. От друга страна регулярната аеробна умерена активност води до увеличено освобождаване на ендорфини, ендоканабиноиди и невротрофични фактори и подобрена функция на десцендиращата болково-модулираща система (37). Трябва да се има предвид и че твърде интензивното физическо натоварване може да е тригер на мигренна атака при някои страдащи.

Прекалената консумация на кофеин увеличава риска от често главоболие. Популационно проучване изследва 713 участника с различни типове първично главоболие, разделени на групи с епизодично и хронично главоболие (32). Авторите докладват, че страдащите от хронично главоболие съобщават сигнификантно по-често за прекалена консумация на кофеин в периода преди хронификацията (32). Широко възприетата безопасна дневна доза кофеин за здрав възрастен е до 400 мг/ден, което съответства на 1 до 3 чаши двойно еспreso или на 1 до 3 енергийни напитки. При страдащите от мигрена тази доза е по-ниска – до 200 мг/ден (1 до 1 ½ чаши двойно еспreso) (32,40). Редовната консумация над това количество води до 1,4 пъти повишен риск за хронификация (32). Епизодичното прилагане на ниски дози кофеин има противоболков ефект чрез блокиране на аденозиновите рецептори (40). Приложен в комбинация с аналгетици, кофеинът подобрява тяхната ефективност (40). Продължителната употреба

на високи дози кофеин обаче има противоположен ефект – компенсаторна регулация нагоре на аденозиновите рецептори, кортикална свръхвъзбудимост и rebound главоболие при спиране на регулярния прием (40). Много автори оприличават механизмите за мигренна хронификация при ексцесивна консумация на кофеин на тези наблюдавани при главоболието поради медикаментозна злоупотреба (40). Допълнителни неблагоприятни компоненти от действието на кофеина са нарушенията на съня, дехидратацията, загубата на магнезий чрез урината (40). Препоръките за консумация на кофеин за страдащите от мигрена, които биха могли да се обобщят от наличните до момента литературни данни са: консумация до 200 мг/ден; регулярен, а не безразборен прием; при прекалена консумация – постепенно, а не рязко намаляване на дозата; при някои пациенти – възможна полза от напълно спиране на приема (32,40).

Тютюнопушенето увеличава над 2 пъти риска от медикаментозна злоупотреба и оттам – на хронично главоболие (12). Към момента има противоречиви данни дали тютюнопушенето води до хронификация без медикаментозна злоупотреба (12,17). Възможни биологични механизми, чрез които никотинът може да доведе до мигренна прогресия са: формиране на свободни радикали и проинфламаторни цитокини, развитие на системно възпаление, провокиране на ендотелна дисфункция, влошаване на респираторните заболявания (12,17,38).

Честото излагане на тригерите на мигренна атака води до по-чести пристъпи и хронификация. Около 80-90% от страдащите биха могли да идентифицират 1 или повече фактори, които водят до развитие на мигренна атака – тригери (провокиращи фактори). Трябва да се има предвид, че нерядко пациентите грешно докладват продормални симптоми на мигренната атака (промяна в апетита, мускулна стегнатост, уморяемост, промени в настроението)

като тригери. Изследването на мигренните тригери е най-надеждно чрез проспективни хартиени или електронни дневници на главоболието (27). Често пристъп може да се провокира не от един единствен тригер, а от едновременното или последователното излагане на множество провокиращи фактори, чийто действие се сумира (27). Тригерите за всеки страдащ може да са различни. Често докладвани са: стрес, нарушения на съня, хормонални промени, дехидратация, нередовно хранене, алкохол, някои храни (шоколад, сирена, цитрусови плодове), силни шумове, светлини и миризми (16,27). Бързата анамнеза за условията на живот и труд на пациента може да изгради първоначална представа на лекаря за възможната експозиция на провокиращи фактори. Тази информация впоследствие може да се задълбочи чрез дневник на главоболието.

Преживяно голямо стресово събитие (нападение, сексуално посегателство, емоционално и физическо малтретиране в детството) увеличава риска от прогресия до хронична мигрена. Големи житейски промени като смяна на местожителство, смяна на работа, промяна в семейното положение, загуба на роднина или близък приятел увеличават риска 1,20 пъти за всяко събитие (34). Тези ефекти са по-изразени при хора на възраст ≥ 40 години (34). Физическото или емоционално малтретиране в детството води до по-ранна клинична изява на мигрената и до 1,77 до 1,89 пъти повишен риск от хронификация (35). Пациенти, при които се наблюдава този фактор имат по-често и алодиния (35). Смята се, че преживяването на голямо стресово събитие води до маладаптивни реакции към външни стимули, нарушена хабитуация към стрес, дисрегулация в синтеза на кортизол, промени в лимбичната система и нарушение на модулация на болката (35). При хора, преживявали големи стресови събития се срещат по-често и други рискови фактори за хронификация – депресия,

тревожност, нарушения на съня, злоупотреба със субстанции, наднормено тегло, тютюнопушене, други хронични болкови състояния (34,35).

Заклучения

Установените до момента независими рискови фактори за прогресия към хронична мигрена са: женски пол; възраст 40-49г; ниско ниво на доход; висока честота на дните с мигрена/месец; кожна алодиния; персистиращо гадене по време на атака; субоптимално лечение на мигренната атака; медикаментозна злоупотреба; субоптимално профилактично лечение; наличие на 1 или повече коморбидности (депресия, тревожност, други хронични болкови състояния, метаболитен синдром, нарушения на съня, респираторни заболявания); липса на физическа активност; прекалена консумация на кофеин; тютюнопушене; честа експозиция на тригерите на мигренна атака; преживяно голямо житейско стресово събитие. Всеки от тези фактори е свързан с определено ниво на риск и с определени биологични механизми. Активното и насоченото им идентифициране при пациенти с мигрена би позволило предприемане на ранни мерки за предотвратяване на прогресията на заболяването: запознаване на пациентите с важността на контрола на рисковите фактори; прилагане на по-ефективни, специфични за мигрената симптоматични и профилактични терапии; мерки срещу медикаментозната злоупотреба; партньорство с други специалисти при лечение на коморбидностите; повлияване на модифицируемите рискови фактори от начина на живот.

Литература

1. Adams, A. M., Serrano, D., Buse, D. C., Reed, M. L., Marske, V., Fanning, K. M., Lipton, R. B. The impact of chronic migraine: The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study methods and baseline results. *Cephalalgia*. 2015, 35, 7, 563-578.

2. Ashina, S., Terwindt, G.M., Steiner, T.J., Lee, M.J., Porreca, F., Tassorelli, C., Schwedt, T.J., Jensen, R.H., Diener, H.C., Lipton, R.B. Medication overuse headache. *Nat Rev Dis Primers*. 2023, 9, 1, 5.
3. Blumenfeld, A. M., Varon, S. F., Wilcox, T. K., Buse, D. C., Kawata, A. K., Manack, A., Goadsby, P. J., Lipton, R. B. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia*. 2011, 31, 3, 301-315.
4. Buse, D. C., Reed, M. L., Fanning, K. M., Bostic, R. C., Lipton, R. B. Demographics, Headache Features, and Comorbidity Profiles in Relation to Headache Frequency in People With Migraine: Results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache*. 2020, 60, 2340-2356.
5. Buse, D. C., Manack, A. N., Fanning, K. M., Serrano, D., Reed, M. L., Turkel, C. C., Lipton, R. B. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache*. 2012, 52, 10, 1456-1470.
6. Buse, D. C., Manack, A., Serrano, D., Turkel, C., Lipton, R. B. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010, 81, 4, 428-432.
7. Buse, D. C., Rains, J. C., Pavlovic, J. M., Fanning, K. M., Reed, M. L., Manack, A., Lipton, R. B. Sleep Disorders Among People With Migraine: Results From the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. *Headache*. 2019, 59, 1, 32-45.
8. Buse, D. C., Reed, M. L., Fanning, K. M., Bostic, R., Dodick, D. W., Schwedt, T. J., Munjal, S., Singh, P., Lipton, R. B. Comorbid and co-occurring conditions in migraine and associated risk of increasing headache pain intensity and headache frequency: results of the migraine in America symptoms and treatment (MAST) study. *J Headache Pain*. 2020, 21, 1, 23.
9. Cavestro, C. Metabolic Dysfunction and Dietary Interventions in Migraine Management: The Role of Insulin Resistance and Neuroinflammation-A Narrative and Scoping Review. *Brain Sci*. 2025, 15, 5, 474.
10. Doan, L., Manders, T., Wang, J. Neuroplasticity underlying the comorbidity of pain and depression. *Neural Plast*. 2015, 504691.
11. Filatova, E., Latysheva, N., Kurenkov, A. Evidence of persistent central sensitization in chronic headaches: a multi-method study. *J Headache Pain*. 2008, 9, 5, 295-300.
12. Hagen, K., Linde, M., Steiner, T. J., Stovner, L. J., Zwart, J. A. Risk factors for medication-overuse headache: an 11-year follow-up study. *The Nord-Trøndelag Health Studies. Pain*, 2012, 153, 1, 56-61.
13. 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.
14. Kang, L. L., Chen, P. E., Tung, T. H., Chien, C. W. Association Between Asthma and Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Front Allergy*. 2021, 2, 741135.
15. Katsarava, Z., Schneeweiss, S., Kurth, T., Kroener, U., Fritsche, G., Eikermann, A., Diener, H. C., Limmroth, V. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology*, 2004, 62, 5, 788-790.
16. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia*. 2007, 27, 5, 394-402.
17. Lipton, R. B., Buse, D. C., Nahas, S. J., Tietjen, G. E., Martin, V. T., Löf, E., Brevig, T., Cady, R., Diener, H. C. Risk factors for migraine disease progression: a narrative review for a patient-centered approach. *J Neurol*. 2023, 270, 12, 5692-5710.
18. Lipton, R. B., Fanning, K. M., Buse, D. C., Martin, V. T., Hohaia, L. B., Adams, A. M., Reed, M. L., Goadsby, P. J. Migraine progression in subgroups of migraine based on comorbidities: Results of the CaMEO Study. *Neurology*. 2019, 93, 24, e2224-e2236.
19. Lipton, R. B., Fanning, K. M., Serrano, D., Reed, M. L., Cady, R., Buse, D. C. Ineffective acute treatment of episodic migraine is associated with new-onset chronic migraine. *Neurology*. 2015, 84, 7, 688-695.
20. Lo Castro, F., Guerzoni, S., Pellesi, L., Safety and Risk of Medication Overuse Headache in Lasmiditan and Second-Generation Gepants: A Rapid Review. *Drug Healthc Patient Saf*, 2021, 13, 233-240.
21. Louter, M. A., Bosker, J. E., van Oosterhout, W. P., van Zwet, E. W., Zitman, F. G., Ferrari, M. D., Terwindt, G. M. Cutaneous allodynia as a predictor of migraine chronification. *Brain*. 2013, 136, 11, 3489-3496.
22. Manack, A., Buse, D. C., Serrano, D., Turkel, C. C., Lipton, R. B. Rates, predictors, and consequences of remission from chronic migraine to episodic migraine. *Neurology*. 2011, 22, 76,

- 8, 711-718.
23. Martin, V. T., Fanning, K. M., Serrano, D., Buse, D. C., Reed, M. L., Lipton, R. B. Asthma is a risk factor for new onset chronic migraine: Results from the American migraine prevalence and prevention study. *Headache*. 2016, 56, 1, 118-131.
24. May, A., Schulte, L. H. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2016, 12, 8, 455-464.
25. Mínguez-Olaondo, A., Quintas, S., Morollón Sánchez-Mateos, N., López-Bravo, A., Vila-Pueyo, M., Grozeva, V., Belvís, R., Santos-Lasaosa, S., Irimia, P. Cutaneous Allodynia in Migraine: A Narrative Review. *Front Neurol*. 2022, 12, 831035.
26. Ornello, R., Ripa, P., Pistoia, F., Degan, D., Tiseo, C., Carolei, A., Sacco, S. Migraine and body mass index categories: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Headache Pain*. 2015, 16, 2.
27. Park, J. W., Chu, M. K., Kim, J. M., Park, S. G., Cho, S. J. Analysis of Trigger Factors in Episodic Migraineurs Using a Smartphone Headache Diary Applications. *PLoS One*. 2016, 11, 2, e0149577.
28. Plesh, O., Adams, S. H., Gansky, S. A. Self-reported comorbid pains in severe headaches or migraines in a US national sample. *Headache*. 2012, 52, 6, 946-956.
29. Reed, M. L., Fanning, K. M., Serrano, D., Buse, D. C., Lipton, R. B. Persistent frequent nausea is associated with progression to chronic migraine: AMPP study results. *Headache*. 2015, 55, 1, 76-87.
30. Rivera-Mancilla, E., Al-Hassany, L., Villalón, C. M., Maassen Van Den Brink, A. Metabolic Aspects of Migraine: Association With Obesity and Diabetes Mellitus. *Front Neurol*. 2021, 12, 686398.
31. Sağmacı, H., Tanik, N., İnan, L. E. Current Perspectives on the Impact of Chronic Migraine on Sleep Quality: A Literature Review. *Nat Sci Sleep*. 2022, 14, 1783-1800.
32. Scher, A. I., Stewart, W. F., Lipton, R. B. Caffeine as a risk factor for chronic daily headache: a population-based study. *Neurology*. 2004, 63, 11, 2022-2027.
33. Scher, A. I., Buse, D. C., Fanning, K. M., Kelly, A. M., Franznick, D. A., Adams, A. M., Lipton, R. B. Comorbid pain and migraine chronicity: The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes Study. *Neurology*. 2017, 89, 5, 461-468.
34. Scher, A. I., Stewart, W. F., Buse, D., Krantz, D. S., Lipton, R. B. Major life changes before and after the onset of chronic daily headache: a population-based study. *Cephalalgia*. 2008, 28, 8, 868-876.
35. Tietjen, G. E., Brandes, J. L., Peterlin, B. L., Eloff, A., Dafer, R. M., Stein, M. R., Drexler, E., Martin, V. T., Hutchinson, S., Aurora, S. K., Recober, A., Herial, N. A., Utley, C., White, L., Khuder, S. A. Childhood maltreatment and migraine (part II). Emotional abuse as a risk factor for headache chronification. *Headache*. 2010, 50, 1, 32-41.
36. Torres-Ferrús, M., Ursitti, F., Alpuente, A., Brunello, F., Chiappino, D., de Vries, T., Di Marco, S., Ferlisi, S., Guerritore, L., Gonzalez-Garcia, N., Gonzalez-Martinez, A., Khutorov, D., Kritsilis, M., Kyrou, A., Makeeva, T., Mínguez-Olaondo, A., Pilati, L., Serrien, A., Tsurkalenko, O., Van den Abbeele, D., van Hoogstraten, W. S., Lampl, C. School of Advanced Studies of European Headache Federation (EHF-SAS). From transformation to chronification of migraine: pathophysiological and clinical aspects. *J Headache Pain*. 2020, 29, 21, 1, 42.
37. Varkey, E., Hagen, K., Zwart, J. A., Linde, M. Physical activity and headache: results from the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). *Cephalalgia*. 2008, 28, 12, 1292-1297.
38. Weinberger, A. H., Seng, E. K. The Relationship of Tobacco Use and Migraine: A Narrative Review. *Curr Pain Headache Rep*. 2023, 27, 4, 39-47.
39. World Health Organization. (2020). WHO Guidelines on Physical Activity and Sedentary Behaviour. Geneva: World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240015128>.
40. Zduńska, A., Cegielska, J., Zduński, S., Domitrz, I. Caffeine for Headaches: Helpful or Harmful? A Brief Review of the Literature. *Nutrients*. 2023, 15, 14, 3170.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Васил Петров Тодоров, дм

МБАЛНП „Свети Наум“ София

v_todorov_1986@abv.bg

тел: 02/9702 181

Address for correspondence:

Dr. Vasil Petrov Todorov, phd

MHATNP „Sveti Naum“ Sofia

v_todorov_1986@abv.bg

tel: 02/9702 181

ГЛАВОБОЛИЕ ПРИ МЕДИКАМЕНТОЗНА ЗЛОУПОТРЕБА**РЕЗЮМЕ****ГЛАВОБОЛИЕ ПРИ МЕДИКАМЕНТОЗНА
ЗЛОУПОТРЕБА**

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

^{1.} УМБАЛНП „Свети Наум“ София

^{2.} МУ София

*^{3.} УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ Плевен
Клиника по Педиатрия*

^{4.} МУ Плевен

Честият прием на медикаменти за лечение на атаките при хора с първично главоболие води до постепенно увеличаване на броя на пристъпите и развитие на хронично главоболие – главоболие при медикаментозна злоупотреба (ГМЗ). То представлява едно от най-честите вторични главоболия и засяга 1-3% от общата популация. Почти всички симптоматични медикаменти могат да го причинят. Медикаментозната злоупотреба води до значително влошаване на качеството на живот на пациентите и до големи разходи на индивидуално и обществено ниво. Точната патофизиология е все още неизяснена. Състоянието е лечимо и предотвратимо, но е все още малко познато в общата популация и медицинската общност. Основните елементи на терапията са: информиране на пациентите за същността на заболяването; спиране на злоупотребявания медикамент; използване на bridging терапия за симптомите на отнемане; започване на профилактична терапия.

ABSTRACT**MEDICATION OVERUSE HEADACHE**

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

^{1.} UMHATNP „Sveti Naum“ Sofia

^{2.} Medical University, Sofia

*^{3.} UMHAT „Dr. Georgi Stranski“ Pleven,
Pediatric clinic*

^{4.} Medical University, Pleven

In patients with primary headaches, the frequent intake of medications for attack treatment leads to gradual increase in number of headache days and development of chronic headache – medication overuse headache (MOH). It is one of the most frequent secondary headaches and affects 1-3% of the general population. Almost all symptomatic medications can cause MOH. Medication overuse is connected with significant impairment in patients' quality of life and large individual and societal expenses. The exact pathophysiology of the condition is not fully elucidated. Medication overuse headache is treatable and preventable but is still not widely known among general population and medical community. The main elements of therapy are: patient education, stopping the overused medication, bridging therapy for withdrawal symptoms, initiation of prophylactic therapy.

Key words: headache, medication, medications, overuse, secondary, symptomatic

Ключови думи: вторично, главоболие, злоупотреба, медикаменти, медикаментозна, симптоматични

Въведение

Честият прием на медикаменти за лечение на атаките при хора с първично главоболие води до постепенно увеличаване на броя на пристъпите и развитие на хронично главоболие. Означаваме това състояние като вторично главоболие – главоболие при медикаментозна злоупотреба (ГМЗ). Приемаме, че пациентът има и двете диагнози – съответното първично главоболие и ГМЗ (9).

Диагностични критерии

Необходимо е пациентите с главоболие да бъдат активно разпитвани за честотата (брой дни на месец) на прием на симптоматични медикаменти. Критериите на международното дружество по главоболие за диагностициране на ГМЗ са: а) главоболие в ≥ 15 дни/месец при пациент с вече съществуващо главоболие; б) регулярна злоупотреба за > 3 месеца с медикамент за остро/симптоматично лечение на главоболие; в) липса на друга диагноза, обясняваща главоболието (9).

Медикаменти, водещи до главоболие при медикаментозна злоупотреба

Почти всички симптоматични медикаменти могат да доведат до ГМЗ. Злоупотребата се дефинира като прием на медикамента за повече от 3 последователни месеца в ≥ 15 дни/месец (за paracetamol, ацетилсалицилова киселина, НСПВС) или в ≥ 10 дни/месец (за ergotamine, триптани, опиоидни аналгетици, комбинирани препарати, едновременно приемани различни класове медикаменти) (табл. 1) (9). След прекратяване на прекаления медикаментозен прием, честотата на дните с главоболие значително намалява. Все още няма достатъчно клинични данни дали дитаните (lasmiditan) могат

да предизвикат ГМЗ, но съществуват индикации за такъв потенциал от предклинични проучвания при животни – прекалената експозиция към lasmiditan води до кожна алодиния и невропластични промени в тригемино-цервикалната система на експериментални мишки (17). Към момента се приема, че гепантите (rimegepant, ubrogepant) не водят до ГМЗ (17).

Табл. 1. Критерии за медикаментозна злоупотреба за различните класове медикаменти.

клас симптоматичен медикамент	медикаментозна злоупотреба
парацетамол	прием за >3 месеца в ≥ 15 дни/месец
НСПВС	прием за >3 месеца в ≥ 15 дни/месец
триптани	прием за >3 месеца в ≥ 10 дни/месец
комбинирани препарати	прием за >3 месеца в ≥ 10 дни/месец
опиоидни аналгетици	прием за >3 месеца в ≥ 10 дни/месец
ерготамин	прием за >3 месеца в ≥ 10 дни/месец
едновременен прием на отделни представители на различни класове	прием за >3 месеца в ≥ 10 дни/месец

Анализ от реалната клинична практика на пациенти от специализиран център по главоболие показва, че ГМЗ се получава за най-кратък период и при най-малък среден брой приеми на месец при злоупотреба с триптани, в сравнение с ерготамин, прости аналгетици и НСПВС (14). Докладваните средни интервали на злоупотреба до поява на ГМЗ са: 1,7 години за триптани; 2,7 години за ерготамин; 4,8 години за прости аналгетици/НСПВС. Докладваният среден брой приеми/месец са: 18 за триптани;

37 за ерготамин; 114 за прости аналгетици/НСПВС (14). Смята се, че в сравнение с прости аналгетици и НСПВС прекаленият прием на комбинирани аналгетици, опиоидни аналгетици и препарати с барбитурати също е свързан с по-къс период за развитие на ГМЗ и по-трудна детоксификация (1,9).

Епидемиология

Главоболието, предизвикано от медикаментозна злоупотреба е едно от най-честите вторични главоболия. Неговата честота в общата популация е 1-3%, среща се 3-4 пъти по-често при жени и е най-разпространено във възрастта около 40 г. (1,5,7,8,12). Среща се и в детска възраст, като честотата при деца и юноши е около 0,3 – 0,5% (1,12). Докладвано е, че 30-70% от пациентите на специализираните центрове по главоболие имат и ГМЗ (5,7,8). Около 50% от хората с хронично главоболие (≥ 15 дни/месец) имат и медикаментозна злоупотреба (8,9).

Най-често ГМЗ се развива при хора, страдащи от мигрена – 60-80% от случаите (1,21). В 10-30% подлежащото първично главоболие е хронично тензионно главоболие, а в <5-10% се развива при хора с други главоболия – кластерно, новопоявило се всекидневно персистиращо главоболие, посттравматично главоболие (1,21).

Като рискови фактори за развитие на ГМЗ се разглеждат: нисък социоикономически статус; наднормено тегло; тютюнопушене; нарушения на съня; съпровождащи други хронични болкови състояния; тревожност; депресия; определени личностови черти – невротизъм, импулсивност, склонност към зависимости, obsесивно-компулсивни черти; фамилна анамнеза за злоупотреба с медикаменти или наркотици (1,16).

Тежест на заболяването на индивидуално и обществено ниво

В сравнение с пациенти с главоболие без медикаментозна злоупотреба, тези с ГМЗ са с по-голяма

честота на депресия и тревожност, с по-високо ниво на интериктално бреме, по-висока инвалидизация, свързвана с главоболието, по-голям брой консултации в спешните отделения (22). Тоталните годишни разходи в Европейския съюз, свързани с ГМЗ за 2011 г. са изчислени на 37 милиарда евро, като 92% от тях се дължат на загубена продуктивност (15). Главоболието при медикаментозна злоупотреба е сравнително широко разпространено и е свързано със значителна обществена тежест, но в същото време е предотвратимо и зависимо от редица модифицируеми рискови фактори. Така то е очевидна потенциална цел за провеждане на насочени здравни политики за предотвратяване и по-добро лечение, които не биха изисквали големи средства, но биха донесли големи здравни обществени ползи (1).

Патофизиология

Точната патофизиология на заболяването е все още неизяснена. Информация за възможните механизми е получена от изследване на промените, които се наблюдават в нервните структури при пациенти с ГМЗ при специализирани образни и неврофизиологични изследвания и сравнение с пациенти с главоболие без медикаментозна злоупотреба или здрави контроли. Изглежда, че едно от необходимите условия е наличието на първично главоболие, защото хора, които приемат често аналгетици заради други състояния (напр. артрит) и нямат история за главоболие не развиват ГМЗ (12). При хроничен прекален прием на симптоматични медикаменти се наблюдават структурни и метаболитни изменения в: 1) структури, участващи в модулацията на възприемането на количествените и емоционалните аспекти на болката (хипокампус, периакведуктално сиво вещество, цингуларна кора, орбитофронтална кора) и 2) структури, свързани с развитието на зависимости към субстанции (мезо-кортико-лимбична система) (1). Описани са още нарушения в десцендиращите

пътища, които модулират болката (18), намалена концентрация на опиоидни рецептори (18), повишена продукция на CGRP, субстанция P, NO (3), нарушения в ендоканабиноидната система (1). Всичко това води до персистираща периферна и централна сенситизация, повишена кортикална възбудимост и понижен праг за развитие на кортикална разпространяваща се депресия (1). След детоксификация, част от описаните промени претърпяват обратно развитие (1).

Клинична картина

По дефиниция, при ГМЗ честотата на дните с главоболие е ≥ 15 дни/месец (9). Фенотипно то се проявява с характеристиките на първичното главоболие, но с по-голяма честота и тежест на пристъпите или се наблюдава трансформиране на първичното главоболие в неспецифично двустранно главоболие без ясни асоциирани симптоми (7,14). Възможно е фенотипната характеристика да се влияе от вида на ексцесивно използвания медикамент – при злоупотреба с триптани, ГМЗ има по-често мигренни характеристики; при злоупотреба с аналгетици и НСПВС, ГМЗ има по-често неспецифичен двустранно-пристъпач характер (14).

Понякога биха могли да се наблюдават и системни прояви от прекаления медикаментозен прием – черендробно увреждане от парацетамол; гастроинтестинално, бъбречно или сърдечно-съдово увреждане от НСПВС; гадене, замаяване, гръдна болка и парестезии в крайниците от триптани; гадене, повръщане, периферна артериална недостатъчност, халюцинации и епилептични припадъци от ерготамин; седация и развитие на зависимост от опиоидни аналгетици; седация, развитие на зависимост и когнитивни нарушения от бензодиазепини и барбитурати (16).

След спиране на злоупотребявания медикамент (детоксификация) се наблюдават преходни симптоми на отнемането – временно засилване на главоболието, гадене и повръщане, тахикардия, промени в

АН, тревожност, нарушения на съня (5,7). Обикновено продължителността на тази фаза е от 2 до 10 дни (5,7). Халюцинациите и епилептичните припадъци са рядкост, дори при пациенти, злоупотребявали с комбинирани препарати с барбитурати (5). При злоупотреба с триптани симптомите на отнемане продължават средно 4 дни; при злоупотреба с ерготамин – 7 дни; при злоупотреба с аналгетици/НСПВС/опиоидни – 10 дни (5). Когато са приемани противоболкови в комбинация с барбитурати или бензодиазепини е възможен и по-дълъг период на отнемане (7).

Лечение

Лечението на ГМЗ има 4 основни насоки: обучение на пациентите за същността на заболяването; спиране на злоупотребявания медикамент; лечение на симптомите на отнемането (bridging терапия); започване на профилактична терапия.

Първа стъпка е обучението на пациентите. Основни пунктове, с които трябва да бъде запознат пациентът са: вредите от медикаментозната злоупотреба и важността на нейното прекратяване; вероятността главоболието да се засили и да се появят другите симптоми на отнемане при спиране на медикамента, като трябва да се наблегне на преходния характер на тези оплаквания (1). Информирането на пациента е важен етап от лечението, обикновено не отнема твърде много време и не бива да се пропуска. То води до ангажиране на страдащия като партньор, повишава мотивацията за лечение и въздейства върху поведенческите аспекти на честото прибегване към медикаменти (1). Rossi и съав. докладват, че при пациенти с „неусложнена“ медикаментозна злоупотреба (пациенти със злоупотреба само с триптан или аналгетик или НСПВС и без психиатрична коморбидност), прилагането само на съвет/обучение води резултати, съизмерими с резултатите от прилагането на съвет/обучение + структурирана медицинска програма за детоксификация (20). Самостоятелното обучение без

други интервенции води до успешно прекъсване на медикаментозната злоупотреба при 77,5% от изследваната група, докато обучението + курс с кортикостероид, превантивен медикамент, антиеметик и и.в. солеви разтвори при 76,9% (20). В следваща публикация същия авторски екип показва, че при пациенти с „усложнена“ медикаментозна злоупотреба (хора с коморбидности, предходна неуспешна детоксификация, злоупотреба с различни класове медикаменти) само обучението вече отстъпва на комплексния медицински подход (19). При тази група пациенти самостоятелното обучение води до успешно прекъсване на медикаментозната злоупотреба при 60 %, докато обучението + лекарствена интервенция при 89% (19).

Съществуват различни стратегии за прекратяване на злоупотребявания медикамент като той може да се спре рязко или постепенно. Смята се, че се постигат по-добри резултати ако приемът на триптани, парацетамол, НСПВС и комбинирани аналгетици се прекрати рязко, докато за опиоидни аналгетици, комбинирани препарати с барбитурати и бензодиазепини се препоръчва постепенно спиране (1). Детоксификацията може да се осъществи в амбулаторни условия или в клиника. Индикации за стационарна детоксификация са: злоупотреба с опиоидни аналгетици, комбинирани препарати с барбитурати и бензодиазепини, едновременна злоупотреба с различни класове медикаменти, изразена психиатрична коморбидност, предишни неуспешни опити за амбулаторна детоксификация (1).

Bridging терапията се прилага за период от 7-10 дни. Към момента не съществува общоприет консенсус за конкретен протокол. Има данни за ефективност от: хидратация с водно-солеви разтвори; магнезий; кортикостероиди (преднизон 60 – 100 мг/ден пер ос; метилпреднизолон 500 мг/ден и.в. за няколко дни); дихидроерготамин и.в.; кеторолак; напроксен; антиеметици (метоклопрамид) (1,5). При изразени симпатикотонични реакции от опиоидно отнемане се прилага

га клонидин (1). Ако в този период пациентът получи силен пристъп от главоболие, инцидентно може да се използва спасителна терапия с клас медикамент, различен от злоупотребявания – напр. триптан при злоупотреба с аналгетик и обратно (1,5).

Изследвани са различни времеви точки за започване на профилактична терапия при пациенти с ГМЗ – веднага (в първите дни на спиране на злоупотребата), след детоксификация (7-10 дни след спиране на злоупотребата), без спиране на злоупотребявания медикамент. Данните сочат за най-добри резултати при включване на профилактиката веднага (1). Изборът на профилактичен медикамент се прави според фенотипа на първичното главоболие. Може да се приложи всеки клас профилактика, като до момента най-много доказателства за ефективност при мигрена с медикаментозна злоупотреба има за: топирамат, валпроева киселина, ботулинов токсин и анти-CGRP моноклонални антитела (1). Съществуват отделни проучвания, които разкриват потенциална допълнителна полза от приложение на невромодулаторни методи – окципитална блокада, транскраниална стимулация с постоянен ток (tDCS), еднотулсова ТМС (spTMS), супраорбитална транскутанна невростимулация, неинвазивна стимулация на n. vagus (1,11).

Прогноза

При успешна детоксификация може да се очаква редуциране на честотата на пристъпите с $\geq 50\%$ (7). Наблюдава се намаляване на директните медицински разходи на отделния пациент със средно 24% (23). След 1 г. около 60-80% от пациентите са без нова злоупотреба (4,7,8). При проследяване за 5 г., 20-40% отново са с ексцесивен прием на симптоматичен медикамент (4,7,8).

Превенция на ГМЗ

Главоболието при медикаментозна злоупотреба е слабо познато, както сред общата популация,

така и в медицинската общност. Трябва да се има предвид, че за хората извън медицинските среди това състояние е контраинтуитивно – медикаменти, използвани за лечението на главоболие, всъщност могат да доведат до неговото влошаване. Проучване от Великобритания разкрива, че 77% от 485 анкетирани не знаят, че честият прием на аналгетици може да доведе до влошаване на главоболието (13). След обучение за ГМЗ, 80% заявяват, че ще намалят консумацията на аналгетици и ще потърсят лекарски съвет в случай на нужда от чест прием на медикаменти (13). Данни от датско проучване показват, че 70% от общата популация не е запозната с ГМЗ (2). Проучване сред фармацевти в Швеция разкрива, че повечето смятат, че са добре образовани по въпроса с медикаментозната злоупотреба, но над 90% не са запознати, че всички стандартни класове симптоматични медикаменти могат да доведат до ГМЗ (10).

Главоболието при медикаментозна злоупотреба е предотвратимо, като най-важната част от превенцията е запознаване на обществото с опасностите от прекаления прием на симптоматични лекарства. Необходимо е и по-задълбочено изучаване на състоянието от здравните кадри. Възможно е да се имплементират широкомащабни национални обучителни кампании, които да използват всякакви възможни канали за комуникация – социални медии, онлайн видеа, вестници, списания, телевизия, радио, кратки принтирани материали, работа с пациентски организации, мрежи от здравни специалисти, мрежи от фармацевти (1,2). Обучението на медицинските професионалисти би могло да включва: провеждане на специализирани научни срещи и конференции, статии в специализирани научни списания, по-широко застъпване на темата за главоболието в общомедицинската програма на обучение. По искване на FDA, в листовката на редица противоболкови медикаменти, които се дават без рецепта

фигурира предупреждение за опасността от ГМЗ (6).

На индивидуално ниво – навременното започване на профилактична терапия при пациент с първично главоболие намалява вероятността от трансформация във високочестотно или хронично главоболие и оттам нуждата от чест прием на симптоматичен медикамент (1,5).

Заклучения

Главоболието при медикаментозна злоупотреба е едно от най-честите вторични главоболия. То води до значително влошаване на качеството на живот на пациентите и до големи разходи на индивидуално и обществено ниво. Състоянието е лечимо и предотвратимо, но е все още малко познато в общата популация и медицинската общност. Не бива да се пропуска пациентите с първични главоболия да бъдат активно разпитвани за честотата на прием на симптоматични медикаменти. Основните елементи на терапията са: информиране на пациентите за същността на състоянието; спиране на злоупотребата; използване на bridging терапия; започване на профилактична терапия.

Литература

1. Ashina, S., Terwindt, G.M., Steiner, T.J., Lee, M.J., Porreca, F., Tassorelli, C., Schwedt, T.J., Jensen, R.H., Diener, H.C., Lipton, R.B. Medication overuse headache. *Nat Rev Dis Primers*. 2023, 9, 1, 5.
2. Carlsen, L.N., Westergaard, M.L., Bisgaard, M., Schytz, J.B., Jensen, R.H. National awareness campaign to prevent medication-overuse headache in Denmark. *Cephalalgia*. 2018, 38, 7, 1316-1325.
3. Chanraud, S., Di Scala, G., Dilharreguy, B., Schoenen, J., Allard, M., Radat, F. Brain functional connectivity and morphology changes in medication-overuse headache: Clue for dependence-related processes? *Cephalalgia*, 2014, 34, 605–615.
4. Chiang, C. C., Schwedt, T. J., Wang, S. J., Dodick, D. W. Treatment of medication-overuse headache: a systematic review. *Cephalalgia*, 2016, 36, 371–386.

5. Diener, H. C., Antonaci, F., Braschinsky, M., Evers, S., Jensen, R., Lainez, M., Kristoffersen, E. S., Tassorelli, C., Ryliskiene, K., Petersen, J. A. European Academy of Neurology guideline on the management of medication-overuse headache. *Eur J Neurol*. 2020, 27, 7, 1102-1116.
6. FDA. Treating migraines: more ways to fight the pain. FDA <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/treating-migraines-more-ways-fight-pain>. 2017.
7. Fischer, M. A., Jan, A. Medication-Overuse Headache. [Updated 2023 Aug 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-.
8. Gosalia, H., Moreno-Ajona, D., Goadsby, P.J. Medication-overuse headache: a narrative review. *J Headache Pain* 2024, 25, 89.
9. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013, 33, 9, 629-808.
10. Hedenrud, T., Babic, N., Jonsson, P. Medication Overuse Headache: Self-Perceived and Actual Knowledge Among Pharmacy Staff. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 2014, 54, 1019-1025.
11. Karadas, O., Ozon, A. O., Ozcelik, F., Ozge, A. Greater occipital nerve block in the treatment of triptan-overuse headache: a randomized comparative study. *Acta Neurol. Scand.*, 2017, 135, 426–433.
12. Kristoffersen, E. S., Lundqvist, C. Medication-overuse headache: epidemiology, diagnosis and treatment. *Ther Adv Drug Saf.*, 2014, 5, 2, 87-99.
13. Lai, J. T., Dereix, J. D., Ganepola, R. P., Nightingale, P. G., Markey, K. A., Aveyard, P. N., Sinclair, A. J. Should we educate about the risks of medication overuse headache? *J Headache Pain*, 2014, 15, 1, 10.
14. Limmroth, V., Katsarava, Z., Fritsche, G., Przywara, S., Diener, H. C. Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs. *Neurology*, 2002, 59, 7, 1011-1014.
15. Linde, M., Gustavsson, A., Stovner, L. J., Steiner, T. J., Barré, J., Katsarava, Z., Lainez, J. M., Lampl, C., Lantéri-Minet, M., Rastenyte, D., Ruiz de la Torre, E., Tassorelli, C., Andrée, C. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur J Neurol*. 2012, 19, 5, 703-11.
16. Ljubisavljevic, S., Ljubisavljevic, M., Damjanovic, R., Kalinic, S. A Descriptive Review of Medication-Overuse Headache: From Pathophysiology to the Comorbidities. *Brain Sci*, 2023, 13, 10, 1408.
17. Lo Castro, F., Guerzoni, S., Pellesi, L. Safety and Risk of Medication Overuse Headache in Lasmiditan and Second-Generation Gepants: A Rapid Review. *Drug Healthc Patient Saf*, 2021, 13, 233-240.
18. Michels, L., Christidi, F., Steiger, V.R., Sandor, P.S., Gantenbein, A.R., Landmann, G., Schreglmann, S.R., Kollias, S., Riederer, F. Pain modulation is affected differently in medication-overuse headache and chronic myofascial pain—A multimodal MRI study. *Cephalalgia*, 2017, 37, 8, 764-779.
19. Rossi, P., Faroni, J.V., Tassorelli, C., Nappi, G. Advice alone versus structured detoxification programmes for complicated medication overuse headache (MOH): a prospective, randomized, open-label trial. *J Headache Pain*. 2013, 14, 1, 10.
20. Rossi, P., Di Lorenzo, C., Faroni, J., Cesarino, F., Nappi, G. Advice alone vs. Structured detoxification programmes for medication overuse headache: a prospective, randomized, open-label trial in transformed migraine patients with low medical needs. *Cephalalgia*, 2006, 26, 1097–1105.
21. Salhofer-Polanyi, S., Zebenhöfer, K., Berndt, T., et al. Medication overuse headache in 787 patients admitted for inpatient treatment over a period of 32 years. *Cephalalgia*, 2020, 40, 8, 808-817.
22. Schwedt, T.J., Buse, D.C., Argoff, C.E., Reed, M. L., Fanning, K.M., Hussar, C.R., Adams, A.M., Lipton, R.B. Medication Overuse and Headache Burden: Results From the CaMEO Study. *Neurol Clin Pract*, 2021, 11, 3, 216-226.
23. Shah, A.M., Bendtsen, L., Zeeberg, P., Jensen, R.H. Reduction of medication costs after detoxification for medication-overuse headache. *Headache*, 2013, 53, 4, 665-672.

Адрес за кореспонденция:

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

Address for correspondence:

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

ВТОРИЧНИ ГЛАВОБОЛИЯ – ЧАСТ 1**РЕЗЮМЕ****ВТОРИЧНИ ГЛАВОБОЛИЯ – ЧАСТ 1**

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

^{1.} УМБАЛНП „Свети Наум“ София

^{2.} МУ София

^{3.} УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ Плевен,
Клиника по Педиатрия

^{4.} МУ Плевен

Вторичните главоболия са причинени от друго основно подлежащо медицинско състояние. Съществуват многобройни причини за възникване на вторично главоболие. „Червените знамена“ са определени клинични белези, които насочват практикуващия лекар към подозрение за възможно вторично главоболие и извършване на по-задълбочени изследвания. Като в общата популация, така и в спешните отделения, честотата на вторичните главоболия е няколко пъти по-ниска от тази на първичните. Разгледани са някои важни клинични състояния, при които главоболието е водещ или изразен симптом – интракраниални васкуларни малформации, субарахноидна хеморагия, дисекция на каротидната артерия, церебрална венозна тромбоза, исхемичен мозъчен инсулт, синдром на обратима церебрална вазоконстрикция, гигантоклетъчен артериит.

Ключови думи: вторични, вторично, главоболие, главоболия, червени знамена

ABSTRACT**SECONDARY HEADACHES – PART 1**

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

^{1.} UMHATNP „Sveti Naum“ Sofia

^{2.} Medical University, Sofia

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

^{4.} Medical University, Pleven

Secondary headaches are headaches that are caused by another, underlying condition. There are numerous causes for secondary headache. The so called “red flags” are certain clinical signs that direct the treating physician towards the suspicion of a secondary headache and necessitate more detailed examinations. The frequency of secondary headaches both in the general population and in the emergency room is several times lower than that of the primary headaches. The current publication looks at some important clinical conditions which have headache as a prominent symptom – intracranial vascular malformations, subarachnoid hemorrhage, carotid artery dissection, cerebral venous thrombosis, ischemic stroke, reversible cerebral vasoconstriction syndrome, giant cell arteritis.

Key words: headache, headaches, red flag, secondary

Въведение

Вторичните главоболия са причинени от друго основно подлежащо медицинско състояние. Приема се, че главоболието е следствие/симптом на друго заболяване, когато се наблюдават 1 или повече белези за свързаност: 1) главоболието се появява в тясна времева връзка с появата на основното състояние; 2) главоболието значително се влошава или подобрява паралелно с влошаването и подобренето на основното състояние; 3) главоболието има типични характеристики за подлежащото състояние (напр. главоболие тип „гръмотевичен удар“ при субарахноидна хеморагия); 4) налични са допълнителни белези за свързаност (напр. съответствие между страната на главоболието и локацията на дадена лезия или структурна увреда). В случаи, когато пациент с преди това съществуващо първично главоболие, развие състояние, което води до вторично главоболие се приема, че са налични едновременно и двете диагнози (12).

Съществуват многобройни причини за възникване на вторично главоболие. Според международното дружество по главоболие то се класифицира в следните категории: от травма или нараняване на главата и/или врата; от краниално или шийно съдово нарушение; от не-васкуларно интракраниално нарушение; от субстанция или нейното отнемане; от инфекция; от нарушение на хомеостазата; от нарушение в черепа, врата, очи, уши, нос, синуси, зъби, уста или други лицеви или шийни структури; от психиатрично нарушение (12).

Червени знамена

„Червените знамена“ са определени клинични белези, които насочват практикуващия лекар към подозрение за възможно вторично главоболие и извършване на по-задълбочени изследвания. Такива са някои фенотипни особености на самото главоболие – 1) главоболие тип „гръмотевичен

удар“ – внезапно настъпващо, много силно главоболие, достигащо своя максимален интензитет за секунди; 2) ортостатично главоболие – главоболие, което се появява или се влошава в изправено положение; 3) главоболие, което се провокира и засилва от навеждане, кашляне или физическо усилие; 4) прогресивно влошаващо се главоболие; 5) промяна на обичайните характеристиките на вече съществуващо главоболие. Червени знамена са и системни белези, съпровождащи главоболието – 1) фокален или 2) общомозъчен неврологичен дефицит, 3) фебрилитет и токсо-инфекциозен синдром, 4) поява на ново главоболие след 50 г. възраст; 5) поява на ново главоболие по време на бременността и пуерпериума; 6) анамнеза за минало или настоящо туморно заболяване (6).

Епидемиология

Както в общата популация, така и в спешните отделения, честотата на вторичните главоболия е няколко пъти по-ниска от тази на първичните (1,4,13,17).

Епидемиология на вторичните главоболия в общата популация. Честотата на хроничните вторични главоболия в общата популация е 2,14%. Най-често се срещат посттравматично главоболие (0,38%–4,7% от популацията); главоболие от медикаментозна злоупотреба (1,7%); главоболие при общи инфекции (0,33%) (1,10,14,23).

Честота на вторичните главоболия в спешното отделение. Честотата изобщо на главоболията (първични и вторични) в общите спешни отделения и кабинети е 1–4%, а в неврологичните спешни отделения достига до 8–16% (17). От всички пациенти с главоболие 7 – 29% са с вторични главоболия, а останалите – с първични. Тук най-чести вторични главоболия са: главоболие при общи инфекции (3–5% от всички главоболия); главоболие от нарушена хомеостаза (5%); главоболие от съдова причина (4,7%), от които водещи са исхемичен мозъчен ин-

султ (1–2%) и субарахноиден кръвоизлив (0,6–2%); главоболие от невакуларна интракраниална лезия (4,7%) (4,13,17). Анализът на литературата показва, че от пациентите с водещ симптом главоболие в спешните звена, при около 3–7% може да се очаква небенигнена/животозастрашаваща етиология (4,13,17).

Вторично главоболие при някои състояния

Разгледани са някои важни клинични състояния, при които главоболието е водещ или изразен симптом. Нерядко някои от тях създават трудности за различаване от първично главоболие. Поставен е фокус върху епидемиологията, клиничната картина, най-подходящите диагностични методи, лечението и прогнозата.

Интракраниални васкуларни малформации

Неруптурирала интракраниална аневризма. Мозъчни аневризми се срещат при около 3,2–7 % от населението. Осемдесет и пет процента (85%) се разполагат в предната част на кръга на Willis. Рискови фактори са възраст над 50 г., женски пол, артериална хипертония, тютюнопушене, генетична предиспозиция, поликистозна бъбречна болест, коарктация на аортата (3). По-голямата част от неруптуриралите аневризми са безсимптомни. Вероятно симптоми възникват при рязко увеличаване на размера на аневризмата и/или микрохеморагия. В 20–65% от случаите се наблюдава силно неспецифично главоболие, персистиращо дни наред, със съпровождаща ретробулбарна болка или главоболие с характер на гръмотевично. Могат да се наблюдават симптоми от притискане от аневризмата на околни структури – пареза на n. oculomotorius или sinus cavernosus синдром – пареза на n. oculomotorius, n. trochlearis, n. abducens, сетивни нарушения в областта на I и II клон на n. trigeminus, проптоза и хемоза на окото (3,12). Смята се, че наличието на симптоми от ане-

вризмата е предвестник на предстояща голяма руптура в следващите 4 седмици (3,12). Диагностичните методи включват МРТ с МР ангиография (при контраиндикация, може да се проведе и без контраст) или КТ ангиография. В отделни случаи, при нужда от по-добра морфологична характеристика се прави и дигитална субтракционна ангиография (3). При откриване на аневризма се преценява съотношението полза/риск за оперативна интервенция, като се взимат предвид наличието на симптоми, големината, локализация, морфология. Превалиращото експертно мнение е, че симптоматичните аневризми са показани за операция (3). Прилагат се хирургично клипсиране или ендоваскуларен койлинг. След интервенция при близо 70% от пациентите се наблюдава значителна редукция на асоциираното главоболие (20).

Церебрална артериовенозна малформация (ABM). Артериовенозните малформации представляват възли от непълноценни артерии в директен контакт с вени. Най-често са вродени. Може да се разполагат повърхностно или паренхимно в различни части на мозъка, като най-често се локализируют във фронталния или париеталния дял на кората. Срещат се с честота под 0,05% от популацията, като се смята, че само 12% стават симптоматични, без да има предилекция по пол и със средна възраст на пациентите 33,7 години (9). Най-често се наблюдават оплаквания при кървене на АВМ, по-рядко при нарастване (мас ефект) или при развитие на steal-феномен. Наблюдават се фокален неврологичен дефицит според разположението на лезията и епилептични припадъци. При 14 – 61% се наблюдава персистиращо главоболие предимно с мигренен фенотип или главоболие тип гръмотевичен удар. При АВМ в окципиталния дял често се установява унилатерално главоболие (съответстващо на страната на лезията), наподобяващо мигрена с аура,

което не се поддава на медикаментозно лечение. Има данни, че при пациенти с главоболие и нормален неврологичен статус вероятността да се открие АВМ е 0,2% (9,12). Диагнозата се поставя с МРТ с МР ангиография, КТ ангиография или дигитална субтракционна ангиография. Лечението на симптоматичните АВМ включва неврохирургично премахване, ендоваскуларна емболизация и стереотаксична радиохирургия. След интервенция се наблюдава значително подобрене на главоболието в 40 – 84% от случаите (9).

Субарахноидна хеморагия (САХ)

Близо 85% от нетравматичните спонтанни субарахноидни хеморагии се получават в резултат на руптура на аневризма. Останалите 15-20% се дължат на различни други причини – перимезенцефална САХ от венозен източник, САХ от не-аневризмална съдова малформация, интракраниална артериална дисекация, церебрална венозна тромбоза, церебрална амилоидна ангиопатия, нарушения в хомеостазата. Общата честота в популацията е 8/100 000. Най-често е засегната възрастовата група 40-60 г, с леко преобладаване на женския пол. Рискови фактори са фамилна анамнеза за аневризма, преживяна предходна САХ, тютюнопушене, артериална хипертония (12,25).

Най-характерният симптом е внезапна поява на главоболие тип „гръмотевичен удар“, често описвано от пациентите като най-тежкото главоболие в живота им. То често е съпроводено от гадене, обилно повръщане, фотофобия, вратна стегнатост и болки във врата. При по-големи кръвоизливи се добавят фокален неврологичен дефицит и нарушения в съзнанието. Главоболието достига пика на своя интензитет за секунди и по-рядко за минути. Понякога може да е единственият симптом на заболяването. В по-редки случаи главоболието е с умерен интензитет, като тогава насочващ белег е внезапното начало (12,25).

Диагностичният алгоритъм включва първо провеждане на КТ на глава без контраст. Сензитивността на методиката за откриване на кръв в субарахноидното пространство е 99% в първите 6 ч., 93% на 24-ия час и спада до 50% на 7-ия ден след инцидента. При потвърждаване на субарахноидна хеморагия се пристъпва към КТ ангиография за уточняване на източника на кръвене. При негативен първоначален резултат от нативната КТ, но висока клинична суспекция се провежда лумбална пункция и спектрофотометрично изследване на ликвор за ксантохромия. Лумбалната пункция е най-информативна след 6 ч. от първоначалните симптоми. При налична ксантохромия се провежда КТ ангиография. При несигурен резултат от КТ ангиографията може да се направи церебрална ангиография или дигитална субтракционна ангиография (ДСА). При противопоказания за КТ ангиография и ДСА алтернативен метод е МР ангиографията (12,25).

Лечението цели да стабилизира пациента и да предотврати възможността за развитие на ре-кървене и късен вазоспазъм. Най-висок риск за ре-кървене и смъртност има в първите 6 ч. от първоначалния кръвоизлив. Общомедицинските мерки включват спазване на строг постелен режим, поддържане на артериално налягане под 160 mmHg, приложение на nimodipine, при нужда – приложение на антиепилептици. Оперативните методи включват хирургично клипсиране или ендоваскуларен койлинг на аневризмата. Към момента не съществуват общоприети препоръки за най-добро лечение на главоболието. Използват се paracetamol, опиоидни аналгетици, pregabalin, gabapentin, инфузии с магнезий, приложение на блокада на птеригопалатинния ганглий. Поради теоретичен повишен риск от кръвене, се предпочита НСПВС да се дават след емболизация или клипсиране на аневризмата. Триптаните, кофенинът и ketorolac носят потенциален риск от вазоспа-

зъм и засилване на късните исхемични усложнения и затова се избягват (12,22,25).

Заболяването е свързано с висока степен на смъртност – 20-50%. При около 10-50% от оцелелите се наблюдава дългосрочен умерен до тежък неврологичен дефицит – когнитивни нарушения, епилепсия, персистираща фокална симптоматика. При около 40% се развива клинично значимо главоболие, продължаващо месеци и години след инцидента. То се описва като дифузно, тъпо, пристягащо, пробождащо или теглещо и често придружено от замаяване, гадене, изпотяване и болка в очите, врата, гърба и крайниците (12,22,25).

Дисекация на каротидната артерия

Каротидната дисекация възниква спонтанно или в резултат на травма. Тя може да засяга цервикалната (екстракраниалната) или интракраниалната част на артерията. Може да доведе до оклузия на съда с изява на исхемичен мозъчен инсулт или до субарахноиден кръвоизлив при интракраниална руптура (по-рядко усложнение). Среща се във всички възрасти, като е най-често около 45 г. и засяга малко по-често мъжете. Като рискови фактори се разглеждат фамилната обремененост, заболяванията на съединителната тъкан (синдром на Marfan, синдром на Ehlers-Danlos, фибромускулна дисплазия), мигрената, хиперхомоцистеинемията, високото кръвно налягане, тютюнопушенето. Общата честота е около 3/100 000 (24).

Клиничната картина е вариабилна, което затруднява диагностицирането. Главоболието с/без болка във врата е един от най-честите симптоми и се среща в 55 -100% от случаите. То може да бъде много силно и с внезапно начало (гръмотевичен удар) или да има по-постепенно развитие. Обикновено е унilaterално и от страната на дисекацията и засяга лицето и фронтотемпорална част на главата (за разлика от дисекацията на вертебрална артерия,

при която има главоболие с окципитална локализация). По-често е пулсиращо, със силен интензитет и не се повлиява от прием на аналгетици. Понякога има фенотип, имитиращ първично главоболие като кластерно главоболие, *hemicrania continua* и мигрена с и без аура. В 5-34% от случаите главоболието е единствен начален симптом на заболяването. Всяка нова, необичайна унilaterална болка, засягаща главата и шията, трябва да предизвика подозрение за шийна артериална дисекация. При повечето пациенти се наблюдават и допълнителни белези – синдром на Horner, внезапен тинитус, пареза на n. hypoglossus, симптоми от транзиторни исхемични атаки (ТИА), исхемични мозъчни инсулти или по-рядко – субарахноидна хеморагия. При около 20% главоболието може да персистира месеци до години след каротидната дисекация (7,24).

За поставяне на диагнозата се провеждат КТ ангиография или МР ангиография на глава и шия. Дигиталната субтракционна ангиография не се препоръчва като първа линия изследване, но евентуално би могла да се проведе при силна клинична Suspекция и негативни КТ/МР ангиография. Доплеровата сонография има място за проследяване на артериалното ремоделиране след дисекацията (24).

Провежда се анти тромботично лечение, което може да бъде: монотерапия с антиагрегант, двойна антиагрегантна терапия или приложение на антикоагуланти, като схемата се избира спрямо индивидуалните особености на пациента. Анти тромботичната терапия обикновено продължава за 3 до 6 месеца. Смята се, че интракраниалните дисекации са свързани с повишен риск от субарахноидна хеморагия, затова при тях се предпочитат антиагреганти пред антикоагуланти. При остър ИМИ и липса на противопоказания може да се провеждат интравенозна тромболиза или механична тромбектомия. При дисекации водещи до значителна стеноза и ТИА или

ИМИ, въпреки оптимално антитромботично лечение могат да се приложат ангиопластика или поставяне на стент. При руптура на дисекирала интракраниална каротидна артерия обикновено се наблюдава масивен субарахноиден кръвоизлив, който се лекува оперативно или с ендоваскуларна интервенция (24).

В повечето случаи консервативното лечение води до добри резултати, като рецидив на ТИА или ИМИ се наблюдава в около 5% от лекуваните. Рискът за рецидив е най-висок в първите 2-4 седмици след диагнозата (24).

Церебралната венозна тромбоза е рядко заболяване – общо честотата е 3-4 случая на милион. Седемдесет до осемдесет процента (70-80%) от случаите са при жени в детеродна възраст, като в перинаталния период се среща при 12 от 100 000 пациентки (19,21). Рискови фактори са: прием на орални контрацептиви, наличие на протромботични състояния (тромбофилия, антифосфолипиден синдром, хиперхомоцистеинемия); бременност (перинатален период), инфекции на уши, синуси, гърло, лице, шия, системни автоимунни заболявания, онкологично заболяване. Нарушеният венозен дренаж води до повишено интракраниално налягане и/или паренхимни и по-рядко субарахноидни хеморагии (19,21).

Главоболието е симптом в 80-90% от случаите. Най-често то е с характеристиките на главоболие при интракраниална хипертензия – засилва при навеждане и физическо усилие, билатерално, по-силно сутрин, съпроводено с гадене, повръщане, фотофобия, болка във врата и гърба. По-рядко е унилатерално и имитира мигрена. Описани са и случаи на силно гръмотевично главоболие – при внезапен паренхимен или субарахноиден кръвоизлив. В 25% главоболието може да е единствен симптом. При новопоявило се персистиращо главоболие при хора с протромботични рискови фактори трябва да се има предвид церебрална венозна тромбоза (19,21).

В 70% от случаите има папиледема с нарушена зрителна острота; при 44% се наблюдава фокален неврологичен дефицит – най-често хемипареза; при 40% има епилептични пристъпи с фокално начало; при силно повишаване на интракраниалното налягане се наблюдава и уни- или билатерална увреда на п. abducens с двойно виждане (19,21).

Диагнозата се поставя с МРТ с МР венография / КТ + КТ ангиография, с които се цели визуализация на венозен тромб, дефекти във венозното изпълване, паренхимни хеморагични инфаркти, повишено интракраниално налягане (19,21).

Лечението включва приложение на heparin, последван от лечение с орален антикоагулант за поне 6 месеца. При нужда се прилагат и симптоматични лечения с антиепилептици, антибиотици, acetazolamide, аналгетици. В селектирани случаи може да се осъществят катетърна фибринолиза или хирургична тромбектомия. При прогресиращи и неповлияващи се белези на повишено интракраниално налягане и/или тежък мас ефект от интракраниална хеморагия се прилагат хирургична декомпресия на оптичния нерв, поставяне на шънт, декомпресивна хемикраниектомия (19,21).

Прогнозата при церебралната венозна тромбоза е вариабилна. Близко 90% от пациентите постигат клинично подобрене и независимо функциониране, но около 40% продължават да изпитват персистиращи главоболие, умора, когнитивни нарушения, нарушения на настроението (21).

Главоболие при исхемичен мозъчен инсулт

За разлика от фокалния неврологичен дефицит, главоболието не е водещ симптом при исхемичен мозъчен инсулт (ИМИ), но се среща нерядко и като може да персистира месеци и години след острия инцидент. Имайки предвид голямата честота на ИМИ в световен мащаб, пост-инсултното главоболие (главоболието, предизвикано от инсулт) се пре-

върща в значим здравен проблем. То се разделя на остро, когато трае по-малко от 3 м. след инцидента и персистиращо, когато продължава повече от 3 месеца (12). Среца се при 6-44% от инсултите, като в 1-23% остава персистиращо. Жените са малко по-често засегнати. Рискови фактори за развитие на пост-инсултно главоболие са: възраст < 50 г., инсулт в басейна на вертебро-базиларната система, кардио-емболичен механизъм на инсулта, по-голям (не-лакунарен) инсулт, инсулт ангажиращ мозъчната кора (11,12,15).

Главоболието обикновено започва в деня на инсулта и по-рядко – няколко дни след това. В 50-80% от случаите има предимно тензионен фенотип – двустранно, пристягащо, с умерен до силен интензитет и често неповлияващо се от аналгетици. В 8-17% главоболието е с мигренни характеристики с пулсираща болка, фотофобия, фонофобия, гадене и повръщане. При 80% от пациентите честотата на пристъпите е под 15 дни/месец, а при 20% – над тази честота (11,15). Има данни, че при около 1/3 от засегнатите има медикаментозна злоупотреба (15).

Към момента не съществуват базирани на доказателствата специфични препоръки за лечение на инсулт-предизвиканото главоболие. За лечение на пристъп биха могли да се приложат paracetamol, НСПВС (с повишено внимание поради честата ко-употреба на антиагреганти и антикоагуланти при тази популация пациенти), опиоидни аналгетици (ограничено приложение за кратък период, поради възможност за зависимост). Триптаните се избягват поради потенциалния вазоконстрикторен риск. Могат да се прилагат дитани. За лечение на пристъп биха могли да се приложат и гепанти при преминали 3 месеца от инсулта и при преценка на съотношението полза-риск (8). При всички случаи трябва да се спазват принципите за предпазване от медикаментозна злоупотреба. При нужда може да се при-

ложи профилактично лечение като медикаментите се избират според водещия фенотип на главоболието – при тензионен фенотип – антидепресанти (amitriptyline, duloxetine, mirtazapine, venlafaxine), при мигренен фенотип – антидепресанти, антиепилептици (valproate, topiramate), калциеви антагонисти (flunarizine), бета-блокери (propranolol). До 3 месеца след инсулта не се прилагат антители и гепанти блокиращи действието на калцитонин ген свързания пептид, защото се смята, че тази молекула има значение за по-доброто възстановяване след исхемичния инцидент (8,15).

Синдромът на обратима церебрална вазоконстрикция е малко известен клинично-образен синдром, който се характеризира с дифузна сегментна констрикция на церебралните артерии и повтарящи се главоболия „тип гръмотевичен удар“. Състоянието е преходно и преминава спонтанно за 1-3 м. При част от пациентите се развиват съдови усложнения – паренхимни мозъчни кръвоизливи, конвексни (не-аневризмални) субарахноидни кръвоизливи или исхемични инсулти. Патофизиологията на състоянието не е известна. Съществуват данни, че общата честота е около 5 на 1 000 000, но е възможно и да е по-голяма. Жените са засегнати около 4 пъти повече от мъжете. Средната възраст на проява е 47 години (16). В по-голямата част от случаите синдромът се развива в постпарталния период (до 6 седмици след раждане) или при прием на вазоактивни медикаменти, наркотични вещества и хормонални препарати (18).

В 95 – 100% от случаите има много силно главоболие, което достига максимален интензитет за секунди (тип гръмотевичен удар) и може да продължи около 3 ч. Главоболията се повтарят няколко пъти в рамките на 1-3 м. и могат да бъдат провокирани от сексуална активност, стрес, манювър на Valsalva и емоции. Главоболието е най-често двустранно

окципитално или дифузно и е придружено от гадене, повръщане, фото- и фонофобия. То може да е единственият симптом или да е придружено от преходен фокален неврологичен дефицит (8-43% от случаите), траен фокален дефицит (3 – 11%) или от епилептични припадъци (1-17%). Когато ги има, неврологичните нарушения започват внезапно и включват зрителни, моторни, сетивни и афатични симптоми. При малък процент от пациентите може да се наблюдава синдром на задна обратима енцефалопатия (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome – PRES) – вазогенен отток в окципиталния и париеталния дял с главоболие, зрителни нарушения, епилептични припадъци и количествени и качествени нарушения в съзнанието. Епилептичните пристъпи и хеморагичните усложнения обикновено възникват в първата седмица от проява на заболяването, докато исхемичните инсулти се развиват след първата седмица (18).

Клиничното подозрение за синдрома трябва да е високо при млад човек с повтарящи се гръмотевични главоболия. При първия пристъп от главоболие е необходимо да се проведе невроизобразяване и евентуално лумбална пункция за изключване на друга първопричина (аневризмена субарахноидна хеморагия, апоплексия на хипофизата, каротидна или вертебрална дисекция, церебрална венозна тромбоза). Ликворното изследване е нормално или само с леки отклонения. В началото 55-80% от пациентите имат нормален КТ/МРТ на глава. При последващо невроизобразяване при 12-80% могат да се визуализират усложненията от синдрома – конвексни (не-аневризмени) САХ, лобарни хеморагии, исхемични инсулти (особено в зоните на гранично кръвоснабдяване – watershed infarcts), PRES. За поставяне на диагнозата е необходимо демонстриране на дифузна сегментна вазоконстрикция на церебралните артерии, която е напълно или сигнификантно норма-

лизирана при проследяване 12 седмици след началото на симптомите. Церебралната вазоконстрикция може да се изследва чрез КТ ангиография, МР ангиография, транскраниална доплерова сонография. Златен диагностичен стандарт е провеждането на катетърна ангиография, но тя е с недостатък, че е инвазивна, непрактична е за проследяване на съдовите промени във времето и обикновено е показана само в селектирани случаи (18).

Към момента лечението на синдрома е основно симптоматично – прекратяване на приема на вазоактивни вещества и медикаменти; избягване на физическо напрежение и други дейности, провокиращи главоболието в срок за няколко седмици; прием на аналгетици; поддържане на кръвното налягане в нормални граници; при нужда прием на антиепилептици; при по-тежки случаи – лечение в интензивно отделение. При документиран вазоспазъм може да се приложи nimodipine перорално или интравенозно в същите дози, в които се дава за аневризмена САХ за срок от 4 до 12 седмици. Медикаментът води до намаляване на честотата и силата на епизодите от главоболие, но не повлиява цялостната продължителност на вазоспазма. Други медикаменти, които намират приложение, са nifedipine, verapamil, магнезиев сулфат. Не бива да се дават триптани, защото могат да засилят съдовия спазъм. Приложението на кортикостероиди може да влоши състоянието (18).

Заболяването е самоограничаващо се и 90% от пациентите имат добра прогноза. При 10% се наблюдава траен неврологичен дефицит. Леталният изход е рядкост. В 8% е възможен рецидив на синдрома (18).

Гигантоклетъчният артериит (ГКА) е хроничен автоимунен васкулит на средните и големи артерии. Най-често се засягат a. temporalis superficialis, a. occipitalis, a. maxillaris; a. ophthalmica, a. vertebralis. При част от пациентите има засягане и на аортата и

големите артерии към горни крайници – а. subclavia и а. axillaris. Обичайно интракраниалните артерии не са въввлечени. Заболяването се среща при пациенти над 50 г. (най-често във възрастовия диапазон 70-79 г.), по-често е при жени и хора със северно-европейски произход. Общата честота при хора над 50 г. е 10/100 000 (2,5).

При 70-90% от пациентите се наблюдава поява на главоболие, което може да е с различен интензитет, с темпорална или окципитална локализация, да обхваща половината или цялата глава. Най-честите допълнителни симптоми са: обща отпадналост, лесна уморяемост и субфебрилитет; уни- или билатерални промени в темпоралната артерия – уголемяване и изпъкване, нодуларни подувания, повишена чувствителност при палпация, загуба на пулс; клаудикация на челюстта – болка и уморяемост на мандибулата при дъвчене, които изчезват след почивка; ревматична полимиалгия – болка, скованост и намален обем движения в областта на шията раменете и бедрата (пациент, диагностициран с ревматична полимиалгия трябва да се изследва и за ГКА). При 20-30% от пациентите има очни нарушения – диплопия и уни- или билатерални внезапни преходни нарушения в зрителното поле. В 8% може да се стигне до трайна загуба на зрение. При 2-8% се наблюдават вертебро-базиларни исхемични инсулти. Клинична изява на засягане на аортата и големите артерии на горни крайници са: болка в гърдите и гърба, клаудикация на горни крайници, асиметрия на пулса и кръвното налягане в двете ръце (5).

Диагнозата се поставя при хора над 50 г., на базата на комбинацията от: 1) характерни клинични белези, 2) лабораторни признаци за възпаление и 3) белези за васкулитни промени при образни изследвания и/или биопсия. За предпочитане е колаборация с ревматолог, кардиолог и ангиолог. Най-често се наблюдават стойности на СУЕ над 50 mm/час и

CRP над 10 mg/L. Образните методи, които могат да се използват, са: доплеровата сонография, КТ ангиография, МР ангиография и флуоридеоксиглюкоза ПЕТ-КТ като изборът на методика се базира на достъпност и индивидуалните особености на пациента. Доплеровото изследване обхваща темпоралната и другите по-често засегнати артерии, като за екстракраниалните артерии на главата се използват честоти от 15-18 MHz, а за големите артерии на крайниците – 7-15 MHz. Демонстрира се увеличен диаметър и хипоехогенност на стените на съда (halo sign). Методът има сензитивност 68% и специфичност 81% и е по-информативен по отношение на екстракраниалните съдове на главата (5). Диагностичната стойност намалява 3-7 дни след започване на кортикостероидно лечение. Компютър томографската ангиография се използва за оценка основно на аортата и големите артерии на крайниците, където може да покаже хомогенно циркумферентно задебеляване на стените в не-атероматозни зони. Промените персистират няколко седмици след започване на кортикостероидна терапия. Методиката рутинно не се използва за изследване на екстракраниалните съдове на главата. Магнитно резонансната ангиография позволява оценка както на екстракраниалните артерии на главата, така и на аортата и големите съдове, но изследването е скъпо и е с голяма продължителност. Диагностичната стойност намалява 3 дни след започване на кортикостероидно лечение. Флуоридеоксиглюкоза ПЕТ-КТ оценява както екстракраниалните съдове на главата, така и аортата и големите съдове, но изследването е скъпо и изисква специфично оборудване. Диагностичната стойност намалява няколко дни след започване на кортикостероидно лечение и при неконтролиран диабет. Биопсията на темпоралната артерия може да потвърди диагнозата хистопатологично, но поради технически фактори е негативна в 20-50% от

случаите. Хистопатологичните промени персистират поне 15 дни след започване на терапия. В някои случаи не може да се получи дефинитивно образно или хистологично потвърждение. Тогава бързият и пълен отговор към кортикостероидна терапия в рамките на няколко месеца и липсата на възможно алтернативно заболяване са аргументи за поставяне на диагнозата (2,5).

При пациенти, които нямат зрителни симптоми лечението включва prednisone в дневна доза 40-80 mg/ден или еквивалентна доза друг кортикостероид. При достигане на пълна клинична ремисия и нормализиране на стойностите на СУЕ и CRP, дозата бавно се намалява до спиране след 12 до 18 месеца. При наличие на допълнителни рискови фактори за мозъчно-съдова болест към терапията се добавя ацетилсалицилова киселина в доза 75 до 300 mg/ден. Пациенти, които имат ново влошаване по време или след лечение се третират с комбинация от кортикостероид и tocilizumab (IL-6-рецепторен инхибитор) или кортикостероид и methotrexate. При пациенти със зрителни симптоми (загуба на зрение или диплопия) лечението започва с интравенозен пулс methylprednisolone 500-1000 mg/ден за 3 дни, последван от редовна перорална доза кортикостероид. Проследяването на пациентите включва контрол на рисковите фактори за мозъчно-съдова болест и на компликациите от стероидното лечение. Заболяването е свързано с повишен риск от аортна дилатация и аортна аневризма, поради което са необходими периодични прегледи от кардиолог с ехокардиография веднъж годишно или КТ/МРТ на аорта през 2 до 5 години (2,5).

При нелекувани пациенти прогнозата е по-скоро лоша с повишена честота на компликации и смъртност, докато повечето от лекуваните пациенти достигат до клинична ремисия и имат нормална продължителност на живота. При 50% от пациентите

има релапси на симптомите. Засягането на големите артерии е свързано с повишен риск от релапси и нужда от по-продължително кортикостероидно лечение (2).

Заклучения

Вторичните главоболия са значително по-рядко срещани от първичните. Нерядко могат да бъдат причинени от сериозни заболявания, водещи до дългосрочни последици. "Червените знамена" подпомагат клинициста към различаване на вторичните от първичните главоболия.

Литература

1. Aaseth, K., Grande, R.B., Kvaerner, K.J., Gulbrandsen, P., Lundqvist, C et al. Prevalence of secondary chronic headaches in a population-based sample of 30-44-year-old persons. The Akershus study of chronic headache. *Cephalalgia*, 2008, 28, 7, 705-713.
2. Ameer, M.A., Vaqar, S., Khazaeni, B. Giant Cell Arteritis (Temporal Arteritis) [Updated 2024 May 2]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.
3. Brown, R.D. Jr., Broderick, J.P. Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial screening. *Lancet Neurol.*, 2014, 13, 4, 393-404.
4. Chu, K.H., Howell, T.E., Keijzers, G., Furyk, J.S., Eley, R.M. et al. Acute Headache Presentations to the Emergency Department: A Statewide Cross-sectional Study. *Acad. Emerg. Med.*, 2017, 24, 1, 53-62.
5. de Boysson, H., Devauchelle-Pensec, V., Agard, C., André, M. et al. French protocol for the diagnosis and management of giant cell arteritis. *Rev. Med. Interne.*, 2025, 46, 1, 12-31.
6. Do, T.P., Remmers, A., Schytz, H., Schankin, C., Nelson, S.E. et al. Red and orange flags for secondary headaches in clinical practice: SNNOOP10 list. *Neurology*, 2019, 92, 3, 134-144.
7. Doukhi, D., Debette, S., Mawet, J. Headaches attributed to cranial and cervical artery dissections. *J. Headache Pain*, 2025, 26, 28.
8. Eller, M.T., Schwarzová, K., Gufler, L., Karisik, A., Kaltseis, K. et al. CGRP-Targeted Migraine Therapies in Patients With

- Vascular Risk Factors or Stroke: A Review. *Neurology*, 2025, 22, 105, 2, e213852.
9. Ellis, J.A., Mejia Munne, J.C., Lavine, S.D., Meyers, P.M., Connolly, E.S.Jr et al. Arteriovenous malformations and headache. *J. Clin. Neurosci*, 2016, 23, 38-43.
10. Gosalia, H., Moreno-Ajona, D., Goadsby, P.J. Medication-overuse headache: a narrative review. *J. Headache Pain*, 2024, 25, 89.
11. Harriott, A.M., Karakaya, F., Ayata, C. Headache after ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 2020, 7, 94, 1, e75-e86.
12. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed., (beta version). *Cephalalgia*, 2013, 33, 9, 629-808.
13. Kelly, A.M., Kuan, W.S., Chu, K.H., Kinnear, F.B., Keijzers, G. et al. Epidemiology, investigation, management, and outcome of headache in emergency departments (HEAD study)-A multinational observational study. *Headache*, 2021, 61, 10, 1539-1552.
14. Kristoffersen, E.S., Lundqvist, C. Medication-overuse headache: epidemiology, diagnosis and treatment. *Ther. Adv. Drug Saf.*, 2014, 5, 2, 87-99.
15. Lebedeva, E.R., Ushenin, A.V., Gurary, N.M., Gilev, D.V., Kislyak, N.V. et al. Persistent headache after first-ever ischemic stroke: clinical characteristics and factors associated with its development. *J. Headache Pain*, 2022, 17, 23, 1, 103.
16. Patel, S., Otite, F., Lima, J., Khandelwal, P., Ollenschleger, M. Current Incidence, Epidemiological and Clinical Characteristics of Reversible Cerebral Vasoconstriction in the United States. *Stroke*, 2020, 51, Abstract WP207.
17. Rimmele, F., Janke, J., Kropp, P., Grossmann, A., Hamann, T. et al. Headache Characteristics in the Neurological Emergency Department: A Retrospective Study. *Front. Neurol.*, 2021, 19, 12, 706074.
18. Santos, L., Azevedo, E. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome – A narrative revision of the literature. *Porto Biomed. J.*, 2016, 1, 2, 65-71.
19. Saposnik, G., Barinagarrementeria, F., Brown, R.D.Jr., Bushnell, C.D., Cucchiara, B., et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2011, 42, 4, 1158-1192.
20. Schwedt, T.J., Gereau, R.W., Frey, K., Kharasch, E.D. Headache outcomes following treatment of unruptured intracranial aneurysms: a prospective analysis. *Cephalalgia*, 2011, 31, 10, 1082-9.
21. Singh, J., Munakomi, S., Baruffi, S. Cerebral Venous Sinus Thrombosis. [Updated 2025 May 4]. In: StatPearls. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2025.
22. Sorrentino, Z.A., Laurent, D., Hernandez, J., Davidson, C., Small, C et al. Headache persisting after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A narrative review of pathophysiology and therapeutic strategies. *Headache*, 2022, 62, 9, 1120-1132.
23. Tessler, J., Horn, L.J. Posttraumatic Headache. [Updated 2023 Jan 9]. In: StatPearls. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2025.
24. Yaghi, S., Engelter, S., Del Brutto, V.J., Field, T.S. et al. Treatment and outcomes of cervical artery dissection in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke*, 2024, 55, e91–e106.
25. Ziu, E., Khan Suheb, M.Z., Mesfin, F.B. Subarachnoid Hemorrhage. [Updated 2023 Jun 1]. In: StatPearls. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2025.

Адрес за кореспонденция:

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

Address for correspondence:

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

ВТОРИЧНИ ГЛАВОБОЛИЯ – ЧАСТ 2**РЕЗЮМЕ****ВТОРИЧНИ ГЛАВОБОЛИЯ – ЧАСТ 2**

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

^{1.} УМБАЛНП „Свети Наум“ София

^{2.} МУ София

^{3.} УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ Плевен,
Клиника по Педиатрия

^{4.} МУ Плевен

За разлика от първичните главоболия, при които няма друга причина за оплакванията, вторичните главоболия са следствие на подлежащо заболяване. Съществуват многобройни състояния, които могат да доведат до вторично главоболие. В настоящата публикация продължаваме разглеждането на някои от заболяванията, при които главоболието е водещ или изразен симптом – идиопатична интракраниална хипертензия, интракраниална хипотензия, интракраниални неоплазии, посттравматично главоболие, главоболие при медикаментозна злоупотреба, пост ковид 19 главоболие, главоболие при соматизационно разстройство. Поставен е акцент върху епидемиология, клинична картина, диагностика, лечение и прогноза.

Ключови думи: вторични, вторично, главоболие, главоболия, заболявания

ABSTRACT**SECONDARY HEADACHES – PART 2**

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

^{1.} UMHATNP „Sveti Naum“ Sofia

^{2.} Medical University, Sofia

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

^{4.} Medical University, Pleven

In contrast to primary headaches, in which there is no other reason for the symptoms, secondary headaches are a consequence of an underlying condition. There are numerous causes for secondary headache. In the current article we continue the review of some of the conditions in which headache is a prominent complaint – idiopathic intracranial hypertension, intracranial hypotension, intracranial neoplasms, posttraumatic headache, medication overuse headache, post-Covid-19 headache, headache in somatization disorder. We focus on the epidemiology, clinical picture, diagnosis, treatment and prognosis of these diseases.

Key words: diseases, headache, headaches, secondary

Въведение

За разлика от първичните главоболия, при които няма друга причина за оплакванията, вторичните главоболия са следствие на подлежащо заболяване. Съществуват многобройни състояния, които могат да доведат до вторично главоболие. В настоящата публикация продължаваме разглеждането на някои от заболяванията, при които главоболието е водещ или изразен симптом. Поставен е акцент върху епидемиология, клинична картина, диагностика, лечение и прогноза.

Вторично главоболие при някои състояния

Идиопатична интракраниална хипертензия

Идиопатичната интракраниална хипертензия (pseudotumor cerebri) е състояние на хронично повишено интракраниално налягане при липса на експанзивен интракраниален процес и нормален ликворен състав (17). Засяга предимно жени в детеродна възраст и с наднормено тегло. Заболяемостта в общата популация е 1/100 000, а при жени с наднормено тегло – 8-20/100 000. Най-често се засяга възрастта 20-45 г. Патофизиологията на състоянието все още не е напълно изяснена, като съществуват различни хипотези за нарушена абсорбция и/или повишена продукция на ликвор (17).

При 98% от случаите се наблюдава главоболие. Най-често то се засилва при физическо усилие, при навеждане, при кихане и кашляне и при манювър на Valsalva. Разполага се билатерално, фронтално или ретробулбарно, може да е пулсиращо или пристигащо, по-силно е сутрин, съпроводено е с гадене, повръщане, фотофобия, болка във врата и гърба (17).

В над 80% от случаите има папиледема, като в 70% има и моно- или бинокулярна нарушена зрителна острота, обикновено проявяваща се преходно за секунди. При 60% се наблюдава уни- или билатерален пулсиращ тинитус; при 54% – фотопсии – внезапни проблясвания на светлина; при 38% – двойно

виждане от увреда на n. abducens; при 22% – ретробулбарна болка при движение на очните ябълки. В 30% от случаите (предимно нелекувани), може да се достигне до персистираща загуба на зрение (17).

Диагнозата се поставя на базата на клиничната картина и изключване на други причини за повишено интракраниално налягане. Необходимите изследвания са: изследване на очни дъна за откриване на папиледема, МРТ на глава с включена МРТ венография, лумбална пункция с измерване на ликворно налягане. Чрез магнитния резонанс се изключва структурна интракраниална патология, като може да се разкрият и белези на повишеното налягане – празна села, разширени обвивки на очния нерв, прегъване на очния нерв, билатерално стесняване на латералните сегменти на трансверзалния венозен синус без данни за тромбоза, приплескване на задната склера и протрузия на оптичния диск към очната ябълка. След извършване на невроизобразяването (доказване на липса на обем-заемащ процес и венозна тромбоза) може да се извърши измерване на ликворното налягане. Стойности над 250 mm воден стълб (280 mm при деца с наднормено тегло) и нормален ликворен състав подкрепят диагнозата (17).

Необходимо е да се изключат метаболитни причини за интракраниалната хипертензия – остра чернодробна или бъбречна недостатъчност, остра хипертонична криза, тежка сърдечна недостатъчност, прием на тироидни хормони, растежен хормон, тетрациклини, вит. А, пестициди (chlordecone), намаляване на дозата на приеман кортикостероид (13).

Лечението включва медикаменти – acetazolamide 500–4000 mg/ден, topiramate 25-100 mg/ден, furosemide 20-80 mg/ден. Употребата на кортикостероиди е спорна – водят до наддаване на тегло и възможно rebound повишено налягане след спиране на приема. Намаляването на телесното тегло с 5-10%

може да доведе до ремисия на заболяването. При рефрактерни случаи с прогресивно намаляване на зрителната острота се пристъпва към неврохирургични методи – фенестрация на обвивките на очния нерв, ликворно шънтиране – лумбо-перитонеално или вентрикуло-перитонеално, стентирание на трансверзалния венозен синус (17).

След лечение обикновено при повечето пациенти се наблюдава пълно или частично подобрение. При 8-38% от първоначално лекуваните се наблюдава повторна поява на оплакванията, като наддаването на тегло увеличава риска от рецидив (17).

Интракраниалната хипотензия е състояние, при което има ортостатично главоболие и данни за ниско ликворно налягане. То може да се развие при: 1) продължително изтичане на ликвор след лумбална пункция; 2) други процедури или травми, които нарушават целостта на менингите и водят до персистиращо изтичане на ликвор (ликворна фистула след пенетриращи краниални и спинални травми, фрактури на базата на черепа, епидурални инжекции, спинални операции) и 3) при спонтанни разкъсвания на мозъчните обвивки (при вродени заболявания на съединителната тъкан – синдром на Marfan, синдром на Ehlers-Danlos). Общо честотата на състоянието е 5 на 100 000 (13,19).

Водещ клиничен симптом е наличието на ортостатично главоболие, което се появява или се влошава след минути до часове в изправено положение (обикновено до 15 мин.) и се облекчава при лягане. Най-често обхваща тила и врата. Често се съпровожда от фотофобия, гадене, тинитус, промени в слуха и вратна стегнатост. Постпункционното главоболие започва до 5 дни след провеждането на лумбална пункция. Рискови фактори за възникването му са: женски пол; възраст между 30 и 50 год.; ориентация на заострената част на пункционната игла трансверзално на дългата ос на гръбначния

стълб (условия за разкъсване на влакната, изграждащи dura mater, това се избягва при проникване на заострената част на иглата паралелно на влакната на dura mater); анамнеза за развитие на пост-пункционно главоболие при минали пункции (13).

При постпункционно главоболие с типични характеристики обикновено не са необходими допълнителни изследвания. Такива се провеждат при ортостатично главоболие с неизяснена етиология. По дефиниция за абнормно ниско се приема ликворно налягане под 60 mm воден стълб, измерено при лумбална пункция, като в миналото пункцията е била първи диагностичен метод. Впоследствие става ясно, че при много от пациентите с типични клинични белези налягането може да е със стойност над 60 mm воден стълб, затова към момента невроизобразяването се възприема за по-значимо изследване. Първа стъпка е провеждане на МРТ на глава с контраст, която в повечето случаи може да разкрие белезите на ниско ликворно налягане – контрастиране и уплътняване на dura mater (в 83% от пациентите), конвекситет на трансверзалния синус (75%), свличане на мозъчния ствол (61%), субдурални изливи (хигроми или хематоми), увеличаване на хипофизата (3,19). При невъзможност за МРТ или налични контраиндикации, КТ на глава може да покаже някои от изброените белези (3). В случаите на спонтанна хипотензия, следващата стъпка е търсене на типа и локализацията на ликворното изтичане, което почти винаги е спинално (3). Провежда се МРТ на цял гръбнак, която дава насока за типа, но не и локализацията на изтичането – наличието на лонгитудинална епидурална колекция на течност насочва към дефект на dura mater, а липсата ѝ – към ликворно-венозна и по-рядко ликворно-лимфна фистула (9). На този етап се предприема консервативно лечение и/или лечение с не-таргетен кръвен пластир (blood patch). При неповлияване на симптомите се

пристъпва към провеждане на миелография с цел локализация на ликворното изтичане и последващо таргетирано лечение. Най-широко се използват КТ миелографията и дигиталната субтракционна миелография като изборът на метод и позицията на пациента по време на изследването зависят от преди това установеният с МРТ тип на ликворно изтичане (3,9).

Консервативното лечение на главоболието включва почивка на легло, адекватна хидратация (2,5 L/ден), носене на абдоминални пристягащи колани, прием на paracetamol, НСПВС, кофеин (200-500 mg/ден или 2-3 чаши кафе/ден) (3,9,19). При не повлияване от консервативно лечение за 2 седмици се пристъпва към приложение на един или повече нетаргетни кръвни пластири (3). Ако симптомите персистират, следва точно локализиране на лезията с миелография и таргетна терапия – таргетен кръвен пластр, фибриново лепило, оперативно лечение или ендоваскуларна емболизация (3,9).

Пост-пункционното главоболие има отлична прогноза – в около 90% от случаите в рамките на дни преминава спонтанно или с консервативно лечение. В повечето случаи на интракраниална хипотензия с друга етиология обикновено също се отбелязва много висока степен на терапевтичен успех (19).

Главоболие при интракраниални неоплазии

При 30-80% от пациентите с интракраниален тумор се среща главоболие. В 2-16% от случаите главоболието е единствен симптом в момента на поставяне на диагнозата (13). По-често главоболие се наблюдава при: деца и по-млади пациенти; преди това налично първично главоболие; бързо растящи тумори; метастатични тумори; тумори разположени срединно, интравентрикулно или в задната краниална ямка. Висока степен на подозрение за интракраниален тумор трябва да съществува при пациент с настоящо или минало онкологично заболяване и

поява на ново, нехарактерно главоболие (13).

При около 63% от пациентите фенотипът на главоболието е неспецифичен – то е билатерално и умерено по сила. При 24% главоболието наподобява тензионно, а при 13% – мигрена (18). Класически насочващи симптоми, които обаче се срещат в само част от случаите са белезите на повишено интракраниално налягане – влошаване при лягане и манювър на Valsalva, по-силно главоболие сутрин след ставане, съпровождащи гадене и повръщане. Тези белези са по-изразени при тумори в задната краниална ямка. При супратенториални тумори главоболието е по-често фронтално, докато при инфратенториални – окципитално. По-рядко главоболието е ипсилатерално на страната на тумора, когато той е прилежащ към черепа и dura mater. При огромния дял пациенти, освен главоболие се наблюдават и допълнителни симптоми – когнитивни нарушения, фокален неврологичен дефицит, епилептични припадъци. В редки случаи, при тумори в областта на хипофизата или sinus cavernosus, главоболието може да има фенотип на кластерно или на друга автономна тригеминална цефалгия, но почти винаги е съпроводено и от атипични клинични белези (13,18). По-специфичен фенотип може да се наблюдава при колоидна киста на трети вентрикул. Колоидните кисти представляват 2% от всички първични мозъчни тумори, в огромната си част са безсимптомни и се откриват инцидентно. Засичат се най-често при пациенти на възраст между 30-40 г. В редки случаи могат да смутят ликворния отток. Тогава при промяна на позицията на главата или манювър на Valsalva могат да се провокират пристъпи от главоболие тип гръмотевичен удар, придружено от нарушено съзнание (13,18).

При повечето пациенти лечението на тумора води и до излекуване на асоциираното главоболие. В 10 % се наблюдава персистиране и влошаване на

главоболието. Фактори, свързани с трайна ремисия на главоболието са по-младата възраст, женският пол, тумор в окципиталния дял (18).

Посттравматичното главоболие е най-честото преходно или персистиращо оплакване след травма на главата (има го в 30-90% от случаите) и е едно от най-честите вторични главоболия в общата популация (до около 5%) (1,20). Водещите типове травматични събития включват транспортни инциденти, падания, спортни инциденти (20). По дефиниция посттравматичното главоболие трябва да се развие до 7 дни след травма или нараняване, като изискването за този времеви интервал към момента се базира по-скоро на експертно мнение, а не на солидни научни доказателства. Рискови фактори са: наличието на предхождащо главоболие, не толкова тежка травма, женски пол и коморбидни психиатрични заболявания (13).

Най-често главоболието има фенотип на тензионно или мигренозно главоболие. Обикновено интензитетът на болката е лек или умерен. Може да бъде с честота всеки ден или да се проявява периодично. Посттравматичното главоболие се разделя на остро, когато продължава до 3 месеца и персистиращо, когато продължава след този период (13,16). То може да е единствено оплакване след травмата или да е част от симптомокомплекс, който включва още замаяност, умора, нарушена концентрация, леки паметови нарушения, психомоторна забавеност, инсомния, тревожност, раздразнителност. Според тежестта на травмата и засегнатите мозъчни структури може да има и различен фокален неврологичен дефицит (13).

Поставянето на диагнозата включва анамнеза за травма, начало на главоболието до 7 дни от травмата и липса на друга диагноза, обясняваща главоболието (13). Първоначално се провеждат стандартните изследвания за обработка на пациент след

краниална травма – невроизобразяване (КТ/МРТ на глава), а при налична допълнителна неврологична симптоматика и ЕЕГ, лумбална пункция, кръвни изследвания. В много случаи има посттравматично главоболие без да се откриват структурни мозъчни промени (16).

Провежда се необходимото симптоматично лечение за съответните последици от черепно-мозъчната травма (реанимация, неврохирургични намеси, антиепилептици и др.). Острото медикаментозно лечение на главоболието включва paracetamol, НСПВС, триптани. Изборът на медикамент за профилактика обикновено се води от водещия фенотип на главоболието – при тензионен фенотип – антидепресанти (amitriptyline, duloxetine, mirtazapine, venlafaxine), при мигренозен фенотип – антидепресанти, антиепилептици (valproate, topiramate), калциеви антагонисти (flunarizine), бета-блокери (propranolol). Съществуват литературни данни за потенциална полза от приложение на репетитивна транскраниална магнитна стимулация (rTMS) и ботулинов токсин (16,20).

Персистиращо посттравматично главоболие се развива в 15-60% от случаите на травма на главата, като рискът за хронификация е повишен при мигренозен фенотип на главоболието (16,20).

Главоболие при медикаментозна злоупотреба

Регулярният чест прием на медикаменти за лечение на атаките при хора с първично главоболие води до постепенно развитие на по-често и по-силно хронично главоболие. Означаваме това състояние като вторично главоболие – главоболие при медикаментозна злоупотреба (ГМЗ). То може да бъде причинено от почти всички симптоматични медикаменти. За злоупотреба се приема прием на медикамента за повече от 3 последователни месеца в ≥ 15 дни/месец (за paracetamol, ацетилсалицилова киселина, НСПВС) или в ≥ 10 дни/месец (за ergotamine, трипта-

ни, опиоидни аналгетици, комбинирани препарати, едновременно приемани различни класове медикаменти) (13). Главоболието при медикаментозна злоупотреба се развива по-бързо при злоупотреба с триптани, опиоидни аналгетици и комбинирани аналгетици, отколкото при злоупотреба с прости аналгетици (14). Към момента няма данни гепанти (rimgeperant, ubrogerant) да водят до главоболие при медикаментозна злоупотреба. По дефиниция хората с ГМЗ имат главоболие с честота 15 или повече дни на месец. Обикновено след прекратяване на ексцесивния прием честотата на главоболието значително намалява. Смята се, че при близо 50% от хората с хронично главоболие (с честота ≥ 15 дни/месец) има насложено ГМЗ (12,14). Когато пациентът има хронично главоболие с медикаментозна злоупотреба се приема, че има и двете диагнози – съответното първично главоболие и ГМЗ (13).

Честотата на ГМЗ в общата популация е 1-2%. То е едно от най-честите вторични главоболия. Среща се 3-4 пъти по-често при жени и е най-разпространено във възрастта около 40 г. Честотата при деца и юноши е около 0,30–0,5%. Като рискови фактори за медикаментозна злоупотреба се разглеждат: нисък социоикономически статус, наднормено тегло, тютюнопушене, нарушения на съня, тревожност, депресия, фамилна анамнеза за злоупотреба с медикаменти или наркотици, съпровождащи други хронични болкови състояния (12,14). Наличието на първично главоболие изглежда е условие за развитието на ГМЗ и пациенти, които приемат редовно аналгетици за други болкови състояния като напр. артрит не получават ГМЗ (14). Най-засегнати са хората с мигрена и тензионно главоболие и много по-рядко тези с други първични главоболия (13).

Главоболието има фенотипните характеристики на първичното главоболие, но с по-голям интензитет и честота на пристъпите. Диагнозата се поста-

вя по критериите на международното дружество по главоболие, при хора с налично първично главоболие с честота на пристъпите ≥ 15 дни/месец, данни за медикаментозна злоупотреба и липса на друго състояние, обясняващо оплакванията (13).

Първа стъпка както в превенцията, така и в лечението на състоянието е запознаване на общата популация и пациентите за същността на ГМЗ и съвет за избягване и спиране на злоупотребата. Спирането на злоупотребявания медикамент (детоксификацията) е от ключово значение. То може да стане рязко или постепенно, в болнични или амбулаторни условия. Все още няма консенсус коя е по-добрата стратегия и за момента се избира според особеностите на отделния пациент. Смята се, че е препоръчително спирането на триптани, аналгетици и НСП-ВС да стане рязко, докато опиоидните аналгетици, барбитурати и бензодиазепини се спират постепенно (8). Лечението включва и прием на профилактичен медикамент – може да се приложи всеки клас като най-много доказателства за ефективност при хронична мигрена с ГМЗ има за topiramate, ботулинов токсин, антитела срещу калцитонин ген свързания пептид (4). Профилактичният медикамент може да се започне заедно с детоксификацията или след нея. При спирането на злоупотребявания медикамент често се появяват симптоми на отнемането – преходно засилване на главоболието, гадене, повръщане, артериална хипотония, тахикардия, тревожност, нарушения на съня. Тези симптоми продължават 2-10 дни, като са за по-кратък период при злоупотреба с триптани (4 дни), отколкото при злоупотреба с ерготамини (7 дни) или аналгетици (10 дни) (4). За овладяването на оплакванията в този период могат да се приложат кратки курсове (bridging терапия) с хидратация, кортикостероиди, магнезий, валпроат, окципитална блокада, naproxen, ketorolac, diphenhydramine, dihydroergotamine, metoclopramide,

droperidol, clonidine (при опиоидна злоупотреба). При нужда за лечение на силните пристъпи, се използва симптоматичен медикамент от друг клас от този на злоупотребявания – напр. приложение на триптани при злоупотреба с аналгетици и обратно, като се спазват ограниченията за честота на прием (4,12).

При успешна детоксификация може да се очаква редуциране на честотата на пристъпите с 50% или повече. След детоксификация 20-40% от пациентите се връщат към медикаментозна злоупотреба (8,12).

Пост ковид 19 главоболието е една от най-честите неврологични манифестации на инфекцията с ковид 19. По време на острата фаза на заболяването близо 50% от пациентите съобщават за новопоявило се главоболие или засилване на преди това съществуващо главоболие. При 7-26% от случаите се развива главоболие, което може да персистира седмици и месеци след преминаване на острите симптоми (7). Рискови фактори за развитие на персистиращо пост ковид 19 главоболие са: налично много силно главоболие по време на острата фаза на инфекцията, преди това съществуващо главоболие, женски пол (2). Едно проучване показва, че лечението с dexamethasone по време на острата фаза намалява риска за развитие на персистиращо главоболие (6). Възможно е патогенетичният механизъм на възникване да включва персистиращо нискостепенно невровъзпаление от патологичен отговор на имунната система. Обсъжда се и директна инвазия на вирусни частици в тригеминалния нерв от носната лигавица, въпреки че данните за невротропизма на Ковид 19 вируса са противоречиви (6).

Пост-ковид главоболието се проявява основно като два фенотипа – тензионен и мигренен. Може да е с честота всеки ден (новопоявило се всекидневно персистиращо главоболие) или да е интермитентно (2,6). Често се съпровожда с други симптоми, характерни за дългия ковид 19 синдром – паметови на-

рушения, нарушения на концентрацията, депресия и нарушения на съня (6). Диагнозата се поставя на базата на времевата връзка на началото на главоболието и прекараната инфекция. Нерядко главоболието трудно се подобрява от лечение. Indomethacin би могъл да помогне при пристъпи, неподатливи към аналгетици и триптани (15). Възможно е повлияване от профилактични медикаменти за тензионно главоболие и мигрена, като едно проучване докладва добър ефект от amitriptyline (11).

Главоболие при соматизационно разстройство

Соматизационното разстройство се характеризира с комбинация от множество физически (соматични) оплаквания, за които не се открива медицинска причина и които предизвикват ексцесивен и маладаптивен стрес у страдащия. То се среща в 5-7% от общата популация и в 17% от пациентите в първичната здравна помощ. Жените са засегнати около 10 пъти повече от мъжете. Оплакванията обикновено започват преди 30 г. възраст, среща се и при деца и юноши (5). Рискови фактори за заболяването са: пренебрегване в детството, хаотичен начин на живот, претърпяно сексуално посегателство, злоупотреба с алкохол и наркотици, някои типове личностово разстройство (отбягващо, самопораженско, параноидно, obsесивно-компулсивно) (5). Много често като част от симптомокомплекса на заболяването се среща главоболие (10,13).

Критериите за поставяне на диагнозата соматизационно разстройство са: 1) анамнеза за множество соматични оплаквания, които са започнали преди 30-годишна възраст и които нямат медицинско обяснение или при налична медицинска диагноза са много по-силно изразени, отколкото може да се очаква от анамнезата, прегледа и лабораторните изследвания; 2) в хода на заболяването се появяват всички от: а) болкови симптоми от поне 4 локации или функции (напр. главоболие, болки в

гърдите, гърба, корема, ставите, крайниците и/или по време на менструация, сексуален контакт, уриниране), б) поне 2 гастроинтестинални оплаквания, различни от болка (гадене, повръщане, подуване на корема, диария, непоносимост към няколко различни храни), в) поне 1 сексуален симптом, различен от болка (липса на либидо, еректилна дисфункция, нарушена еякулация, нередовен цикъл, прекомерно менструално кървене, прекомерно повръщане през бременността), г) поне 1 функционален (психогенен) неврологичен симптом, различен от болка (нарушено равновесие и координация, парализа, гълтателни нарушения, афония, ретенция на урина, халюцинации, хипестезия, диплопия, слепота, глухота, епи-припадъци, амнезия, загуба на съзнание) (13). За да бъде класифицирано като част от соматизационното разстройство, главоболието трябва да се е развило и засилило паралелно с появата и развитието на другите соматични симптоми и/или да ремитира и да се засилва заедно с флуктуациите на другите соматични симптоми и/или да намалее и изчезне паралелно с ремисията на другите соматични симптоми, както и да няма друга причина по-добре обясняваща наличието на главоболие (13). Въпреки че няма медицинска причина за оплакванията, пациентите изпитват реално страдание и често висока степен на нарушено всекидневно функциониране. Страдащите обикновено използват във висока степен здравните грижи и изследвания, но това рядко води до намаляване на безпокойството за здравословното им състояние. Често се среща психиатрична коморбидност (тревожност, депресия, obsесивно-компулсивно разстройство) (5,13).

Диагнозата се базира на клиничните критерии и отхвърляне на медицински причини за оплакванията чрез основни лабораторни и образни изследвания. При характерна клинична картина не са препоръчителни твърде обширни и специализирани

инструментални изследвания, защото се повишава рискът от фалшиво позитивни резултати, извършване на ненужни интервенции и високи медицински разходи. Необходимо е провеждане на психиатрична консултация (5).

Терапевтичният подход включва: запознаване на пациента със същността на заболяването, прилагане на когнитивно-поведенческа терапия, антидепресанти от групата на селективните инхибитори на обратния захват на серотонина и инхибиторите на обратния захват на серотонина и норадреналина (SSRI и SNRI). Титрацията на медикаментите трябва да става бавно, защото нерядко пациентите имат нисък праг за възприемане на странични реакции (5).

За съжаление, в повечето случаи лечението дава малък към умерен резултат. При проследяване, 90% от случаите са с персистиращи симптоми и нарушено качество на живот, траещи повече от 5 години (5).

Заклучение

Главоболието може да е симптом на множество заболявания. Правилната диагноза изисква задълбочена анамнеза за появата и характеристиките на цефалгичния синдром, търсенето на допълнителни симптоми (червени знамена), насочващи към вторично главоболие и при нужда провеждане на лабораторни и образни изследвания.

Литература

1. Aaseth, K., Grande, R.B., Kvaerner, K.J., Gulbrandsen, P., Lundqvist, C et al. Prevalence of secondary chronic headaches in a population-based sample of 30-44-year-old persons. The Akershus study of chronic headache. Cephalalgia, 2008, 28, 7, 705-13.
2. Carvalho, L., Silva, P., Rocha-Filho P. Persistent headache and chronic daily headache after COVID-19: a prospective cohort study. Korean J. Pain, 2024, 37, 3, 247-255.
3. Cheema, S., Anderson, J., Angus-Leppan, H., Armstrong, P.

- et al. Multidisciplinary consensus guideline for the diagnosis and management of spontaneous intracranial hypotension. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2023, 94, 10, 835-843.
4. Diener, H.C., Antonaci, F., Braschinsky, M., Evers, S., Jensen, R. et al. European Academy of Neurology guideline on the management of medication-overuse headache. *Eur. J. Neurol.*, 2020, 27, 1102-1116.
5. D'Souza, R.S., Hooten, W.M. Somatic Symptom Disorder. [Updated 2023 Mar 13]. In: StatPearls. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2025.
6. Duraníková, O., Horváthová, S., Sabaka, P., Minár, M., Boleková, V. et al. Prevalence and Risk Factors of Headache Associated with COVID-19. *J. Clin. Med.*, 2024, 13, 5013.
7. Fernández-de-Las-Peñas, C., Navarro-Santana, M., Gómez-Mayordomo, V., Cuadrado, M.L., García-Azorín, D. et al. Headache as an acute and post-COVID-19 symptom in COVID-19 survivors: A meta-analysis of the current literature. *Eur. J. Neurol.*, 2021, 28, 11, 3820-3825.
8. Fischer, M.A., Jan, A. Medication-Overuse Headache. [Updated 2023 Aug 22]. In: StatPearls. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2025.
9. Gaillard, F., Silverstone, L., Mahsoub, M. et al. Spontaneous intracranial hypotension. Reference article, Radiopaedia.org (29 Aug 2025).
10. Geremek, A., Lindner, C., Jung, M., Calvano, C., Munz, M. Prevalence of Somatic Symptoms and Somatoform Disorders among a German Adolescent Psychiatric Inpatient Sample. *Children*, 2024, 11, 280.
11. Gonzalez-Martinez, A., Guerrero-Peral, Á.L., Arias-Rivas, S., Silva, L., Sierra, Á. et al. Amitriptyline for post-COVID headache: effectiveness, tolerability, and response predictors. *J. Neurol.*, 2022, 269, 11, 5702-5709.
12. Gosalia, H., Moreno-Ajona, D., Goadsby, P.J. Medication-overuse headache: a narrative review. *J. Headache Pain*, 2024, 25, 89.
13. 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.
14. Kristoffersen, E. S., Lundqvist, C. Medication-overuse headache: epidemiology, diagnosis and treatment. *Ther. Adv. Drug. Saf.*, 2014, 5, 2, 87-99.
15. Krymchantowski, A.V., Silva-Néto, R.P., Jevoux, C., Krymchantowski, A.G. Indomethacin for refractory COVID or post-COVID headache: a retrospective study. *Acta Neurol. Belg.*, 2022, 122, 2, 465-469.
16. Mavroudis, I., Ciobica, A., Luca, A.C., Balmus, I.M. Post-Traumatic Headache: A Review of Prevalence, Clinical Features, Risk Factors, and Treatment Strategies. *J. Clin. Med.*, 2023, 23, 12, 4233.
17. Mondragon, J., Klovenski, V. Pseudotumor Cerebri. [Updated 2022 Sep 29]. In: StatPearls [Internet. Treasure Island] (FL), StatPearls Publishing, 2025.
18. Palmieri, A., Valentinis, L., Zanchin, G. Update on headache and brain tumors. *Cephalalgia*, 2021, 41, 4, 431-437.
19. Swyden, S., Carter, C., Shah, Su. Intracranial Hypotension. [Updated 2023 Jul 24]. In: StatPearls. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2025.
20. Tessler, J., Horn, L.J. Posttraumatic Headache. [Updated 2023 Jan 9]. In: StatPearls. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2025.

Адрес за кореспонденция:

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

Address for correspondence:

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

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ/CASE REPORT

**АДАПТОР-ПРОТЕИН 4 КОМПЛЕКС
АСОЦИИРАНА НАСЛЕДСТВЕНА СПАСТИЧНА ПАРАПЛЕГИЯ –
СЛУЧАЙ С ГЕНЕТИЧНО ВЕРИФИЦИРАНА МУТАЦИЯ В ГЕН AP4S1**

РЕЗЮМЕ

**АДАПТОР-ПРОТЕИН 4 КОМПЛЕКС
АСОЦИИРАНА НАСЛЕДСТВЕНА СПАСТИЧНА
ПАРАПЛЕГИЯ – СЛУЧАЙ С ГЕНЕТИЧНО
ВЕРИФИЦИРАНА МУТАЦИЯ В ГЕН AP4S1**

**Е. Родопска^{1,2}, В. Божинова^{1,2},
И. Александрова^{1,2}, Н. Топалов^{2,3}**

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

² **Медицински Университет – София**

³ **Клиника по образна диагностика,
УМБАЛНП „Св. Наум“ София**

Адапторен протеин 4 (AP-4) асоциираната наследствена спастична параплегия (НСП) принадлежи към група невродегенеративни заболявания, характеризирани се с прогресираща спастична параплегия с ранно начало, обикновено преди 1-годишна възраст. Клиничната картина включва първоначална хипотония, преминаваща в спастична парепареза и квадрипареза, както и умствена изостаналост, епилепсия, микроцефалия, краниостеноза, забавен растеж, деформации на стъпалата и характерни дисморфични белези. В образните изследвания на главен мозък се наблюдават вентрикуломегалия, колпоцефалия, редукция на бялото мозъчно вещество и корова атрофия.

В статията е представен случай на пациент с първоначална диагноза детска церебрална парализа –

ABSTRACT

**AP-4 COMPLEX, ASSOCIATED HEREDITARY
SPASTIC PARAPLEGIA – CASE WITH
GENETICALLY VERIFIED MUTATION
IN THE AP4S1 GENE**

*E. Rodopska^{1,2}, V. Bojinova^{1,2}, I. Aleksandrova^{1,2},
N. Topalov^{2,3}*

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

²*Medical University, Sofia*

³*Imaging Diagnostics Department,
MHATNP „St. Naum“*

Adaptor protein 4 (AP-4)-associated hereditary spastic paraplegia (HSP) belongs to a group of neurodegenerative diseases characterized by progressive spastic paraplegia with early onset, usually before 1 year of age. The clinical picture includes initial hypotonia, progressing to spastic paraparesis and quadriparesis, as well as mental retardation, epilepsy, microcephaly, growth retardation, foot deformities and characteristic dysmorphic features. Brain imaging studies show ventriculomegaly, colpocephaly, white matter reduction and cortical atrophy.

The paper presents the case of a patient with an initial diagnosis of cerebral palsy – spastic diparesis, in whom a mutation in the AP4S1 gene was subsequently found. The patient is a 6-year-old boy, who was born from a

спастична парепареза, при който впоследствие е доказана мутация в ген *AP4S1*. Пациентът е момче на 6-годишна възраст, което е родено от втора, нормално протекла бременност и раждане с тегло 3100 гр., без данни за усложнения в пери- и постнаталния период. Детето е с неспецифични дисморфични белези на лицето и с микроцефална конфигурация на главата. Неврологичният статус показва конвергентен страбизъм, аксиална хипотония, долна спастична парепареза без възможност за самостоятелна походка, задръжка в развитието на речта и тежка степен на умствена изостаналост. При момчето липсват анамнестични данни за епилептични пристъпи, но в електроенцефалографското изследване се регистрира епилептиформна активност в десните окципитални отвеждания. Проведена е магнитно-резонансна томография (МРТ) на главен мозък, в която се визуализират колпоцефалия, десностранна темпоробазална арахноидна киста и парциална хипоплазия на корпус калозум. Проведено е цялостно екзомно секвениране като е открит много рядък патогенен вариант в ген *AP4S1*. Родителите са хетерозиготни носители на мутации в ген *AP4S1*.

Диагнозата „детска церебрална парализа“ се поставя погрешно при случаи на пациенти с метаболитни, бавно прогресиращи дегенеративни заболявания или с генетични синдроми, като случаите с погрешна първоначална диагноза значително намаляват благодарение на развитието на образните и метаболитните изследвания и на молекулярната генетика.

Ключови думи: наследствена спастична пареплегия, церебрална парализа, AP-4 протеин

Въведение

Наследствената спастична пареплегия обхваща група от генетични заболявания, характеризиращи се с прогресираща мускулна слабост и спастичитет в долни крайници, често в съчетание и с друга неврологична симптоматика. Мутации в гените за субединиците на адаптор-протеин 4 комплекс – AP4M1,

second, normal pregnancy with a birth weight of 3100gr, with no evidence of complications in the peri- and postnatal period. The child has nonspecific facial dysmorphic features and a microcephalic head configuration. The neurological status shows convergent strabismus, axial hypotonia, lower spastic paraparesis without the ability to walk independently, delayed speech development and severe mental retardation. There is no history of epileptic seizures, but the electroencephalographic examination revealed epileptiform activity in the right occipital leads. The brain MRI was performed, which showed colpocephaly, a right-sided temporobasal arachnoid cyst and partial hypoplasia of the corpus callosum. Whole exome sequencing detected a very rare pathogenic variant in the *AP4S1* gene. The parents are heterozygous carriers of mutations in the *AP4S1* gene.

The diagnosis of cerebral palsy is wrongly made in some metabolic, slowly progressive degenerative diseases and genetic syndromes, but cases of incorrect initial diagnosis are significantly decreasing thanks to the progressive development of the imaging and metabolic studies and molecular genetics.

Key words: cerebral palsy, hereditary spastic paraplegia, AP-4 protein

AP4B1, AP4S1 и AP4E1 водят до нарушение на вътреклетъчния транспорт и причиняват *спастична пареплегия/квадриплегия* (8). Пациентите имат характерни *дисморфични белези, първоначална хипотония, преминаваща в спастична диплегия или квадриплегия, умствена изостаналост, микроцефалия, забавен растеж и епилептични пристъпи*

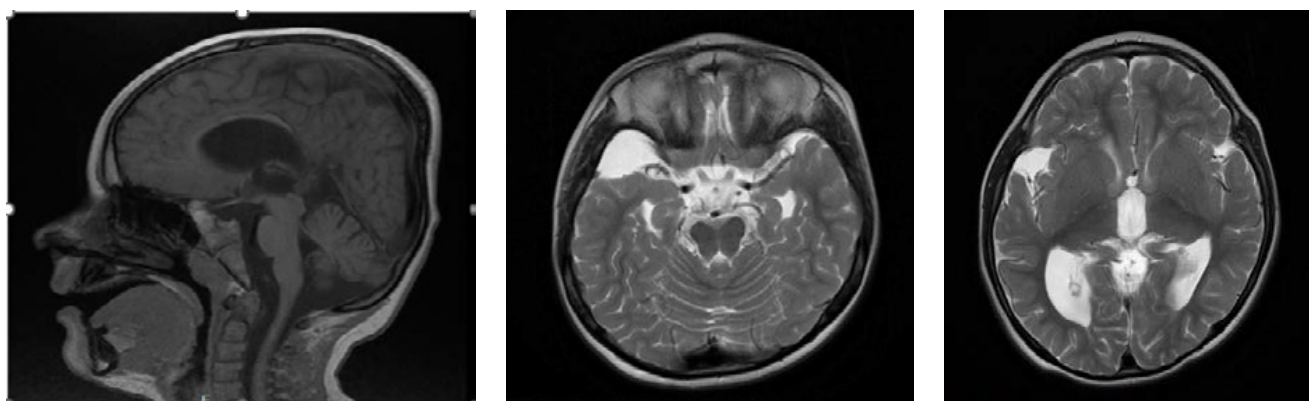
(1,4,5,11,12). В МРТ на главен мозък се визуализира колпоцефалия, намалено бяло вещество, корова атрофия и агенезия на corpus callosum (9,10).

Клиничен случай

В статията е представен случай на дете, погрешно диагностицирано с детска церебрална парализа, при което след цялостно екзомно секвениране се доказва мутация в ген *AP4S1*. Пациентът е момче на 6-годишна възраст, което е родено от втора, нормално протекла бременност и раждане по естествен механизъм с тегло 3050гр, без сигурни данни за асфиксия при раждането. Неврологичният статус показва микроцефална конфигурация на главата, двустранен конвергентен страбизъм, аксиална хипотония, долна спастична парепареза без възможност за самостоятелна походка. Психологичното изследване показва тежка степен на умствена изостаналост (Кор40). При детето няма анамnestични данни за епилептични пристъпи, но в проведеното ЕЕГ изследване е налице епилептиформена активност в десните окципитани отвеждания, която пропагира в контралатералните, хомотопни отвеждания. МРТ на главен мозък показва колпоцефалия, десностранна темпоробазална арахноидна киста с частична хипоплазия на corpus callosum (Фиг 1). Проведено е цялостно екзомно секвениране, което доказва много рядък патогенетичен вариант – хомо

Обсъждане

AP-4S1 наследствената спастична парепареза се характеризира с развитие на долна спастична парепареза при всички засегнати индивиди, като заболяването започва обикновено преди едногодишна възраст. Кърмачетата са хипотонични, с микроцефалия и забавено двигателно и невро-психично развитие (11,12,13). Хипотонията в ранна детска възраст преминава в прогресираща слабост и спастичитет в долни крайници (12,13). В представения случай също са налице данни за хипотония в ранна кърмаческа възраст, а към настоящия момент персистира аксиалната хипотония при наличие на спастична долна парепареза. При прогресия на заболяването спастичитетът прогресира и може да обхване и горни крайници, което води до развитие на спастична квадрипареза. В резултат на прогресивната спастичност може да се появят дисфагия, контрактури, деформации на стъпалата и нарушена регулация на функцията на пикочния мехур и червата. Микроцефалията става очевидна в ранна детска възраст, като в повечето случаи варира в диапазона от -2 SD до -3 SD, а при някои пациенти е възможна и краниосиностоза. Развитието на речта и езика е значително нарушено и много от пациентите остават невербални, какъвто е и представеният случай. Интелектуалните увреждания при по-големите



Фиг.1 МРТ на главен мозък с данни за колпоцефалия, десностранна темпоробазална арахноидна киста с частична хипоплазия на corpus callosum

деца обикновено са в диапазона на умерена до тежка степен на изоставане, като при нашия пациент психологичното изследване доказва тежка умствена изостаналост – IQ40 (9,10).

Епилептичните пристъпи често се проявяват през първите две години от живота на пациентите с AP-4S1 наследствената спастична параплегия, като около 50% от децата са с диагноза епилепсия. Описани са случаи с пристъпи с фокално начало (често с вторична генерализация), както и първични генерализирани припадъци, а при голям процент от децата е възможен и епилептичен статус (3,6). Около 50% от пациентите имат пристъпи при висока температура (7). При представения от нас случай няма данни за епилептични пристъпи до момента, но в ЕЕГ се регистрира фокална епилептиформена активност, поради което и предвид генетичната малформация и риска от епилептични пристъпи беше препоръчано започване на антиконвулсивна терапия.

При част от случаите на AP-4S1 наследствена спастична параплегия са описани епизоди на стереотипен смях, вероятно вследствие на псевдобулбарна парализа (9,17,18). По-редки клинични прояви включват нисък ръст, неспецифични дисморфични черти на лицето, атрофия на зрителния нерв, дистония и атаксия. Краниофациалните белези са непоследователно документираны в литературата, като ранните доклади на Abou Jamra и съавт. (1) за първи път подчертават комбинацията от изпъкнал нос и груби черти на лицето като характерни за заболяването (5). Hardies и съавт. (7) разширяват това описание, като включват и други белези като по-широка основа на носа, хипертелоризъм, епикантуси и по-големи устни. В описания случай не са налице специфични краниофациални белези.

Невроизобразяващите изследвания при пациентите показват хипоплазия или агенезия на corpus callosum при 60-90% от случаите, засягащи предим-

но сплениума, често е налице вентрикуломегалия (в 32,5% до 65% от пациентите), най-често проявяваща се като асиметрична колпоцефалия, вероятно в резултат на загуба на перивентрикулно бяло вещество (7,9,10,16). Мозъчна атрофия може да се открие дори при малки деца, но става видима при по-възрастните пациенти с напредване на заболяването. По-рядко срещани находки включват симетрично отлагане на желязо в globus pallidus и двустранна симетрична полимикрогирия (6,15). Villi и съавт. описват случаи на пациенти с **AP4S1** с натрупване на желязо в globus pallidus, които имитират клинична картина на невродегенеративно заболяване (19). При представения случай в МРТ на главен мозък е налице колпоцефалия, хипоплазия на corpus callosum, засягаща дисталната трета на сплениума, което съответства на описаните досега находки в литературата.

Заклучение

AP4S1-свързаната наследствена спастична параплегия трябва да се обсъжда в диференциалната диагноза при пациенти с прогресираща долна спастична паразеза, епилептични пристъпи и лицев дисморфизъм, особено при наличие на характерни невроизобразяващи находки. При много наследствени метаболитни, бавно прогресиращи дегенеративни заболявания и генетични синдроми първоначално се поставя диагнозата „детска церебрална парализа“ (2,14). Благодарение на развитието на образните изследвания – магнитно-резонансната томография и магнитно-резонансна спектроскопия, на молекулярната генетика и метаболитните изследвания погрешните диагнози намаляват.

Литература

1. Abou Jamra, R., Philippe, O., Raas-Rothschild, A., Eck, S.H., Graf, E., Buchert, R., Borck, G., Ekici, A., Brockschmidt, F.F., Nöthen, M.M. Adaptor Protein Complex 4 Deficiency Causes Severe Autosomal-Recessive Intellectual Disability,

- Progressive Spastic Paraplegia, Shy Character, and Short Stature. *Am. J. Hum. Genet.* 2011, 88, 788–795.
2. Appleton, E., Gupta, R. Cerebral palsy: not always what it seems. *Arsch Dis Child*, 2019;104, 8, 809-814.
 3. Bartolini, E., Ferrari, A.R., Santorelli, F.M., Salluce, C., Astrea, G., Marinella, G et al. Combined generalized and focal epilepsy with reflex features in adaptor protein complex 4-associated hereditary spastic paraplegias: a cohort observational study. *Seizure*, 2024, 121, 186–193.
 4. Behne, R., Teinert, J., Wimmer, M., D'Amore, A., Davies, A.K., Scarrott, J.M. et al. Adaptor protein complex 4 deficiency: a paradigm of childhood-onset hereditary spastic paraplegia caused by defective protein trafficking. *Hum Mol Genet*, 2020, 29, 2, 320–334.
 5. Çağatay, G., Hande, T. Hereditary Spastic Paraplegia Associated with the AP4S1 Gene: A Case Series Highlighting Diagnostic Pitfalls and Phenotypic Variability. *Mol Syndromol*, 2025, 16, 489–497.
 6. Carmona, S., Marecos, C., Amorim, M., Ferreira, A.C., Conceição, C., Brás, J. et al. AP4S1 splice-site mutation in a case of spastic paraplegia type 52 with polymicrogyria. *Neurol Genet*, 2018, 4, 5, 273.
 7. Hardies, K., May, P., Djémié, T., Tarta-Arsene, O., Deconinck, T., Craiu, D., Helbig, I., Suls, A., Balling, R., Weckhuysen, S., De Jonghe, P., Hirst, J. Recessive loss-of-function mutations in AP4S1 cause mild fever-sensitive seizures, developmental delay and spastic paraplegia through loss of AP-4 complex assembly. *Hum Mol Genet*, 2015, 24, 2218–2227.
 8. Hirst, J., Irving, C., Borner, G.H. Adaptor protein complexes AP-4 and AP-5: new players in endosomal trafficking and progressive spastic paraplegia. *Traffic*, 2013, 14, 153–164.
 9. Ebrahimi-Fakhari, D., Alecu, J.E., Ziegler, M., Geisel, G., Jordan, C., D'Amore, A. et al. Systematic analysis of brain MRI findings in adaptor protein complex 4-associated hereditary spastic paraplegia. *Neurology*, 2021, 97, 19, 1942–1954.
 10. Ebrahimi-Fakhari, D., Teinert, J., Behne, R., Wimmer, M., D'Amore, A., Eberhardt, K et al. Defining the clinical, molecular and imaging spectrum of adaptor protein complex 4-associated hereditary spastic paraplegia. *Brain*, 2020, 143, 10, 2929-2944.
 11. Moreno-De-Luca, A., Helmers, S.L., Mao, H., Burns, T.G., Melton, A.M., Schmidt, K.R., Fernhoff, P.M., Ledbetter, D.H., Martin, C.L. Adaptor protein complex-4 (AP-4) deficiency causes a novel autosomal recessive cerebral palsy syndrome with microcephaly and intellectual disability. *J Med Genet*, 2011, 48, 141–149.
 12. Niyoyita, S., Uwibambe, E., Ndinkabandi, J., Sesonga, P., Niyongere, J.B., Tuyishimire, B et al. A rare homozygous AP4S1 variant in Rwandan siblings with autosomal recessive hereditary spastic paraplegia type 52 (SPG52). *Genes*, 2025, 16, 5, 542.
 13. Orsini, A., Santagelo, A. An Ultra-Rare Mixed Phenotype with Combined AP-4 and ERF Mutations: The First Report in a Pediatric Patient and a Literature Review. *Gene*, 2024, 15, 43.
 14. Pearson, T., Pons, R. et al. Genetics mimics of cerebral palsy. *Mov Disord*, 2019, 34, 5, 625-636.
 15. Roubertie, A., Hieu, N., Roux, C.J., Leboucq, N., Manes, G., Charif, M., Echenne, B., Goizet, C., Guissart, C., Meyer, P. et al. AP4 deficiency: A novel form of neurodegeneration with brain iron accumulation? *Neurol. Genet*, 2018, 4, e 217.
 16. Teinert, J., Behne, R., Wimmer, M., Diplock, A., Carmody, E., Dies, K., Jensen, D., Bennett, J., Sahin, M., Ebrahimi-Fakhari, D. The Clinical, Molecular and Radiographic Spectrum of Adaptor Protein Complex 4-associated Hereditary Spastic Paraplegia (AP-4-HSP): Results from the AP-4-HSP International Registry. *Mov. Disord.* 2019, 34, Suppl. S2, S616.
 17. Tessa, A., Battini, R., Rubegni, A. et al. Identification of mutations in AP4S1/SPG52 through next generation sequencing in three families. *Eur J Neurol*, 2016, 23, 1580–1587.
 18. Tüysüz, B., Bilguvar, K., Koçer, N., Yalçinkaya, C., Çağlayan, O., Gül, E., Sahin, S., Çomu, S., Günel, M. Autosomal recessive spastic tetraplegia caused by AP4M1 and AP4B1 gene mutation: Expansion of the facial and neuroimaging features. *Am. J. Med. Genet*, 2014, 164A, 1677–1685.
 19. Vill, K., Müller-Felber, W., Alhaddad, B., Strom, T.M., Teusch, V., Weigand, H., Blaschek, A., Meitinger, T., Haack, T.B. A homozygous splice variant in AP4S1 mimicking neurodegeneration with brain iron accumulation. *Mov Disord*, 2017, 32, 797–799.

Адрес за кореспонденция:

*Клиника за нервни болести за деца,
УМБАЛНП „Св. Наум“ София
ул. „д-р Любен Русев“ 1, 1113 София
erodopska3007@yahoo.com*

Address for correspondence:

*Clinic of Child Neurology, University Hospital of
Neurology and Psychiatry “St. Naum”, 1, Luben
Roussev, Str, 1113 Sofia
erodopska3007@yahoo.com*

