



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНА

КАТЕДРА НЕВРОЛОГИЯ

Д-р Веселина Тихомирова Грозева

**КЛИНИКО-ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ НА
КЛАСТЪРНОТО ГЛАВОБОЛИЕ**

Научна специалност

030119 НЕВРОЛОГИЯ

*ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИДОБИВАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНАТА И
НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР“ ПО МЕДИЦИНА*

Научен ръководител: чл. кор. ПРОФ. Д-Р ИВАН МИЛАНОВ, дмн

София, 2014

СЪДЪРЖАНИЕ

СЪДЪРЖАНИЕ	2
ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ И СИМВОЛИ	8
1. ВЪВЕДЕНИЕ	9
2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	12
2.1. КЛАСТЪРНО ГЛАВОБОЛИЕ	12
2.1.1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ (ICHD-III ВЕТА).....	12
2.1.2. ИСТОРИЯ	13
2.1.3. ЕПИДЕМИОЛОГИЯ И ДЕМОГРАФСКИ ХАРАКТЕРИСТИКИ	13
2.1.3.1. <i>Епидемиология на КГ</i>	13
2.1.3.2. <i>Демографски характеристики</i>	15
2.1.4. ЕТИОЛОГИЯ.....	15
2.1.5. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ.....	16
2.1.5.1. <i>Периферна (невроваскуларна) теория</i>	17
2.1.5.2. <i>Централна теория</i>	18
2.1.6. ФОРМА	20
2.1.7. КЛИНИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ	21
2.1.7.1. <i>Кластърни периоди и ремисии</i>	21
2.1.7.2. <i>Пристъпите от КГ</i>	22
2.1.7.2.1. <i>Характеристика на болката</i>	23
2.1.7.2.2. <i>Локализация</i>	23
2.1.7.2.3. <i>Протичане на пристъп от КГ</i>	24
2.1.7.2.4. <i>Придружаващи автономни симптоми</i>	24
2.1.7.2.5. <i>Поведение на пациента по време на пристъп</i>	25
2.1.7.2.6. <i>Външен вид</i>	26
2.1.7.2.7. <i>Тригерни фактори и особености в начина на живот</i>	26
2.1.7.2.8. <i>КГ при жените</i>	27
2.1.8. ДИАГНОЗА (ICHD-III ВЕТА).....	28
2.1.9. ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА.....	31
2.1.10. ЛЕЧЕНИЕ.....	33
2.1.10.1. <i>Клиничен подход към КГ</i>	33
2.1.10.2. <i>Обучение</i>	33
2.1.10.3. <i>Медикаментозно лечение</i>	34
2.1.10.3.1. <i>Абортивно/остро лечение на пристъп от КГ</i>	34
2.1.10.3.2. <i>Профилактично лечение</i>	38

-	Поддържащо профилактично лечение	38
-	Транзиторна/междина профилактика	41
2.1.10.4.	<i>Невромодуляция при КГ</i>	44
2.1.10.4.1.	Дълбока мозъчна стимуляция (DBS)	45
2.1.10.4.2.	Окситално-нервна стимуляция (ONS)	48
2.1.10.4.3.	Невростимуляция на сфенопалатинния ганглий (SPG)	54
2.1.11.	СОЦИАЛНО-ИКОНОМИЧЕСКИ „ТОВАР“	61
2.1.12.	ПРОГНОЗА.....	63
2.2.	ИЗВОДИ ОТ ЛИТЕРАТУРНИЯ ОБЗОР	63
3.	ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО	66
3.1.	ЦЕЛ.....	66
3.2.	ЗАДАЧИ.....	66
4.	КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ.....	68
4.1.	КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ:.....	70
4.1.1.	<i>Описание на клиничния контингент:</i>	70
4.1.2.	<i>Разпределение на клиничния контингент:</i>	71
4.1.2.1.	Разпределение на контингента по пол	71
4.1.2.2.	Разпределение на контингента по възраст.....	72
4.1.2.3.	Разпределение на контингента по възраст и пол	72
4.1.2.4.	Разпределение на контингента по форма на заболяването	74
4.1.2.5.	Разпределение на контингента по произход.....	75
4.1.2.6.	Разпределение на контингента по вид лечение.....	76
4.2.	<i>Собствени проучвания</i>	77
4.2.1.	Общи данни.....	77
4.2.2.	Описание на собствените проучвания	78
4.2.2.1.	Епидемиологично ретроспективно срезово (cross-sectional) проучване при пациенти с КГ на стационарно лечение в Многопрофилна Болница за Активно Лечение – гр. Русе, Неврологично отделение за периода 2004-2013г.....	78
4.2.2.2.	Клинично проспективно проучване на пациенти с КГ, преминали през специализиран център по главоболие Hospital Clinico Universitario, Валенсия за 6-месечния период от 02.2013-07.2013г. вкл. 81	81
4.2.2.3.	Сравнително обсервационно проучване на клиничните характеристики и лечението при пациенти с КГ 82	82
4.3.	МЕТОДИ	84
4.3.1.	<i>Анамнестични (обследване на медицинска история на заболяването)</i>	84
-	Паспортна част.....	84
-	Анамнестични данни.....	84
4.3.2.	<i>Клинични (неврологичен и соматичен статус)</i>	84
-	Медицинска история	84

-	Статус	84
4.3.3.	Статистически методи.....	85
4.3.4.	Етични аспекти.....	86
5.	РЕЗУЛТАТИ.....	86
5.1.	ЗАБОЛЯЕМОСТ ОТ КГ В РУСЕНСКА ОБЛАСТ.....	86
5.2.	ХАРАКТЕРИСТИКИ НА ЦЕЛИЯ ИЗСЛЕДВАН КОНТИНГЕНТ	91
5.2.1.	<i>Клинични характеристики</i>	91
5.2.1.1.	Възраст на поява на КГ	91
5.2.1.2.	Форма на КГ.....	91
5.2.1.3.	Фамилна обремененост	91
5.2.1.4.	Коморбидност при КГ	91
5.2.1.5.	Аура	93
5.2.1.6.	Страна на болката	93
5.2.1.7.	Локализация на болката	94
5.2.1.8.	Съпътстващи симптоми	95
5.2.1.9.	Интензитет на болката	95
5.2.1.10.	Продължителност на пристъпите.....	96
5.2.1.11.	Продължителност на кластърните периоди	97
5.2.1.12.	Тригери на КГ	99
5.2.1.13.	Употреба на други субстанции за облекчаване на състоянието (марихуана).....	99
5.2.1.14.	Тютюнопушене	99
5.2.1.15.	Брой цигари дневно	100
5.2.2.	<i>Медикаментозно лечение. Описателна статистика на целия контингент</i>	100
5.2.2.1.	Абортивна терапия	100
5.2.2.2.	Профилактична терапия.....	101
5.2.2.3.	Лош терапевтичен отговор	102
5.2.3.	<i>Закъснение на диагнозата</i>	102
5.2.4.	<i>Професия</i>	103
5.3.	НЕВРОСТИМУЛАЦИЯ	103
5.4.	СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА ПАЦИЕНТИТЕ ПО НАЧИН НА ОТКРИВАНЕ	108
5.4.1.	<i>Демографски характеристики (пол и възраст)</i>	108
5.4.2.	<i>Клинични характеристики</i>	109
5.4.2.1.	Форма на КГ.....	109
5.4.2.2.	Фамилна обремененост	109
5.4.2.3.	Коморбидност	109
5.4.2.4.	Аура, страна и локализация на болката	111
5.4.2.5.	Съпътстващи симптоми	112
5.4.2.6.	Интензитет на болката, продължителност и брой на кластърните периоди.....	113
5.4.2.7.	Абортивна терапия	113

5.4.2.8.	Профилактична терапия.....	114
5.4.2.9.	Лош отговор към медикаментозната терапия	115
5.4.2.10.	Признаци, по които двете популации не се различават	115
5.4.2.11.	Невростимулация.....	116
5.4.3.	<i>Закъснение на диагнозата</i>	117
5.4.4.	<i>Професия</i>	117
5.5.	СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА ПАЦИЕНТИТЕ С ЕПИЗОДИЧНО И ХРОНИЧНО КГ	118
5.5.1.	<i>Демографски характеристики (пол и възраст)</i>	118
5.5.2.	<i>Клинични характеристики</i>	118
5.5.2.1.	Фамилна обремененост	118
5.5.2.2.	Коморбидност	119
5.5.2.3.	Аура и страна на болката	120
5.5.2.4.	Локализация на болката	121
5.5.2.5.	Интензитет на болката и особености на кластърните периоди.....	122
5.5.2.6.	Съпътстващи симптоми	123
5.5.3.	<i>Лечение</i>	123
5.5.3.1.	Абортивна терапия	123
5.5.3.2.	Профилактична терапия.....	124
5.5.3.3.	Лош отговор към медикаментозната терапията.....	125
5.5.3.4.	Невростимулация.....	126
5.5.4.	<i>Професия</i>	126
5.5.5.	<i>Други</i>	127
5.6.	СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА ДВАТА ПОЛА	128
5.6.1.	<i>Демографски характеристики (възраст)</i>	128
5.6.2.	<i>Клинични характеристики</i>	128
5.6.2.1.	Форма на КГ.....	128
5.6.2.2.	Фамилна обремененост	128
5.6.2.3.	Коморбидност	129
5.6.2.4.	Аура	130
5.6.2.5.	Страна на болката.....	131
5.6.2.6.	Локализация на болката	131
5.6.2.7.	Съпътстващи симптоми	131
5.6.2.8.	Интензитет на болката и особености на кластърните периоди.....	132
5.6.2.9.	Начин на живот.....	133
5.6.3.	<i>Лечение</i>	134
5.6.3.1.	Абортивна терапия	134
5.6.3.2.	Профилактична терапия.....	134
5.6.3.3.	Лош отговор към медикаментозната терапия	135
5.6.3.4.	Невростимулация.....	135
5.6.4.	<i>Професия</i>	136

5.7.	ОБЩИ СРАВНИТЕЛНИ ПОКАЗАТЕЛИ	136
6.	ОБСЪЖДАНЕ	141
6.1.	ЗАБОЛЯЕМОСТ ОТ КГ В РУСЕНСКА ОБЛАСТ.....	141
6.1.1.	Обща заболяемост.....	141
6.1.2.	Заболяемост по полове	143
6.2.	ИЗСЛЕДВАНЕ НА ЦЕЛИЯ КОНТИНГЕНТ	144
6.2.1.	Демографски характеристики	144
6.2.2.	Клинично протичане	144
6.2.2.1.	Форма	144
6.2.2.2.	Съотношение мъже:жени.....	146
6.2.2.3.	Фамилна обремененост	147
6.2.2.4.	Коморбидност при КГ	147
6.2.2.5.	Клинични симптоми.....	148
-	Аура	148
-	Страна на болката	148
-	Локализация на болката	149
-	Интензитет на болката	149
-	Автономни симптоми.....	149
-	Времева характеристика	149
6.2.2.6.	Тригерни фактори и особености в начина на живот	150
-	Тригери на КГ	150
-	Тютюнопушене	150
-	Употреба на други субстанции за облекчаване на състоянието (марихуана).....	151
6.2.3.	Медикаментозно лечение при целия изследван контингент.....	151
6.2.3.1.	Превантивна терапия.....	151
6.2.3.2.	Абортивна терапия	151
6.2.3.3.	Лош терапевтичен отговор към медикаментозното лечение	152
6.2.4.	Закъснение на диагнозата	152
6.2.5.	Професия и „товар” на заболяването.....	152
6.3.	НЕВРОСТИМУЛАЦИЯ	153
6.4.	СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА АКТИВНО И ПАСИВНО ОТКРИТИТЕ ПАЦИЕНТИ	157
6.4.1.	Демографски характеристики (структура по пол и възраст)	157
6.4.2.	Клинични характеристики	157
6.4.2.1.	Форма на КГ.....	157
6.4.2.2.	Фамилна обремененост	158
6.4.2.3.	Коморбидност - често срещани социално-значими заболявания	158
6.4.2.4.	Продължителност на кластърните периоди	159
6.4.3.	Лечение	159
6.4.4.	Професия и „товар” на заболяването.....	159

6.5.	СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА ПАЦИЕНТИТЕ С ЕПИЗОДИЧНО И ХРОНИЧНО КГ	160
6.5.1.	<i>Клинични характеристики</i>	160
6.5.1.1.	Коморбидност	160
6.5.1.2.	Характеристика на пристъпите	161
6.5.1.3.	Тригерни фактори.....	161
6.5.2.	<i>Лечение</i>	162
6.5.3.	<i>Професия и „товар” на заболяването</i>	162
6.6.	СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА ДВАТА ПОЛА	162
6.6.1.	<i>Фамилна анамнеза и коморбидност</i>	162
6.6.2.	<i>Клинична характеристика</i>	163
6.6.2.1.	Аура и други придружаващи симптоми	163
6.6.2.2.	Локализация на болката	164
6.6.2.3.	Времева характеристика	164
6.6.3.	<i>Лечение</i>	164
6.6.4.	<i>Особености в начина на живот</i>	165
6.6.5.	<i>Професия и „товар” на заболяването</i>	166
6.6.6.	<i>Женски (хормонални) фактори</i>	166
6.6.7.	<i>Закъснение на диагнозата</i>	167
7.	ИЗВОДИ	168
8.	ПРИНОСИ	170
10.	БИБЛИОГРАФИЯ	172
11.	ПРИЛОЖЕНИЯ	187

Използвани съкращения и символи

- eКГ – епизодично кластърно главоболие
- КГ – кластърно главоболие
- КС – кортикостероиди
- ОПЛ – общо-практикуващ лекар
- ПХ – пароксизмална хемикрания
- хКГ – хронично КГ
- НСПВС – нестероидни противовъзпалителни средства
- ЦНС – централна нервна система
- BoTA – ботулинов токсин А
- DBS – дълбока мозъчна стимулация
- DHE – дихидроерготамин
- НС – hemicrania continua
- ONS – окципитална нервна стимулация
- PET - позитрон-емисионна томография
- REM – фазата на бързите очни движения на съня
- SPG – стимулация на сфенопалатинния ганглий
- SUNCT - едностранно невралгиформено главоболие с конюнктивална
инекция и сълзотечение
- VAS – визуално-аналогова скала

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Кластерното главоболие (КГ) е мъчително строго унилатерално първично главоболие, характеризиращо се с много силна болка в перiorбиталната и/или темпоралната област, продължаваща 15-180 мин., ипсилатерални автономни симптоми, чувство на неспокойствие и/или тревога (57). Други отличителни характеристики, типични за КГ включват предоминантност на мъжкия пол и циркадна ритмичност на пристъпите, настъпващи групирани в кластерни периоди (от английски език cluster = грозд, сноп), продължаващи от дни до месеци (6).

Въпреки тези добре познати клинични характеристики и множеството описания на КГ, много от пациентите все още не се диагностицират или се диагностицират погрешно. По-голям процент от недиагностицираните пациенти са от женски пол, въпреки че най-ранното описание в литературата на КГ при жена е още от 1726 година. Francisco Suárez de Rivera, един от известните лекари през испанската епоха на Просветлението разказва:

„Болестта, поразила тази Сестра е болка, която лежи само в половината на лицето, и започва от костта на лявата максила и над окото, разпространява се към горната и предна част на главата, не достига до врата, рамото или гърлото; само поразява предната част на главата с огромна сила [...], толкова силно, че на болната и изглежда, че ударите, причиняващи болката и, могат да бъдат чути от присъстващите; сълзи започват да текат от лявото и око и монахинята плаче [иска] да и се отвори главата; [болката] я принуждава да се движи в леглото, като че ли е полудяла, и да вика силно, и шест други монахини не могат да я удържат, заради нейната сила по време на болката.“

В труда на Suárez de Rivera е идентифицирана и периодичността на главоболието:

„Първият път, когато се появила болката, било преди четири години, през същия сезон, започвала винаги в началото на лятото, досаждала и някъде до

началото на есента; и ако я имало през зимата, продължавала кратко и била по-слаба, с предупреждението, че се засилвала през нощта и изчезвала през деня.”
(126).

Въпреки подробните описания и познанието за клиничната изява на КГ, това заболяване все още не се разпознава от някои професионалисти, вероятно поради ниската му честотата и погрешното схващане, че се явява единствено при мъжете
(142).

Модерната клинична епидемиология включва изучаване на причините или рисковите фактори за развитие на КГ, както и оценяване на действията за превенция и лечение на КГ. Въпреки че много средства и усилия са вложени в разкриването на сложните патогенетични механизми при КГ, трябва да се отбележи, че познанието дори и в основната епидемиология на КГ е твърде оскъдно. Затова интересът към епидемиологията на КГ се е увеличил последните години, защото честотата на заболяването е нарастнала (особено тази при женския пол) и се изисква дълговременен и скъпо-струващ контрол на заболяването.

Има оскъдни данни относно болестността от КГ в източна Европа и така наречените бивши съветски републики. Данни за болестността от КГ има предимно от западните страни. Единственото проучване върху болестността от КГ в България е проведено през 1993 г. от Чипилски Л. и Калинов Кр. (6). По-късно, през 2009 г. подобно изследване се провежда и в Грузия.

Заболеемостта от КГ е изследвана само в САЩ (Olmsted County, Minnesota) и Италия (San Marino) (160). До момента не е провеждано проучване на заболеемостта от КГ в Източна Европа и в България. Няма достатъчно данни за демографските характеристики на това заболяване в нашата страна (5).

Тъй като други първични главоболия, като мигрената и тензионното главоболие, се срещат много по-често, независимо от патогномоничната клинична характеристика на КГ, то все още се разпознава трудно от общо-практикуващите лекари (ОПЛ), а понякога - и от невролозите. Още през 1993 година се установява, че лечението на пристъпи от КГ в нашата страна е неадекватно, като авторите

отдават този факт на недоброто познаване на заболяването от лекарите, както и на самолечуването на пациентите (6). Въпреки, че се установява ниска болестност на КГ, появата и развитието му в активна творческа възраст, както и тежко нарушена трудоспособност по време на кластерните периоди, придават на заболяването съществена социална и медицинска значимост. От това произлиза и необходимостта от задълбочено познаване на клиничните характеристики на този тип инвалидизиращо главоболие, особеностите в протичнето му при давата пола, различните форми, както и предизвикателствата в лечението му. Терапевтичните подходи при пациентите с КГ също трябва да бъдат оптимизирани. Използването на нови невромодулиращи методи на лечение през последните години, облекчаващи напълно симптоматиката и повишаващи значително качеството на живот на пациентите с КГ, промени напълно отношението, както на пациенти, така и на лекари към заболяването.

2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

2.1. Кластърни главоболие

Кластърното главоболие (КГ), заедно с пароксизмалната хемикрания (ПХ), краткотрайното едностранно невралгиформено главоболие с конюнктивална инекция и сълзотечение (SUNCT), краткотрайното едностранно невралгиформено главоболие с краниални автономни симптоми (SUNA) и hemicrania continua (HC) представляват групата на тригеминалните автономни цефалгии (ТАЦ) (57). ТАЦ са първични главоболия с общ клиничен фенотип на едностранна тригеминална болка, придружена от ипсилатерални краниофациални парасимпатикови автономни симптоми (3, 73, 110, 156). Отделните ТАЦ се различават основно по честотата и продължителността на пристъпите от главоболие, както и отговора към лечение (52). Пристъпите при ХК са най-продължителни, последвани от тези при КГ, които траят от 15 до 180 минути. ПХ се нарежда след тях, с продължителност на пристъпите между 5 и 30 минути. Най-краткотрайни (от 5 до 240 секунди) са пристъпите при SUNCT и SUNA. Добрият отговор към indomethacin е допълнителен диагностичен критерий за ПХ и ХК (57).

2.1.1. Определение (ICHD-III beta)

Кластърното главоболие (КГ) е строго унилатерално първично главоболие. Характеризира се с много силна болка в орбитална, супраорбитална, темпорална област, или комбинация от тези области. Болката продължава 15-180 мин., и настъпва веднъж на два дни, до 8 пъти дневно. Болката е придружена от следните автономни симптоми: ипсилатерална конюнктивална инекция, сълзотечение, назална конгестия, ринорея, челна или лицева судорея, миоза, птоза и/или едем на клепача; и/или чувство на неспокойствие или тревога (57).

2.1.2. История

Кластърното главоболие (КГ) е описано през 1641 година от холандския лекар Nicolaas Tulp. Наричано е по различни начини: хистаминово, на Horton (1939 г.), периодична мигренозна невралгия на Harris (1926 г.), сфенопалатинна цилиарна невралгия на Sludder, на Vidian, еритропрозопалгия на Bing, еритромелалгия на главата, петрозна невралгия на Gardner, автономна фациоцефалгия, синдром на хемицефална вазодилатация със симпатиков произход, hemicrania periodica neuralgiformis и hemicranias angioparalytica. Терминът *кластърно главоболие* е въведен през 1952 година от Kunkle и сътрудници (3).

2.1.3. Епидемиология и демографски характеристики

2.1.3.1. Епидемиология на КГ

КГ е широкоспектърен проблем на общественото здраве. То оказва влияние както върху страдащия индивид, така и върху обществото. Епидемиологичното знание е нужно, за да определи значимостта на това заболяване. Неговите ефекти върху индивидите могат да бъдат преценени чрез изследването на заболяемост; болестност; разпространение; клинични характеристики, като честота и продължителност на пристъпите, продължителност на кластърните периоди, брой на кластърните периоди и др.; свързаната с главоболието инвалидизация (138).

В световната литература са докладвани по-малко от 10 епидемиологични проучвания върху болестността от КГ (67). Последните от тях показват, че КГ е често серцано заболяване, отколкото се е смятало в миналото (43, 155, 163, 165).

Изследване в Република Сан Марино установява, болестност (prevalence rate) от 64 на 100 000 човека (163). В норвежкото проучване Vaga (155), болестността от КГ е 5 пъти по-висока от тази, установената в Сан Марино, вероятно заради използвания метод, при който всички участници са персонално интервюирани от невролог - експерт в областта. Скоросен мета-анализ от сборни данни установява обща заболяемост (a lifetime incidence) за КГ от 124 на 100 000 и едногодишна

заболяемост от 53 на 100 000; общата болестност (a lifetime prevalence) е 0,12%, като от проучване по типа „врата-до-врата” в Норвегия се установява едногодишна болестност от 0,3 % (43).

Повечето епидемиологични проучвания върху КГ са от Западна Европа. Епидемиологични данни от Източна Европа и така наречените бивши съветски републики са много малко. Единственото известно такова е проучването, изследвало болестността на КГ в Грузия, като публикуваните резултати са от 2009 година. Грузия се намира на източния бряг на Черно море и на север граничи с Русия, на юг - с Турция и Армения, а на изток - с Азърбейджан. Населението и е около 4,4 милиона души. Грузия е била част от СССР и има много социално-икономически и културни прилики с останалите Европейски бивши съветски републики, като Армения, Азърбейджан, Русия, Беларус, Украйна, Молдова и България. Проведеното проучване на болестността от КГ в общата популация на Грузия установява 87 болни от КГ на 100 000 (67).

Единственото епидемиологично проучване на КГ в България е проведено през 1993 г. от Чипилски Л. и Калинов Кр. (7). Целта е да се установи болестността от КГ сред градското население на страната. Проучването се осъществява по метода „от врата на врата”. В изследването участват общо 6055 лица на възраст от 15 до 60 години, от които 50,1% са мъже (3035) и 49,0% - жени (3020). Анкетира се населението на случайно подбрани градски райони, като се използва специално създаден въпросник, с помощта на който невролози поставят диагнозата КГ при непосредствен контакт с пациентите. Като единица за наблюдение е всяко лице, което отговаря на всички критерии за поставяне на диагнозата КГ. От всички анкетираните се идентифицират 11 болни с КГ (8 мъже 72,7% и 3 жени 27,3%). Установява се, че болестността от КГ сред анкетираните е 0,2-0,3% за мъжете и 0,09% за жените. Данните са по-високи и не съответстват на болестността установена в San Marino (0,07) и други проучвания, като авторите отдават този факт на използваната методика в изследването. Съотношението мъже:жени е 2,7:1,

което също се различава от установеното полово съотношение на Kudrow към момента на изследването (от 4,5:1 до 6,7:1 в полза на мъжете) (7).

В чуждестранната литература съотношението мъже:жени се движи между 2,5:1 и 3,5:1 (16, 150).

2.1.3.2. Демографски характеристики

Не е ясно дали в последните години има истинско повишение на заболяемостта от КГ при жените, или по-скоро заболяването се разпознава по-успешно от клиницистите и се диагностицира и при жените (34). Специфични мъжки поведенчески и социални черти са обвинявани като възможни тригери за поява на КГ. Доскоро мъжете са имали повече стресиращи фактори в ежедневието, в сравнение с жените. Мъжете са считани и за по-тежки пушачи и по-сериозно злоупотребяващи с алкохол от жените. Може би затова мъжете са развивали КГ, много по-често от жените. Променящата се роля на жената в обществото и професионалната сфера, особено след 70-те години, може да е отчасти причина за повишаване честотата на КГ при жените (34).

2.1.4. Етиология

КГ е считано за спорадично заболяване с неизвестна етиология, докато не се представят няколко доклада през 90-те години относно КГ при монозиготни близнаци (31,156).

Установява се, че заболяването има тенденция към наследственост при някои фамилии, като първородствениците на заболелите от КГ, са с 14 до 48 пъти по-висок риск да развият заболяването, сравнено с общата популация. При родственици от втора линия – рискът е от 2 до 8 пъти по-висок (77,92,147).

По-нови проучвания потвърждават, че в етиологията на заболяването играят роля и генетични фактори (2,133). Положителната фамилност обаче е несигурна, защото в проучванията не се изяснява броят на засегнатите, размерът на фамилията

или връзката с пробанда (146). Предполага се, че етиологията е мултифакторна, като участват, както генетични, така и фактори от околната среда (157). Все още няма ясен тип на унаследяване. При фамилните изследвания и изследванията върху двойки близнаци видът на трансмисията варира и количеството на наследственост е неясно (149). Публикувани са фамилии с членове, страдащи от КГ в 3 генерации. Фамилни проучвания са доказали повишения риск от заболяване при роднини от първа и втора линия на пациенти с КГ (96,133, 157). Унаследяването изглежда е автозомно-доминантно с ниска пенетрантност в някои фамилии, въпреки че е възможно и автозомно-рецесивно и мултифакторно унаследяване – в други (145). Описани са и конкордантни монозиготни двойки близнаци с КГ (96, 133). При фамилните случаи се установява антиципация – все по-ранно начало и все по-тежко протичане на заболяването при всяко следващо поколение (146). Има предположение, че хипокретин 2 рецепторният ген (HERTR2), участващ в регулацията на хронобиологичните ритми, модулира риска от поява на заболяването (3). През 2010 Rainego и сътр. потвърждават връзката на КГ с алкохол-дехидрогеназния ген (ADH4) или свързан с него локус (137).

Кластърното главоболие вероятно е комплексно генетично заболяване, с вероятна фенотипна и генотипна хетерогенност, нуждаещо се от повече изследвания за генна идентификация (23). Кандидат-генът за КГ би трябвало да обясни всички клинични характеристики на КГ, включващи стриктно едностранната болка, автономните черти и пароксизмалната поява. Нещо повече, той трябва да е отговорен и за периодичността и циркадния ритъм на атаките, преобладаващата поява при мъжете, непълната пенетрантност и асоциацията с тютюнопушенето. Очевидно биха могли да участват голям брой възможни гени, включително clock-гените и гените, свързани с болката (96).

2.1.5. Патофизиология

Патофизиологията на КГ все още не е напълно изяснена (49).

Трите основни патофизиологични характеристики на КГ са: тригеминалното разпространение на болката, краниалните автономни симптоми и епизодичността на пристъпите (81).

Съществуват две класически теории за етиопатогенезата на заболяването – периферна (или невровакуларна) и централна. Периферната обяснява главоболието с васкуларно или периваскуларно възпаление, но тя не може да обясни пристъпно-ремитентния ход и сезонността на заболяването (3). Централната теория се базира на хипоталамичната свръхактивност (3).

2.1.5.1. Периферна (невровакуларна) теория

Периферната невровакуларна теория е вече с историческо значение. Тя е основана на хипотезата, че промяната в съдовия диаметър или в кръвотока може да тригерира болката. Клиничните симптоми могат да се обяснят с нарушения в областта, където влакната от офталмичния и максиларния тригеминален клон се свързват с проекции от горния цервикален и сфенопалатинен ганглий (3). Симпатиковите, парасимпатиковите и сетивните влакна се събират в плексус, разположен в съединителната тъкан около кавернозния синус и областта на хипофизата (1). Стесняването на кавернозната част на каротидната артерия или анатомични вариации на кавернозния синус могат да доведат до поява на Кластърно главоболие. Възможно е в кавернозния синус и вените, вливащи се в него да се развива възпалителен процес, който затруднява венозния оток от синуса (3). Дилатацията на вътрешната каротидна артерия или отокът на артериалната стена в каротидния канал по време на пристъп, могат да увредят влакната на симпатиковия плексус, придружаващ артерията. Така се увреждат преминаващите симпатикови влакна от интракраниалната част на вътрешната каротидна артерия и нейните клонове. Независимо, възпалителен процес в кавернозния синус може да засегне симпатиковите влакна, насочващи се към окото и челото. И двата процеса могат да причинят притискане на сетивните влакна и

болка. Когато се потисне възпалението и симпатиковите влакна се възстановят напълно или частично кластърният период приключва (3).

Функционални образни изследвания и скорошни проучвания върху хормоналните нива при пациенти с КГ опроверга невровакуларната теория за възпалителен процес в кавернозния синус и доведе до създаването на централната теорията, според която от решаващо значение в патомеханизма на заболяването е централната дисрегулация (1, 112).

2.1.5.2. Централна теория

КГ се счита за заболяване на задното хипоталамусно сиво вещество. Редица проучвания предполагат централно-нервни механизми, включващи хипоталамуса, да играят роля при КГ. Клинични наблюдения и невроеднокринни проучвания предполагат връзка, която е изследвана и с функционални невроизобразяващи методи. Взети заедно, резултатите предполагат основна роля на задния хипоталамус при КГ (50). По време на пристъп от КГ, позитрон емисионната томография (PET) разкрива активиране на области, асоциирани с болковата модулация и перцепция (предната цингулатна кора, инсулата и контралатералния таламус), но също и задно-долното хипоталамусно сиво вещество, ипсилатерално на болката (88, 113). Тази област е първоначално предложена като генератор на КГ, защото се е считало, че тя се активира само при КГ (113). Доказало се обаче, че хипоталамусната област се активира и при SUNCT, ПХ (108), както и при ХК (109). Директна връзка между задния хипоталамус и каудалното тригеминално ядро, чрез тригемино-хипоталамичния тракт, е установена при плъхове (101). Еферентации от тригеминалната територия, включваща менингите, кожата на главата и интракраниалните кръвоносни съдове са насочени към хипоталамуса посредством тригемино-хипоталамусния тракт. Доказано е, че стимулацията на задния хипоталамус също модулира невроните на тригемино-хипоталамичния тракт. Така че задният хипоталамус е вероятно физиологичен модулатор на активността на

тригемино-хипоталамичния тракт (21). Функционална връзка между хипоталамуса и тригеминалната система при хората е установена *in vivo* в проучване, използващо H_2^{15}O PET при пациенти, лекувани успешно с дълбока мозъчна стимулация. Хипоталамусната стимулация предизвиква повишаване на кръвния приток (активация) към ипсилатералното задно-долно хипоталамусно сиво вещество, в мястото на стимулиране, и ипсилатералната тригеминална система (116). Активирането на тригемино-васкуларната система не се последва от пристъпи на главоболие, тригеминална болка или автономни симптоми. Затова можем да предположим, че тригеминалната система е необходима, за да се отключат пристъпите от КГ, но те не могат да се обяснят единствено и само с нея (116).

Хипоталамусната стимулация също увеличава кръвния приток в мозъчните области, включени в болковия матрикс, както и ипсилатералната тригеминална система. Активация е наблюдавана в таламуса, соматосензорната кора, *prerubens* и цингуларната кора. Обратно - деактивиране настъпва в средата на средния темпорален гирус, задната цингуларна кора и инсулата (50).

Изменението в КГ по време на фотопериодните промени (промяната в слънцестоеенето), предполага задължително хипоталамусни механизми. Около 50% от пристъпите настъпват през нощта (38). Една от областите, отговорни за биологичния часовник при хората, позната от клиничните данни от КГ е супрахиазмалното едро в хипоталамусното сиво вещество, в основата на трети вентрикул (121). Пинеалната жлеза продуцира мелатонин и скоростта на секрецията има стабилен циркаден ритъм, който се регулира от супрахиазмалното ядро (120). Счита се, че връзки между ретината и хипоталамуса предоставят светлинни сигнали за циркадния ритъм (58). Характерният нощен връх на мелатониновата секреция е притъпен по време на активната фаза на КГ и екскрецията на неговия метаболит е абнормна (89). Поради това е въведено използването на мелатонин за лечение на това заболяване, като някои от докладите са с окуражаващи резултати (85, 131).

Хипоталамусът би могъл да има отключваща роля на пристъпите от КГ (116). Въпреки че, ако хипоталамусът беше тригерен център, логично би било да се предположи, че хипоталамусната стимулация би инициирала пристъпи от КГ, но това не е така (88). Едно от възможните обяснения за участието на хипоталамуса при КГ и останалите ТАЦ, е че той играе основна роля в прекратяването на пристъпите, регулирайки тяхната продължителност, а не толкова в инициацията им (85).

2.1.6. Форма

КГ протича в две основни форми епизодична (еКГ) и хронична (хКГ) (69, 129). Епизодичната форма може да еволюира в хронична (вторично хронично КГ) или хронично КГ може да настъпи *de novo* (първично хронично КГ). Най-рядко срещаната форма е вторично епизодичната, която започва като хронична и след това преминава в епизодична. Едва около 15% от всички пациенти с КГ са с хронична форма, като 10% от тях са с непрекъснато главоболие от настъпването на заболяването (първично хронично КГ) и само при 5% КГ еволюира от епизодична форма (34). Някои автори не са съгласни с действителната честота на вторично хроничното КГ (104), но неговото съществуване е известно отдавна и се среща в клиничната практика (105). Докладвано е, че 3,8% от пациентите с еКГ и с продължителност на заболяването по-малка от 20 години и 6,8% от тези с продължителност - повече от 20 години, развиват хКГ (74). Torelli и сътр. установяват, че предсказуеми фактори за еволюцията на КГ от епизодично в хронично са настъпването на заболяването в късна възраст, особено при жените; висока честота на кластерните периоди и наличието на спонтанни пристъпи извън кластерните периоди; кластерни периоди, продължаващи повече от 8 месеца, особено при мъжете; периоди на ремисии, продължаващи по-малко от 6 месеца; и наличието на 4 до 8 съпътстващи симптома (164).

2.1.7. Клинични характеристики

2.1.7.1. Кластърни периоди и ремисии

Пристъпите от КГ обикновено започват да се появяват между 3-тата и 5-тата декада, въпреки че са описани и случаи на 4 год. възраст, както и такива на 96 (150).

Пристъпите на най-честата, епизодичната форма на КГ настъпват поне веднъж на всеки 24 часа в продължение на седмици. След което, обикновено настъпва период, свободен от пристъпи (ремисия), който може да продължи от седмици до години (36, 73). Често срещана, особено в първите няколко години от заболяването е екзацербацията - рискови периоди на групирани пристъпи от КГ, които настъпват сезонно, например всяка пролет или всяка есен (38). Тази периодичност става по-неясна и по-трудно различима след няколко години от настъпване на заболяването, и периодите на кластърна активност – по-малко предсказуеми, настъпващи по всяко време на годината. Кластърната периодичност е изследвана от Kudrow, който установява, че времето с най-голяма вероятност за започване на кластърен период, е свързано с броя на часовете дневна осветеност. Повече екзацербации настъпват в рамките на две седмици след лятното и зимното слънцестоене, а по-малко се наблюдават в рамките на 2 седмици от настъпването или отминаването на лятното часово време (71, 76).

Продължителността на кластърните периоди е средно 6 до 12 седмици, докато ремисиите могат да продължат 12 месеца, дори години (36, 73). Наблюдават се значими вариации и индивидуални различия между отделните пациенти, особено след няколко години от настъпване на заболяването. Въпреки това, много от пациентите продължават да получават своите кластърни периоди по едно и също време на годината. Страдащите от КГ обикновено са приятно изненадани, ако през определена година не настъпи кластърен период и неприятно изненадани от появата на необясним кластърен период в неочакван от тях времеви период. Когато екзацербациите са продължителни, ремисиите – кратки, или кластърните периоди

станат повече на брой от обичайното, пациентът вероятно преминава от епизодична към хронична форма на КГ. Веднъж появило се, независимо *de novo* или чрез трансформация, хКГ персистира с години, дори и при пациенти в напреднала възраст. Дългосрочно проследяване на болните е показало, че 50% от тях в последствие отново преминават в епизодична форма (70, 102).

2.1.7.2. Пристъпите от КГ

Самостоятелни пристъпи от КГ настъпват ежедневно или почти всеки ден по време на кластърния период или през хроничната фаза. Когато пристъпът е само един за 24 часа, той често настъпва по едно и също време всеки ден/нощ, в продължение на дни или седмици до края на периода. Нощните пристъпи са по-чести, отколкото дневните, обратно на мигрената или тригеминалната невралгия. Първият пристъп често настъпва около 90 минути след заспиване и се свързва с настъпването на REM (на бързите очни движения) фазата на съня (32, 78). Сънната депривация, която може да е следствие от честите нощни пристъпи, често причинява бързо настъпване на REM съня, което само по себе си тригерира последващи пристъпи. Докато персистира този порочен кръг, дори и следобедната дрямка може да предизвика REM сън, с последваща поява на пристъп от КГ (17).

Индивидуалният пристъп от КГ продължава средно 45-90 мин. (по-кратки или по-продължителни пристъпи допринасят за гаусовият тип разпределение). Пристъпите са строго унилатерални, почти без изключение, при всеки кластърен период, и могат да останат на същата страна от началото до края на периода. По-рядко, болката може да премине на противоположната страна при последващ кластърен период (15%), и още по-рядко (при 5% от случаите) главоболието може да сменя страната си при всеки следващ пристъп. КГ обикновено настъпва без предупреждение. Има някои наблюдения за неясни предварителни и продромални симптоми преди настъпването на пристъпа. Болката обикновено няма предвестник, като бързо ескалира до много висок интензитет (26). Доскоро, КГ не се асоциираше

със симптоми на аура (както при мигрената), но Silberstein и сътр. докладваха 6 пациента с КГ, с класическа аура (визуална), предшестваща техните пристъпи от КГ. Аура е включена и в последната ревизия на ICHD-III (beta-версия) (57).

Гастроинтестиналните симптоми не са типични за пристъпите от КГ. Повръщането е рядко, но гаденето настъпва до около 40% от пациентите. При някои пациенти, гаденето може да е вторично, след прием на лекарства. Докладваната честота на фотофобия варира от 5% до 72%, докато фонофобията е докладвана само при 12-39% от случаите с КГ (36, 76). Количествени данни предполагат, че пациентите с КГ са толкова чувствителни към светлината и звука, колкото и пациентите с мигрена (170). Познатите придружаващи симптоми са описани, чрез наблюдения на пациенти мъже. Жените с КГ имат малко по-различни клинични характеристики от мъжете.

2.1.7.2.1. Характеристика на болката

Болката при КГ често е описвана, като разкъсваща, изгаряща, като „ръжен зад окото” или „избождаща окото”. Болката е непоносимо силна, като в началото и края на пристъпа е по-слаба (3). Интензитетът и е най-силният сред всички останали първични главоболия, като може да се сравни с този при SUNCT и тригеминалната невралгия (34).

2.1.7.2.2. Локализация

Болката при КГ обикновено е с максимален интензитет около окото и орбитата от засегнатата страна. Може да ирадира и ипсилатерално към слепоочието, челото, бузата и дори към челюстта. Описани са „горен” и „долен” болков синдром, основано на разпространението на болката, ирадираща от засегнатото око/орбита (3, 36). В „горния” синдром болката, която е максимално изразена около окото, ирадира към челото, слепоочието и париеталната област или към комбинация от тях. При „долния синдром” болката ирадира

ипсилатерално към горната и долната дентална редица, долната челюст, и дори към врата (34).

2.1.7.2.3. Протичане на пристъп от КГ

Болката при КГ обикновено започва без предупреждение (или след слаба болезненост в слепоочието) и нараства бързо. Достига своя максимален интензитет за 5-10 минути. Може да остане с този интензитет за период от 45-90 минути, но може и леко да флукутира преди да намалее стъпаловидно. При някои пациенти са характерни повтарящи се вълни от много силна болка, редуващи се с кратки периоди на по-слаба болка. Краят на пристъпа обикновено настъпва внезапно. Болковият интензитет намалява бързо и пристъпът завършва без никаква остатъчна болка (34).

2.1.7.2.4. Придружаващи автономни симптоми

Всички автономни симптоми са преходни, като продължават до края на пристъпа, с изключение на частичния синдром на Horner. Той настъпва при 57-69% от пациентите и се проявява с птоза, миоза или и с двете и рядко може да персистира и след края на пристъпа (80). Най-честите локални признаци на автономно засягане са сълзотечението и конюнктивалната инекция, всеки от които е представен при повече от 80% от пациентите. Назалната конгестия или ринореята настъпват при 68-76% от болните по време на пристъпите и обикновено са ипсилатерални на болката, но в редки случаи могат да се появят и билатерално. Челната судорея, както и зачервяването и отока на лицето са редки. Могат да настъпят флукутации в сърдечната честота, кръвното налягане и сърдечния ритъм (включително екстрасистоли), транзиторни епизоди на предсърдно мъждене и първостепенен предсърднокамерен или синоатриален блок (144). При 3% от пациентите с КГ може да няма автономни симптоми (123). По отношение на другите системни автономни симптоми (*Таблица 1*), високата киселинна продукция

на стомаха и повишената вероятно вторична заболяемост от пептични язви са типични за пациентите с КГ, но те биха могли да се дължат и на алкохолната злоупотреба (34).

Таблица 1: Автономни симптоми при КГ (34):

	<i>Локални/ипсилатерални на болката</i>	<i>Системни</i>
1	Частичен синдром на Horner, със слабо изразена лицевата судорея	Брадикардия (може да е толкова тежка, че да предизвика синкоп)
2	Назална конгестия или ринорея	Артериална хипертония
3	Сълзотечение, дължащо се на временна блокада на назолакрималния канал	Повишена продукция на стомашна киселина
4	Конюнктивална инекция	
5	Повишена судорея (рядко)	
6	Зачервяване на лицето (рядко)	
7	Оток на тъканите на лицето, включващ венците и мекото небце (много рядко)	
8	„Студено петно”, със супраорбитално разположение, установено с термография	

2.1.7.2.5. Поведение на пациента по време на пристъп

За разлика от пациентите с мигрена, тези с КГ са неспокойни и в някои случаи - дори агресивни по време на пристъп. Повечето от тях са неспособни да лежат и предпочитат да ходят или да седят и да се клатят напред назад. Някои биха упражнили натиск с ръка върху болезнената област или биха наложили лед или топлина над засегнатото око и слепоочие. По време на пристъп повечето от пациентите биха се изолирали от роднините си или биха излезли от дома. Рядко се среща агресивно, деструктивно поведение, което може да доведе до самонараняване. Някои пациенти обмислят самоубийство по време на пристъп, докато други молят член от семейството „да сложи край на мъките им” (34). Тъй като пристъпите се предизвикват от REM съня, отчаяни пациентите се опитват да останат будни, колкото е възможно по-дълго. Сънната депривация намалява латентността на REM съня и когато сънят започне, много скоро след това настъпва

и пристъп. Порочният кръг от болка и недостатъчен сън изтощава страдащия и това може да доведе до депресия и суицидни мисли (17).

2.1.7.2.6. Външен вид

Типичните груби лицеви черти на много от пациентите с КГ са описани от Graham (56). Дълбоки назолабиални гънки, кожа тип „портокалова кора” и телеангиектазиите са довели до описанието „лъвско лице”. Жените с КГ обикновено имат маскулизиран вид (72). Приема се, че много от характерните лицеви черти на пациентите с КГ, се дължат на злоупотребата с тютюн и алкохол, които също са характерни за популацията. Kidrow докладва, че две трети от многобройните му пациенти имат светло-кяфяви (лешников цвят) очи (75). Той забелязва също, че голяма част от болните имат висок ръст – около 7,6 cm над средната височина на населението. Като се има предвид, че изключенията са често срещани, тези общи характеристики на външния вид нямат особена диагностична специфичност, нито терапевтично приложение (34).

2.1.7.2.7. Тригерни фактори и особености в начина на живот

Когато кластърният период започне, индивидуалните пристъпи при много от пациентите могат да бъдат предизвикани/тригерираны от консумация на алкохол или други вазодилататори, особено от нитроглицерин и хистамин (37). Алкохолът рядко предизвиква пристъп по време на ремисия. Повечето от пациентите започват да го избягват, когато разберат, че може да причини пристъп и обикновено остават трезви, докато премине кластърният период. Механизмът, по който алкохолът тригерира пристъпи не е изяснен (34).

Нитроглицеринът е прекурсор на азотния оксид, който може да активира тригемино-васкуларната система. Алергиите, хранителната чувствителност, хормоналните промени и стресът не играят голяма роля в патогенезата на КГ. Травмата на главата е призната, като причина за възникване на КГ (139).

Латентният период между нея и появата на КГ, може да бъде до 10 години (3), но е трудно да се докаже причинно-следствена връзка.

Пациентите с КГ обикновено употребяват алкохол в големи количества и са хронични пушачи. Тези социални пороци може да са необходим тригерен фактор за иницирането на първоначалния пристъп от КГ. История за тютюнопушене се установява в до 85% от пациентите с КГ. Алкохолната консумация е по-висока при пациенти с КГ, отколкото при контроли (34). КГ се асоциира в известна степен с тютюнопушенето, тъй като 65% от пациентите са активни пушачи (151). Въпреки това все още не е открита ясна причинно-следствена връзка. Спирането на цигарите не променя клиничния ход на заболяването, както и тютюнопушенето не може да се свърже с появата на заболяването при деца (124). Някои автори твърдят, че спирането на цигарите би могло да подобри симптомите при този вид главоболие. Последни проучвания обаче доказват, че тютюнопушенето напротив - намалява тежестта на пристъпите и/или редуцира честотата им при някои от пациентите (94, 141). Това твърдение би могло да се обясни със скорошното откритие, че остро то въвеждане на никотин при плъхове активира orexin A невроните и регулира експресията на orexin A и неговите рецептори в мозъка на плъховете (128). Orexin A е хипоталамичен невропептид с антиноцицептивни свойства, който е способен да модулира ноцицептивната входяща информация към nucleus trigeminalis caudalis. Както е известно, orexin A участва в патогенезата на КГ (59).

2.1.7.2.8. КГ при жените

Клиничните характеристики на КГ при жени не са добре познати. Малкото проучвания, изследвали КГ при жени са показали, че първият пристъп на КГ настъпва по-рано отколкото при мъжете (36,104,143). Жените също имат 2 възрастови пика на настъпване на заболяването (втора и шеста декада), докато мъжете имат само един (трета декада). Повечето жени с КГ са от европейска (кавказка) раса, но по-голям брой афро-американски жени развиват КГ, отколкото афро-американски мъже (73, 143). Епизодичното КГ е преобладаваща форма и при

двата пола. В миналото се считаше, че хКГ почти не се среща при жените, но в последствие се установи, че се то среща също толкова често при тях, колкото и при мъжете (143). Въпреки, че жените и мъжете имат еднакъв брой пристъпи за 24 часа, продължителността на пристъпите при жените изглежда е малко по-кратка (103, 143). Автономните симптоми, асоциирани с пристъп от КГ са проявени в по-лека степен, в сравнение с тези при мъжете. Rozen и сътр. установяват, че при жените с КГ се установява по-рядко миоза и птоза по време на пристъп, в сравнение с мъжете (143), но двата пола имат еднаква честота на сълзотечение, назална конгестия и ринорея. Този факт говори, че при жените с КГ има по-слабо изразена симпатикова дисфункция, но парасимпатиковата активация не се различава от тази при мъжкия пол. „Мигренните симптоми” по време на пристъпите са много по-изразени при жените, като повечето от пациентките нямат история за придружаваща мигрена. Гаденето и повръщането също са много по-често срещани при жените с КГ (102, 143), докато фотофобията и фонофобията са еднакво разпределени и при двата пола и доближават честотата, срещана при пациентите с мигрена. Жените с КГ могат да отговорят различно на терапията за КГ, в сравнение с мъжете. Rozen и сътр. установяват, че жените отговарят по-рядко на лечение с кислород, отколкото мъжете (59% срещу 87%), и че жените достигат безболково състояние след използване на каквато и да е комбинация от профилактични медикаменти много по-рядко от мъжете (41% срещу 58%) (143).

2.1.8. Диагноза (ICHD-III beta)

Диагнозата КГ е клинична и се поставя според критериите на Международното общество по главоболие (ICHD-III – beta) (Таблица 2). Допълнителен критерий е нормалната находка от соматичния и неврологичен статус. Трябва да са налични поне 5 пристъпа, с поне един от придружаващите автономни симптоми (57).

Епизодичното КГ се диагностицира, след поне 2 кластърни периода, продължаващи от 7 до 365 дни, разделени от ремисия, с продължителност 1 или повече месеца. За хронично КГ, пристъпите трябва да се получават в продължение на повече от 1 година без периоди на ремисия или ремисия, продължаваща по-малко от 1 месец (3, 57).

Таблица 2: Диагностични критерии за КГ/ICHD-III – beta version от 2013г.

А)	Поне 5 пристъпа, покриващи критерии Б-Д	
Б)	Силна или много силна унилатерална орбитална, супраорбитална и/или темпорална болка, продължаваща 15-180 мин (без лечение); като през определен период (по-малък от половината време на заболяването), пристъпите от КГ могат да бъдат по-леки и/или с по-кратка продължителност	
В)	Една или и двете от следните характеристики:	
	<p>1. Поне един от следните симптоми или признаци, ипсилатерално на главоболието:</p> <p>а) конюнктивална инекция и/или сълзотечение;</p> <p>б) назална конгестия и/или ринорея;</p> <p>в) едем на клепача;</p> <p>г) челна и лицева судорея;</p> <p>д) челно или лицево зачервяване;</p> <p>е) усещане за „пълнота” в ухото;</p> <p>ж) миоза и/или птоза.</p>	<p>2. Чувство на неспокойствие или тревога</p>
Г)	Пристъпите са с честота от 1 на два дни – до 8 дневно през повече от половината време от активния период на заболяването	
Д)	По характеристика главоболието не бива да съвпада по-добре с друг тип главоболие от класификацията ICHD-III	

КГ е рядко срещано първично главоболие и не е добре известно (дори сред невролозите), поради което диагнозата се поставя обикновено 7 до 16 години след възникване на първите симптоми (3), средно с около 6,6 години закъснение (141).

2.1.9. Диференциална диагноза

Диференцирането на КГ в неговата типична форма не е трудно. Когато обаче, то протича атипично, в диференциално-диагностично отношение трябва да се разгледат и други заболявания (34).

КГ може да се появи вторично, като резултат от възпалителни или неопластични процеси в кавернозния синус, sella turcica или прилежащи структури. Тези причини трябва да бъдат изключени с образно магнитно-резонансно изследване (МРТ), и ако е необходимо компютърна томография (КТ) на черепната основа (49). Най-вече трябва да се изключат хипофизни аденоми (115). Синусит, очни заболявания като глаукома, корнеит и заден склерит (3), интракраниална аневризма, артериовенозни малформации близо до срединната линия, дисекация на каротидните и вертебрални артерии, и дори лезии на цервикалния гръбначен мозък (менингиома или инфаркти) могат да имитират КГ (34). МРТ ангиографията е необходима за отхвърляне на съдова патология (46).

При повечето от тези случаи обаче, анамнезата и прегледът разкриват вторична причина за главоболието. Обикновено в историята на заболяването липсват стереотипната периодичност на пристъпите и фазите на ремисия. Друг белег за симптоматично КГ е липсата или незадоволителния отговор към обичайно ефективни терапии при заболяването (49).

При пациенти с ясно изразени придружаващи автономни симптоми, в диференциално-диагностичен план трябва да се разгледа мигрената (36). Тя също може да протече с повтарящи се унилатерални главоболия, придружени от ипсилатерални автономни симптоми, предимно при тежките пристъпи. Честотата и продължителността на мигрената обаче се различават от тези при КГ. В сравнение с мигрената, пристъпите от КГ са кратки (45-90 мин.). Мигрената може да продължи от 4 до 72 часа (34). Пристъпите от КГ са почти винаги унилатерални, често настъпват през нощта и по няколко пъти дневно; асоциирани са с по-малко гадене, повръщане и аура, отколкото мигрената. До 30% от пациентите с мигрена

докладват тригеминално-автономни симптоми (най-често сълзотечение), макар и по-слабо проявени (125). При остър пристъп, пациентът с КГ е неспокоен и се движи, за разлика от страдащия от мигрена, който стои неподвижно. Алкохолът обикновено тригерира пристъп от КГ след 20-30 мин, докато за появата на мигренозно главоболие след употреба на алкохол обикновено е необходимо повече време.

При 25% от пациентите, КГ е коморбидно с други типове главоболие. Припокриването му с мигрената е познато като кластърна мигрена, едновременното настъпване на КГ и тригеминална невралгия се нарича кластър-тик синдром (117). Тригеминалната невралгия също може да се съпровожда от автономни симптоми (25).

Много от първичните главоболия и синдроми, като хроничната и епизодичната ПХ, SUNCT синдрома и дори НС, могат да приличат на КГ. Тези синдроми се характеризират с дискретни кратко-продължаващи епизодични пристъпи от силна, унилатерална, орбито-темпорална болка, придружена от ипсилатерални автономни симптоми (57). При тях също може да има нощни пристъпи. Главоболието може да се тригерира от прием на алкохол, като при КГ. SUNCT е единственият от тези синдроми, който се среща по-често при мъжете (25). В сравнение с КГ, описаните ТАЦ имат по-висока честота и по-кратка продължителност на пристъпите (когато честотата на пристъпите се увеличи, продължителността им обикновено намалява). ПХ и НС отговарят драматично на лечение с indomethacin (57). Пациенти със SUNCT синдром обикновено нямат подобрение от подобно лечение, нито от медикаментите, използвани при КГ (34). Нощните пристъпи на КГ трябва да се различат и от тези при хипнагогното главоболие, което обикновено се развива след 50 годишна възраст (49).

Темпоралният артериит също би могъл да влезе в съображение, но болката при него обикновено е продължителна, като може да се увеличава и намалява. Почти винаги болката при темпоралния артериит е свързана със системни симптоми, като треска, полимиалгия и загуба на тегло (34).

2.1.10. Лечение

2.1.10.1. Клиничен подход към КГ

Успешното справяне с КГ включва: 1) обучение на пациента за характера на състоянието; 2) съвети за промяна в начина на живот (напр. избягване на алкохол по време на активен кластърен период); 3) незабавно лечение на острите пристъпи; 4) профилактично лечение; и 5) оперативно лечение (невростимулация), което напоследък се превърна в добра терапевтична възможност (66).

Отговорни за пациентите с КГ трябва да бъдат, както първичната, така и вторичната медицинска помощ. Всички предполагаеми случаи трябва да бъдат насочвани към специалисти невролози или центрове по главоболие. Пациентите трябва да се проследяват в дългосрочен план и ако е възможно да могат да ползват непланирани посещения, когато са в кластърен период (124).

2.1.10.2. Обучение

На пациентите трябва да бъде разяснено, че повечето пристъпи могат да бъдат предотвратени чрез профилактични мерки и че острите пристъпи могат бързо да бъдат овладяни с абортивна терапия. Кластърният период обаче сам по себе си трудно може да бъде прекратен или съкратен. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да избягват следобедни дрямки и алкохолни напитки, включително вино и бира, тъй като алкохолът предизвиква пристъпи по време на кластърен период. Тогава, те трябва да се пазят и по възможност да избягват продължителна експозиция на летливи субстанции, като органични разтворители, бензин и бои на маслена основа. Освен алкохола, няма установени други диетични фактори, които имат отношение към КГ. Хипоксемията от надморски височини над 1500 метра също може да предизвика пристъп по време на кластърния период. Подобни пристъпи могат да бъдат предотвратени с приложение на acetazolamide 250 mg p.o. два пъти дневно, в продължение на 4 дни, като лечението се започва 2 дни преди да се достигне височината (34).

Пациентите трябва да бъдат посъветвани, че кластерните периоди често настъпват след дългосрочна промяна в сънния режим, като при ваканционни пътувания, работа на смени, започване на нова работа (34).

2.1.10.3. Медикаментозно лечение

Клиничният опит показва, че медикаментозното лечение може както да контролира, така и да предотвратява пристъпите от КГ при повече от 90 % от пациентите с КГ (66).

2.1.10.3.1. *Абортивно/остро лечение на пристъп от КГ*

Поради бързото разгръщане (за няколко минути) на пристъпите от КГ до своя пиков интензитет и кратката им продължителност, е необходима незабавна бързодействаща симптоматична терапия. Всички орални медикаменти, които обикновено се използват за лечение на други типове болка често са неефективни (34). Инхалационният кислород, парентералните триптани (най-често инжекционният sumatriptan, но също назалният sumatriptan и назалният zolmitriptan) са терапия на първи избор при остро КГ. При пациенти, които имат незадоволителен отговор към тези медикаменти (или при тези, които не могат да използват триптани), соматостатинът или неговите аналози, са също обещаваща терапевтична възможност. Интраназалният lidocaine може да се приложи, като добавъчна терапия при рефрактерни пациенти (66).

Кислород

Инхалационният кислород е стандарт за симптоматично лечение на КГ, още откакто е предложен от Horton (61). Скорошно двойно сляпо рандомизирано, плацебо-контролирано проучване установи, че 78% от пациентите прекратяват пристъпа, след инхалация на 100% кислород с маска 12 L/min в продължение на 15 min. (30). При някои от тях, кислородът е ефективен, ако се инхалира, когато болката е с максимален интензитет, докато при други – пристъпът се скъсява с

минути до часове, но не се прекратява напълно (34). Нормобарният кислород е ефективно лечение на острите пристъпи от КГ, при повечето от пациентите. Той се толерира много добре и практически няма нежелани странични реакции (НЛР). За разлика от триптаните, неговата употреба няма ограничения, по отношение на това колко пъти дневно може да се използва. Подходящата техника на употреба е изключително важна за добрите резултати от лечението. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да използват маски (без обратно вдишване) от 7-10 L/min. в седнало положение, за поне 15-20 min. Пациентите могат да увеличат скоростта на потока до 15 L/min., ако е необходимо. Оптималната скорост трябва да бъде определена индивидуално според нуждите на всеки пациент. С кислородотерапията трябва да се избягва при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), поради риск от потискане на дишането (14).

Хипербарният кислород може да се използва също при рефрактерните пациенти с КГ (14). Малко плацебо-контролирано проучване с хипербарен кислород (2 atm.), приложен за 30 min. демонстрира ефикасност при 6 от 7 пациента (от 5 до 13 min. приложение), като пациентите докладват напълно или частично прекратяване на кластерния период (33). Подобно лечение не винаги е налично и достъпно. В повечето страни на пациентите се предоставят портативни кислородни цилиндри. Въпреки, че те са практични за използване на работното място и извън дома, някои пациенти ги считат за обременяващи и неудобни (34).

Триптани

Агонистите на 5-HT_{1B/1D} рецептори, познати като триптани (инжекционна или интраназална форма) са основно лечение при острия пристъп от КГ (82). Парентералните триптани са доказали своята по-добра ефективност, в сравнение с таблетните форми. Рандомизирано двойно сляпо контролирано проучване върху субкутанния sumatriptan 6 mg установява изчезване или намаляване на болката при 74% от пристъпите 15 min. след приложението му, за разлика от 26% от пациентите,

третиращи с плацебо (57). Когато sumatriptan се инжектира до 2 пъти дневно в продължение на месеци, появата на „rebound“ главоболие и тахифилаксия е по-рядка при пациентите с КГ, отколкото при пациентите с мигрена (40, 55). Докладвано е, че sumatriptan е около 8% по-малко ефективен при пациентите с хронично КГ (хКГ), отколкото при пациенти с епизодично КГ (еКГ) (55). Въпреки че sumatriptan се понася добре, той е контраиндициран при пациенти с исхемична болест на сърцето или неконтролирана артериална хипертония. Трябва да се има предвид, че КГ доминира при мъже в средна възраст, които често имат рискови фактори за кардиоваскуларни заболявания, особено и при злоупотребата с тютюнопушене, която се среща при до 88% от страдащите с КГ (102). Интраназалният sumatriptan 20 mg е по-малко ефективен от субкутанния и действието му настъпва по-бавно, едва на 30-та минута (14).

Интраназалният zolmitriptan може да бъде използван, като остро лечение на КГ с ефективност, сравнима с тази на интраназалния sumatriptan (14). Въпреки че, ефикасността му не доближава тази на кислорода и субкутанния sumatriptan, оралния zolmitriptan е първият от триптаните, който е демонстрирал ефективност при лечението на КГ и остава терапевтична възможност за пациентите, които предпочитат таблетна форма или не могат да толерират кислород или субкутанните sumatriptan и dihydroergotamine (34). Както sumatriptan, така и zolmitriptan е контраиндициран при пациенти с кардиоваскуларни и цереброваскуларни заболявания (14).

Ergotamine и dihydroergotamine

Ерготаминовите деривати са едни от първите медикаменти, използвани за лечение на КГ. Интравенозният ergotamine tartrate е приложен за първи път още през 1941 от Horton (3). Ergotamine tartrate, приложен като 1 mg назален спрей, 1 mg субкутанно или мускулно, купира пристъпа (3). Той успешно се прилага и като сублингвални таблетки (от 1 до 2 mg дневно) или ректални супозитории (2 mg).

Използването на медикамента в няколко последователни дни, не предизвиква възвръщане на главоболието, както при пациентите с мигрена. Медикаментите от тази група се абсорбират бавно и имат ограничена бионаличност, както и потенциално сериозни НЛР (най-често такива, свързани с вазоконстрикторния им ефект). Въпреки че, субкутанното приложение е по-подходящо от пероралното и ректалното, ergotamine вече се използва рядко при лечение на остри пристъпи от КГ (14).

Dihydroergotamine (DHE) е друга парентерална алтернатива при лечението на острите пристъпи от КГ. Може да се прилага инжекционно (интравенозно, интрамускулно, субкутанно) или интраназално. Въпреки че няма достатъчно данни от контролирани проучвания, клиничният опит показва ефикасност при интравенозното приложение на DHE. Лечението обаче не е много практично за повечето пациенти, поради трудността да се приложи веднага със започването на пристъпа. Основано на клиничния опит, интрамускулните и субкутанните DHE инжекции не са толкова ефективни, както интравенозното приложение. Интраназалното приложение (от 1 до 2 mg/доза) се толерира добре и намалява интензитета на болката, но не и нейната продължителност (11). Поради умерената ефективност на почти всички форми на приложение и трудността при интравенозното лечение с DHE (може би най-ефективното от всички), прилагането на ерготаминови препарати за лечение на остри пристъпи от КГ е ограничено (14). Ерготаминът се свързва с повече и по-сериозни странични ефекти, в сравнение с триптаните. Тези странични ефекти, както и по-малката ефективност, в сравнение с триптаните, обяснява защо ерготаминът се използва значително по-рядко като abortивен медикамент. Страничните ефекти включват гастроинтестинално дразнене, изтръпване, ангина, маточни контракции, увреда на ендотела, вазоконстрикция, сънливост, замаяност и възвръщане се главоболието („rebound” феномен) (39).

Lidocaine

Локалното интраназално приложение на lidocaine 4% във fossa sphenopalatina, по време на остър пристъп (68) е с умерена ефективност. То не трябва да се използва, като терапия от първа линия, а само като добавъчна при пациенти, чиито пристъпи не се повлияват напълно от медикаменти с доказано по-добра ефективност (14).

Кортикостероиди

Prednisolone 40-60 mg повлиява бързо пристъпа при някои пациенти (3).

2.1.10.3.2. Профилактично лечение

Профилактичното лечение се разделя на *поддържаща профилактична терапия* (използва се по време на целия кластърен период, с цел редуциране на честотата и тежестта на кластърните пристъпи) и *преходна/междинна профилактична терапия* (прилага се само за кратки периоди от време, като добавъчна терапия към поддържащата профилактична терапия, с цел да прекъсне кластърния период или да се намали честотата и тежестта на притъпите (66).

- Поддържащо профилактично лечение

Verapamil

Блокерът на калциевите канали verapamil 360 mg е единственият медикамент, който е показал превъзходство над плацебо в двойно слепи рандомизирани клинични проучвания за превантивно лечение на КГ (91). Използваната целева доза verapamil обикновено варира между 200 и 960 mg, разделена на няколко приема дневно (66). Няма първични симптоми от централната нервна система (ЦНС), показващи предозиране при приложение на високи дози verapamil (до 4 g). Токсичните ефекти са кардиоваскуларни - тежка брадикардия и хипотензия (21).

Поради това е необходимо ЕКГ мониториране по време на терапията. Verapamil е показал ефективност, подобна на тази на лития (lithium carbonate) в някои проучвания (29). В сравнение с другите превантивни медикаменти, verapamil е с най-бърз ефект на действие. Доказана е също по-добра толерантност от страна на пациентите към неговите страничните ефекти. За verapamil не са описани значими нежелани реакции при едновременното му приложение и взаимодействието му с други медикаменти (66). Поради това в клиничната практика, verapamil е препоръчван като профилактична терапия на първи избор.

Lithium carbonate

Lithium carbonate е втора линия на лечение и обикновено се използва при хроничните форми на КГ. Той е терапия на втори избор, поради многото си странични ефекти, като диария, повръщане, виене на свят, мускулна слабост и нарушение в координацията, атаксия, тремор, размазано виждане, тинитус, полиурия. Комплексна клинична картина, с участието на много органи и системи, може да настъпи при високи серумни нива на медикамента. Полиурия и лекостепенна жажда могат да се наблюдават при започването на лечението. Необходимо е мониториране на кръвната картина, реналната и тиреоидната функции по време на терапията. Трябва да се вземат под внимание и някои нежелани лекарствени взаимодействия на лития (65). Той е контраиндициран при пациенти с бъбречна недостатъчност, кардиоваскуларна патология, болест на Адисон и нелекуван хипотиреоидизъм. Въпреки всичките си недостатъци, lithium carbonate е демонстрирал своята ефективност при лечението на хКГ (66). Ефективността му все още е неясна при лечението на епизодичната форма, поради малките проучвания, представящи противоречиви резултати (29, 161). Дози от 600 до 900 mg дневно обикновено са необходими, за да се постигнат целевите серумни нива на лития от 0,4 до 0,8 mEq/L за добра ефективност (66).

Topiramate

Topiramate е ефективна възможност за лечение на епизодично и хронично КГ (79). Той също е считан за терапия на втори избор, в дози от 50 до 200 mg дневно. Чести нежелани лекарствени реакции включват когнитивна дисфункция, парестезии, промяна на вкуса, загуба на тегло, умора, главозамаяност и нефролитиаза (66). Нови предварителни резултати от клинични проучвания, оценяващи антиепилептичните медикаменти за превантивно лечение на КГ, предполагат, че тези лекарствени средства биха могли да са ефективни, но са необходими още допълнителни рандомизирани плацебо-контролирани проучвания (127).

Медикаменти на трети избор за лечение на КГ са: валпроевата киселина (valproic acid), melatonin, gabapentin, baclofen, clonidine и ботулиновия токсин (botulinum toxin) (66).

Botulinum toxin A

Все още няма контролирани рандомизирани проучвания, изследващи ефективността на ботулиновия токсин А (botulinum toxin A/BoTA) при КГ. Описани са само някои малки отворени проучвания или персонален клиничен опит. Sostak и сътр. провеждат отворено проучване, използвайки 50 U, приложени ипсилатерално на болката. Те не установяват ефективност при епизодичната форма. Постигната е пълна ремисия при един от пациентите с хронично КГ, двама от тях получават подобрене по отношение на честотата и интензитета на пристъпите (30% ефективност при хронично КГ) (158). Данните са недостатъчни, за да се направят никакви заключения относно ефективността на BoTA. Клиничният практически опит с BoTA при рефрактерни на друго медикаментозно лечение пациенти с КГ, показва, че отговорът към тази терапия е частичен и често непредсказуем.

- *Транзиторна/междинна профилактика*

Кортикостероиди

Въпреки, че все още механизмът на действие на кортикостероидите (КС) при КГ, остава неизяснен, оралните и интравенозни КС се използват за транзиторна профилактика и постигане на бърз кластърен контрол (66). КС показват подобни резултати и при епизодичното и при хроничното КГ. Клиничният опит е показал добри резултати при единична доза prednisolone 60 mg/дневно или по-висока доза. Единичната доза интравенозен methylprednisolone (30 mg/kg за 3 часа), приложен след началото на кластърния период, също е показал прекратяване на пристъпите, но само при епизодичната форма на КГ. Интравенозните КС, понякога последвани от орални КС, също биха могли да бъдат полезни в транзиторната профилактика на КГ (13). Проблемът на кортикостероидното лечение е тенденцията за кортико-зависимост при някои от пациентите, като впоследствие главоболието може да се трансформира от епизодично в хронично. КС трябва да се използват най-вече при еКГ за кратки периоди от време. В удължени кластърни периоди, и при хроничните форми, когато намаляваме дозите (по-малко от 25 mg prednisolone или 4 mg dexamethasone), болката може да се възвърне и да настъпи нов кластърен период. При тези обстоятелства, КС терапия може да влоши състоянието на болния (106). Ако по време на намаляване на дозите (т.н. „опашка“), наблюдаваме влошаване на симптоматиката (например усилване на болката), трябва да удължим лечението и да се опитаме да не включваме КС при последващи кластърни периоди. КС се използват по-често при епизодичната и по-рядко при хроничната форма на КГ. Подходящи са като абортивна терапия при пациенти с рефрактерни хронични форми, които имат по-висока честота на пристъпите и не отговарят на парентерално лечение с кислород или триптани; или когато е необходимо допълнително лечение, поради лични изисквания – интервю за работа, пътуване в чужбина и др.

Ergotamine tartrate и DHE

Ерготаминът и неговите деривати също се използват за преходната/транзиторна профилактика, въпреки, че няма много клинични проучвания, които да подкрепят тяхната употреба (86). Ergotamine tartrate, 3-4 mg дневно, разделен в няколко приема, може да бъде предписан за 2 до 3 седмици, като транзиторна профилактика (39). Вземането на медикамента точно преди лягане би могло да предотврати нощните пристъпи (66). Транзиторната и поддържащата профилактика могат да бъдат стартирани едновременно, за да успеят поддържащите лекарства да получат добър отговор още от първото приложение, докато достигнат своята ефективна доза. Този процес може да отнеме няколко седмици.

Нервни блокади

Инфилтриране на nervus occipitalis major с КС, с или без добавен локален анестетик е доказало своята ефективност, не само като транзиторна профилактична техника. В някои случаи нервната блокада може да прекрати кластерния период (86). Нежеланите лекарствени реакции, свързани с това лечение са преходна локална болезненост, синкопални прояви, преходно главозамайване, локална алопеция или кожна атрофия. Ефективността и безопасността на метода са анализирани в швейцарско отворено ретроспективно проучване на 60 пациента с еКГ и хКГ (132). В това проучване, почти 80% от всички инфилтрации показват пълен или частичен отговор (45% пълен отговор, 35% - частичен), при 20% няма особена полза за пациента (48). При 87% от пациентите с еКГ се отчита отговор към този вид лечение (63% с пълен отговор и 24% с частичен). При пациентите с хКГ 73% отговарят на лечението (30% с пълен отговор и 43% с частичен отговор). Отчетеният ефект е със средна продължителност от 3,5 седмици (средно 25 дни при еКГ и 14 дни при хКГ). Анализирането на приложението на нервна блокада в областта на nervus occipitalis major не показва значими разлики между унилатералните (на страната на болката) или билатералните инфилтрации. При

пациентите с хКГ, обаче тенденцията за пълен отговор след двустранна инфилтрация е по-голяма (48). Спекулативно е дали добрият ефект е следствие на дозата или се дължи на билатералната апликация. Ефективността на тази техника би могла да се обясни с билатералната периферна блокада на тригемино-цервикалната система, която стои в основата на патофизиологичните механизми при КГ (132).

В друго, двойно сляпо проучване, Ambrosini и сътр. изследват единични инжекционни апликации при 23 пациента, сравняващи betamethasone с плацебо (saline). Болката е овладяна със стероида в повече от 80% от случаите, докато никаква полза не се отчита при тези, лекувани с плацебо (10). Други проучвания потвърждават факта, че техниката е ефективна спрямо плацебо, не само при КГ, но и при други първични главоболия (132). Въпреки, че процедурата отнема няколко минути, един от основните недостатъци на техниката са изразените вазо-вагални странични явления, които могат да се появят при някои пациенти. Препоръчва се пациентите да не шофират през следващите няколко часа, като обикновено те могат да се върнат на работа до 24 часа след процедурата.

КГ е сравнително рядко заболяване и фармакологичното му лечение е трудно. Повечето пациенти с КГ се нуждаят от експертното мнение на специалисти по главоболие. Ако се разпознае навреме, КГ може успешно да се повлияе медикаментозно и дори пристъпите да бъдат предотвратени. Закъснението в поставянето на диагнозата обаче, води до закъснение и в започването на правилно лечение, което понякога е причина за усложняването на състоянието и поява на резистентност. Обикновено конвенционалната фармакологична терапия е успешна при пациентите с еКГ, отколкото при тези с хКГ. Въпреки че и при двете форми се използват почти едни и същи медикаменти, при пациентите с хКГ профилактичната медикация трябва да бъде оптимизирана. При тях би могла да се разглежда и възможността за предприемане на инвазивни хирургични интервенции (24).

2.1.10.4. Невромодулация при КГ

Медикаментозното лечение на заболяването (остро/абортивно и профилактично), често осигурява значимо, но не и напълно задоволително облекчение на симптомите при повечето пациенти (130). Използването на някои медикаменти може да бъде ограничено, поради нетолерантност или контраиндикации. Тяхната ефективност при хКГ често е с недоказан ефект (154). Около 10% от пациентите с хКГ са резистентни на всякакъв вид медикаментозна терапия. Терминът „медикаментозно-резистентни” се използва при пациенти, които не се повлияват от един или няколко класа медикаменти (97). Leone и сътр. предлагат тези пациенти да се обозначават като „частично-медикаментозно-резистентни”, а онези, които нямат подобрение от никой клас медикаменти да се наричат „напълно-медикаментозно-резистентни”. Според авторите, само след като са изпробвани всички възможни лекарства (без онези, които са контраиндицирани), в достатъчна дозировка и за достатъчно дълъг период от време (според консенсусите за лечение на това заболяване); и след доказана липса на ефект или поява на нежелани странични ефекти, пациентите могат да се нарекат „напълно-медикаментозно-резистентни”. Едва тогава се разглежда възможността за инвазивно лечение (хирургични деструктивни интервенции или невромодулиращи процедури) (88). Хирургичните деструктивни техники, като парциалната или пълна резекция на тригеминалния ганглий, радиочестотната тригеминална ганглиохирзолиза и микроваскуларната декомпресия на тригеминалния нерв и др., са насочени към тригеминалните и парасимпатиковите пътища, считани за причина за болката и автономните симптоми при КГ. Ефектът им по отношение на болковата симптоматика обикновено е незначителен, а страничните явления могат да бъдат много тежки (91, 107). За разлика от хирургичните методи, невромодулацията предлага нова по-добра алтернатива на тези невъзвратими процедури. Аналогично на медикаментозното лечение при КГ, невромодулиращото лечение се разделя на абортивно/остро и профилактично. Острата стимулация се

прилага при започване на пристъп от КГ, с цел незабавно прекратяване на болката и придружаващите автономни симптоми. Профилактичната стимулация се използва по време на кластерните периоди, за редуциране на честотата или предотвратяване на последващи пристъпи от КГ. Пациентите сами инициират профилактичната стимулация (вкъщи или на работното място, съобразено с начина на живот и индивидуалното удобството) в междупристъпните периоди (не по време на пристъп), обикновено веднъж дневно за не повече от 30 минути.

Хипоталамичната дълбока мозъчна стимулация (DBS), окципитално-нервната стимулация (ONS) и стимулацията на сфенопалатинния ганглий (SPG) осигуряват неструктивен, възвратим и адаптивен начин на лечение при пациентите с медикаментозно-резистентно хКГ (130).

2.1.10.4.1. Дълбока мозъчна стимулация (DBS)

DBS се използва още от 1990 год, основно в сферата на двигателните нарушения (95). Резултатите от постеро-медиалната хипоталамотомия и откриването на факта, че хипоталамусът се активира по време на пристъп от КГ, доведе до използването на DBS в лечението на рефрактерно хКГ. Подобно лечение може да се предложи само при пациенти, страдащи от ежедневни пристъпи в продължение на 1 или 2 години (83,148,159). Процедурата се базира на поставянето на олово-съдържащи стимулиращи електроди в задно-долното, ипсилатерално хипоталамично сиво вещество (130) (Фигура 1). Механизмът на действие не е напълно изяснен. Смята се, че DBS намалява невронната активност около електрода чрез синаптична инхибиция. Увеличава невромедиаторната продукция от стимулираните неврони, като директно активира аксоните на съседните неврони. По този начин се потиска спонтанната патологична осцилаторна активност на стимулираните неврони и се заменя с времево-заклучена към честотата на стимула активност (119).



Фигура 1: Схематично предствяне на хипоталамичната DBS

Регулируемите параметрите при DBS са амплитуда, пулсова честота, големина и избор на активни контакти. При невростимулацията, така наречената „зареждаща инжекция” се определя от амплитудата и пулсовата честота. Чрез увеличаване на заряда се възбуждат нервни влакна, разположени далече от електрода. Честотата в Hz също играе важна роля, тъй като при двигателните нарушения е наблюдавано, че стимулация под 10 Hz няма никакъв ефект. Високите честоти повишават ефекта, докато бъде достигнато плато около 200 Hz. След покачване над тази честота, постигнатата по време на платото ефективност не се подобрява (63).

До момента са публикувани резултати от няколко проучвания, изследващи приложението на хипоталамична DBS при 56 пациента с хКГ (130).

Leone и сътр. публикуват данни от изследване, в което с хипоталамусни импланти за превенция на хКГ са прекратени 136 остри пристъпа при 16 пациента. Болковият интензитет е редуциран с повече от 50% при 23% от пациентите. Само 16% от болковите пристъпи изчезват напълно по време на абортивната стимулация. Основано на тези данни, авторите съобщават, че острата хипоталамична стимулация е неефективно лечение при хКГ (115). Това е изцяло в съответствие с опита в превенцията на хКГ, където обикновено са необходими няколко седмици

продължителна стимулация, преди пристъпите да намалеят значително или да изчезнат (22,45,47).

Leone и сътр. докладват 16 медикаментозно-резистентни пациента с хКТГ, които получават хипоталамична DBS при среден период на проследяване от 4 години (90). След две години се постига прекратяване или значително намаляване на болката при 13 пациента (15/18 импланта или 83,3%). Четири години по-късно при 10 от тях (62%) все още персистира стабилно безболково състояние, въпреки че 4-ма се нуждаят и от медикаментозна профилактика. Хипоталамичната стимулация не е достатъчно ефективна при 3-ма от пациентите, въпреки многото промени на стимулационните настройки. Все пак, при тези пациенти формата на главоболието преминава от хронична в епизодична и те получават месеци на пълна ремисия (115). Този доклад е с най-добри резултати от всички подобни проучвания (с 81% успеваемост) (130).

Подобни резултати са докладвани и в други проучвания. Общо при около 62% от пациентите е постигнато подобрене, дефинирано като състояние без болка или такова със значително подобрене. Fontaine и сътр. провеждат двойно-сляпо, проспективно, кръстосано проучване с 11 пациента, сравнявайки активна и фалшива (sham) стимулация за 1-месечни периоди, последвани от 1-годишна открита фаза (44). По време на рандомизационната фаза не се установява значима разлика по отношение на седмичната честота на пристъпите, болковия интензитет, броя на инжекциите sumatriptan, промени и влияние върху емоционалното състояние и качеството на живот. Но в края на отворената фаза (дългосрочната стимулация), се установява, че хроничната стимулация редуцира седмичната честота на пристъпите с повече от 50% при 6 от 11 пациента, 3-ма от които са без никаква болка (44).

Процедурата по имплантирането е съпроводена с малък риск от интрацеребрална хеморагия и трябва да се провежда от неврохирурзи експерти, при пациенти без специфични рискови фактори за мозъчно кървене (91). Други странични ефекти при DBS са изложени в [Таблица 3](#).

Латентността при хроничната стимулация и неефективността при острата, предполагат комплексен механизъм на действие на DBS, свързан не само с инхибиция на хипоталамусните неврони, както се предполагаше в миналото (85).

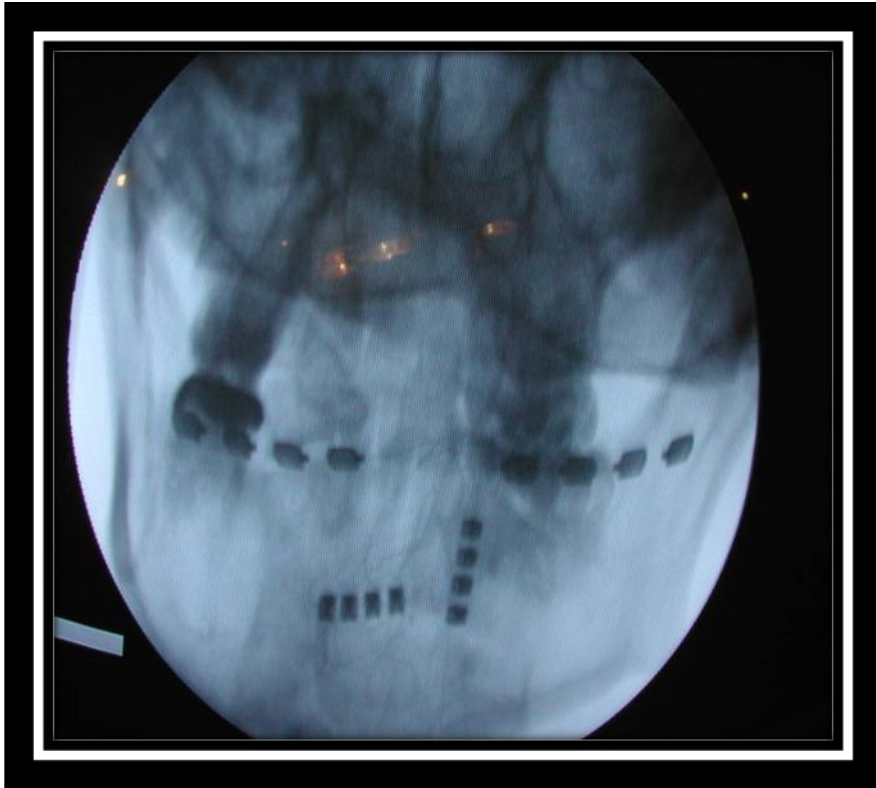
Ефикасността на DBS се изясни, когато хирургичният път за достигане на хипоталамуса беше модифициран, за да се избегне стената на латералния вентрикул, да се увеличи размерът на стимулираната мозъчна област и да се намали възможността за хеморагични компликации (153).

През последните години има спад на използването на DBS при пациентите с хКГ, вероятно поради публикувания смъртен случай (след интрацеребрална хеморагия), негативните или неясни резултати от продължителното проследяване на пациентите с този вид стимулация. Въпреки че DBS може би не е надеждно решение за пациентите с медикаментозно-резистентно хКГ (поради своите компликации, намаляващия ефект с времето, както и други комплексни фактори), проучванията в областта имат голям принос за разбирането на патофизиологичните механизми на заболяването (130).

2.1.10.4.2. Оксипитално-нервна стимулация (ONS)

В сравнение с DBS, ONS е по-малко инвазивна алтернатива, с минимални хирургични рискове. ONS се счита за ефективно лечение при медикаментозно-резистентни пациенти с хКГ. Основната цел на стимулацията са дисталните разклонения на C₂-C₃ коренчета, кореспондиращи на n. occipitalis major и n. occipitalis minor (Фигура 2 и 3). На ниво C₁ от гръбначния мозък подкожно се имплантират водачи, съдържащи електроди (167). Електродите се тестват, когато пациентът е буден, за да се гарантира, че са получени парестезии, които са главният коректив за правилно поставяне (28). Всички пациенти изпитват ONS – предизвикани парестезии в областта, инервирана от n. occipitalis major, което се счита за задължително условие за постигането на ефект. Това незначително странично явление се толерира от пациентите, но има случаи, при които се появяват непоносими парестезии, а липсва ефект от ONS и устройството се

експлантира (97). Параметрите на настройване включват амплитуда и пулсова честота. Имплантирането може да е унилатерално, но обикновено е билатерално (167). Точният механизъм, по който действа ONS все още не е напълно изяснен (130). Счита се, че болката при главоболието се причинява от активацията на аферентните ноцицептивни влакна проектиращи се към съответните дерматоми (51). Ноцицептивните тригеминални аферентации инервиращи лицето, корнеята, менингите и краниалните съдове окончават върху невроните от втори ред на задния рог на тригеминалния nucleus caudalis в мозъчния ствол. От там те преминават през таламуса по пътя си към сензорната кора. Ноцицептивни цервикални аферентации от nervus occipitalis major и nervus occipitalis minor, клончета от C₁ и C₃ спинални нерви, инервиращи кожата и мускулите на врата, активират невроните от втори ред в цервикалния заден рог по протежението на сегменти C₁, C₂, C₃. Клинично това се демонстрира, когато болката, произлизаща от цервикалния отдел се разпространи към области, инервирани от тригеминалния нерв и обратното; което потвърждава функционалната връзка между тези области. Това обяснение е познато като „конвергентно-проектираща теория” (20,51,134).



Фигура 2: Ниво на имплантиране на електродите при ONS (рентгенография-фас)



Фигура 3: Ниво на имплантиране на електродите при ONS (рентгенография-профил)

Проучвания върху животни са показали, че стимулацията на *sinus sagittalis superior*, инервиран от офталмичния клон на тригеминалния нерв, активира както невроните от втори ред на каудалното тригеминално ядро, така и невроните от втори ред на задния рог на C_1 и C_2 сегменти (53,54). Стимулацията на ноцицептивните аферентации от *nervus occipitalis major*, клон на C_2 спинално коренче, води до активация на невроните от втори ред в задния рог на сегменти C_1 и C_2 , но по-интересното е, че значителна активация се отчита и в каудалното тригеминално ядро (54). При плъхове е установено, че популация неврони в задния рог на C_2 сегмент получава слята информация от тригеминалните и цервикалните аферентации (18,19).

При хората, механизмът на сливане/конвергенция е доказан експериментално, чрез едностранното инжектиране на стерилна вода по протежението на *nervus occipitalis major* (135). Незабавно се появява силна

ипсилатерална болка в областта на n. occipitalis major. Допълнително се явява насочена болка по протежението на ипсилатералните области, инервирани от офталмичния клон на тригеминалния нерв, придружена от автономни симптоми. Това може да се счита за доказателство, което подкрепя съществуването на конвергенцията на цервикалните ноцицептивни проекции към тези от каудалното тригеминално ядро (135). Това изследване обяснява също защо входящата ноцицептивната информация, идваща от горните цервикални сегменти може да причини фронтална и лицева болка (130).

Клиничните изследвания също подкрепят теорията на конвергенцията. В рандомизирани контролирани проучвания (10), нервната блокада на n. occipitalis major при пациенти с КГ показва положителен ефект (намаление на продължителност, честота и интензитета на пристъпите) (8, 132). Това, както и последваща модулация на ноцицептивния blink рефлекс при здрави индивиди и пациенти с хКГ, са смятани за доказателство за функционалното значение на окципиталното влияние върху тригеминалната ноцицепция (51), подкрепя механизма за конвергенция в тригеминоцервикалния комплекс и предоставя обосновка за използването на окципиталната нервна стимулация (130).

Основното логично обяснение за ефекта на ONS при пациенти с хКГ е конвергенцията на цервикалните (C_2/C_3), соматичните тригеминални и дуралните тригеминоваскуларни аферентации на ноцицепторите от втори ред на тригеминоцервикалния комплекс (18). До момента са публикувани няколко проучвания, изследващи употребата на ONS при общо около 50 пациента с хКГ. Изследователската група на Schoenen предостави проспективно проучване на 8 пациента с хКГ, с окуражителни резултати и проследяване до 15-я месец от имплантирането. В това проучване двама от пациентите достигат до състояние без болка, трима получават приблизително 90% редуциране на пристъпите и други двама са с 40% намаление на честотата на пристъпите (99).

Публикувани са данни за дългосрочна (повече от 5 години) употреба на ONS. В изследваната група, 80% от пациентите са имали най-малко 90% подобрене по

отношение на честотата на пристъпите след проследяване, вариращо между 11 и 64 месеца. При 60% от пациентите са постигнати дълги периоди без пристъпи (99). Други проучвания докладват не чак толкова добри резултати, но проследяваният период при тях е значително по-кратък (28,166). Случайни рецидиви от кратко-продължаващи пристъпи, настъпват при повечето от пациентите с подобрене по време на продължителна стимулация. Когато се появи подобен рецидив, минимална модификация на параметрите или добавяне на втори патерн на стимулация, алтерниращ с първия, са обикновено достатъчни да се получи отново подобрене (28,99).

Най-честите странични ефекти са изтощаване на батерията и нуждата от замяна с нова, както и непосредствена или „забавена” локална инфекция около батерията или кабелите. Може да настъпи също и миграция на електродите. С унилатералната стимулация, при някои от пациентите се променя страната на главоболието, като те започват да получават контралатерални пристъпи (единични, настъпващи по-рядко или няколко пристъпа, групирани в кратка серия). Друга клинична особеност е появата на изолирани ипсилатерални автономни пристъпи без главоболие (99).

Обикновено ONS се прилага не само, като абортивно, но и като превантивно лечение. За съжаление, понякога то не е достатъчно само по себе си и играе ролята само на симптоматично. В повечето случаи, профилактичната медикаментозна терапия с verapamil, lithium carbonate, антиепилептични медикаменти, кортикостероиди, ergotamine, и др. не може да се прекъсне, а само да се редуцира. Възможна е появата на внезапни изолирани пристъпи и кластърни периоди. При повечето пациенти, които са изключили своите стимулатори или батериите са се изтощили, пристъпите са се възвърнали за няколко часа или дни (99).

В проучване, проведено с позитронна-емисионна томография (PET) при пациенти имплантирани с ONS (10), беше установено, че ONS би следвало да работи чрез бавни невромодулаторни процеси. При пациентите, с добър отговор при ONS, беше установена активация на областта около коляното на предната

цингуларна кора (структура, свързана с ендогенната опиоидна система). Беше установен засилен хипоталамичен метаболизъм, ипсилатерално на болката, вероятно свързан с автономните пристъпи (98). Може само да се спекулира, дали ONS или естественият ход на заболяването може да предизвика пълна ремисия и така да трансформира хроничния патерн в епизодичен (99).

Клиничният опит показва, че някои пациенти остават свободни от пристъпи за дълъг период от време, без профилактична медикация. Други - са асимптомни в продължение на години, дори след експлантиране на стимулатора (поради „забавена” локална инфекция около устройството).

В заключение, ONS би могла да бъде от голяма полза за медикаментозно-резистентните пациенти с хКГ, но не измества медикаментозната терапия. ONS трябва да се счита за допълнителна, инвазивна терапия, която би могла да помогне на тези пациенти да се повлияят по-добре от медикаментозното лечение (99).

Редуцирането на тригеминалната активация и мобилизирането на ЦНС центровете, модулиращи болката, довежда до инхибиция по протежението на тригеминоцервикалния комплекс (152). Този процес може би отразява отговора към ONS. Не е изключено с течение на времето ONS да индуцира невромодулаторни промени в централните структури, имащи отношение към болката (100). Този ефект обаче е обратим, тъй като обичайната болка се възвръща, скоро след прекъсване на стимулатора (28). Това наблюдение предполага, че ефектът на ONS е предимно симптоматичен (100).

2.1.10.4.3. Невростимулация на сфенопалатинния ганглий (SPG)

Сфенопалатинният (птеригопалатинният) ганглий (SPG) получава аферентна информация от максиларния клон на тригеминалния нерв, парасимпатиковите влакна, произлизащи от *nucleus salivatorius superior* в ствола и симпатиковите влакна от каротидния плексус (чрез *n. petrosus profundus*). В SPG има тясна анатомична и патофизиологична връзка между симпатикови, парасимпатикови и тригеминални влакна (170). SPG играе основна роля при задвижване на

парасимпатиковите функции, при асептичното менингиално възпаление, като субстрат на тригеминално-медианната болка в областта на главата, както и при разпространението на болката при КГ. Поради това SPG е целева структура при много от аблативните лечения (42,170).

Кардинална характеристика на КГ са автономните симптоми. Те са резултат от повишена краниална парасимпатикова изходна информация, която активира тригеминалните аферентации чрез тригеминоваскуларната система (50). Електрическа стимулация на SPG може да блокира патологично парасимпатиковите еферентации, и така да се изключи еферентното рамо на тригеминално-автономния рефлекс (171).

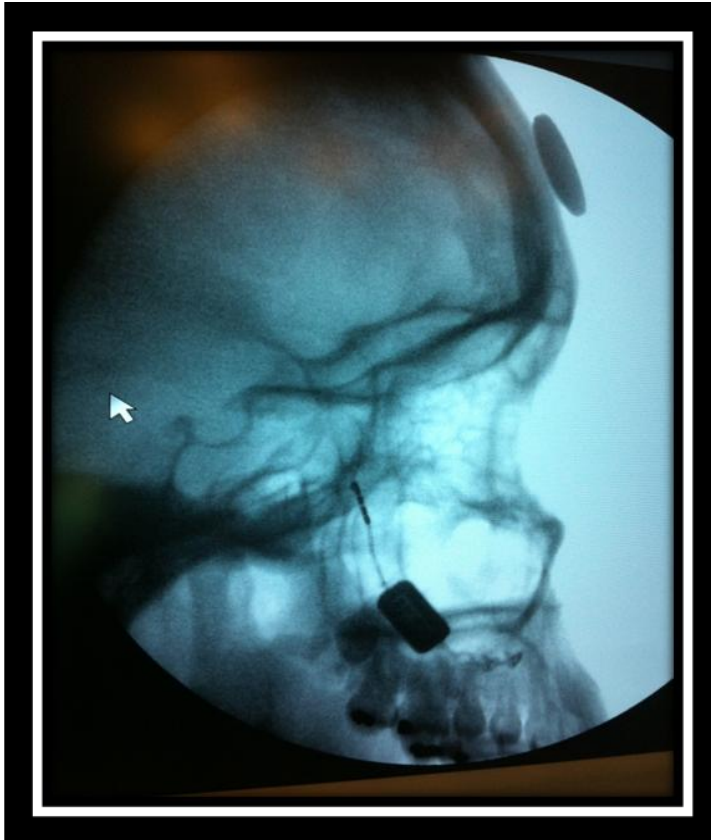
Ibarga и сътр. са първите, които публикуват доклад през 2006 г. за използването на невромодуляция на SPG, с цел овладяване симптомите на КГ. След локална анестезия, чрез флуороскопска навигация, в сфенопалатинния ганглий се насочва електродът ANS Axxes Trial®. Прави се много малък разрез (2 cm) под ушната мида. Електродът се канализира подкожно, докато се достигне инфраклавикуларната област, където в кожен джоб се имплантира генераторът. Болката се контролира напълно (VAS = 0) в срок от 5 месеца на проследяване след процедурата (62).

След Ansarinia и сътр., които изследват ефективността на абортивната електрическа стимулация на SPG при КГ (12), проучването на Shoenen J. и сътр. показва, че 68% от 32 включени пациенти са имали полза от този тип лечение. Мултицентровото „European Pathway CN-1” е най-голямото рандомизирано контролирано проучване за невростимулация при пациенти с хКГ към настоящия момент. То доказва, че контролираната от пациента електрическа стимулация на SPG е ефективна терапевтична възможност за страдащи от хКГ и е с приемлив профил на безопасност (154). Системата Autonomic Technologies, Inc.® (ATI) SPG се имплантира по време на обща анестезия, като се използва минимално инвазивна, транс-орална гингиво-букална техника. Стимулаторът се имплантира, така че стимулиращите електроди се позиционират във fossa pterygopalatina, максимално

близо до SPG (*Фигура 4 и 5*). След имплантирането, на пациента се дава устройство за дистанционно управление, което е с големина на телефонна слушалка и се използва за стартиране и контролиране на невростимулатора по време и извън пристъпите на главоболие (за абортивно и профилактично лечение). Електрическите параметри на стимулатора се настройват, според предизвиканите парестезии в корена на носа, мекото небце, както и предизвиканите (налични/или не) автономни симптоми при пациента (сълзотечение, ринорея, кихане и др.) и/или ефекта от стимулацията по време на пристъп (154).



Фигура 4: SPG електрод във fossa pterygopalatina (фас)



Фигура 5: SPG електрод във fossa pterygopalatina (профил)

Поставените крайни цели за ефикасност са: облекчаване на болката 15 минути след началото на стимулацията, липса на болка след 15-тата минута, облекчаване на болката и липса на болка на 30-тата, 60-тата и 90-тата минута, след започване на стимулацията, и редукция на абортивните медикаменти. По-късно, поради отличния отговор към лечението, е добавена и нова цел – превенция на пристъпите. Всички крайни цели са постигнати (154).

Едно от основните предимства на електрическата SPG стимулация е, че тя може да бъде прилагана ежедневно, без ограничения и кардиоваскуларни контраиндикации, обратно на парентералния sumatriptan, чиято употреба е лимитирана само до 2 пъти дневно и е контраиндицирана при пациенти със съдови заболявания и/или неконтролирана артериална хипертония (39). Въпреки че първоначално това проучване е било предназначено за изследване на ефектите

върху спонтанните остри пристъпи от КГ, се наблюдава драматична редукция на пристъпите след повтаряща се стимулация по време на пристъпите и независимо от тях. Поради това, SPG стимулацията в момента се използва и за превантивно лечение, чрез стимулация веднъж или два пъти дневно (и при липса на пристъпи) в продължение на 20-30 минути (154) (Фигура 6).



Фигура 6: Схематично предствяне на SPG стимулация, след имплантиране на електрода

Проучването показва два позитивни ефекта, които вероятно са независими: сигнификантно намаление на болката от острата стимулация и редукция на честотата на пристъпите. Общо при 43% от пациентите (12/28) се установява намаление на честотата на пристъпите с повече от 50% от момента на включване в проучването. Наблюдаваната редукция на честотата на пристъпите се асоциира силно със започването на електрическата стимулация на SPG, а не с ефекти от хирургичната интервенция, след която средната честота на пристъпите обикновено се увеличава (154).

Клиничният опит не показва никакви сериозни странични ефекти, свързани с хирургичната интервенция или със стимулацията. Обикновено в оралната хирургия, лицево-челюстните операции се свързват със стандартни периперативни странични ефекти, като болка, подуване, хематома, серома, и някои сетивни нарушения, при повечето от пациентите (9,162). Страничните ефекти при това проучване, включващи сетивни нарушения, локализирани в различни области, инервирани от клонове на n. maxillaris, са подобни по брой, тежест и продължителност, като тези, наблюдавани при обичайни лицево-челюстни операции (162).

Честотата на миграция на кабелите е 6,3% (2-ма от 32-ма пациента), а на изместване – 12,5% (4-ма от 32-ма). Реоперирани са 18,8% (6-ма от 32-ма), средно 1,19 процедури на пациент (154).

Положителните резултати на това проучване потвърждават факта, че краниалната парасимпатикова система играе значима роля в настъпването и възвръщането на пристъпите от КГ. Въпросът е как стимулация на периферен автономен ганглий може да доведе до централно-медирано заболяване? (114). Една от възможностите би могла да е репететивно изчерпване на парасимпатиковите невротрансмитери. Друга би могла да бъде модулация на централните структури чрез парасимпатиков тригеминален механизъм на обратна връзка, който вероятно е сравним с активирането на области, включени в десцендиращия болков контрол. Тези области са свързани с терапевтичната ефективност и след продължителна окципитално-нервна стимулация при пациентите с хКГ (28).

SPG стимулацията допринася за клинично значимата редукция на инвалидизацията, свързана с този тип главоболие (154). SPG помага за намаляването на „товара“ на заболяването, повишавайки броя на работните дни на страдащите от КГ за 1 година, увеличавайки възможния доход за пациента и за обществото. Повечето пациенти получават клинично и статистически значимо подобрене на качеството си на живот с използването на SPG стимулацията. Този

резултат контрастира с проучванията при ONS при пациенти с хКГ, при които също се подобрява честотата на пристъпите и качеството на живот, но несигнификантно (122). Необходимо е дългосрочно проследяване за оценяване на ефективността и възможните странични явления.

За познатото от десетилетия, като едно от най-инвалидизиращите заболявания КГ, вече има нови и ефективни терапевтични решения. Въпреки че, ONS и SPG са по-малко инвазивни от DBS, те не се препоръчват при пациенти с хКГ, които отговарят добре на медикаментозно лечение. ONS и SPG са алтернативна възможност за лечение на медикаментозно-резистентното хКГ. Необходими са повече клинични проучвания, изследващи дългосрочната употреба на тези нови методи. За момента те са обещаваща терапевтична възможност, подобряваща значително качеството на живот. Доказали са своята ефективност не само по отношение на клиничната симптоматика, но и по отношение на намаляване „товара“ на заболяването. В момента стремежът е към техническо усъвършенстване (по-малки и опростени уреди без кабели, самозареждащи се батерии, и др.) за полесната употреба и повишаване качеството на живот на пациентите с КГ. Очаква се тези нови методи на лечение да променят напълно начина на мислене на пациенти и лекари и тяхното отношение към това инвалидизиращо заболяване. Благодарение на тях, може би в близкото бъдеще, КГ вече няма да бъде наричано „суицидно“ главоболие.

Таблица 3: Странични ефекти при DBS, ONS и SPG при пациенти с медикаментозно резистентно ХКГ.

НЕЖЕЛАНИ СТРАНИЧНИ ЕФЕКТИ		
DBS	ONS	SPG
<ul style="list-style-type: none"> - Смърт (имплантирането причинява интрацеребрална хеморагия) - Малък преходен асимптоматичен кръвоизлив в трети вентрикул - Синкоп - Нарушения в зрението (diplopia) - Инфектиране на подкожието - Загуба на телло 	<ul style="list-style-type: none"> - Промяна на страната на главоболието (унилатерална стимулация) - Повтаряема смяна на батериите - Миграция на електрода – реоперация - Инфектиране на устройството – експлантиране - Непоносими парестезии, започващи няколко седмици след началото на стимулацията 	<ul style="list-style-type: none"> - Хипоестезия/парестезия в различни области инервирани от n. maxillaris (обикновено преходни) - Миграция на електрода/неправилно поставяне (във fossa pterygopalatina; sinus maxillaris) - Инфекции (мястото на резекция, ипсилатералния sinus maxillaris) - Лека пареза на мускулите около назолабиалната гънка - Trismus - Невропатна болка по V1-V2 (n. trigeminus) - Промяна страната на главоболието (няколко пациента са имплантирани билатерално)

2.1.11. Социално-икономически „товар”

Социално-икономическият „товар” включва както преките разходи, свързани със здравната помощ, така и разходи свързани с отсъствието от работа, поради болест или намалена работна ефективност. Индивидуалният и социално-икономическият „товар” на главоболието е от съществено значение. КГ заслужава повече внимание, тъй като трябва да се имат предвид изготвянето на стратегии за адекватна първична превенция, по-добра диагностика и лечение (138).

Обикновено, пациентите остават недиагностицирани с години или с погрешна диагноза (като мигрена, синусит, алергия или състояние, свързано със зъбния статус). Тази тенденция е по-рядко срещана при пациентите с КГ, които са прегледани от невролог, но тя все пак съществува, и се открива и в нашата страна. Обсервационно проучване, използващо обширна анкета е проведено в САЩ. В него са включени 816 мъже и 318 жени, страдащи от КГ. При 42% от тях диагностицирането на заболяването е отнело 5 или повече години. Само 21% от пациентите са получили правилна първоначална диагноза на кластерното си главоболие (141).

Повечето от пристъпите настъпват през нощта и нарушават фазите на съня. На следващия ден пациентите отиват на работа, без да са си отпочинали добре. При много от случаите, пациентите са считани за мързеливи работници, въпреки че според Jurgens TP и сътр. пропорцията на квалифицираните работници е по-висока в групата на страдащите от хКГ, в сравнение с тази при мигрена и контролната група, където процентът на държавните служители доминира (65). КГ има сериозни последици върху работата и планирането на кариерата при пациентите (87), което представлява индиректната стойност на икономическия товар. От друга страна, можем само да спекулираме с директната му стойност. Истина е, че обичайното остро лечение (парентералните триптани) е много скъпо. Например, годишната стойност на остро лечение със sumatriptan, измерено преди започването на едно италианско проучване за пациенти с хКГ, достига 37 175 евро (87). За пациент в Германия е докладвана годишна стойност от 4 703 евро за остро лечение (66). Тези факти илюстрират от части икономическия товар на КГ. Справянето с него би могло да бъде голямо предизвикателство. Въпреки това днес сме изправени пред нови хоризонти в лечението на това инвалидизиращо заболяване.

2.1.12. Прогноза

Трудно е да се предвиди естественият ход на заболяването. При някои от пациентите КГ преминава от епизодична в хронична форма. С напредване на възрастта може да настъпи разреждане на кластърните периоди, а понякога - увеличаване на тяхната продължителност. Възможна е и поява на перманентни кластърни периоди или ремисии (124).

2.2. Изводи от литературния обзор

Въз основа на литературния обзор, могат да бъдат направени някои изводи, обуславящи целта на дисертационния труд.

КГ е широкоспектърен проблем на общественото здраве. Тъй като заболяването е инвалидизиращо и оказва влияние както върху страдащия индивид, така и върху обществото, е необходимо да се проучат съвременните епидемиологични данни в нашата страна и клиничните му характеристики.

Данните за заболяемостта от КГ са оскъдни и недостатъчни. Повечето епидемиологични проучвания са от Западна Европа. Заболяемостта и болестността от КГ в Източна Европа и така наречените бивши съветски републики е почти неизвестна. Единственото епидемиологично проучване върху болестността от КГ в България е проведено преди повече от 20 години. До момента не е изследвана заболяемостта от КГ в нашата страна, вероятно поради факта, че КГ е рядко срещано, а и данните за болестността от него са неясни.

Пациентите с пристъп от КГ често търсят спешна или специализирана медицинска помощ, но тъй като заболяването не е добре познато сред лекарите, правилната диагнозата се поставя обикновено 7 до 16 години след възникване на първите симптоми. Поради това е нужно да се изследва заболяемостта от КГ, за да се има предвид броят на новозаболените на година, за да могат да се изготвят специализирани програми за проследяване и лечение на тези пациенти в активна творческа възраст.

Лечението на КГ може да бъде достатъчно ефективно, ако разбира се заболяването бъде разпознато. Нужно е да се изследват клинични характеристики и ход на протичане на КГ сред българските пациенти, тъй като от световните проучвания е известно, че често се наблюдават значими вариации и индивидуални различия в клиничното протичане, както между различните форми на заболяването, така и между половете и отделните пациенти. Последните световни проучвания откриват различия в клиничните характеристики на заболяването при мъжете и жените, както и при епизодичната и хроничната форма на заболяването. Не е ясно дали те съществуват и при българските пациенти, тъй като до момента не е провеждано подобно изследване.

Обичайната периодичност на КГ става по-неясна и по-трудно различима след няколко години от настъпване на заболяването, и периодите на кластърна активност – по-малко предсказуеми, настъпващи по всяко време на годината. Обикновено това са някои от причините, КГ да остане неразпознато от специалистите. Много често пациентите са с погрешна диагноза (мигрена, синусит, алергия или състояние, свързано със зъбния статус) в продължение на години.

Чрез откриване на клиничните характеристики и особености на заболяването сред българските пациенти, би могъл да се охарактеризира клиничният профил на заболяването и да се повиши успеваемостта, както при диагностицирането му, така и при лечението му. По този начин би се намалило страданието и инвалидизацията на този контингент болни.

Индивидуалният и социално-икономическият „товар”, който носи КГ е недооценен в нашата страна. Социално-икономическият „товар” включва както преките разходи, свързани със здравната помощ и скъпо-струващото лечение, така и разходите по отсъствието от работа или намалената работна ефективност. КГ заслужава повече внимание, тъй като страдащите обикновено са хора в зряла и работоспособна възраст. Необходимо е да се помисли за изготвянето на стратегии за по-добра диагностика, адекватна първична профилактика и симптоматично лечение на това инвалидизиращо заболяване, с цел намаляване на временната

инвалидизация на пациентите. Поради това правилното диагностициране на заболяването, както и познаването на възможностите за приложение на медикаментозна и невромодулираща терапия са от съществено значение за справянето с проблема.

Успешното справяне с КГ включва на първо място разпознаването му, незабавно лечение на острите пристъпи, профилактично лечение и оперативно лечение/ невростимулация, за пациентите с медикаментозно-резистентно хКГ.

КГ е сравнително рядко заболяване и фармакологичното му лечение е трудно. Повечето пациенти с КГ се нуждаят от експертното мнение на специалисти по главоболие. Ако се разпознае навреме, КГ може успешно да се повлияе медикаментозно и дори пристъпите да бъдат предотвратени. Клиничният опит показва, че медикаментозното лечение може както да контролира, така и да предотвратява пристъпите от КГ при повече от 90 % от пациентите. Закъснението в поставянето на диагнозата обаче, води до закъснение и в започването на правилно лечение, което понякога е причина за усложняването на състоянието и поява на резистентност. Обикновено конвенционалната фармакологична терапия е по-успешна при пациентите с еКГ, отколкото при тези с хКГ. Въпреки че и при двете форми се използват почти едни и същи медикаменти, при пациентите с хКГ профилактичната медикация трябва да бъде оптимизирана. При тях би могла да се разглежда и възможността за предприемане на инвазивни хирургични интервенции. Невромодулацията предлага нова алтернатива за тези пациенти, като SPG стимулацията е вече е с доказана ефективност, не само като абортивно, но и като профилактично лечение. За момента невромодулиращото лечение е обещаваща терапевтична възможност, подобряваща значително качеството на живот на пациентите с хКГ. В бъдеще то може успешно да бъде прилагано и при българските пациенти с КГ.

За познатото от десетилетия, като едно от най-инвалидизиращите заболявания КГ, вече са известни много различни клинични характеристики и нови ефективни терапевтични решения. Те трябва да се познават добре от клиницистите,

поради наличието на възможна алтернатива на лечение с вече доказана ефективност, не само по отношение на клиничната симптоматика, но и по отношение на намаляване „товара“ на заболяването. Познаването на епидемиологичните и клиничните характеристики на КГ, както и на съвременните методи на лечение биха могли да променят напълно начина на мислене на пациенти и лекари и тяхното отношение към това инвалидизиращо заболяване. Благодарение на ефективното приложение на това знание, може би в близкото бъдеще, КГ вече няма да бъде наричано „суицидно“ главоболие.

3. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО

3.1. Цел

Целта на настоящия труд е да се установят съвременни епидемиологични данни и клиничната характеристика на кластърното главоболие в България, както и да се представят нови диагностични и терапевтични подходи при заболяването.

3.2. Задачи

За постигане на целта на дисертационния труд бяха поставени следните задачи:

1. Да се изследва годишната заболяемост от КГ в Русенска област (МБАЛ – Русе) за периода 2004 – 2013 год., като се използват критериите на Международното общество по главоболие – Международна класификация на главоболията/ ICHD -III (beta версия) от 2013 г.
2. Да се установи разпределението на болните с КГ по пол и възраст за всяка от годините в периода 2004 – 2013 г. в Русенска област.

3. Да се установи структурата на заболяването по пол, възраст, форма и клинична характеристика на пациентите от Русенска област (активно открити).
4. Да се установят болните с КГ, преминали през специализиран център по главоболие за период от 6 месеца (пасивно открити) и да се изследва структурата на заболяването по пол, възраст, форма и клинична характеристика.
5. Да се анализира клиничната характеристика на заболяването при установените пациенти с КГ по влияние на следните фактори:
 - възраст,
 - пол,
 - форма на заболяването,
 - фамилна обремененост,
 - коморбидност,
 - клинична изява (активно/пасивно открити; мъже/жени; епизодична/хронична форма),
 - тригерни фактори,
 - тютюнопушене,
 - абортивна терапия,
 - профилактична терапия,
 - невромодулираща терапия,
 - закъснение на диагнозата.

6. На база на получените резултати да се анализира диагностиката, подходът, медикаментозното лечение и новите невромодулиращи подходи при пациентите с кластърно главоболие.

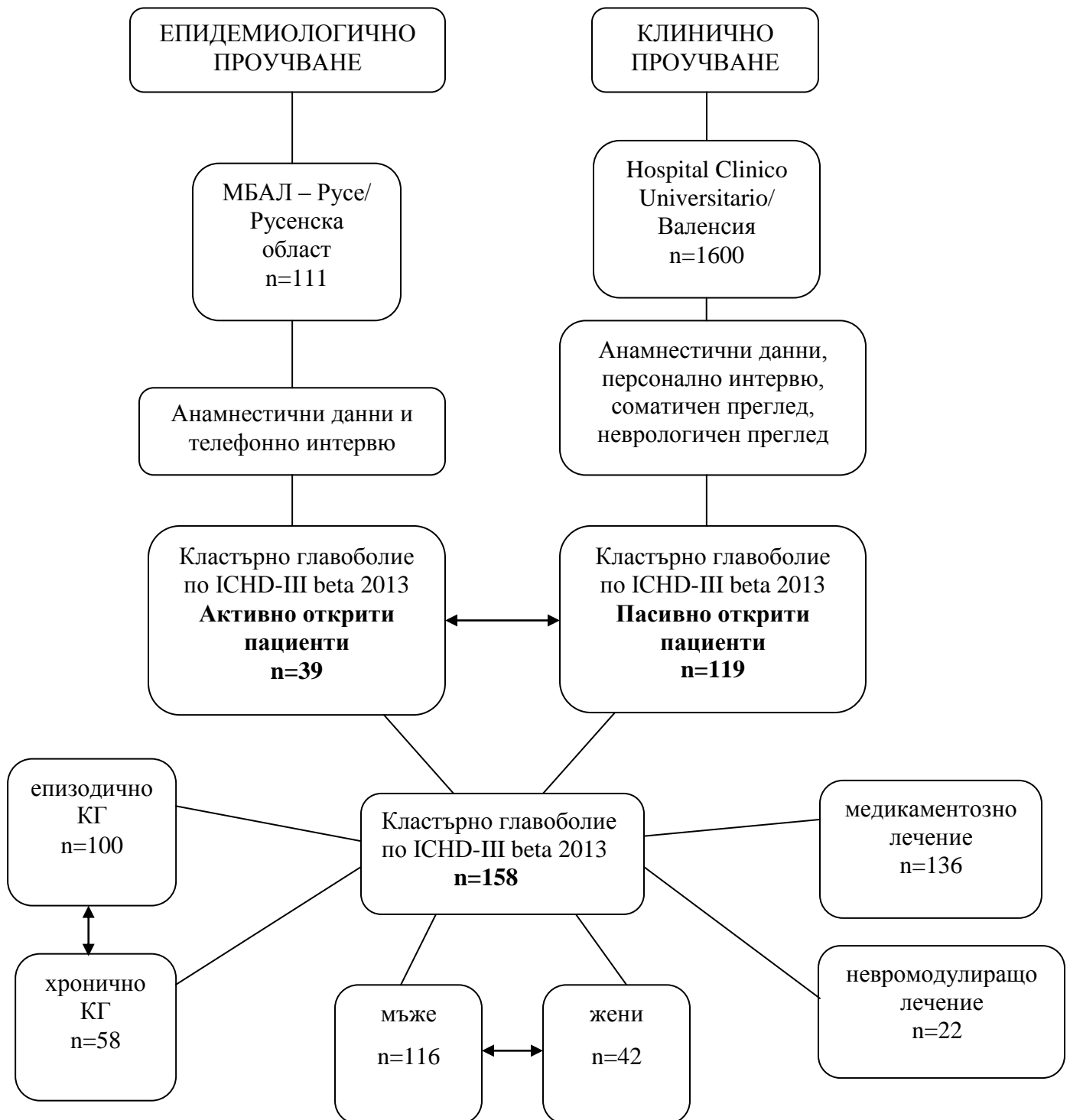
4. КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

Натоящето проучване се извършва в:

1. Многопрофилна Болница за Активно Лечение (МБАЛ) – гр. Русе, България за периода от 01.2004 г. до 12.2013 (10 години);
2. Hospital Clinico Universitario, Валенсия, Испания в периода от 02.2013 г. до 07.2013 вкл. (6 месеца).

Проучването е отворено, с кръстосан дизайн (*Фигура 7*).

Фигура 7: Дизайн на проучването



4.1. Клиничен контингент:

Клиничният контингент се състои от 2 основни групи:

1. Активно открити пациенти чрез епидемиологично проучване от МБАЛ – гр. Русе
2. Пасивно открити пациенти чрез клинично проучване от Специализиран център по главоболие към Hospital Clinico Universitario, гр. Валенсия

4.1.1. Описание на клиничния контингент:

В обхвата на проучването са включени общо 158 пациента с кластерно главоболие.

1. От тях 39 са лекувани стационарно в Неврологично отделение - МБАЛ- гр. Русе, за периода от 2004 до 2013 г. (10 години),
2. И 119 пациента с КГ, лекувани амбулаторно са преминали през Специализиран център по главоболие към Hospital Clinico Universitario, Валенсия за периода от 02.2013 до 07.2013 г. (6 месеца).

Включващи критерии: бяха използвани критериите за КГ на Международното дружество по главоболие, ревизираната beta версия от 2013 година. За активно откритите пациенти задължителен включващ критерий беше наличието на остро възникнали пристъпи от главоболие (с или без придружаващи автономни симптоми), принудили пациента да потърси екип и/или центрове за спешна медицинска помощ в Русенска област; образно изследване с нормален резултат и последваща хоспитализация с цел диагностично уточняване в Неврологично отделение/МБАЛ-Русе.

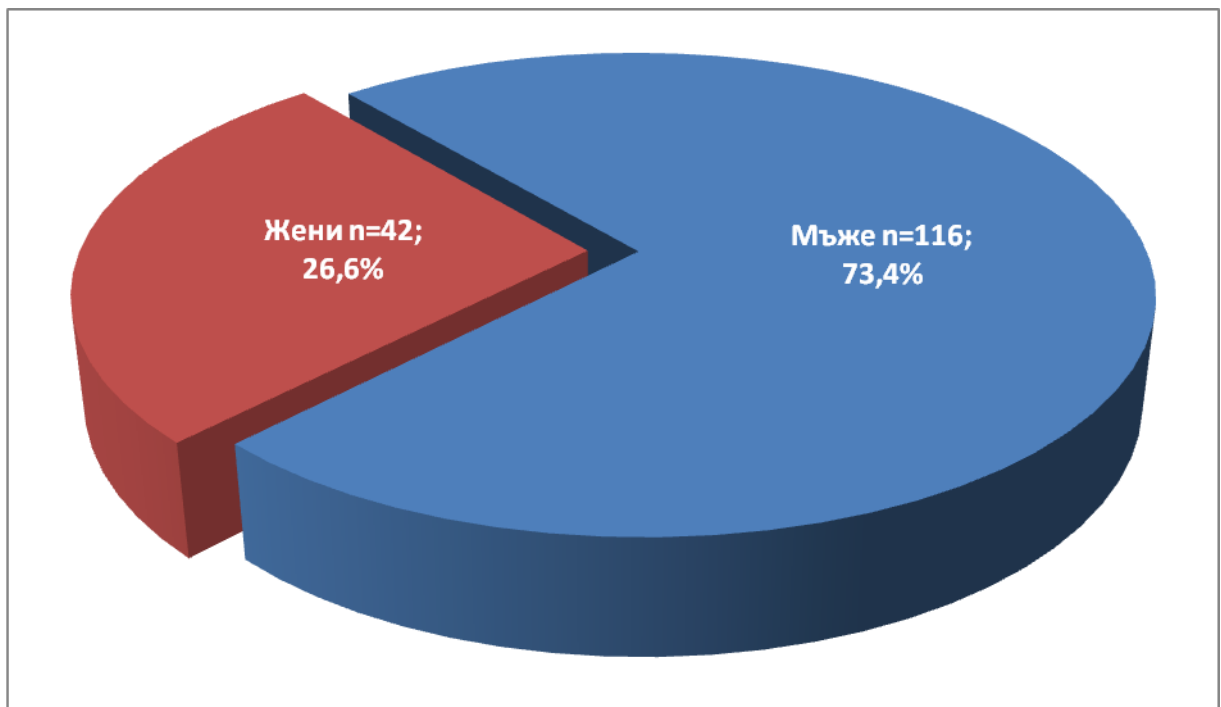
Исключващи критерии: данни от образно изследване за структурни мозъчни увреждания, с доказана причинно-следствена връзка с КГ.

4.1.2. Разпределение на клиничния контингент:

За целта на проучването, контингентът се разпределя в следните направления:

4.1.2.1. Разпределение на контингента по пол

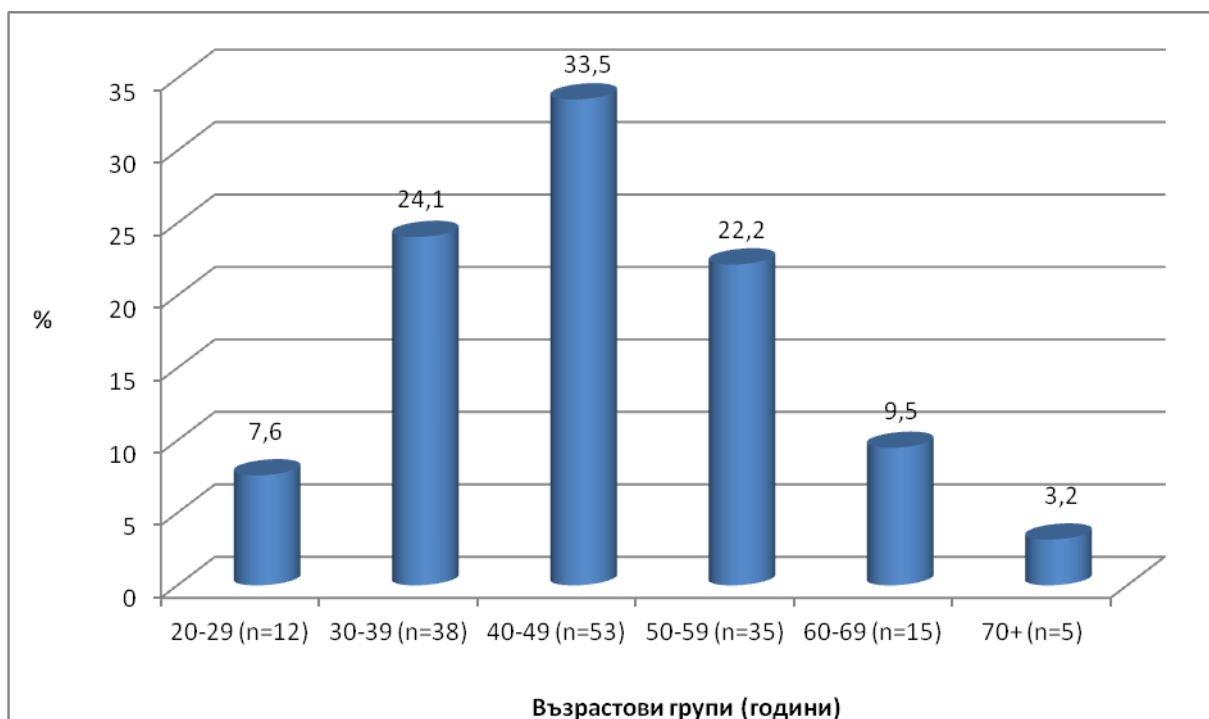
В обхвата на настоящето проучване са включени 158 пациента с кластърно главоболие. За отчитане влиянието на пола върху различните показатели, общо целият контингент се разделя на подгрупи от пациенти от мъжки и такива от женски пол; от които 116 (73,4%) мъже и 42 (26,6%) жени (*фигура 8*), съотношение 2,8:1.



Фигура 8: Разпределение на изследвания контингент по полова принадлежност

4.1.2.2. *Разпределение на контингента по възраст*

Средната възраст на изследвания контингент е $46,21 \pm 12,26$ години в интервала от 20 до 80 години. От *фигура 9* става ясно, че разпределението по възрастови групи има формата на нормалното разпределение. С най-голям относителен дял (34%) са пациентите от възрастова група 40-49 години, следвани от 30-39 с 24%, а с най-малък – 70+ с 3%.



Фигура 9: Разпределение на изследвания контингент по възрастови групи

4.1.2.3. *Разпределение на контингента по възраст и пол*

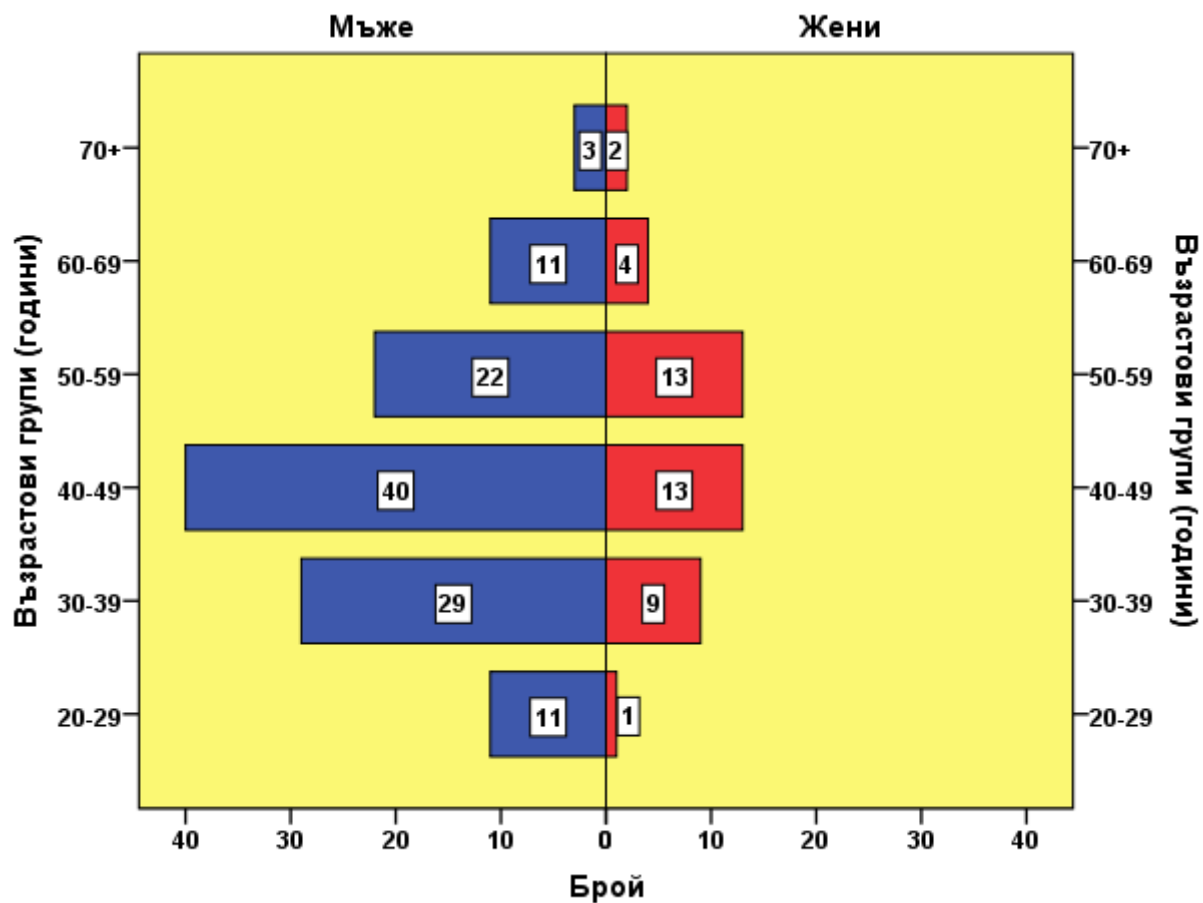
От *табл. 4* и *фиг. 10* се вижда, че:

- С най-голям относителен дял са мъжете от възрастова група 40-49 години 40 (34,5%), следвани от 30-39 години с 29 (25,0%). С най-малка численост и относителен дял са тези на възраст 70 и повече години – 3 (2,6%);

- При жените с най-голяма численост (по 13) са тези от възрастови групи 40-49 и 50-59, следвани от жените на възраст 30-39 с 9 (21,4%). С най-малка численост и относителен дял са тези на възраст 20-29 години – 1 (2,4%);
- Сигнификантна разлика в относителните дялове на възрастовото разпределение на двата пола не се установява.

Таблица 4: Разпределение на пациентите по възраст и пол

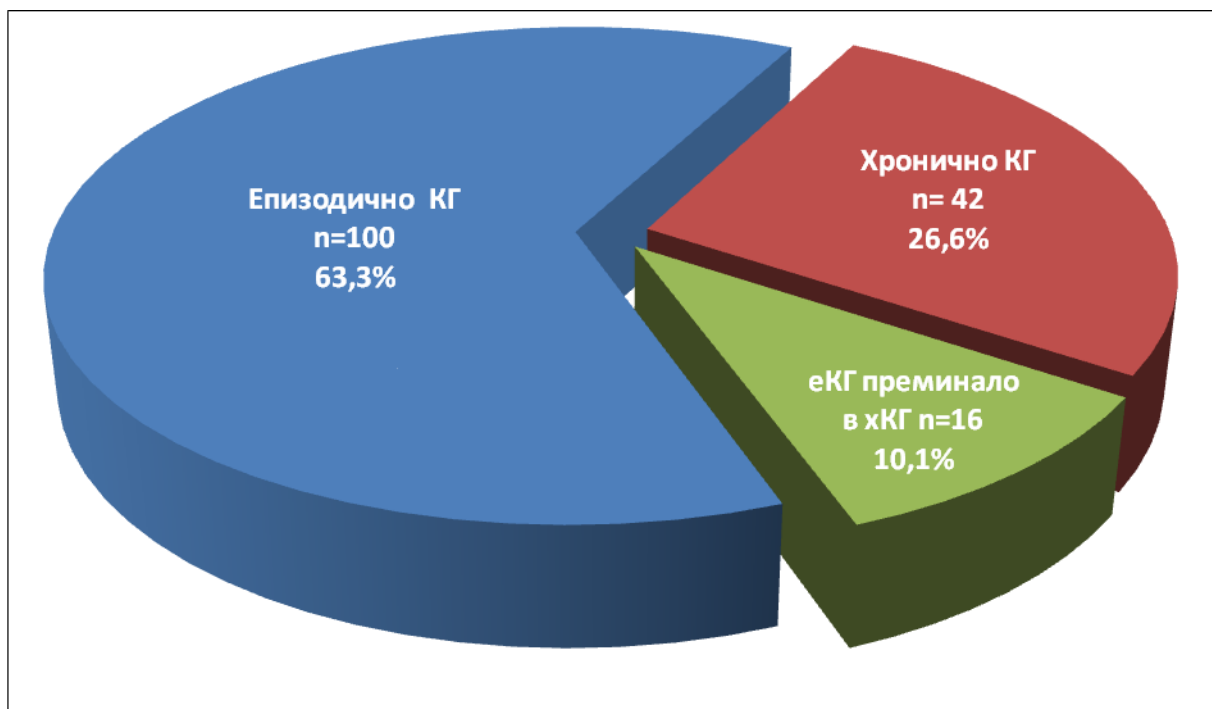
Възрастови групи	Общо		Мъже		Жени		p
	n	%	n	%	n	%	
20-29	12	7,6	11	9,5	1	2,4	n.s.
30-39	38	24,1	29	25,0	9	21,4	n.s.
40-49	53	33,5	40	34,5	13	31,0	n.s.
50-59	35	22,2	22	19,0	13	31,0	n.s.
60-69	15	9,5	11	9,5	4	9,5	n.s.
70+	5	3,2	3	2,6	2	4,8	n.s.
Общо	158	100,0	116	100,0	42	100,0	



Фигура 10: Разпределение на пациентите по възрастови групи и пол

4.1.2.4. Разпределение на контингента по форма на заболяването

За сравняване на клиничните характеристики, в зависимост от формата на заболяването (фиг. 11), пациентите се разделят на такива с епизодично КГ и хронично КГ (с две подгрупи: първично и вторично хКГ).

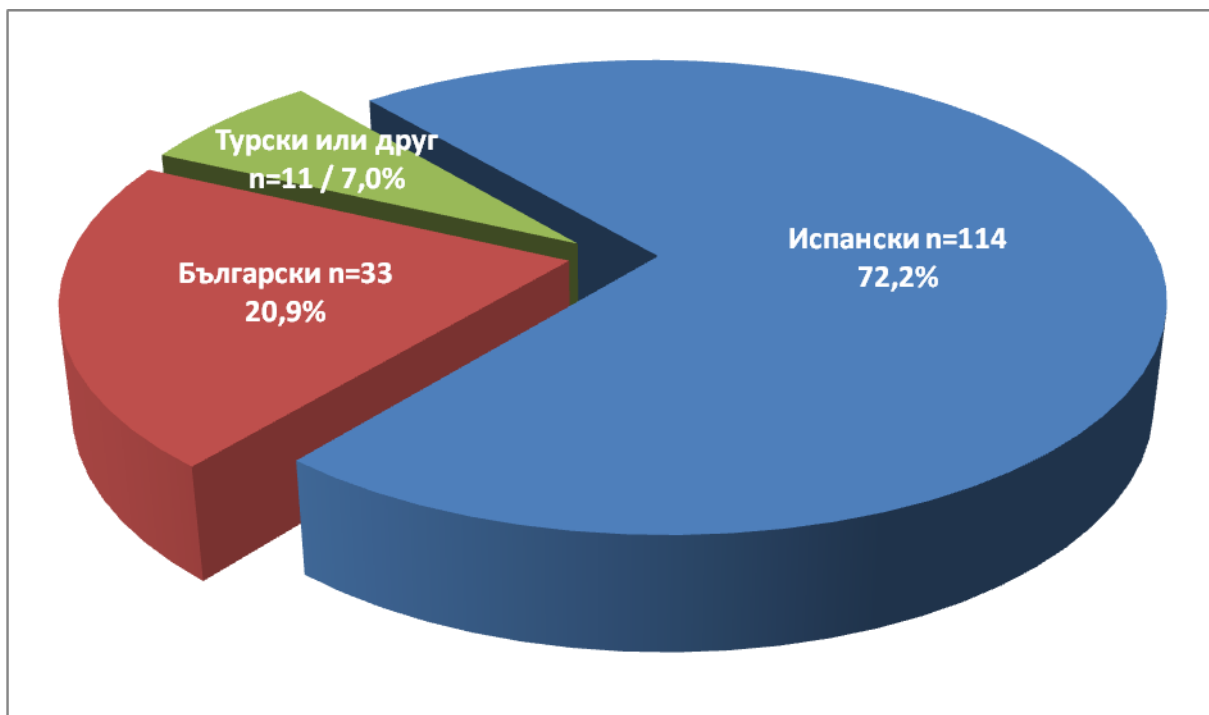


Фигура 11: Разпределение на пациентите по форма на КГ

Основните групи пациенти (общ контингент, активно/пасивно установени пациенти, мъже/жени; еКГ/хКГ) се изследват за влияние на следните фактори: фамилна обремененост, коморбидност, клинична изява, тригерни фактори, тютюнопушене, превантивна терапия, абортивна терапия, невромодулираща терапия, закъснение на диагнозата.

4.1.2.5. Разпределение на контингента по произход

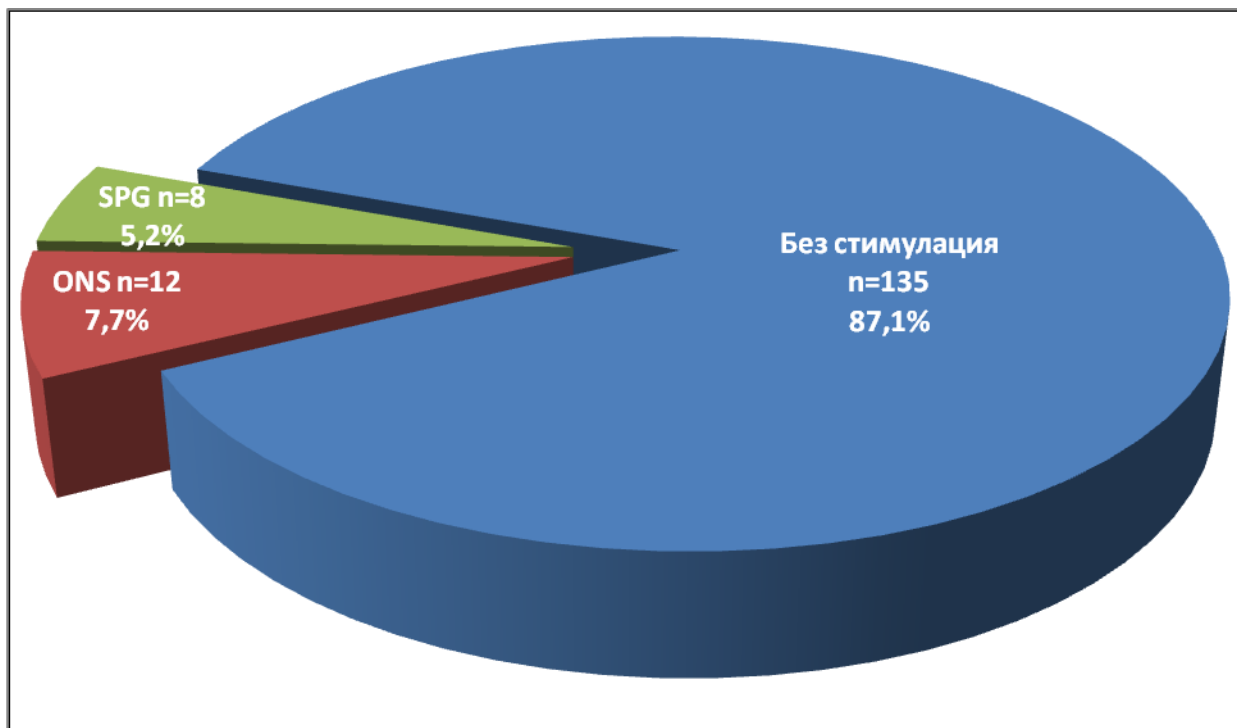
Преобладаващата част (72%) от изследвания контингент са от испански произход, следвани от тези с български (21%) и турски или друг със 7% (фиг. 12).



Фигура 12: Разпределение на пациентите по произход

4.1.2.6. Разпределение на контингента по вид лечение

За изследване на новите подходи на лечение при КГ, общият контингент се разделя на пациенти, само на медикаментозно лечение и такива - на невромодулираща терапия (*фиг 13*).



Фигура 13: Разпределение на изследвания контента по вид лечение

4.2. Собствени проучвания

За осъществяване целта и задачите на дисертационния труд бяха проведени следните проучвания:

4.2.1. Общи данни

- 1. Епидемиологично ретроспективно срезово (cross-sectional) проучване при пациенти с КГ на стационарно лечение в Многопрофилна Болница за Активно Лечение – гр. Русе, Неврологично отделение за 10-годишния период от 2004-2013 г. вкл.*
- 2. Клинично проспективно проучване на пациенти с КГ, преминали през специализиран център по главоболие Hospital Clinico Universitario, Валенсия за 6-месечния период от 02.2013-07.2013 г. вкл.*

3. Сравнително обсервационно проучване на клиничните характеристики и лечението при пациенти с КГ.

Проучвания 2 и 3 са финансирани от European Headache Federation (EHF), като 2nd EHF award за млади изследователи в областта на главоболието и са получили много добра оценка за извършената научно-изследователска дейност и приноса на получените резултати.

4.2.2. Описание на собствените проучвания

4.2.2.1. Епидемиологично ретроспективно срезово (cross-sectional) проучване при пациенти с КГ на стационарно лечение в Многопрофилна Болница за Активно Лечение – гр. Русе, Неврологично отделение за периода 2004-2013г.

Броят на населението в Русенска област, след 17-то национално преброяване, проведено през 2011 год. е 233767 жители, а населението на областта за 2013 год. е 229784. Няколко аспекта на тази област я правят привлекателна за провеждане на популационно-базирано проучване на заболяемостта от КГ. Тъй като Многопрофилната болница за активно лечение (МБАЛ) – Русе обслужва цялата област и е най-голямото звено за спешна медицинска помощ в региона, поставихме хипотезата, че повечето от пациентите с остро възникнало главоболие и тежко протичане (в ДД остро възникнало мозъчно-съдово нарушение, което се нуждае от спешно медицинско изясняване в максимално кратък срок, в най-близкото медицинско звено) биха потърсили помощ там, а не в по-малки общински болнични звена или в амбулаторни неврологични кабинети. Освен това, по наши данни, всички общо-практикуващи лекари и специалисти насочват пациентите си с подобни оплаквания към МБАЛ – Русе за диагностично уточняване. МБАЛ - Русе е

и единствената многопрофилна болница в областта, която разполага с компютърен томограф (работещ постоянно - 24ч./7 дни в седмицата) и магнитен резонанс. Въз основа на международните неврологични консенсуси, се предполага, че остър болков синдром в областта на главата изисква задължително подобно образно изследване.

Определянето на случаите в Русенска област беше първият етап от проучването. Беше отправена молба към директора на болницата и началник неврологично отделение, за разрешение да се обследват болничните регистри, клиничните журналы и истории на заболяването за посочения 10-годишен период. В световната практика с приоритет са данните от болничните регистри на неврологичните отделения поради тяхната пълнота и липсата на диагностични грешки (4). Въпреки това данните не могат да бъдат напълно реални, поради факта, че пациентите имат свободата да се лекуват във всяко едно лечебно заведение в страната, въз основа на техния личен избор. Някои от лицата може да са предпочели медицинска помощ в друга област, или да са били насочени към специализиран център от своя личен лекар/или невролог извън областта. Въпреки това, презумпцията за изключване на остро настъпило мозъчно-съдово нарушение в диференциално-диагностичен план, предполага търсенето на незабавна специализирана помощ (в рамките на минути до час от настъпването на нетърпимата болка) в региона.

Изследването се базира на активно търсене на пациенти с КГ чрез документален метод за 10-годишен период от 2004–2013 г. включително. Впоследствие при някои от пациентите се проведено и телефонно интервю. Анализира се история на заболяването (анамнеза, клинична картина, терапия по време на престоя в Неврологично отделение на МБАЛ-Русе) на всеки един от пациентите, приет по спешност с остро-възникнал пристъп на главоболие (с или без придружаващи автономни симптоми), принудило пациентите или техни близки да потърсят екип и/или центрове на спешна медицинска помощ в Русенска област.

Задължителна беше липсата на данни от образно изследване за друго остро-възникнало неврологично състояние.

Беше разгледана цялата медицинска документация по болнични журналы и регистри, като се селектираха всички пациенти с приемна диагноза, съдържаща: „главоболие”, „мигрена”, „тригеминална или друга невралгия в областта на главата”, „атипична лицева болка”, „невро-вегетативна дистония”. Специално внимание беше отделено на тези, пренасочени от спешен кабинет към неврологично отделение, както и на пациентите, насочени от невролог за неотложно изясняване на диагнозата.

Втората стъпка на първия етап от проучването беше систематизиране на клиничната информация, елиминиране на дублиращите се случаи и диагностициране на КГ по критериите на Международното общество по главоболие/IHS от 2013 год. При тези от пациентите, при които информацията бе непълна или неясна, се проведе телефонно интервю (като направихме до 3 опита да се свържем с тези пациенти, с които не можахме от първия път). От журналите на неврологично отделение, се установиха 111 пациента с горепосочените диагнози. От тях, едва при 38 се постави диагнозата КГ, отговарящо на критериите на Международното общество по главоболие. Отклонихме се от критериите на IHS в минимален аспект. Критериите на IHS изискват поне 5 пристъпа от КГ, преди поставяне на диагнозата, но това условие не би могло да се изпълни в проучване на заболяемост (56, 159). Затова включихме и пациенти с първи и единствен пристъп, отговарящ напълно на клиничните характеристики на КГ, при изключване на други неврологични заболявания, като възможна причина за главоболието. Приехме и пациенти, за които времетраенето на пристъпите в рамката от 15 до 180 минути, не беше ясно документирано. Тези две условия ни помогнаха да не изключим потенциални случаи с КГ, само поради липсващи данни в документацията или търсене на помощ от пациентите при по-малко от 5 пристъпа. Изключихме пациенти, които не са жители на Русенска област и такива, чиито първи симптоми на заболяването са възникнали преди 2004 год. (дори и диагнозата да не е била

поставена тогава). Ограничихме нашето проучване до случаите на заболели от КГ, без да оценяваме болестността от това заболяване.

Описателна характеристика на пациентите, включени в проучването

Пациентите бяха разделени на 6 групи, съобразно възрастта. Първа група – пациенти от 20 до 29 год., втора – от 30 до 39 год., трета – от 40 до 49 год., четвърта – 50 – 59 год., пета – 60 – 69 год. и шеста – над 70 год.

В изследването пациентите бяха разделени и по пол, произход, форма на КГ, фамилна обремененост, придружаващи заболявания, клинична картина и лечение.

Дизайн на проучването

Проучването е ретроспективно срезово, при което се изследва броят на засегнатите от КГ пациенти, преминали през НО към МБАЛ-Русе. Данните бяха попълвани по Фиш за клинично-епидемиологично изследване, отразен в **приложение 1**. За уточняване и попълване на липсваща информация, при някои от пациентите беше проведено телефонно интервю, следвайки направленията от Фиша за клинично-епидемиологично изследване.

4.2.2.2. Клинично проспективно проучване на пациенти с КГ, преминали през специализиран център по главоболие Hospital Clinico Universitario, Валенсия за 6-месечния период от 02.2013-07.2013г. вкл.

Изследването се базира на пасивното откриване на амбулаторни пациенти с клинично сигурна диагноза КГ или новодиагностицирани болни по критериите на Международното общество по главоболие от 2013 г, преминали през Специализиран център по главоболие към Hospital Clinico Universitario, Валенсия за периода от 02.2013 до 07.2013 г. (6 месеца). За посочения 6-месечен период през центъра преминаха 1600 пациента с първични главоболия. От тях 119 бяха с КГ. Изключващ критерий бяха данни от образно изследване за мозъчни структурни увреждания, с доказана причинно-следствена връзка с кластерното главоболие.

Описателна характеристика на пациентите, включени в проучването

За 6-месечния период, през Специализирания център по главоболие, преминаха 119 пациента с КГ. Те бяха разделени на 6 групи, съобразно възрастта. Първа група – пациенти от 20 до 29 год., втора – от 30 до 39 год., трета – от 40 до 49 год., четвърта – 50 – 59 год., пета – 60 – 69 год. и шеста – над 70 год.

В изследването пациентите бяха разделени и по пол, произход, форма на КГ, фамилна обремененост, придружаващи заболявания, клинична картина и лечение.

Дизайн на проучването

Проучването е проспективно, изследващо пациентите с КГ, преминали амбулаторно през Специализиран център по главоболие към Hospital Clinico Universitario, Валенсия за периода от 02.2013 до 07.2013 г. (6 месеца). Беше проведено персонално интервю, като данните бяха попълвани във Фиш за клинично-епидемиологично изследване, отразен в **приложение 1**. При всички пациенти беше изследван соматичен и неврологичен статус. При някои от пациентите, посетили центъра по главоболие по време на кластерен период, бяха наблюдавани пристъпи от КГ. С някои от пациентите, при които се установи липсваща информация, беше проведено и телефонно интервю, следвайки направленията от Фиша за клинично-епидемиологично проучване.

4.2.2.3. Сравнително обсервационно проучване на клиничните характеристики и лечението при пациенти с КГ

Изследването се базира на сравнителен анализ на демографските, клиничните характеристики и лечението на активно откритите пациенти с КГ от Русенска област (10-годишен период от 2004–2013 г. вкл.) и пасивно откритите пациенти, преминали през Специализиран център по главоболие към Hospital Clinico Universitario, Валенсия (6-месечен период от 02.2013 до 07.2013 г. включително).

Двете групи от активно (39) и пасивно открити (119) пациенти (общо 158 пациента) съставят общия контингент пациенти в изследването.

Описателна характеристика на пациентите, включени в проучването

За 10-годишния период от 2004–2013 г. Бяха установени 39 пациента с КГ. Поради малкия брой случаи от Русенска област, за охарактеризиране на клиничните характеристики на заболяването, диагностичните подходи и методи на лечение, към тези пациенти, бяха добавени 119 случая с КГ, диагностицирано в Специализирания център по главоболие във Валенсия, Испания. Сборът от двете групи пациенти съставлява общия контингент в проучването.

В изследването пациентите бяха разделени по пол, произход, форма на КГ, фамилна обремененост, придружаващи заболявания, клинична картина и лечение.

Бяха разгледани 22 от активно откритите пациенти (18 мъже и 4 жени) с приложено невромодулиращо лечение на възраст от 22 до 76 години.

Дизайн на проучването

Проучването е обсервационно сравнително. Пациентите, включени в проучването бяха сравнявани по пол, произход, форма на КГ, фамилна обремененост, придружаващи заболявания, клинична картина и лечение, като се сравни влиянието на факторите: възраст, пол, форма на заболяването, фамилна обремененост, коморбидност, клинична изява (активно/пасивно открити; мъже/жени; епизодична/хронична форма), тригерни фактори, тютюнопушене, превантивна терапия, abortивна терапия, невромодулираща терапия, закъснение на диагнозата.

При 22-та пациенти с хКГ на невромодулиращо лечение се определи ефективността, нежеланите странични ефекти, субективната оценка на удовлетворение на пациента от този вид лечение. Изследваните параметри са включени в **приложение 2**.

4.3. Методи

4.3.1. Анамнестични (обследване на медицинска история на заболяването)

Данните от обследване на медицинска история на заболяването и клиничното изследване се нанасяха в специално изготвени фишове (**приложение 1**), включващи:

- *Паспортна част*

Включва име, пол, възраст, местоживеене и координати за връзка (там където бе отбелязано)

- *Анамнестични данни*

Данните, които бяха отбелязвани на базата на историята на заболяването за пациентите, които са били на болнично лечение в МБАЛ – Русе, а за проучването при амбулаторните пациенти с КГ към Специализирания център по главоболие, Валенсия – на базата на данни от история на заболяването, съхранявана в центъра, персонално и телефонно интервю.

4.3.2. Клинични (неврологичен и соматичен статус)

- *Медицинска история*

За всеки един пациент, постъпвал на стационарно лечение е отбелязана давността на КГ, фамилна обремененост, коморбидност, клинична характеристика и лечение; при пациентите от Центъра по главоболие освен по история на заболяването, данните бяха снети и чрез интервю (по време на посещението на пациентите в центъра).

- *Статус*

На пациентите с КГ, преминали през Центъра по главоболие бе снет пълен соматичен и неврологичен статус

На базата на всички клинични данни се поставя диагнозата КГ, съобразно критериите на Международното общество по главоболие (*Таблица 2*) за всички направени проучвания.

При пациентите, лекувани с невромодулираща терапия, се проведе телефонно интервю, чрез попълване на специално изготвен фиш (*приложение 2*).

4.3.3. Статистически методи

Данните бяха въведени и обработени със статистическия пакет SPSS 13.0. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе избрано $p < 0,05$.

Бяха приложени следните методи:

1. *Дескриптивен анализ* – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.

2. *Вариационен анализ* – за оценка на характеристиките на централната тенденция и статистическо разсейване.

3. *Графичен анализ* – за визуализация на получените резултати.

4. *Алтернативен анализ* – за сравняване на относителни дялове.

5. *Екзактен тест на Фишер и тест χ^2* за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорийни променливи.

6. *Непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк* – за проверка на разпределението за нормалност.

7. *T-критерий на Стюдънт* – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

8. *Непараметричен тест на Ман-Уитни* – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

4.3.4. Етични аспекти

Осъществяването на проучванията е съобразно националните и международни изисквания за провеждане на клинични проучвания, включително запазването на анонимността на участниците. Изготвянето на протоколите на проучванията е в съответствие с принципите залегнали в декларацията от Хелзинки, изискванията за добра клинична и лабораторна практика, както и съобразно действащото законодателство, както в България, така и в Испания. Етичните аспекти на проучванията са разгледани и одобрени от локалната комисия по етика към МБАЛ-Русе и Hospital Clinico Universitario, Валенсия. Преди включването си в проучванията, всеки участник получи писмена информация за доброволеца относно естеството на проучването, неговите цели, задачи, описание на провежданите манипулации и терапии, както и възможните рискове при тяхното осъществяване. Разрешение за осъществяване на изследването бе подписано от директора на МБАЛ-Русе, Hospital Clinico Universitario, Валенсия и шефовете на неврологичните отделения към двете болници.

Всеки участник в проучването, проведено в Специализиран център по главоболие във Валенсия даде информирано съгласие преди началото на проучването. На доброволците бе обяснено, че могат да откажат да участват в проучването, без да изтъкват причини за това.

5. РЕЗУЛТАТИ

5.1. Заболяемост от КГ в Русенска област

Заболяемост (incidence) = *отношение между броя на новорегистрираните болели лица от дадена болест за определен период*

от време и броя на лицата в риск от развитие на тази болест през същия период:

$$\text{Заболеваемост} = \frac{\text{Брой на регистрираните нови заболявания за определен период}}{\text{Брой на лицата в риск от заболяване през същия период}} \times 1000$$

Поради факта, че заболяемостта от КГ е много ниска, тя е изчислена също и на 100 000 души. Стандартизацията е извършена на базата на възрастовото разпределение на САЩ през 2000 година. Това че стандартизираната заболяемост през повечето от годините е по-ниска от нестандартизираната означава, че средната възраст на изследвания контингент е по-висока от тази на използваната за стандарт популация. Единствено през 2006 година се получава по-висока стандартизирана стойност. Заболелите са твърде малко, за да се правят генерализирани изводи.

Заболеемостта е изчислена за всяка една от годините (2004 до 2013 год. вкл.) поотделно. Тя е коефициент и не може да бъде осреднена, за да се намери стойността за изследвания период.

Таблица 5: Заболяемост от КГ в Русенска област за 2004 - 2013 година

Година	Население в риск на Русенска област през периода	Брой регистрирани с нови заболявания през периода	Заболяемост на 1000	Заболяемост на 100000	Стандартизирана заболяемост на 100000
2004	259173	1	0,003858	0,385843	0,242108
2005	256835	2	0,007787	0,778710	0,653717
2006	255315	6	0,023500	2,350038	2,486305
2007	253008	4	0,015810	1,580978	1,268516
2008	251236	4	0,015921	1,592129	1,416210
2009	249144	7	0,028096	2,809620	2,120341
2010	246670	4	0,016216	1,621600	1,486477
2011	233767	1	0,004278	0,427776	0,273999
2012	231580	1	0,004318	0,431816	0,277133
2013	229784	8	0,034815	3,481530	3,478203

Таблица 6: Разпределение на болните по години, възраст и пол

Болни	Години									
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
	(n=1)	(n=2)	(n=6)	(n=4)	(n=4)	(n=7)	(n=4)	(n=1)	(n=1)	(n=8)
1	61	45	42	65	63	57	28	57	56	36
2		58	45	46	27	65	69			63
3			40	63	51	53	31			29
4			49	34	43	79	41			48
5			37			59				33
6			59			38				44
7						73				38
8										53

*в червено = жени, в черно = мъже

Таблица 7: Заболяемост на мъжете от КГ в Русенска област за 2004 - 2013 години

Година	Мъже в риск на Русенска област през периода	Брой регистрирани мъже с нови заболявания през периода	Заболяемост на 1000	Заболяемост на 100000
2004	125828	0	0,000000	0,000000
2005	124534	2	0,016060	1,605987
2006	123821	2	0,016152	1,615235
2007	122649	2	0,016307	1,630670
2008	121814	3	0,024628	2,462771
2009	120740	4	0,033129	3,312904
2010	119647	3	0,025074	2,507376
2011	113905	0	0,000000	0,000000
2012	112921	0	0,000000	0,000000
2013	112130	6	0,053509	5,350932

Таблица 8: Заболяемост на жените от КГ в Русенска област за 2004 - 2013 години

Година	Жени в риск на Русенска област през периода	Брой регистрирани жени с нови заболявания през периода	Заболяемост на 1000	Заболяемост на 100000
2004	133345	1	0,007499	0,749934
2005	132301	0	0,000000	0,000000
2006	131494	4	0,030420	3,041964
2007	130359	2	0,015342	1,534225
2008	129422	1	0,007727	0,772666
2009	128404	3	0,023364	2,336376
2010	127023	1	0,007873	0,787259
2011	119862	1	0,008343	0,834293
2012	118659	1	0,008428	0,842751
2013	117654	2	0,016999	1,699900

5.2. Характеристики на целия изследван контингент

5.2.1. Клинични характеристики

5.2.1.1. Възраст на поява на КГ

Средната възраст на поява на заболяването е $33,55 \pm 14,50$ години в интервала от 6 до 72 години.

5.2.1.2. Форма на КГ

С най-голям относителен дял (63%) са пациентите с еКГ, следвани от тези с хКГ (27%), а най-малко - с епизодично, преминало в хронично (10%) (*фиг. 10*).

5.2.1.3. Фамилна обремененост

От *табл. 9* става ясно, че:

- Най-често срещаната фамилна анамнеза е мигрената (20,5%), следвана от кардиологичните с 11,5%;
- Само с по два случая (по 1,3%) са кластърно главоболие, тригеминална невралгия и епилепсия.

Таблица 9: Брой и процент на пациентите с фамилна обремененост

Фамилна анамнеза	Брой	%	Sp
Мигрена	32	20,5	3,2
Кардиологични заболявания	18	11,5	2,6
Онкологични заболявания	5	3,2	1,4
Кластърно главоболие	2	1,3	0,9
Тригеминална невралгия	2	1,3	0,9
Епилепсия	2	1,3	0,9

5.2.1.4. Коморбидност при КГ

Резултатите от *табл. 10* показват, че:

- С най-голяма численост и относителен дял от коморбидност (често срещани социално-значими заболявания) са кардиологични (13,3%), следвани от дислипидимия (12,1%);
- С най-малка численост и относителен дял е анорексията – 1 (0,6%);

Таблица 10: Брой и процент на пациентите с коморбидност (често срещани социално-значими заболявания)

Коморбидност често	Брой	%	Sp
Кардиологични заболявания	21	13,3	2,7
Дислипидемия	19	12,1	2,6
Бъбречни (литиаза, ренални колики и др.)	13	8,2	2,2
Депресия	9	5,7	1,8
Диабет	8	5,1	1,7
Тиреоидни, паратиреоидни	8	5,1	1,7
Мигрена	7	4,4	1,6
Гастроинтестинални (язва, болест на Crohn и др.)	7	4,4	1,6
Астма	3	1,9	1,1
Сънна апнея	3	1,9	1,1
Анорексия	1	0,6	0,6

На *табл. 11* се вижда, че:

- Най-често срещаните коморбидни заболявания (по-рядко срещани) са Dubin-Johnson и други автоимунни, и онкологични (левкемия и др.) с по 4 (2,5%); Само с един случай (0,6%) са генетични (Noonan sy).

Таблица 11: Брой и процент на пациентите с коморбидност (редки заболявания)

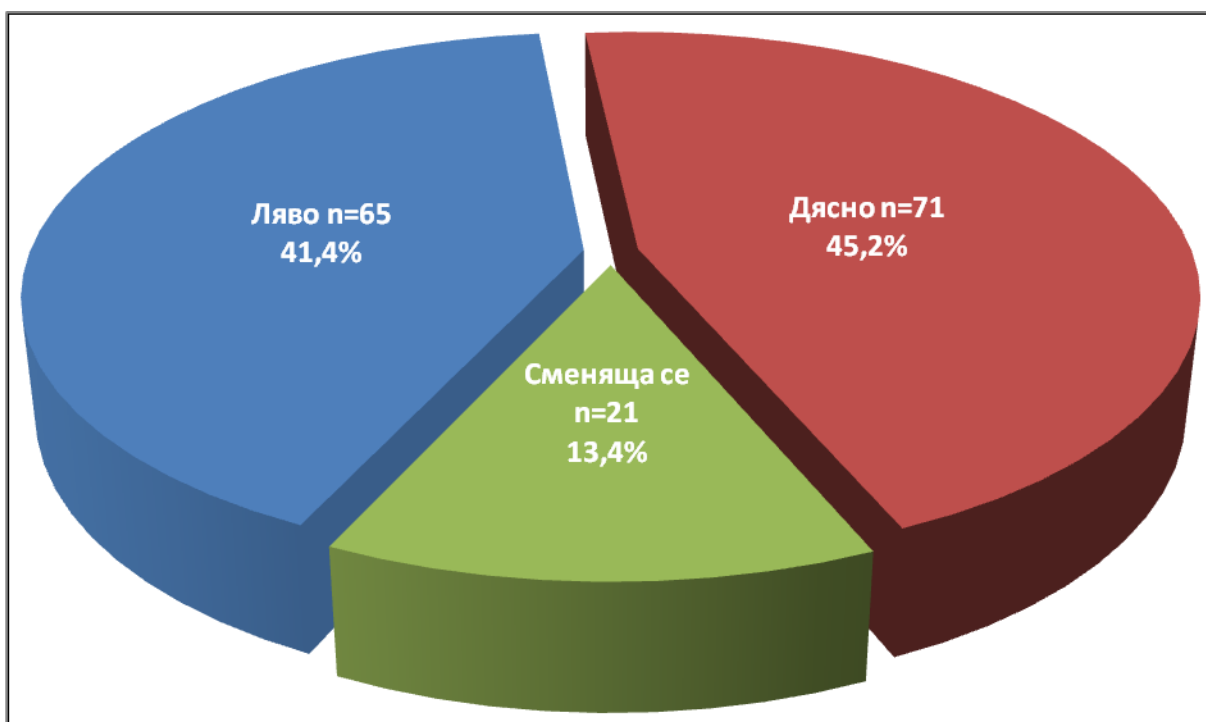
Коморбидност/редки	Брой	%	Sp
Dubin-Johnson и други автоимунни	4	2,5	1,2
Онкологични (левкемия и др.)	4	2,5	1,2
Дистония (медикаментозна)	2	1,3	0,9
Епилепсия	2	1,3	0,9
Генетични (синдром на Noonan)	1	0,6	0,6

5.2.1.5. Аура

Двама от пациентите (1,3%) имат аура.

5.2.1.6. Страна на болката

Най-често срещаната страна на болката е дясната (45%), следвана от лявата с 41%, а най-малко са със сменяща се – 13% (*фиг. 14*).



Фигура 14: Разпределение на пациентите по страна на болката (липсват данни за един от пациентите)

5.2.1.7. Локализация на болката

Най-висок процент от пациентите (89,8%) са с пери-, ретроокуларна локализация на болката, следвани от париетална и темпорална с 41,4%, докато най-рядко срещаната е окципиталната с 26,8% (табл. 12).

Таблица 12: Локализация на болката (липсват данни за един от пациентите)

Локализация на болката	Брой	%	Sp
Пери-, ретроокуларна	141	89,8	2,4
Париетална, темпорална	65	41,4	3,9
Друга (V2-максиларна, V3-мандибуларна)	57	36,3	3,8
Окципитална	42	26,8	3,5

* - сумата от процентите надхвърля 100, тъй като някои от пациентите имат по повече от една локализация

5.2.1.8. Съпътстващи симптоми

От *табл. 13* става ясно, че:

- Най-често срещаните съпътстващи симптоми са сълзенето с 88,2%, следвано от конюнктивалната инекция със 76,7%;
- Най-рядко срещани са фото-, фонофобия, оталгия, хидрорея и др. с 33 (21,3%).

Таблица 13: Честотно разпределение на съпътстващите симптоми

Съпътстващи симптоми	Брой	%	Sp
Сълзотечение	134	88,2	2,6
Конюнктивална инекция	115	76,7	3,5
Неспокойствие, ажитираност	105	75,5	3,6
Ринорея	78	51,3	4,1
Птоза и едем на клепача	47	31,1	3,8
Назална конгестия	40	26,5	3,6
Гадене (nausea и/или vomitus)	37	24,5	3,5
Други (фото-, фонофобия, оталгия, хидрорея и др.)	33	21,3	3,3

* - процентите са изчислени при различни стойности на общия брой пациенти, поради липсата на данни за някои от тях

5.2.1.9. Интензитет на болката

Резултатите от *табл. 14* показват, че:

- С най-голяма честота 96 (64%) е интензитет на болката визуално-аналоговата скала (VAS) 10, следван от 9 с 25%;
- С изключение на интензитет 8 т. по VAS (7 случая или 4,6%) останалите фиксирани интензитети са единични случаи.

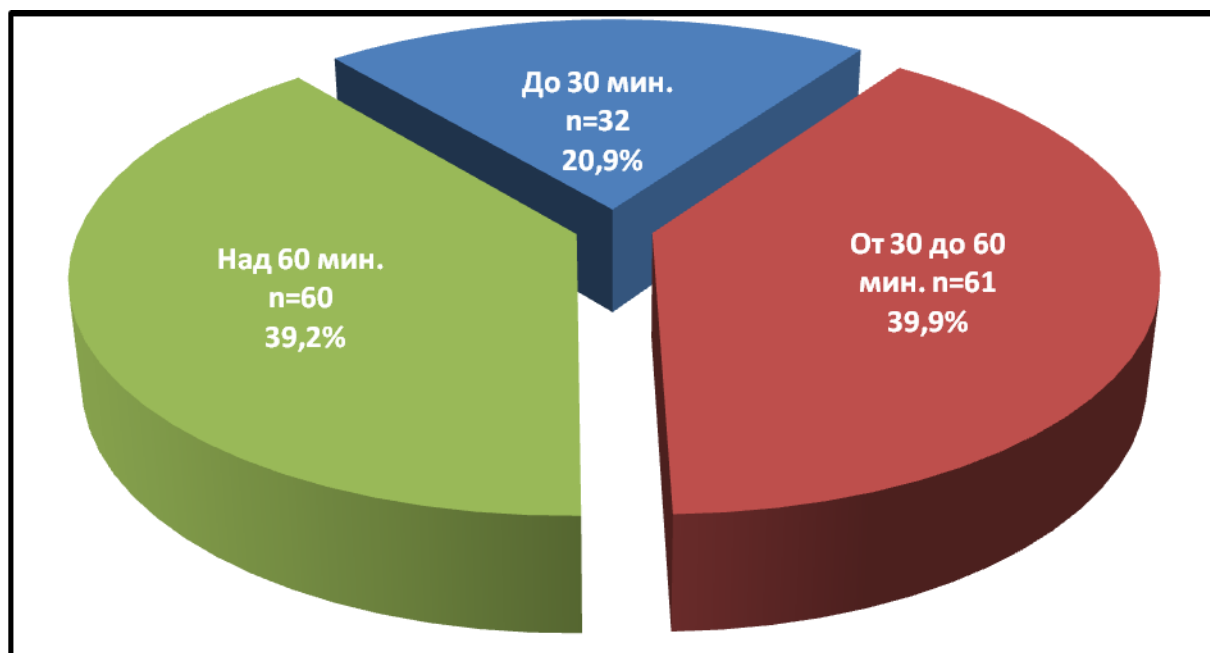
Средната стойност на интензитета на болката е $9,42 \pm 1,15$ в интервала от 2 до 10.

Таблица 14: Честотно разпределение на пациентите по интензитет на болката

Интензитет на болката	Брой	%	Sp
2,0	1	0,7	0,7
4,0	1	0,7	0,7
4,5	1	0,7	0,7
5,0	1	0,7	0,7
7,0	2	1,3	0,9
7,5	1	0,7	0,7
8,0	7	4,6	1,7
8,5	1	0,7	0,7
9,0	38	25,2	3,5
9,5	2	1,3	0,9
10,0	96	63,6	3,9
Общо	151	100,0	

5.2.1.10. Продължителност на пристъпите

На *фиг. 15* се вижда, че най-често срещаната продължителност на пристъп от КГ (40%) е от 30 до 60 минути, следвана от продължителност над 60 минути с 39%, а най-малко – с продължителност до 30 минути (21%).



Фигура 15: Разпределение на изследвания контингент по продължителност на пристъпа от КГ (липсват данни за пет от пациентите)

От *табл. 15* става ясно, че:

- Най-честият брой пристъпи за 24 часа е от един до два/дневно (с 35%), следвано от два до три/дневно с 22%;
- Най-рядко срещан брой пристъпи за 24 часа е от 4 до 5/дневно (10%).

Таблица 15: Честотно разпределение на пациентите по брой на пристъпите за 24 часа

Брой на пристъпите/24 h	Брой	%	Sp
1-2	56	35,4	3,8
2-3	34	21,5	3,3
3-4	22	13,9	2,8
4-5	16	10,1	2,4
>5	28	17,7	3,0
липсват данни	2	1,3	0,9
Общо	158	100,0	

5.2.1.11. Продължителност на кластерните периоди

Най-често срещаната продължителност на кластерните периоди (22 или 23,4%) е от един месец, следвана от месец и половина с 22,3%, а най-рядко – от 1 до 2 седмици и шест месеца - с по един случай (*табл. 16*). Средната продължителност на кластерните периоди е $1,64 \pm 0,98$ месеца в интервала от 1- 2 седмици до 6 месеца.

Таблица 16: Честотно разпределение на пациентите по продължителност на кластерните периоди

Продължителност на кластерните периоди	Брой	%	Sp
до 1 седмица	1	1,1	1,1
15 дни	9	9,6	3,0
24 дни	6	6,4	2,5
1 месец	22	23,4	4,4
1 месец и половина	21	22,3	4,3
54 дни	1	1,1	1,1
2 месеца	17	18,1	4,0
2 месеца и половина	7	7,4	2,7
3 месеца	3	3,2	1,8
3 месеца и половина	4	4,3	2,1
4 месеца и половина	2	2,1	1,5
6 месеца	1	1,1	1,1
Общо	94	100,0	

* - при 56 пациенти заболяването е хронично, за 8 липсват данни

Най-често срещаният брой на кластерните периоди за 1 година е един (с 54%), следван от два с 16%, а най-рядко кластерните периоди настъпват веднъж на 2-3 години - с 2% (*табл. 17*). Средният брой на кластерните периоди за една година е $1,23 \pm 0,58$ в интервала от 0,20 до 2,50.

Таблица 17: Честотно разпределение на пациентите по брой на кластерните периоди за 1 година

Брой на кластерните периоди за 1 година	Брой	%	Sp
0,20	3	3,2	1,8
0,25	2	2,1	1,5
0,50	7	7,4	2,7
1,00	51	54,3	5,1
1,50	10	10,6	3,2
2,00	15	16,0	3,8
2,50	6	6,4	2,5
Общо	94	100,0	

* - при 57 пациенти заболяването е хронично, за 7 липсват данни

5.2.1.12. Тригери на КГ

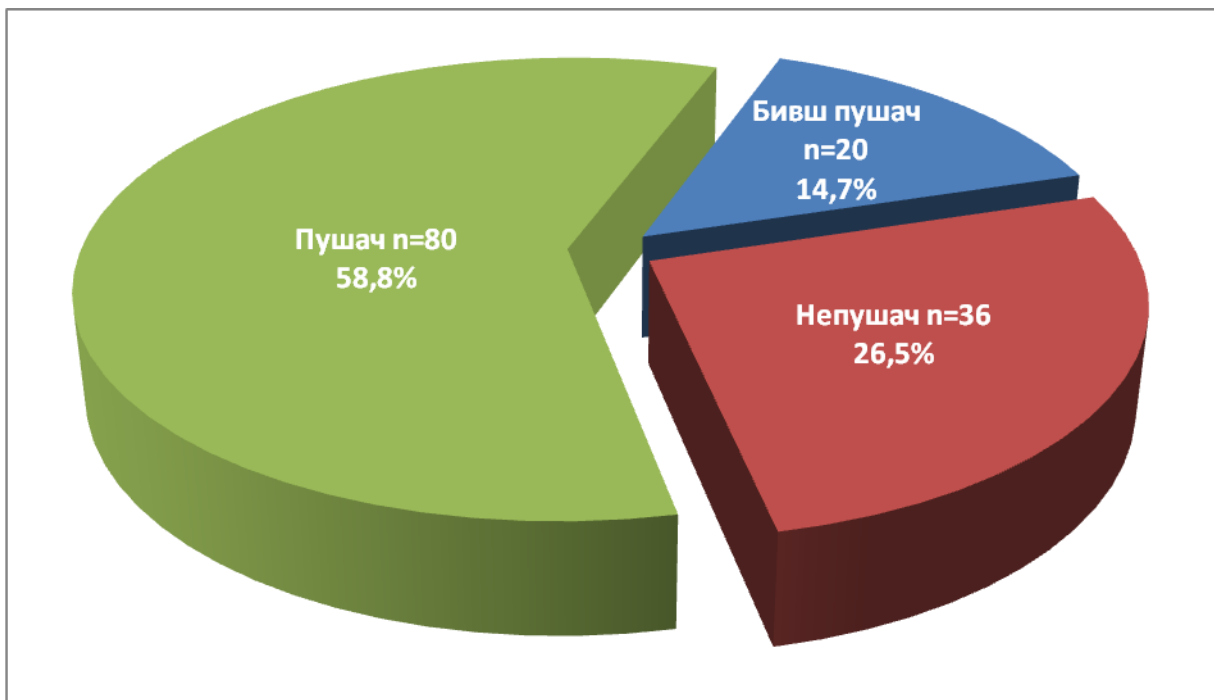
Информация за тригерни фактори има за 102 от пациентите. От тях - при 37 (36,3%) пристъпите могат да бъдат предизвикани от употреба на алкохол, а при един пациент (1%) – от други тригери.

5.2.1.13. Употреба на други субстанции за облекчаване на състоянието (марихуана)

За употреба на марихуана са анкетирани 58 от участниците в проучването. Шест (10,3%) от тях са отговорили положително.

5.2.1.14. Тютюнопушене

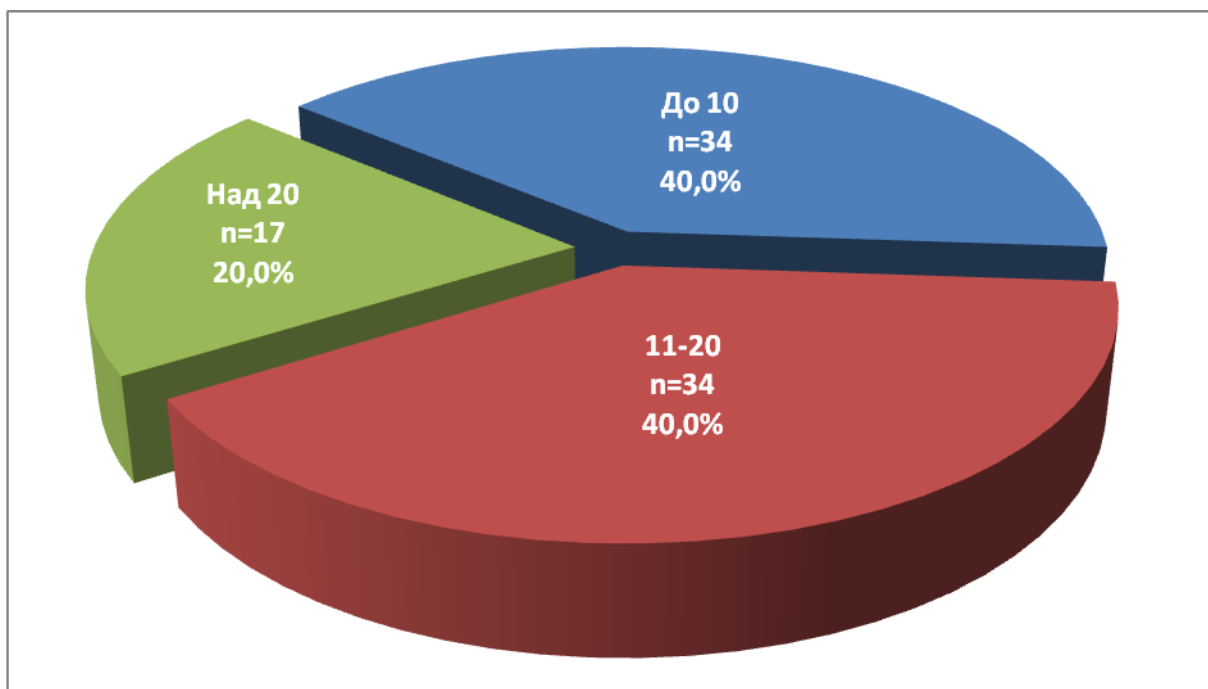
Пушачите в изследваната извадка са 80 (59%), следвани от непушачите с 26,5%, а най-малко са бившите пушачи – 20 или 15% (фиг. 16).



Фигура 16: Разпределение на изследвания контингент по тютюнопушене (липсват данни за 22 от пациентите)

5.2.1.15. Брой цигари дневно

Пушачите (настоящи и бивши) най-често са изпушвали до 10 или 11-20 цигари дневно (по 40%), а изпушващите над 20 цигари дневно са 17 (20%) (фиг. 17).



Фигура 17: Разпределение на пушачите по брой на изпушваните цигари (по данни за 85 от настоящите и бивши пушачи)

5.2.2. Медикаментозно лечение. Описателна статистика на целия контингент

5.2.2.1. Абортивна терапия

От абортивната терапия с най-голям относителен дял на приложение е Sumatriptan s.c. с 41%, следван от кислород с 29%, а най-рядко – Naratriptan – при един (0,6%) от пациентите (табл. 18).

Таблица 18: Честотно разпределение на абортивната терапия

Абортивна терапия	Брой	%	Sp
Sumatriptan s.c.	63	40,6	3,9
Кислород i.n.	43	28,9	3,7
Zolmitriptan-i.n.	36	23,4	3,4
Rizatriptan	11	7,1	2,1
Sumatriptan i.n.	8	5,2	1,8
Frovatriptan	7	4,5	1,7
Naratriptan	1	0,6	0,6

* - процентите са изчислени при различни стойности на общия брой пациенти, поради липсата на данни за някои от тях

5.2.2.2. Профилактична терапия

Като най-често използван медикамент в превантивната терапия се явява Verapamil с 66%, следван от Topiramate с 51%, а най-рядко – Melatonine – при 6% от пациентите (табл. 19).

Таблица 19: Честотно разпределение на превантивната терапия

Профилактична терапия	Брой	%	Sp
Verapamil	97	65,5	3,9
Topiramate	79	51,3	4,0
Prednisolone	67	43,8	4,0
Flunarizine	51	34,5	3,9
Valproate (и други antiepileptici)	49	31,6	3,7
Блокада на n.occipitalis major	49	32,9	3,8
Indomethacin	23	14,8	2,9
Lithium carbonate	21	13,5	2,7
Melatonine	9	5,8	1,9

* - процентите са изчислени при различни стойности на общия брой пациенти, поради липсата на данни за някои от тях

5.2.2.3. Лош терапевтичен отговор

Като лош терапевтичен отговор, терапията с най-голям относителен дял е Topiramate с 23%, следван от Verapamil с 14%, а най-рядко – кортикостероиди – при 8 (5%) от пациентите (табл. 20).

Таблица 20: Честотно разпределение по лош терапевтичен отговор

Bad response therapy	Брой	%	Sp
Topiramate	35	22,7	3,4
Verapamil	21	13,6	2,8
Lithium carbonate	18	11,7	2,6
Sumatriptan	16	10,4	2,5
Rizatriptan	13	8,8	2,3
Zolmitriptan	12	8,2	2,3
кортикостероиди	8	5,3	1,8

* - процентите са изчислени при различни стойности на общия брой пациенти, поради липсата на данни за някои от тях

5.2.3. Закъснение на диагнозата

От табл. 21 става ясно, че:

- Най-често закъснението на диагнозата е до 5 години (с 34%), следвано от 11-15 години с 13%;
- Най-рядко срещаното закъснение на диагнозата е над 15 години при 6% от случаите.

Таблица 21: Честотно разпределение по закъснение на диагнозата в години

Закъснение на диагнозата (години)	Брой	%	Sp
Няма	29	18,4	3,1
До 5	54	34,2	3,8
5 – 10	18	11,4	2,5
11 – 15	21	13,3	2,7
Над 15	9	5,7	1,8
Липсват данни	27	17,1	3,0
Общо	158	100,0	

5.2.4. Професия

На *табл. 22* се вижда, че:

- С най-голяма честота в извадката са работещите – ниско профилираните с 29% и високо профилираните с 28%;
- Най-малко са студентите – 9 или 6%.

Таблица 22: Честотно разпределение по професия

Професия	Брой	%	Sp
Безработен	20	12,7	2,6
Ниско профилирана професия	46	29,1	3,6
Високо профилирана	45	28,5	3,6
Студент	9	5,7	1,8
Липсват данни	38	24,1	3,4
Общо	158	100,0	

5.3. Невростимулация

- Невростимулация е прилагана едва при 22 (13%) от пациентите - ONS в 8% от случаите и SPG – в 5% (*фиг. 13*).
- По пол пациентите, използвали невростимулация се разделят на 18 мъже (82% от всички използвали невростимулация) и 4 жени (18%).
- SPG са използвали 8 (36%) от пациентите (7 мъже и 1 жена), а ONS – 14 (64% - 11 мъже и 3 жени), като един от пациентите е имплантиран първоначално с ONS, впоследствие със SPG.
- Средната възраст на всички пациенти, използвали невростимулация е 44 год.
- Всички пациенти са с хронична форма на КГ.
- Средната продължителност/в години на КГ при всички пациенти е около 15, като при 3 от пациентите тя е над 30 години.
- Средната продължителност/в години на използване на невростимулация е 3,4 години, като най-продължителна е при 2 от жените, с имплантиран ONS - 7 и 8 години.

От *таблица 23* става ясно, че:

- Средната стойност на броя пристъпите за 24h преди поставяне на стимулатора е 4, докато след използването му тя е 0,9. При 10 от пациентите (3 с SPG и 7 с ONS) пристъпите изчезват напълно през първите години от имплантирането или се разреждат до 1 годишно или до 1-2 на 6 месеца.
- Средната честотата на дневните пристъпи намалява с над 50%.
- Средната продължителност на пристъп от КГ преди имплантиране на стимулатор е 65 минути (като липсват данни за 3 пациента). Средната продължителност на пристъп от КГ след използване на стимулация е 17 минути.
- Всички пациенти са изпробвали от 2 до 10 медикамента преди невростимулацията, без особена ефективност (средно по 6). След започване на използване на стимулацията, средната стойност на използваните медикаменти е 1.
- Преди използване на невростимулация средната стойност на силата на болката, измерена по визуално-аналоговата скала/VAS (приложение №3) е 9,6. След невростимулация средната стойност на силата на болката по VAS е 4.
- Субективната средна оценка на удовлетворение на пациентите, използвали невростимулация, измерена от 0 до 100% (като 100% се приема за пълно удовлетворение) е 90%.
- На зададеният въпрос „Бихте ли препоръчали невростимулация на други пациенти с Вашето заболяване?“, 15 от 22 пациента са отговорили положително.

Таблица 23: Променящите се показатели преди и след невростимулация

НЕВРОСТИМУЛАЦИЯ			
/ONS и SPG/			
№	ПОКАЗАТЕЛ	ПРЕДИ стимулация	СЛЕД стимулация
1	Средна продължителност на пристъпите за 24h	4 h	0,9 h
2	Средна честота на пристъпите	93%	50%
3	Средна продължителност на пристъп от КГ	65 min.	17 min.
4	Среден брой на използваните медикаменти	6 (от 2 до 8)	1
5	Средна стойност VAS	9,6	4
6	Субективна средна оценка на удовлетворение (0-100%)		90%
7	„Бихте ли препоръчали невростимулация на други пациенти?“		НЕ – 7 пациента
			ДА – 15 пациента

Таблица 24 показва страничните явления при невростимулацията (наблюдавани предимно при ONS)

- Изтощаване на батериите – 2 пациента;
- Миграция на електродите – 2 пациента;
- Локална инфекция – при 5 пациента, при 1, от които е изолиран менингокок;
- Непоносими парестезии – 3 пациента;
- Контрактура на мускулатурата – 2 пациента;

- Само 6 пациента (27%) са започнали да получават пристъпи и от срещуположната страна. По-често това се наблюдава при едностранната ONS стимулация – при 5 пациента и едва при 1 с SPG.
- Автономни пристъпи без болка получават само 3 пациента (2 с ONS и 1 с SPG).
- Перфорация на кожата над електродите – 1 пациент;
- Реимплантирани са 4 пациента, поради инфекция или изтощаване на батериите.
- Експлантирани са 2 пациента, като единият от тях спира да получава пристъпи от КГ веднага след експлантацията и 4 години, след експлантацията е в ремисия.
- От пациентите с SPG, само 1 пациент е реопериран (електродът е експлантиран и впоследствие реимплантиран), защото устройството се счупва при първоначалната имплантация.
- Един от пациентите е починал (locked-in синдром), като от медицинска комисия е преценено, че причината за смъртта не е свързана с невростимулацията.

Таблица 24: Нежелани странични явления наблюдавани при двата вида стимулация

НЕЖЕЛАНИ СТРАНИЧНИ ЯВЛЕНИЯ			
№	Странично явление	Пациенти с ONS	Пациенти с SPG
1	Изтощаване на батериите	2	0
2	Миграция на електродите	2	0
3	Локална инфекция	5 (при 1 е изолиран менингокок)	0
4	Непоносими парестезии	3	0
5	Контрактура на мускулатурата	2	0
6	Пристъпи от контралатералната страна	5	1
7	Автономни пристъпи без болка	2	1
8	Перфорация на кожата над електродите	1	0
9	Реимплантирани	4 (поради инфекция или изтощаване на батериите)	1 (счупване на устройството при имплантацията)
10	Експлантирани	2 (1 спира да получава пристъпи веднага след експлантацията и 4 години, след експлантацията е в ремисия)	0
11	Смърт	1 (locked-in синдром), медицинска комисия преценява, че причината за смъртта не е свързана с невростимулацията	0

5.4. Сравнителен анализ на пациентите по начин на откриване

Съотношението пасивно:активно открити пациенти е 119/39 или 3:1.

5.4.1. Демографски характеристики (пол и възраст)

Двете групи се различават статистически по разглежданите в *таблица 25* фактори.

Таблица 25: Сравнителен анализ по пол, диагноза и възраст

Показател	Пасивно открити (n=119)		Активно открити (n=39)		P
	N	%	n	%	
Пол					
Мъже	94	79,0	22	56,4	0,011
Жени	25	21,0	17	43,6	0,011
Диагноза					
еКГ	68	57,1	32	82,1	0,007
хКГ	39	32,8	3	7,7	0,007
еКГ преминало в хКГ	12	10,1	4	10,3	n.s.
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	
Възраст (години)	45,13	11,81	49,49	13,17	0,054

- Мъжете са сигнификантно повече при пасивно откритите пациенти, докато жените - при активно откритите пациенти;
- С гранична сигнификантност, възрастта на пасивно откритите пациенти е по-ниска от тази на активно откритите.

5.4.2. Клинични характеристики

5.4.2.1. Форма на КГ

- При активно откритите пациенти статистически достоверно повече е еКГ, докато при пасивно откритите – хКГ;

5.4.2.2. Фамилна обремененост

Статистически значима разлика между двете изследвани групи се наблюдава при следната фамилна обремененост (*табл. 26*):

Таблица 26: Сравнителен анализ по фамилна обремененост

Фамилна обремененост	Пасивно открити (n=119)		Активно открити (n=39)		P
	n	%	n	%	
Кардиологични	9	7,7	9	23,1	0,017
Онкологични	5	4,3	0	0,0	n.s.
Мигрена	30	25,6	2	5,1	0,005
Кластерно главоболие	2	1,7	0	0,0	n.s.
Тригеминална невралгия	2	1,7	0	0,0	n.s.
Епилепсия	1	0,8	1	2,6	n.s.

- Кардиологични – сигнификантно повече при активно откритите пациенти;
- Мигрена – при пасивно откритите.

5.4.2.3. Коморбидност

От изследваната коморбидност (често срещани социално-значими заболявания) статистически значима разлика между двете изследвани групи се наблюдава при (*табл. 27*):

- Кардиологични – значимо повече при активно откритите пациенти;
- Дислипидимия - със сигнификантно по-висок процент при активно откритите.

Таблица 27: Сравнителен анализ по коморбидност (често срещани социално-значими заболявания)

Коморбидност чести	Пасивно открити (n=119)		Активно открити (n=39)		P
	n	%	n	%	
Кардиологични	10	8,4	11	28,2	0,005
Диабет	6	5,0	2	5,1	n.s.
Дислипидемия	18	15,3	1	2,6	0,045
Тиреоидни, паратиреоидни	5	4,2	3	7,7	n.s.
Мигрена	5	4,2	2	5,1	n.s.
Анорексия	1	0,8	0	0,0	n.s.
Астма	3	2,5	0	0,0	n.s.
Сънна апнея	3	2,5	0	0,0	n.s.
Депресия	6	5,0	3	7,7	n.s.
Бъбречни (литиазис, ренални колики и др.)	12	10,1	1	2,6	n.s.
Гастроинтестинални (язва, Crohn и др.)	7	5,9	0	0,0	n.s.

От разглежданите коморбидни заболявания (редки заболявания) статистически значима разлика между двете изследвани групи не се наблюдава (табл. 28).

Таблица 28: Сравнителен анализ по коморбидност редки

Коморбидност (редки)	Пасивно открити (n=119)		Активно открити (n=39)		P
	n	%	n	%	
Генетични (Noonan sy)	1	0,8	0	0,0	n.s.
Dubin-Johnson и други автоимунни	4	3,4	0	0,0	n.s.
Онкологични (левкемия и др.)	4	3,4	0	0,0	n.s.
Дистония (медикаментозна)	2	1,7	0	0,0	n.s.
Епилепсия	2	1,7	0	0,0	n.s.

5.4.2.4. Аура, страна и локализация на болката

От *табл. 29* и *табл. 30* става ясно, че активно и пасивно откритите пациенти не се различават статистически по показателите аура, страна и локализация на болката.

Таблица 29: Сравнителен анализ по аура и страна на болката

Показател	Пасивно открити (n=119)		Активно открити (n=39)		P
	N	%	n	%	
Аура					
Не	117	98,3	39	100,0	n.s.
Да	2	1,7	0	0,0	n.s.
Страна на болката					
Лява	49	41,2	16	42,1	n.s.
Дясно	51	42,9	20	52,6	n.s.
Сменя се	19	16,0	2	5,3	n.s.

* - за показателя „Страна на болката“ липсват данни за един пациент

Таблица 30: Сравнителен анализ по локализация на болката

Локализация на болката	Пасивно открити (n=119)		Активно открити (n=39)		P
	n	%	n	%	
Пери-, ретроокуларна	107	90,7	34	87,2	n.s.
Париетална, темпорална	49	41,5	16	41,0	n.s.
Окципитална	28	23,7	14	35,9	n.s.
Друга (V2- максиларна, V3- мандибуларна)	40	33,9	17	43,6	n.s.

5.4.2.5. Съпътстващи симптоми

От *табл. 31* се вижда, че:

- Двете групи се различават статистически по съпътстващите симптоми конюнктивална инекция, сълзене, птоза и едем на клепача ($p < 0,1$) ринорея и гадене (nausea и/или vomitus);
- При активно откритите пациенти статистически достоверно повече е последният симптом, докато при пасивно откритите – останалите.

Таблица 31: Сравнителен анализ по съпътстващи симптоми

Съпътстващи симптоми	Пасивно открити (n=119)		Активно открити (n=39)		P
	n	%	n	%	
Конюнктивална инекция	96	82,8	19	55,9	0,002
Сълзене	105	91,3	29	78,4	0,044
Птоза и едем на клепача	40	35,1	7	18,9	0,070
Назална конгестия	33	28,9	7	18,9	n.s.
Ринорея	66	57,4	12	32,4	0,013
Неспокойствие, ажитираност	82	75,2	23	76,7	n.s.
Гадене и/или повръщане	21	18,6	16	42,1	0,008
Други (фото-, фонофобия, оталгия, хидрорея и др.)	25	21,6	8	20,5	n.s.

* - процентите са изчислени при различни стойности на общия брой пациенти, поради липсата на данни за някои от тях

5.4.2.6. Интензитет на болката, продължителност и брой на кластърните периоди

От изследваните показатели статистически значима разлика между двете изследвани групи се наблюдава при броя на кластърните периоди за 1 година (*табл. 32*), които са със сигнификантно по-ниска средна стойност при пасивно откритите пациенти.

Таблица 32: Сравнителен анализ по интензитет на болката, продължителност на кластърните периоди и брой на кластърните периоди за 1 година

Показател	Пасивно открити (n=119)		Активно открити (n=39)		P
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	
Интензитет на болката	9,41	1,27	9,46	0,72	n.s.
Продължителност на кластърните периоди	1,06	1,21	0,92	0,73	n.s.
Брой на кластърните периоди за 1 година	0,68	0,74	1,04	0,74	0,008

5.4.2.7. Абортивна терапия

На *табл. 33* се вижда, че пасивно и активно откритите пациенти се различават сигнификантно по следните видове абортивна терапия: кислород, Sumatriptan s.c., Rizatriptan ($p < 0,1$), Frovatriptan и Zolmitriptan-i.n., които се прилагат значимо повече при пасивно откритите.

Таблица 33: Сравнителен анализ по абортивна терапия

Абортивна терапия	Пасивно открити (n=119)		Активно открити (n=39)		p
	n	%	n	%	
Кислород i.n.	42	37,8	1	2,6	<0,001
Sumatriptan s.c.	62	53,0	1	2,6	<0,001
Sumatriptan i.n.	8	6,8	0	0,0	n.s.
Zolmitriptan i.n.	36	31,0	0	0,0	<0,001
Rizatriptan	11	9,4	0	0,0	0,067
Frovatriptan	7	6,0	0	0,0	<0,01
Naratriptan	1	0,9	0	0,0	n.s.

* - процентите са изчислени при различни стойности на общия брой пациенти, поради липсата на данни за някои от тях

5.4.2.8. Профилактична терапия

На *табл. 34* се вижда, че пасивно и активно откритите пациенти се различават сигнификантно по следните видове превантивна терапия: Flunarizine, Verapamil, Topiramate, Lithium carbonate, Indomethacin ($p < 0,1$) и блокада на n.occipitalis major, които се прилагат значимо повече при пасивно откритите пациенти с изключение на Flunarizine.

Таблица 34: Сравнителен анализ по профилактична терапия

Профилактична терапия	Пасивно открити (n=119)		Активно открити (n=39)		P
	n	%	n	%	
Flunarizine	28	23,9	23	74,2	<0,001
Verapamil	89	76,1	8	25,8	<0,001
Topiramate	77	65,8	2	5,4	<0,001
Valproate (и други antiepileптици)	33	28,2	16	42,1	n.s.
Lithium carbonate	21	17,9	0	0,0	0,002
Indomethacin	21	17,9	2	5,3	0,067
Melatonin	6	5,1	3	7,9	n.s.
Prednisolone	54	47,0	13	34,2	n.s.
Блокада на n. occipitalis major	49	44,1	0	0,0	<0,001

* - процентите са изчислени при различни стойности на общия брой пациенти, поради липсата на данни за някои от тях

5.4.2.9. Лош отговор към медикаментозната терапия

Според резултатите от *табл. 35* пасивно откритите пациенти са със значимо по-висок относителен дял при всички изследвани за «лош отговор към терапията», с изключение на кортикостероидите.

Таблица 32: Сравнителен анализ по лош отговор към терапията

Лош терапевтичен отговор	Пасивно открити (n=119)		Активно открити (n=39)		P
	n	%	n	%	
Topiramate	34	29,1	1	2,7	<0,001
Lithium carbonate	17	14,5	1	2,7	0,075
Verapamil	21	17,9	0	0,0	0,004
Sumatriptan	16	13,7	0	0,0	0,013
Zolmitriptan	12	10,9	0	0,0	0,038
Rizatriptan	13	11,8	0	0,0	0,039
Кортикостероиди	8	7,0	0	0,0	n.s.

* - процентите са изчислени при различни стойности на общия брой пациенти, поради липсата на данни за някои от тях

5.4.2.10. Признаци, по които двете популации не се различават

От *табл. 36* става ясно, че двете изследвани групи не се различават статистически по показателите: продължителност на пристъпа, брой на пристъпите/24 h, тригерни фактори, употреба на магјуана, тютюнопушене и брой цигари дневно.

Таблица 36: Сравнителен анализ по продължителност на пристъпа (мин.), брой на пристъпите/24 h, triggers, употреба на marijuana, тютюнопушене и брой цигари дневно

Показател	Пасивно открити (n=119)		Активно открити (n=39)		P
	n	%	n	%	
Продължителност на пристъпа (мин.)					
До 30	23	20,2	9	23,1	n.s.
30-60	47	41,2	14	35,9	n.s.
Над 60	44	38,6	16	41,0	n.s.
Брой на пристъпите/24 h					
1-2	41	35,0	15	38,5	n.s.
2-3	26	22,2	8	20,5	n.s.
3-4	18	15,4	4	10,3	n.s.
4-5	9	7,7	7	17,9	n.s.
Над 5	23	19,7	5	12,8	n.s.
Triggers					
Не	46	59,7	18	72,0	n.s.
Алкохол	30	39,0	7	28,0	n.s.
Други	1	1,3	0	0,0	n.s.
Употреба на marijuana					
Не	34	87,2	18	94,7	n.s.
Да	5	12,8	1	5,3	n.s.
Тютюнопушене					
Бивш пушач	18	16,5	2	7,4	n.s.
Непушач	25	22,9	11	40,7	n.s.
Пушач	66	60,6	14	51,9	n.s.
Брой цигари дневно					
До 10	22	34,9	12	54,5	n.s.
11-20	26	41,3	8	36,4	n.s.
Над 20	15	23,8	2	9,1	n.s.

* - процентите са изчислени при различни стойности на общия брой пациенти, поради липсата на данни за някои от тях

5.4.2.11. Невростимулация

От *табл. 37* става ясно, че:

Двете изследвани групи се различават статитически по използването на невростимулация

- При при пасивно откритите пациенти значимо повече се прилага ONS и SPG;

5.4.3. Закъснение на диагнозата

По отношение на закъснение на диагнозата няма статистически значима разлика между двете популации.

5.4.4. Професия

- Сигнификантно повече са и практикуващите ниско профилирана професия.

Таблица 37: Сравнителен анализ по невростимулация, закъснение на диагнозата, професия

Показател	Пасивно открити (n=119)		Активно открити (n=39)		P
	n	%	n	%	
Невростимулация					
Не	97	82,9	38	100,0	<0,001
ONS	12	10,3	0	0,0	<0,01
SPG	8	6,8	0	0,0	<0,01
Закъснение на диагнозата (години)					
Няма	24	25,8	5	13,2	n.s.
До 5	36	38,7	18	47,4	n.s.
6 – 10	12	12,9	6	15,8	n.s.
11 – 15	16	17,2	5	13,2	n.s.
Над 15	5	5,4	4	10,5	n.s.
Професия					
Безработен	14	14,0	6	30,0	n.s.
Ниско профилирана	42	42,0	4	20,0	<0,05
Високо профилирана	38	38,0	7	35,0	n.s.
Студент	6	6,0	3	15,0	n.s.

* - процентите са изчислени при различни стойности на общия брой пациенти, поради липсата на данни за някои от тях

5.5. Сравнителен анализ на пациентите с епизодично и хронично КГ

5.5.1. Демографски характеристики (пол и възраст)

От *табл. 38* става ясно, че двете групи не се различават статистически по известните замъгляващи фактори пол и възраст, което е добра предпоставка за последващите сравнения.

Таблица 38: Сравнителен анализ на пациентите с еКГ и хКГ по пол и възраст

Показател	Епизодично КГ (n=100)		Хронично КГ (n=58)		P
	n	%	n	%	
Пол					
Мъже	78	78,0	38	65,5	n.s.
Жени	22	22,0	20	34,5	n.s.
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	
Възраст (години)	45,66	12,52	47,16	11,84	n.s.

5.5.2. Клинични характеристики

5.5.2.1. Фамилна обремененост

Статистически значима разлика между двете изследвани групи не се наблюдава и при фамилна обремененост (*табл. 39*):

Таблица 39: Сравнителен анализ на пациентите с епизодично и хКГ по фамилна обремененост

Фамилна обремененост	Епизодично КГ (n=100)		Хронично КГ (n=58)		P
	n	%	n	%	
Кардиологични	12	12,0	6	10,7	n.s.
Онкологични	4	4,0	1	1,8	n.s.
Мигрена	22	22,0	10	17,9	n.s.
Кластърно главоболие	1	1,0	1	1,8	n.s.
Тригеминална невралгия	2	2,0	0	0,0	n.s.
Епилепсия	1	1,0	1	1,7	n.s.

5.5.2.2. Коморбидност

От изследваните коморбидност (често срещани социално-значими заболявания) статистически значима разлика между двете изследвани групи се наблюдава (*табл. 40*) при:

Таблица 40: Сравнителен анализ на пациентите с епизодично и хКГ по коморбидност (често срещани социално-значими заболявания)

Коморбидност чести	Епизодично КГ (n=100)		Хронично КГ (n=58)		p
	n	%	n	%	
Кардиологични	15	15,0	6	10,3	n.s.
Диабет	5	5,0	3	5,2	n.s.
Дислипидемия	11	11,1	8	13,8	n.s.
Тиреоидни, паратиреоидни	3	3,0	5	8,6	n.s.
Мигрена	3	3,0	4	6,9	n.s.
Анорексия	0	0,0	1	1,7	n.s.
Астма	0	0,0	3	5,2	0,048
Сънна апнея	1	1,0	2	3,4	n.s.
Депресия	4	4,0	5	8,6	n.s.
Бъбречни (литиазис, ренални колики и др.)	5	5,0	8	13,8	0,071
Гастроинтестинални (язва, Crohn и др.)	3	3,0	4	6,9	n.s.

- Астма, бъбречни (литиазис, ренални колики и др.) – значимо повече при пациентите с хронично КГ;

- При бъбречни (литиазис, ренални колики и др.) разликата е с гранична сигнификантност ($p < 0,1$).

От разглежданите коморбидни (редки) заболявания статистически значима разлика между двете изследвани групи се наблюдава при Dubin-Johnson и други автоимунни – значимо повече при пациентите с хронично КГ (*табл. 41*).

Таблица 41: Сравнителен анализ на пациентите с епизодично и хронично КГ по коморбидност редки

Коморбидност редки	Епизодично КГ (n=100)		Хронично КГ (n=58)		p
	n	%	n	%	
Генетични (синдром на Noonan)	0	0,0	1	1,7	n.s.
Dubin-Johnson и други автоимунни	0	0,0	4	6,9	0,017
Онкологични (левкемия и др.)	3	3,0	1	1,7	n.s.
Дистония (медикаментозна)	0	0,0	2	3,4	n.s.
Епилепсия	1	1,0	1	1,7	n.s.

5.5.2.3. Аура и страна на болката

От *табл. 42* става ясно, че двете анализирани групи не се различават статистически по показателите аура и страна на болката.

Таблица 42: Сравнителен анализ на пациентите с еКГ и хКГ по аура и страна на болката

Показател	Епизодично КГ (n=100)		Хронично КГ (n=58)		p
	n	%	n	%	
Аура					
Не	100	100,0	56	96,6	n.s.
Да	0	0,0	2	3,4	n.s.
Страна на болката					
Лява	45	45,5	20	34,5	n.s.
Дясно	41	41,4	30	51,7	n.s.
Сменя се	13	13,1	8	13,8	n.s.

* - за показателя „Страна на болката“ липсват данни за един пациент

5.5.2.4. Локализация на болката

Резултатите от *табл. 43* показват, че при пациентите с хКГ париетална, темпорална локализация на болката е със статистически достоверно по-висок процент.

Таблица 43: Сравнителен анализ на пациентите с епизодично и хронично КГ по локализация на болката

Локализация на болката	Епизодично КГ (n=100)		Хронично КГ (n=58)		p
	n	%	n	%	
Пери-, ретроокуларна	91	91,0	50	87,7	n.s.
Париетална, темпорална	35	35,0	30	52,6	0,043
Окципитална	26	26,0	16	28,1	n.s.
Друга (V2- максиларна, V3- мандибуларна)	36	36,0	21	36,8	n.s.

5.5.2.5. Интензитет на болката и особености на кластърните периоди

Статистически значима разлика между двете изследвани групи се наблюдава при интензитет на болката, продължителност на кластърните периоди и брой на кластърните периоди за 1 година (табл. 44), които са със сигнификантно по-висока средна стойност при пациентите с епизодично КГ.

Таблица 44: Сравнителен анализ на пациентите с епизодично и хронично КГ по интензитет на болката, продължителност на кластърните периоди и брой на кластърните периоди за 1 година

Показател	Епизодично КГ (n=100)		Хронично КГ (n=58)		p
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	
Интензитет на болката	9,55	1,02	9,20	1,32	0,025
Продължителност на кластърните периоди	1,63	0,99	0,07	0,37	<0,001
Брой на кластърните периоди за 1 година	1,22	0,56	0,04	0,33	<0,001

5.5.2.6. Съпътстващи симптоми

От *табл. 45* се вижда, че двете групи не се различават статистически по разглежданите съпътстващи симптоми.

Таблица 45: Сравнителен анализ на пациентите с еКГ и хКГ по съпътстващи симптоми

Съпътстващи симптоми	Епизодично КГ (n=100)		Хронично КГ (n=58)		p
	n	%	n	%	
Конюнктивална инекция	75	79,8	40	71,4	n.s.
Сълзотечение	84	88,4	50	87,7	n.s.
Птоза и едем на клепача	28	29,5	19	33,9	n.s.
Назална конгестия	22	23,2	18	32,1	n.s.
Ринорея	45	47,4	33	57,9	n.s.
Неспокойствие, ажитираност	66	76,7	39	73,6	n.s.
Гадене и/или повръщане	22	23,4	15	26,3	n.s.
Други (фото-,фонофобия, оталгия, хидрорея и др.)	19	19,4	14	24,6	n.s.

5.5.3. Лечение

5.5.3.1. Абортивна терапия

На *табл. 46* се вижда, че изследваните групи се различават сигнификантно по следните видове абортивна терапия: кислород i.n., Sumatriptan s.c., Sumatriptan i.n. и Zolmitriptan i.n., които се прилагат значимо повече при пациентите с хКГ.

Таблица 46: Сравнителен анализ на пациентите с еКГ и хКГ по абортивна терапия

Абортивна терапия	Епизодично КГ (n=100)		Хронично КГ (n=58)		p
	n	%	n	%	
Кислород i.n.	18	19,1	25	45,5	0,001
Sumatriptan s.c.	34	35,1	29	50,0	0,091
Sumatriptan i.n.	1	1,0	7	12,1	0,005
Zolmitriptan-i.n.	17	17,7	19	32,8	0,048
Rizatriptan	5	5,2	6	10,3	n.s.
Frovatriptan	2	2,1	5	8,6	n.s.
Naratriptan	1	1,0	0	0,0	n.s.

* - процентите са изчислени при различни стойности на общия брой пациенти, поради липсата на данни за някои от тях

5.5.3.2. Профилактична терапия

На *табл. 47* се вижда, че двете изследвани групи се различават сигнификантно по следните видове профилактична терапия: Valproate (и други антиепилептици), Lithium carbonate, Indomethacine и блокада на n.occipitalis major, които се прилагат значимо повече при пациентите с хКГ.

Таблица 47: Сравнителен анализ на пациентите с епизодично и хронично КГ по профилактична терапия

Профилактична терапия	Епизодично КГ (n=100)		Хронично КГ (n=58)		p
	n	%	n	%	
Flunarizine	36	39,1	15	26,8	n.s.
Verapamil	56	60,9	41	73,2	n.s.
Topiramate	48	50,0	31	53,4	n.s.
Valproate (и други антиепилептици)	21	21,6	28	48,3	0,001
Lithium carbonate	5	5,2	16	27,6	<0,001
Indomethacine	8	8,2	15	25,9	0,004
Melatonin	4	4,1	5	8,6	n.s.
Prednisolone	39	40,6	28	49,1	n.s.
Блокада на n.occipitalis major	22	23,4	27	49,1	0,002

* - процентите са изчислени при различни стойности на общия брой пациенти, поради липсата на данни за някои от тях

5.5.3.3. Лош отговор към медикаментозната терапията

Според резултатите от *табл. 48* пациентите с хКГ са със значимо по-висок относителен дял при всички изследвани за «лош отговор към терапията», с изключение на кортикостероидите.

Таблица 48: Сравнителен анализ на пациентите с епизодично и хронично КГ по лош отговор към терапията

Лош терапевтичен отговор	Епизодично КГ (n=100)		Хронично КГ (n=58)		p
	n	%	n	%	
Topiramate	7	7,2	28	49,1	<0,001
Lithium carbonate	3	3,1	15	26,3	<0,001
Verapamil	5	5,2	16	28,1	<0,001
Sumatriptan	4	4,1	12	21,1	0,002
Zolmitriptan	3	3,2	9	16,7	0,009
Rizatriptan	3	3,2	10	18,5	0,004
Кортикостероиди	4	4,3	4	7,0	n.s.

* - процентите са изчислени при различни стойности на общия брой пациенти, поради липсата на данни за някои от тях

5.5.3.4. Невростимулация

От *табл. 49* става ясно, че:

- Двете групи се различават статистически по употребата на невростимулация;
- При пациентите с хКГ значимо повече се прилага ONS и SPG.

5.5.4. Професия

- При пациентите с хКГ сигнификантно повече са и безработните (*табл. 49*);
- При пациентите с еКГ статистически достоверно повече са с високо профилирана професия.

Таблица 49: Сравнителен анализ на пациентите с еКГ и хКГ по невростимулация, закъснение на диагнозата и професия

Показател	Епизодично КГ (n=100)		Хронично КГ (n=58)		p
	n	%	n	%	
Невростимулация					
Не	96	99,0	39	67,2	<0,001
ONS	1	1,0	11	19,0	<0,01
SPG	0	0,0	8	13,8	<0,01
Закъснение на диагнозата (години)					
Няма	16	21,6	13	22,8	n.s.
До 5	31	41,9	23	40,4	n.s.
6 – 10	11	14,9	7	12,3	n.s.
11 – 15	11	14,9	10	17,5	n.s.
Над 15	5	6,8	4	7,0	n.s.
Професия					
Безработен	8	10,5	12	27,3	<0,05
Ниско профилиран	27	35,5	19	43,2	n.s.
Високо профилиран	36	47,4	9	20,5	<0,01
Студент	5	6,6	4	9,1	n.s.

* - процентите са изчислени при различни стойности на общия брой пациенти, поради липсата на данни за някои от тях

5.5.5. Други

От *табл. 50* става ясно, че пациентите с хКГ имат сигнификантно по-висок процент брой на пристъпите/24 h над 5, а тези с еКГ – значимо по-висок процент на употребяващи алкохол. По останалите, разглеждани в таблицата показатели двете групи не се различават статистически.

Таблица 50: Сравнителен анализ на пациентите с еКГ и хКГ по продължителност на пристъпа (мин.), брой на пристъпите/24 h, тригерни фактори, употреба на марџуана, тютюнопушене и брой цигари дневно

Показател	Епизодично КГ (n=100)		Хронично КГ (n=58)		p
	n	%	n	%	
Продължителност на пристъпа (min.)					
До 30	21	21,4	11	20,0	n.s.
30-60	42	42,9	19	34,5	n.s.
Над 60	35	35,7	25	45,5	n.s.
Брой на пристъпите/24h					
1-2	40	40,4	16	28,1	n.s.
2-3	24	24,2	10	17,5	n.s.
3-4	12	12,1	10	17,5	n.s.
4-5	13	13,1	3	5,3	n.s.
Над 5	10	10,1	18	31,6	<0,05
Тригерни фактори					
Не	32	52,5	32	78,0	<0,05
Алкохол	28	45,9	9	22,0	<0,05
Други	1	1,6	0	0,0	n.s.
Употреба на марџуана					
Не	26	89,7	26	89,7	n.s.
Да	3	10,3	3	10,3	n.s.
Тютюнопушене					
Бивш пушач	12	13,8	8	16,3	n.s.
Непушач	20	23,0	16	32,7	n.s.
Пушач	55	63,2	25	51,0	n.s.
Брой цигари дневно					
До 10	20	34,5	14	51,9	n.s.
11-20	25	43,1	9	33,3	n.s.
Над 20	13	22,4	4	14,8	n.s.

* - процентите са изчислени при различни стойности на общия брой пациенти, поради липсата на данни за някои от тях

5.6. Сравнителен анализ на двата пола

5.6.1. Демографски характеристики (възраст)

При мъжете средната възраст на поява на заболяването е $32,69 \pm 14,02$ години в интервала от 6 до 72 години, а при жените – $35,93 \pm 15,68$ години в интервала от 13 до 70 години. Сигнификантна разлика между двата пола по този показател не бе установена.

5.6.2. Клинични характеристики

5.6.2.1. Форма на КГ

От *табл. 51* става ясно, че двата пола не се различават статистически по форма на КГ и възраст което е добра предпоставка за последващите сравнения.

Таблица 51: Сравнителен анализ на двата пола по диагноза и възраст

Показател	Мъже (n=116)		Жени (n=42)		P
	n	%	n	%	
Диагноза					
еКГ	78	67,2	22	52,4	n.s.
хКГ	30	25,9	12	28,6	n.s.
еКГ преминало в хКГ	8	6,9	8	19,0	n.s.
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	
Възраст (години)	45,37	12,32	48,52	11,93	n.s.

5.6.2.2. Фамилна обремененост

Статистически значима разлика между двете изследвани групи се наблюдава единствено при епилепсията, която е с по-висок процент при жените (*табл. 52*).

Таблица 52: Сравнителен анализ на двата пола по фамилна обремененост

Фамилна обремененост	Мъже (n=116)		Жени (n=42)		P
	n	%	n	%	
Кардиологични	11	9,6	7	16,7	n.s.
Онкологични	4	3,5	1	2,4	n.s.
Мигрена	22	19,3	10	23,8	n.s.
Кластърно главоболие	2	1,8	0	0,0	n.s.
Тригеминална невралгия	2	1,8	0	0,0	n.s.
Епилепсия	0	0,0	2	4,8	0,069

5.6.2.3. Коморбидност

От изследваните коморбидни заболявания (често-срещани социално-значими заболявания) сигнификантна разлика между двете изследвани групи се наблюдава при тиреоидните и паратиреоидните заболявания, които са значимо повече при жените (*табл. 53*).

Таблица 53: Сравнителен анализ на двата пола по коморбидност (често срещани социално-значими заболявания)

Коморбидност чести	Мъже (n=116)		Жени (n=42)		P
	n	%	n	%	
Кардиологични	13	11,2	8	19,0	n.s.
Диабет	7	6,0	1	2,4	n.s.
Дислипидемия	17	14,8	2	4,8	n.s.
Тиреоидни, паратиреоидни	3	2,6	5	11,9	0,032
Мигрена	4	3,4	3	7,1	n.s.
Анорексия	0	0,0	1	2,4	n.s.
Астма	2	1,7	1	2,4	n.s.
Сънна апнея	3	2,6	0	0,0	n.s.
Депресия	6	5,2	3	7,1	n.s.
Бъбречни (литиазис, ренални колики и др.)	10	8,6	3	7,1	n.s.
Гастроинтестинални (язва, Crohn и др.)	6	5,2	1	2,4	n.s.

От разглежданите коморбидни (редки) заболявания статистически значима разлика между двата пола се наблюдава при дистония (медикаментозна) и епилепсия – значимо повече при жените (*табл. 54*).

Таблица 54: Сравнителен анализ на двата пола по коморбидност (редки заболявания)

Коморбидност редки	Мъже (n=116)		Жени (n=42)		p
	n	%	n	%	
Генетични (синдром на Noonan)	0	0,0	1	2,4	n.s.
Dubin-Johnson и други автоимунни	4	3,4	0	0,0	n.s.
Онкологични (левкемия и др.)	2	1,7	2	4,8	n.s.
Дистония (медикаментозна)	0	0,0	2	4,8	0,069
Епилепсия	0	0,0	2	4,8	0,069

5.6.2.4. Аура

От *табл. 55* става ясно, че:

- Жените са със сигнификантно по-висок процент на аура и дясна страна на болката;

Таблица 55: Сравнителен анализ на двата пола по аура и страна на болката

Показател	Мъже (n=116)		Жени (n=42)		p
	n	%	n	%	
Аура					
Не	116	100,0	40	95,2	0,069
Да	0	0,0	2	4,8	0,069
Страна на болката					
Лява	54	46,6	11	26,8	<0,05
Дясно	45	38,8	26	63,4	<0,01
Сменя се	17	14,7	4	9,8	n.s.

* - за показателя „Страна на болката“ липсват данни за един пациент

5.6.2.5. Страна на болката

Мъжете – със значимо по-висок процент на лява страна на болката (*табл. 55*).

5.6.2.6. Локализация на болката

При жените имащите друга (V2-максиларна, V3-мандибуларна) локализация на болката са със сигнификантно по-висок процент (*табл. 56*).

Таблица 56: Сравнителен анализ на двата пола по локализация на болката

Локализация на болката	Мъже (n=116)		Жени (n=42)		p
	n	%	n	%	
Пери-, ретроокуларна	106	92,2	35	83,3	n.s.
Париятална, темпорална	49	42,6	16	38,1	n.s.
Окципитална	32	27,8	10	23,8	n.s.
Друга (V2- максиларна, V3-мандибуларна)	33	28,7	24	57,1	0,001

5.6.2.7. Съпътстващи симптоми

От *табл. 57* се вижда, че:

- Двете групи се различават статистически (или с гранична сигнификантност при „гадене и/или повръщане“) по съпътстващите симптоми конюнктивална инекция, птоза и едем на клепача, назална конгестия и гадене и/или повръщане;
- При мъжете статистически достоверно повече е назалната конгестия, докато при жените – останалите три симптома.

Таблица 57: Сравнителен анализ на двата пола по съпътстващи симптоми

Съпътстващи симптоми	Мъже (n=116)		Жени (n=42)		p
	n	%	n	%	
Конюнктивална инекция	90	81,8	25	62,5	0,017
Сълзотечение	99	89,2	35	85,4	n.s.
Птоза и едем на клепача	29	26,4	18	43,9	0,048
Назална конгестия	35	31,8	5	12,2	0,021
Ринорея	57	51,4	21	51,2	n.s.
Неспокойствие, ажитираност	76	75,2	29	76,3	n.s.
Гадене и/или повръщане	22	20,0	15	36,6	0,054
Други (фото-, фонофобия, оталгия, хидрорея и др.)	21	18,6	12	28,6	n.s.

5.6.2.8. Интензитет на болката и особености на кластърните периоди

Статистически значима разлика между двете изследвани групи се наблюдава при продължителност на кластърните периоди (*табл. 58*), която е със сигнификантно по-висока средна стойност при мъжете.

Таблица 58: Сравнителен анализ на двата пола по интензитет на болката, продължителност на кластърните периоди и брой на кластърните периоди за 1 година

Показател	Мъже (n=116)		Жени (n=42)		p
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD	
Интензитет на болката	9,43	1,21	9,40	0,98	n.s.
Продължителност на кластърните периоди	1,14	1,18	0,70	0,81	0,047
Брой на кластърните периоди за 1 година	0,79	0,74	0,69	0,77	n.s.

5.6.2.9. Начин на живот

От *табл. 59* става ясно, че:

- Мъжете и жените се различават статистически по показателите: тригерни фактори, тютюнопушене и брой цигари дневно;
- Пушачите, употребяващите алкохол и изпушващите над 20 цигари дневно са значимо повече при мъжете.

Таблица 59: Сравнителен анализ на двата пола по продължителност на пристъпа (мин.), брой на пристъпите/24h, triggers, употреба на marijuana, тютюнопушене и брой цигари дневно

Показател	Мъже (n=116)		Жени (n=42)		p
	n	%	n	%	
Продължителност на пристъпа (мин.)					
До 30	24	21,6	8	19,0	n.s.
30-60	47	42,3	14	33,3	n.s.
Над 60	40	36,0	20	47,6	n.s.
Брой на пристъпите/24 h					
1-2	42	36,8	14	33,3	n.s.
2-3	27	23,7	7	16,7	n.s.
3-4	14	12,3	8	19,0	n.s.
4-5	13	11,4	3	7,1	n.s.
Над 5	18	15,8	10	23,8	n.s.
Triggers					
Не	36	52,9	28	82,4	<0,01
Алкохол	31	45,6	6	17,6	<0,01
Други	1	1,5	0	0,0	n.s.
Употреба на marijuana					
Не	28	84,8	24	96,0	n.s.
Да	5	15,2	1	4,0	n.s.
Тютюнопушене					
Бивш пушач	17	16,7	3	8,8	n.s.
Непушач	18	17,6	18	52,9	<0,01
Пушач	67	65,7	13	38,2	<0,01
Брой цигари дневно					
До 10	21	32,3	13	65,0	<0,05
11-20	27	41,5	7	35,0	n.s.
Над 20	17	26,2	0	0,0	<0,01

* - процентите са изчислени при различни стойности на общия брой пациенти, поради липсата на данни за някои от тях

5.6.3. Лечение

5.6.3.1. Абортивна терапия

На *табл. 60* се вижда, че при мъжете сигнификантно повече се прилагат като абортивна терапия кислород, Zolmitriptan i.n. и Frovatriptan.

Таблица 60: Сравнителен анализ на двата пола по абортивна терапия

Абортивна терапия	Мъже (n=116)		Жени (n=42)		p
	n	%	n	%	
Оxygen	36	33,3	7	17,1	0,068
Sumatriptan s.c.	49	43,4	14	33,3	n.s.
Sumatriptan i.n.	6	5,3	2	4,8	n.s.
Zolmitriptan-i.n.	31	27,7	5	11,9	0,053
Rizatriptan	7	6,2	4	9,5	n.s.
Frovatriptan	7	6,2	0	0,0	<0,01
Naratriptan	0	0,0	1	2,4	n.s.

* - процентите са изчислени при различни стойности на общия брой пациенти, поради липсата на данни за някои от тях

5.6.3.2. Профилкатична терапия

На *табл. 61* се вижда, че двата пола се различават сигнификантно по профилактичната терапия с Topiramate, която се прилагат значимо повече при мъжете.

Таблица 61: Сравнителен анализ на двата пола по профилактична терапия

Профилактична терапия	Мъже (n=116)		Жени (n=42)		p
	n	%	n	%	
Flunarizine	34	31,5	17	42,5	n.s.
Verapamil	74	68,5	23	57,5	n.s.
Topiramate	66	58,4	13	31,7	0,004
Valproate (и други антиепилептици)	37	32,7	12	28,6	n.s.
Lithium carbonate	18	15,9	3	7,1	n.s.
Indomethacine	14	12,4	9	21,4	n.s.
Melatonine	7	6,2	2	4,8	n.s.
Prednisolone	49	44,1	18	42,9	n.s.
Блокада на n. occipitalis major	40	36,7	9	22,5	n.s.

* - процентите са изчислени при различни стойности на общия брой пациенти, поради липсата на данни за някои от тях

5.6.3.3. Лош отговор към медикаментозната терапия

Според резултатите от *табл. 62* двата пола не се различават статистически по изследваните за лош отговор към медикаментозната терапия медикаменти.

Таблица 62: Сравнителен анализ на двата пола по лош отговор към терапията

Лош отговор към терапията	Мъже (n=116)		Жени (n=42)		p
	n	%	n	%	
Topiramate	26	23,0	9	22,0	n.s.
Lithium carbonate	14	12,4	4	9,8	n.s.
Verapamil	15	13,3	6	14,6	n.s.
Sumatriptan	11	9,7	5	12,2	n.s.
Zolmitriptan	9	8,4	3	7,5	n.s.
Rizatriptan	9	8,4	4	10,0	n.s.
Кортикостероиди	6	5,5	2	4,9	n.s.

* - процентите са изчислени при различни стойности на общия брой пациенти, поради липсата на данни за някои от тях

5.6.3.4. Невростимулация

Таблица 63: Сравнителен анализ на двата пола по невростимулация, закъснение на диагнозата и професия

Показател	Мъже (n=116)		Жени (n=42)		p
	n	%	n	%	
Невростимулация					
Не	96	85,0	39	92,9	n.s.
ONS	10	8,8	2	4,8	n.s.
SPG	7	6,2	1	2,4	n.s.
Закъснение на диагнозата (години)					
Няма	26	27,7	3	8,1	n.s.
До 5	36	38,3	18	48,6	n.s.
6 – 10	11	11,7	7	18,9	n.s.
11 – 15	15	16,0	6	16,2	n.s.
Над 15	6	6,4	3	8,1	n.s.
Професия					
Безработен	10	11,4	10	31,3	<0,05
Ниско профилирана	35	39,8	11	34,4	n.s.
Високо профилирана	37	42,0	8	25,0	n.s.
Студент	6	6,8	3	9,4	n.s.

* - процентите са изчислени при различни стойности на общия брой пациенти, поради липсата на данни за някои от тях

5.6.4. Професия

От *табл. 63* става ясно, че безработните са значимо повече при жените.

5.7. Общи сравнителни показатели

На *табл. 64* се вижда, че:

- При мъжете и извадката като цяло възрастта на поява на КГ е сигнификантно най-висока при имащите първично хКГ;
- При жените сигнификантна разлика по този показател между трите диагнози не се установява.

От *табл. 65* става ясно, че:

- В групата с еКГ най-често срещаната възраст на поява на заболяването в групата е 40-49 години, следвана от 30-39 години, а най-рядко – над 69 години. При мъжете това разпределение се запазва, докато при жените на второ място е групата 50-59 години;

- В групата с хКГ най-често срещаната възраст на поява на заболяването също е 40-49 години, но следвана от 50-59 години, както в цялата група, така и при двата пола. При мъжете отново най-рядко са пациентите над 69 години, а при жените – 20-29 години.

Резултатите от *табл. 66* показват, че:

- Двата пола се различават сигнификантно по относителните дялове на употребата на алкохол и цигари – и в двата случая преобладават мъжете;

- Консумацията на алкохол е значимо по-висока при пациентите с еКГ, докато по тютюнопушене двете диагностични групи не се различават статистически.

Таблица 64: Сравнителен анализ на възрастта на поява на СН по диагноза и пол

Диагноза	Възраст на поява на СН									p
	Общо			Мъже			Жени			
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
Епизодично КГ	100	32,68 ^a	14,42	78	31,55 ^a	14,02	22	36,68 ^a	15,42	0,181
Първично хронично КГ	42	38,55 ^b	13,24	30	38,70 ^b	11,96	12	38,17 ^a	16,61	0,908
Вторично хронично КГ	16	25,88 ^a	14,53	8	21,25 ^a	12,44	8	30,50 ^a	15,78	0,214

* - еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0,05)

Таблица 65: Сравнителен анализ на двата пола по диагноза и възраст на поява на заболяването

Възраст на поява на заболяването	Епизодично КГ							Хронично КГ (първично + вторично)						
	Общо		Мъже		Жени		Съотно- шение	Общо		Мъже		Жени		Съотно- шение
	п	%	п	%	п	%		п	%	п	%	N	%	
20-29 год.	9	9,0	8	10,3	1	4,5	8:1	3	5,2	3	7,9	0	0,0	3:0
30-39 год.	27	27,0	24	30,8	3	13,6	8:1	11	19,0	5	13,2	6	30,0	0,8:1
40-49 год.	30	30,0	23	29,5	7	31,8	3,3:1	23	39,7	17	44,7	6	30,0	2,8:1
50-59 год.	19	19,0	13	16,7	6	27,3	2,7:1	16	27,6	9	23,7	7	35,0	1,3:1
60-69 год.	12	12,0	8	10,3	4	18,2	2:1	3	5,2	3	7,9	0	0,0	3:0
70+ год.	3	3,0	2	2,6	1	4,5	2:1	2	3,4	1	2,6	1	5,0	1:1
Общо	100		78		22		4,3:1	58		38		20		2:0,7

Таблица 66: Честотно разпределение на пациентите по пол, форма, употреба на алкохол и цигари

Показател	Общо		Мъже		Жени		Епизодично КГ		Хронично КГ	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Алкохол	37	36,3	31	45,6 ^a	6	17,6 ^b	28	45,9 ^a	9	22,0 ^b
Тютюнопушене										
Бивш пушачи	20	14,7	17	16,7 ^a	3	8,8 ^a	12	13,8 ^a	8	16,3 ^a
Непушачи	36	26,5	18	17,6 ^a	18	52,9 ^b	20	23,0 ^a	16	32,7 ^a
Пушачи	80	58,8	67	65,7 ^a	13	38,2 ^b	55	63,2 ^a	25	51,0 ^a

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

6. ОБСЪЖДАНЕ

6.1. Заболяемост от КГ в Русенска област

В изследваната Русенска област за периода от 2004 до 2013 (10 години), бяха установени 39 пациента, със сигурна диагноза КГ, определена по ревизираните критерии на Международното дружество по главоболие (ICHD-III-beta) чрез съответните клинични характеристики на заболяването. В история на заболяването на почти всички стационарно лекувани в неврологично отделение болни, беше отразена спешността при търсене на медицинска помощ, негативен резултат от образно изследване на главен мозък, фамилна обремененост, придружаващи заболявания, клинични симптоми и проведено лечение.

Поради малкия брой установени случаи от Русенска област, за охарактеризиране на клиничните характеристики на заболяването, диагностичните подходи и методи на лечение, към тези пациенти бяха добавени още 119 случая с КГ, диагностицирано в специализиран център по главоболие във Валенсия, Испания.

6.1.1. Обща заболяемост

За целите на проучването бяха обследвани някои демографски показатели на областта. За 10 годишен период от 2004 до 2013 година се отбелязва намаление броя на населението в Русенска област. През 2004 год. то е било 259173 жителя, докато през 2013 год. вече е 229784, което е с повече от 29 000 намаление. Визира се тенденция на миграция на населението.

За да може да се използват данните от направеното ретроспективно епидемиологично проучване е необходимо да се съобразят някои демографски и други показатели в съответната област за периода на разглеждане.

За 10 годишен период (2004 – 2013) от стационарно лекуваните в НО към МБАЛ – Русе, с пристъп на КГ са били 39. Забелязва се пик през 2009 и 2013

год., което потвърждава тенденцията за увеличаване броя на болните през последните години.

Представяйки получените резултати, трябва да се имат предвид и немаловажни факти от днешната действителност – търсенето първо на амбулаторна помощ от специалисти по главоболие или в кабинети по главоболие в страната, както и предимно амбулаторен режим на лечение, назначаван не само от специалисти – невролози и отказване на хоспитализация.

Определихме стойностите на заболяемостта в изследвания район за периода от 2004-2013 г. (вкл.). Броят на новозаболените се отнася към средния размер на проучваната популация, умножен по продължителността (в години) на наблюдавания период. Това изследване се приема за достоверно, когато коефициентът на заболяемост е нисък при някои от заболяванията, както при КГ (27). Изчислихме заболяемостта за всяка година поотделно. За начало на заболяването бе приета годината на търсене на медицинска помощ и регистрирането на болния в НО, дори и първите симптоми на заболяването да са възникнали по-рано във времето (но не по-рано от 2004 год.).

Има много малко публикувани данни относно заболяемостта от КГ в световен мащаб. Повечето проучвания разглеждат болестността от КГ. Съществуващите проучвания върху заболяемостта от КГ са изключително малко на брой, вероятно поради известната ниска болестност на това заболяване.

Заболяемостта от КГ се определя много трудно. В мета-анализа на популационно-базираните проучвания върху болестността и заболяемостта от КГ, проведен от Fischera и сътр. през 2007 год., са установени само 3 проучвания, изследващи заболяемост (едно в Република Сан Марино и другите 2 – в Олмстед Каунти, Минесота, САЩ). Според тях заболяемостта е между 2-2,5 до 10 на 100 000 души, като заболяемост между 2 и 10 на 100 000 е определена в една и съща популация за 10 годишен период (43).

Ние намерихме заболяемост от КГ в Русенска област, съответстваща приблизително на тази в другите проучвания (между 1-5 на 100 000). Коректното сравняване на нашите данни обаче с тези от другите световни проучвания може да се извърши само, ако са приложени едни и същи методи и резултатите са

стандартизирани при използване на един и същи стандарт. Поради това можем само да изкажем предположения, без да правим конкретни изводи. Тъй като заболяемостта е коефициент, тя не може да се осредни за целия 10-годишен период, което също пречи на съпоставянето и с тази, измерена в другите страни.

Възможно е получената заболяемост от КГ в Русенска област да е малко по-висока поради някои от ограниченията на проучването ни, като модифицирането на диагностичните критерии на IHS и индиректното поставяне на диагнозата чрез документален метод. В някои от историите на заболяванията данните бяха непълни и въпреки, че описанието на оплакванията отговаря на КГ по критериите на IHS, при много от пациентите не беше осъществен телефонен контакт за допълване на информацията. Възможно е при някои от тях да се касае за тригеминална невралгия на офталмичния клон, SUNCT или други тригеминални автономни цефалгии, които също протичат с автономни симптоми. Получените данни потвърждават факта, че КГ е рядко-срещано и недиагностицирано заболяване и в нашата страна.

6.1.2. Заболяемост по полове

Поради липсата на стандарт за пол и възраст едновременно, не беше изчислена стандартизираната заболяемост. Нестандартизираната показва най-висока заболяемост при мъжете за годините 2009 (приблизително 3 на 100 000) и за 2013 (приблизително 5 на 100 000). Най-ниска е заболяемостта през 2004 година.

При жените най-висока е заболяемостта през 2006 год. (приблизително 3 на 100 000) и през 2009 (приблизително 2 на 100 000). Най-ниската заболяемост е измерена през 2005 година.

Въз основа на получените резултати, можем само да предполагаме повишаване на заболяемостта от КГ през последните години (втората половина на периода), като не е изключено тя да се дължи на повишения прием на пациенти в неврологичните отделения във връзка със здравната реформа.

Популационните епидемиологични проучвания показват, че кластърното главоболие е рядко срещано заболяване. Независимо от малката му

разпространеност то е придобило неоспоримо социално значение, тъй като силно нарушава трудоспособността на болните за по-кратки или по-дълги периоди от време (5).

6.2. Изследване на целия контингент

6.2.1. Демографски характеристики

Средната възраст за развитие на КГ е 31,5 години. КГ може да започне през всяка възраст (до около 70-те години), обикновено обаче се развива между третата и петата декада (142).

Средната възраст на поява на заболяването при изследвания от нас контингент е $33,55 \pm 14,50$ години (в интервала от 6 до 72 години) и не се различава от докладваната в останалите световни проучвания.

При мъжете статистическата вероятност за развитие на заболяването, е по-голяма между 21-30 години. При жените обаче, е доказано наличието на 2 възрастови пика на настъпване на заболяването (втора и шеста декада) (142).

В нашето проучване няма сигнификантна разлика в относителните дялове на възрастовото разпределение на двата пола. С най-голям относителен дял са мъже в пета декада (40-49 г.) (34,5%), докато жените са в своята пета и шеста декада (40-49 и 50-59 г.) С най-малка численост и относителен дял са пациентите на възраст 20-29 години (2,4%).

6.2.2. Клинично протичане

6.2.2.1. Форма

Въз основа на клинични проучвания е доказано, че едва около 15% от пациентите имат хронично КГ, като 10% от тях са с непрекъснато главоболие от настъпването на заболяването (първично хКГ) и само при 5% КГ еволюира от епизодична форма (34). По-високият процент на пациентите с първично хКГ (27%) и вторично хКГ (10%) в нашата извадка, се обяснява с голямата честота

на хронична форма сред пасивно откритите пациенти, която не е случайна, тъй като те са контингент на специализиран център по главоболие.

Няма значима разлика във възрастта на поява между еКГ и хКГ (104)

Тъй като в нашето проучване при общия контингент и мъжкия пол възрастта на поява на КГ е сигнификантно най-висока при пациентите с първично хКГ, може да се предполага, че тази форма на КГ настъпва в по-късна възраст при мъжкия пол. При жените сигнификантна разлика по този показател между формите на КГ не се установи. Най-често срещаната възраст на поява на вторичното хКГ е също 40-49 години, последвана от 50-59 години за двата пола.

При мъжкия пол еКГ възниква най-често във възрастта между 40 и 49 години, последвана от възрастта 30-39 години. При жените най-честата възраст на поява на епизодичната форма също е 40-49 години, но тя е последвана от възрастовата група 50-59 години, което отговаря на втория възрастов пик на заболяемост при женския пол, възникващ често след менопаузта (41).

По-късната възраст при вторичното хКГ би могла да се обясни с откритието, че по-голям процент от пациенти с еКГ с продължителност на заболяването повече от 20 години, развиват хКГ (74). Като предсказуеми фактори за еволюцията на КГ от епизодично в хронично са настъпването на заболяването в късна възраст (особено при жените); висока честота на кластерните периоди и наличието на спонтанни пристъпи извън кластерните периоди; кластерни периоди, продължаващи повече от 8 месеца, особено при мъжете; периоди на ремисии, продължаващи по-малко от 6 месеца; и наличието на 4 до 8 съпътстващи симптома (164).

Като причина за установената по-късна възраст се допуска и закъснението на диагнозата при някои от пациентите, които често съобщават годината на диагностициране на заболяването, а не реалната възраст на поява на първите си симптоми. Тази причина е по-явна при жените в нашата кохорта, при които вероятно поради по-трудното диагностициране и съответно по-дългото забавяне при поставяне на диагнозата, липсват пациентки с поява на първично хКГ във възрастта около 30-те години.

6.2.2.2. Съотношение мъже:жени

Общото съотношение мъже:жени в изследваната от нас кохорта се различава за двете форми на заболяването. При еКГ съотношението е 4,3:1 в полза на мъжете (*Таблица 65*). Този резултат се доближава напълно до изследването от Ekbot и сътр. съотношение 4,4:1 (41). При направения от авторите анализ на възрастта на настъпване на заболяването и половото съотношение на голяма група пациенти с КГ, не се установява особена разлика в съотношението мъже:жени по отношение на формата на КГ. И при еКГ и при хКГ съотношението е 4,4/4,5:1 (съответно). Съотношението при хКГ в нашата популация, обаче е 2:0,7 и се различава, вероятно поради различните методи използвани за набиране на пациентите (по-големия брой на пациенти от женски пол и пациенти с хКГ от центъра по главоболие).

Възрастта на поява на КГ се различава сигнификантно при епизодичната и хронична форма на заболяването при нашите пациенти, като при хКГ тя е средно 6 години по висока, отколкото при епизодичната. Такива са и резултатите от докладите през 80-те години на Kudrow и Manzoni (41). Тези данни обаче се различават от докладваните от Ekbot и сътр. през 2002 година, в които няма сигнификантна разлика във възрастта на поява при двете форми на заболяването.

Когато двата пола се разглеждат поотделно, се установява, че хКГ при жените стартира по-късно, отколкото при мъжете и по-късно от епизодичната форма при жените.

Каквато и да е причината за възникване на КГ, нашите резултати съответстващи и на други проучвания, относно възрастта на поява на КГ, отнесена към пола, могат да се разглеждат, като възможна връзка с патогенезата на това заболяване. Отговорът на въпросите: Кои фактори биха допринесли мъжете в по-млада възраст да са по-уязвими да развият КГ, отколкото жените в същата възраст?; Кои фактори намаляват риска от развитие на КГ след 40 год. възраст?; Защо жените развиват КГ и след 50 годишна възраст, а мъжете – не?;

биха били от полза за изясняването на етиопатогенезата на това инвалидизиращо заболяване.

6.2.2.3. Фамилна обремененост

Само 1,3% от пациентите съобщават за фамилна обремененост от КГ. На първо място е мигрената (при 20,5%), като тя е най-често споменаваното фамилно заболяване и в световните публикации. Само двама от пациентите съобщават за баща с КГ. Като в световната литература също по-често посочван с КГ е бащата 17% и едва при 3% - майката. Паркинсоновата болест също е сравнително често фамилно заболяване в семействата на пациентите с КГ (141). При нашия контингент обаче липсва такава. Причина за това може да е несъобщаването от пациента, поради субективната оценка за липса на корелация между състоянията. За сметка на това, много от пациентите споменават кардиоваскуларна фамилна обремененост (11,5%).

6.2.2.4. Коморбидност при КГ

В най-голямото анкетно проучване, проведено в САЩ, изследващо клиничните характеристики на КГ, кардиоваскуларните заболявания са с най-малка численост и относителен дял (141). В нашата популация е обратното. С кардиологична патология (най-често артериална хипертония) са 13,3% от пациентите, а на второ място е дислипидимията (12,1%). Може би това се обяснява с високата честотата на тази патология сред общото население, включително и в нашата страна. В други изследвания артериалната хипертония също заема първо място (140), последвана от гастроинтестиналните заболявания, депресията и тревожните разстройства. Честотата на депресията и тревожните разстройства е по-ниска при КГ, в сравнение с мигрената. Депресивен синдром имаха 9 от пациентите в изследваната от нас популация. Установихме сънна апнея при 3-ма от пациентите и астма – също при 3-ма. Артериалната хипертония, депресията, тревожните разстройства, гастроинтестиналните заболявания, както и синдромът на неспокойните крака са

основните най-чести коморбидни заболявания при КГ. Ние не успяхме да открием синдрома на неспокойните крака при нито един от пациентите. Установи се, че една от пациентките е със синдром на Noonan. По литературни данни при синдрома на Noonan, коморбидната мигрена е с най-висока честота (136). Доколкото ни е известно, към момента все още няма описана коморбидност от КГ и синдром на Noonan. Този факт само предполага общи патофизиологични механизми на КГ с мигрената. Още повече, че тя се посочва, като съпътстващо заболяване и при 7 от нашите пациенти. Затова говори и наличието на типична аура при някои случаи с КГ.

6.2.2.5. Клинични симптоми

- Аура

В последната ревизия на класификацията на Международното общество по главоболие, аурата е включена като рядък, но неизключващ заболяването симптом. Проучванията показват, че до 20% от пациентите с КГ могат да имат аура, приблизително колкото пациентите с мигрена, които имат аура. Аурата при пациентите с КГ е с по-кратка продължителност (от 10 до 25 min.), отколкото тази при мигрената (16, 150). Аура се установи само при 2-ма от пациентите ни.

- Страна на болката

В повечето от проучванията по-често срещаната страна на болката е дясната (141), както и при 45% от нашия контингент срещу 41% - с лява локализация на болката, въпреки че разликата не е статистически значима. Патогенезата, която стои зад това откритие все още е неясна.

Най-малък процент са пациентите със сменяща се страна на болката през различните кластерни периоди (или много по-рядко – сменяща се при различните пристъпи) – 13%, като този резултат също съответства на други проучвания (15% - шведско проучване (118); 18% - английско (16); 19% - немско (150). При част от нашите пациенти, този феномен би могъл да се обясни с

прилагането на терапевтичните интервенции, като блокада на nervus occipitalis major и лечение с невростимулатори, които често прекратяват пристъпите от ипсилатералната на болката страна, но пристъпите се „прехвърлят” от другата или КГ започва да мени страната си.

- Локализация на болката

Локализацията на болката при нашите пациенти не се различава от останалите проучвания– 89,8% са с пери-, ретроокуларна локализация на болката.

- Интензитет на болката

Интензитетът на болката по VAS ($9,42 \pm 1,15$ в интервала от 2 до 10), отговаря на охарактеризирането на КГ, като едно от най-болезнените и нетърпими състояния за пациентите, понякога водещо до суицидни мисли.

- Автономни симптоми

От съпътстващите автономни симптоми, с най-голяма честотата е слзотечението 88,2%, което е в съответствие и с други западни проучвания (15, 34, 150). Интерес представляват и фотофобията, фонофобията, гаденето и/или повръщането. Всички те, заедно с аурата са смятани за типични мигренозни симптоми. Оказва се, че са доста често срещани и при пациентите с КГ. Фотофобията и фонофобията са докладвани от 21,3% от нашите пациенти, брой съответстващ и на други проучвания с подобен състав на изследвана кохорта (15, 150). В немската изследвана популация 27,8% са с гадене и/или повръщане. При нашата кохорта тези пациенти са 24,5%.

- Времева характеристика

При болшинството от изследваните пациенти, индивидуалният пристъп продължава между 30 и над 60 минути, което е обичайно откритие в почти всички изследвания, също както и честота на пристъпите за 24 часа от 1 до 2.

При пациентите с еКГ, продължителността на кластърните периоди обикновено е между 1 и 3 месеца, но в нашата кохорта тя рядко надвишава 1 месец, което е често срещана продължителност. Кластърните периоди за 1 година най-често са максимум 2, като при някои от пациентите се наблюдава ремисия от няколко години, в които няма кластърни периоди. Бяха установени ремисии от 2 до 9 години.

6.2.2.6. Тригерни фактори и особености в начина на живот

- Тригери на КГ

Анамнеза за тригери на КГ (алкохол, вазодилататори, като нитроглицерин и хистамин (37)), и в частност консумацията на алкохол, която може да предизвика пристъп на главоболие по време на кластърен период е противоречива, тъй като само при 102 от пациентите беше снета подобна анамнеза. От тях 36,3% съобщиха, че употребяват алкохол и само някои от тях обелязват, че пристъпите им могат да бъдат предизвикани от употреба на алкохол. Поради това в случая не можем да направим крайни заключения. Последни проучвания доказват, че в сравнение с общата популация, при пациентите с КГ рисковото поведение по отношение на алкохола е по-малко вероятно, което довежда до въздържание при тези от тях с чести пристъпи (64, 151).

- Тютюнопушене

Тютюнопушенето е силно застъпено при повечето пациенти с КГ, както в Европа, така и в САЩ (141). Пушачите в изследваната от нас извадка са 74%, като 59% са активни пушачи (20% от които пушат повече от 1 кутия цигари дневно), а бившите достигат 15%. Данните напълно съответсват на тези от световната литература, изследващи тютюнопушенето сред пациенти с КГ. Данните за причинно-следствената връзка на КГ с тютюнопушенето са противоречиви. Някои автори твърдят, че спирането на цигарите би могло да

подобри симптомите при този вид главоболие. Скорошни проучвания обаче показват, че тютюнопученето намалява тежестта на пристъпите и/или редуцира честотата им при някои от пациентите (94, 141).

- Употреба на други субстанции за облекчаване на състоянието (марихуана)

Поради деликатността на тематиката, за употреба на марихуана са анкетирани само 58 от участниците в проучването. Шест (10,3%) от тях са употребявали марихуана, с цел облекчаване на симптомите. Най-голямото френско проучване, изследващо употребата на канабис сред 139 пациента с КГ установява, че пациентите с КГ прибягват много често до канабиса. Ефикасността при лечението на пристъпите, обаче все още не е известна, тъй като малка част (по-малко от една трета) от пациентите споменават някакво облекчение, след инхалиране по време на пристъп (93).

6.2.3. Медикаментозно лечение при целия изследван контингент

6.2.3.1. Превантивна терапия

Като най-често използван медикамент в превантивната терапия остава verapamil, с който се лекуват 66% от пациентите, следван от Topiramate - 51%. Кортикостероидите се нареждат на трето място. Най-рядко използван е melatonin – при 6% от пациентите; като неговата употреба е по-широко застъпена в САЩ, отколкото в Европа.

6.2.3.2. Абортивна терапия

От абортивната терапия с най-голям относителен дял на приложение е субкутанният Sumatriptan (използван от 41% от пациентите), следван от кислорода (29%) и интраназалния zolmitriptan. Те остават най-ефективната и съответно най-често използваната абортивна терапия.

6.2.3.3. Лош терапевтичен отговор към медикаментозното лечение

Вероятно поради своите странични ефекти (липса на апетит и намаление на телесното тегло, образуване на камъни в бъбреците и др.), като лош терапевтичен отговор, най-голям относителен дял има topiramate с 23%, следван от venaramil с 14% и lithium carbonate с 11,7%.

6.2.4. Закъснение на диагнозата

Отчетено е закъснение на диагнозата до 5 години при повечето от случаите (34%), което говори за подобрене на диагностичните подходи при заболяването, тъй като диагнозата при пациентите с КГ обикновено закъснява с 5 и повече години, средно с около 6,6 години (141). Този положителен резултат вероятно се дължи на диагностицирането на голяма част от изследваната кохорта в специализиран център по главоболие. Следващата група пациенти по честотата е тази със закъснение от 11-15 години (13%); което отразява по-точно действителното закъснение на диагнозата, както в световен мащаб, така и в нашата страна.

6.2.5. Професия и „товар“ на заболяването

Чрез данни за професионалната квалификация и работно място на пациентите, искахме да определим индиректно „товара“ на заболяването. Известно е, че КГ има сериозни последици върху изпълнението на работните задължения на пациентите и планирането на професионалните ангажменти, което представлява индиректната стойност на икономическия „товар“. За директната можем само да спекулираме (87). Тъй като процентното съотношение между високо- и ниско профилираните професии е почти равностойно, не е уместно да се правят каквито и да е заключения.

6.3. Невростимулация

Невростимулация е сравнително нов терапевтичен подход, който все повече бива използван при рефрактерни на медикаментозна лечение пациенти с хронична форма на КГ. От 36,7% пациенти с хКГ, невростимулация е приложена при 13% (ONS в 8% от случаите и SPG – в 5%), т.е. при повече от 1/3 от пациентите с хКГ. Невростимулацията показва обещаващи резултати, по отношение на своята ефективност и качеството на живот на пациентите с инвалидизиращо хКГ, при които вече са били използвани всички алтернативни подходи, без резултат.

Невростимулация е прилагана при 22 (18%) от всички пасивно открити пациенти, което е много висок процент, имайки предвид публикуваните данни в световен мащаб (към момента на провеждане на проучването - около 50 пациента с ONS и 32 пациента със SPG стимулация). SPG са използвали 8 (36%) от пациентите (7 мъже и 1 жена), а ONS – 14 (64% - 11 мъже и 3 жени), като един от пациентите е имплантиран първоначално с ONS, впоследствие - със SPG.

Пациентите, използвали ONS са повече на брой, поради по-ранното въвеждане на този тип лечение в практиката. Някои от тях са с дългосрочно проследяване (повече от 5 години) на състоянието и ефектите от стимулацията. Данните са актуални, имайки предвид малкото публикации относно дългосрочна употреба на ONS.

Всички пациенти от нашата кохорта, използвали невростимулация, са с хронична форма на КГ. Около 10% от всички пациенти с хКГ са резистентни на всякакъв вид медикаментозна терапия. Невромодулиращото лечение е започнато, след като са били изпробвани всички възможни медикаменти (без контраиндицираните), в достатъчна дозировка и за достатъчно дълъг период от време (според консенсусите за лечение на КГ), с доказана липса на ефективност или поява на нежелани странични ефекти (88). И 22 пациента са изпробвали от 2 до 10 медикамента преди невростимулацията, без особена ефективност (средно по 6). След стартиране на стимулацията, средната стойност на използваните

медикаменти спада на 1, което показва значима редукция на медикацията, след стартиране на невростимулацията.

Средната стойност на броя пристъпите за 24 h преди поставяне на стимулатора е 4, докато след използването му тя е 0,9. При 10 от пациентите (3 с SPG и 7 с ONS) пристъпите изчезват напълно през първите години от имплантирането или се разреждат до 1 годишно или до 1-2 на 6 месеца, което съответства на резултатите на изследователската група на Schoenen (99). Средната честотата на дневните пристъпи намалява с над 50%.

При изследваните от нас пациенти, средната продължителност на пристъп от КГ преди имплантиране на стимулатор е 65 минути, докато след стимулация намалява на 17 минути, което е значителна редукция на средната стойност на времетраене на пристъпа.

При повечето от пациентите с подобрение по време на продължителна стимулация с ONS, настъпват случайни рецидиви от кратко-продължаващи пристъпи. Състоянието при пациентите е подобро чрез минимална модификация на параметрите или добавяне на втори патерн на стимулация, алтерниращ с първия (28, 99).

Само 6 пациента (27%) са започнали да получават пристъпи и от срещуположната страна (5 пациента с ONS и едва при 1 с SPG), което вероятно се дължи на първоначалната едностранната имплантация на ONS електроди.

При един от пациентите с SPG стимулация, честотата на ипсилатералните пристъпи е намалена, но той започва да получава по-чести контралатерални пристъпи. Пациентът се бои да използва стимулацията, защото болката се премества на срещуположната страна след кратък период на стимулация. Това явление е характерно за едностранната ONS стимулация, като след установяването на този феномен, започва двустранна имплантация на електродите. Все още няма достатъчни данни за подобен феномен при SPG, но той не е изключен и вече е планирана имплантация на втори SPG стимулатор на контралатералната страна при горепосочения пациент.

Страничните явления, свързани с невростимулацията, са наблюдавани само при пациентите с ONS. Най-честите от тях са: на първо място

непосредствена или „забавена” локална инфекция около батерията или кабелите (при 5 пациента; при 1, от които е изолиран менингокок); изтощаване на батерията и нуждата от замяна с нова и реоперация (при 2); миграция на електродите (2 пациента); непоносими парестезии с последваща експлантация на стимулатора (2 пациента); контрактура на мускулатурата (2 пациента); перфорация на кожата над електродите (1 пациент). Реимплантирани са 4 пациента (като има липсващи данни за някои от пациентите), поради инфекция или изтощаване на батериите.

Експлантирани са 2 пациента, като единият от тях спира да получава пристъпи от КГ веднага след експлантацията и 4 години, след експлантацията е в ремисия. Това е в противовес с другите проучвания, в които при повечето пациенти, които са изключили своите стимулатори или батериите са се изхабили, пристъпите са се възвърнали за няколко часа или дни (99).

От пациентите с SPG, само 1 пациент е реопериран (електродът е експантиран и впоследствие реимплантиран), защото устройството се счупва при първоначалната имплантация.

Описаната в литературата поява на изолирани ипсилатерални автономни пристъпи без главоболие (99) се наблюдава при 3 пациента (2 с ONS и 1 с SPG) в нашата кохорта.

Освен като абортивно, ONS се е прилагала и като превантивно лечение. За съжаление, и при нашите пациенти, то не беше достатъчно само по себе си и профилактичната медикаментозна терапия с verapamil, lithium carbonate, антиепилептични медикаменти, кортикостероиди, ergotamine, и др. може само да се редуцира, но не и да се прекрати (98).

Нашето проучване, както и останалите в тази област доказва, че ONS би могла да бъде от голяма полза за медикаментозно-резистентните пациенти с хКГ, но не измества медикаментозната терапия. ONS трябва да се счита за допълнително, инвазивно лечение, което би могло да помогне на пациентите да отговорят по-добре на медикаментозната терапия (99).

За разлика от ONS, при 3-ма от 7 пациента с SPG медикаментозното лечение е прекратено, много рано след началото на стимулацията (поради

напълно изчезване на пристъпите), а при останалите 4 средният брой използвани медикаменти намалява на 1,5. Наблюдава се драматична редуция на пристъпите не само след повтаряща се стимулация по време на пристъпите, но и независимо от тях. SPG стимулацията е използвана от пациентите и за превантивно лечение, чрез стимулация веднъж или два пъти дневно (и при липса на пристъпи) в продължение на 20-30 минути (154). Многократно е наблюдавано незабавно абортиране на пристъпите от КГ, при непосредствено започване на стимулация на SPG. Отчете се намаление на болката от острата стимулация и редуция на честотата на пристъпите. При повечето пациенти се установи намаление на честотата на пристъпите с повече от 50% от момента на включване в проучването.

Само един от пациентите е все още със същата честота на пристъпите, както преди да започне стимулацията. При него лечението с SPG стимулация изглежда неефективно, въпреки многократната промяна на параметрите на стимулацията.

Нашият клиничен опит с SPG стимулация при пациентите с хКГ не показва никакви сериозни странични ефекти, свързани с хирургичната интервенция или със стимулацията изобщо (9, 162). При пациентите с SPG не установихме дори обичайните странични ефекти (сетивни нарушения, локализирани в различни области, инервирани от клонове на n. maxillaris), които се наблюдават при повечето лицево-челюстните операции (162).

Въпреки по-добрите резултати (с несигнификантна значимост) при използването на SPG, в сравнение с ONS, средната стойност на субективната оценка на болката (VAS) след започване на невростимулацията за всички пациенти спада на 4 (от 9,6). Този факт още веднъж показва очакваната положителна промяна в качеството на живот на пациентите, след включване на невромодулиращо лечение, независимо от вида му и свързаните с него страничните ефекти. Субективната средна оценка на удовлетворение на пациентите, използвали невростимулация, измерена от 0 до 100% (като 100% се приема за пълно удовлетворение) е 90%. На зададеният въпрос „Бихте ли

препоръчали невростимулация на други пациенти с Вашето заболяване?”, 15 от 22 пациента са отговорили положително.

ONS и SPG са алтернативна възможност за лечение на медикаментозно-резистентното хКГ, поради високата инвалидизация, тежестта на заболяването и младата възраст на пациентите. Приложението им показва значима промяна в качеството на живот на тези пациенти. Необходими са повече клинични проучвания, изследващи дългосрочната употреба на тези нови методи, особено в сферата на SPG. Въпреки някои от страничните си ефекти и рискове, за момента те са обещаваща терапевтична възможност, подобряваща значително качеството на живот на пациентите. Новите методи на лечение доказаха своята ефективност при изследваните от нас пациенти, не само по отношение на клиничната симптоматика, но и по отношение на намаляване „товара” на заболяването.

6.4. Сравнителен анализ на активно и пасивно откритите пациенти

6.4.1. Демографски характеристики (структура по пол и възраст)

Двете групи не се различават статистически по известните замъгляващи фактори пол и възраст, което е добра предпоставка за последващите сравнения и изводи.

6.4.2. Клинични характеристики

6.4.2.1. Форма на КГ

При активно откритите пациенти статистически достоверно повече е еКГ, което е очакван резултат, тъй като с епизодична форма са средно 85% от всички пациенти с КГ.

По-голямата част от пасивно откритите пациенти са с хКГ, тъй като именно те провеждат редовно амбулаторни визити в специализирания център по главоболие, поради трудности в лечението; докато епизодичните форми обикновено посещават центъра само по време на кластерен период. Това е

предпоставка за набирането на по-голям брой пациенти с хронична форма на КГ от специализиран център по главоболие, отколкото на такива с епизодична.

6.4.2.2. Фамилна обремененост

Кардиологичните заболявания са по-честа фамилна обремененост при активно откритите пациенти, вероятно поради високата болестност в общата популация на страната ни. Мигрената е по-честа сред пасивно откритите пациенти, като тя е най-често споменаваното фамилно заболяване и в световните доклади (141).

6.4.2.3. Коморбидност - често срещани социално-значими заболявания

Статистически значима разлика се наблюдава при кардиологичните заболявания (най-често артериална хипертония), които отново поради горепосочената причина са по-често срещани при активно откритите пациенти. Дислипидимията при пасивно откритите, не би могла да се обясни със средиземноморската диета, а по-скоро с промяна в начина на живот през последната декада и някои генетични фактори, за които нямаме достатъчно доказателства.

Кохортата на пасивно откритите пациенти е със значимо по-висока честота на гастроинтестиналните заболявания (язва и гастрит), което би могло да се обясни с по-високата честота на пациентите с хронична форма, съответно по-трудното повлияване на симптоматиката и самоволното включване на допълнително медикаменти като нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), които са улцерогенни. Отношение може да има и давността на заболяването, тъй като съществува «пре-триптановата» ера, по време на която лечението на КГ се е основавало само на терапия с кислород и НСПВС. Някои стари проучвания в областта също показват зависимост между язвената болест и КГ (75). Тази коморбидност обаче е опровергана в по-новите, в някои от които

дори пациентите с КГ боледуват по-рядко от язвена болест отколкото общата популация (141).

6.4.2.4. Продължителност на кластърните периоди

Сигнификантно по-висока е средната стойност на продължителността на кластърните периоди при пасивно откритите пациенти, поради различната методиката на изследване на двете популации (при активно откритата популация пациентите са новооткрити и са в началото на своето заболяване).

6.4.3. Лечение

Сигнификантните разлики по отношение на лечението в двете групи се дължат на недиагностицирането на пациентите с КГ и многото новооткрити случаи без анамнеза за минало лечение в кохортата на активно търсените пациенти.

6.4.4. Професия и „товар“ на заболяването

Сигнификантно повече сред пасивно откритите пациенти, са тези практикуващите ниско-профилирана професия (с по-малко умствено натоварване, включващи „общ“ работник, шофьор, строител, зидар и др.), вероятно поради високата инвалидизация от активността или хроничната форма на заболяването, относно което можем само да спекулираме. Повечето от пациентите с КГ са считани за «мързеливи» работници от ръководствата, въпреки че едно проучване показва, че процентът на квалифицираните работници е по-висок при пациентите с хКГ, отколкото в група пациенти с мигрена и контролна група, в които процентът на държавните служители доминира (65). Определенията за ниско- и високо-квалифициран труд не са поставени ясно в нашето проучване, за да могат резултатите да се сравняват и да се направи ясно заключение.

6.5. Сравнителен анализ на пациентите с епизодично и хронично КГ

Пациентите с хКГ представляват 37% от цялата изследвана кохорта, което е добра предпоставка да се направят коректни изводи при сравняването на клиничните характеристики и лечението при двете форми на заболяването. Изчислено е, че в общата популация пациентите с хКГ са едва около 10%, за сметка на тези с епизодична форма на заболяването. Големият процент в нашата кохорта се дължи на набиране на голяма част от пациентите от специализиран център по главоболие.

6.5.1. Клинични характеристики

6.5.1.1. Коморбидност

Бъбречните заболявания (бъбречно-каменна болест, ренални колики) са значимо повече при пациентите с хронично КГ, вероятно поради големия брой пациенти на постоянно лечение с topiramate, който дава подобни странични ефекти.

Автоимунните и онкологични заболявания (Dubin-Johnson, левкемии и др.) се срещат по-често при хКГ, като доколкото ни е известно няма описана такава зависимост, нито причинно-следствената връзка. Една от пациентките с хронична миелогенна левкемия със 7 годишна давност, свързва дебюта на хроничното си КГ със започване на лечение с Imatinib/Gleevec (тирозин-киназен инхибитор) (111). Разбира се това е само субективно предположение, без медицински доказателства, нито описани подобни странични реакции при използването на медикамента. Най-сериозните странични явления при лечение с медикамента са чернодробни увреждания, включително остра чернодробна недостатъчност и тежък хепатит и постхепатитна цироза.

Друго коморбидно заболяване при пациентите с хКГ е синдромът на Dubin-Johnson (единичен случай), който също засяга чернодробната функция. Установената от нас честота на този тип заболявания при хроничната форма на КГ не е докладвана до момента. Възможно е тя да е случайно явление. За

доказване на каквато и да е връзка с КГ са необходими данни и от други проучвания на хроничната форма на КГ.

6.5.1.2. Характеристика на пристъпите

Локализацията на болката освен в орбиталната и периорбиталната област, се открива и в париеталната и темпорална област, като втората е със статистически достоверно по-висок процент при хКГ. Различната локализация вероятно е свързана с известни атипизми в протичнето и клиниката на хроничната форма на заболяването. За да се направят коректни изводи са необходими и други проучвания върху хКГ и възможните изменения в клиничната характеристика на болковия синдром в дългосрочен план.

Интензитетът на болката по време на пристъп е статистически значимо по-висок при пациентите с еКГ, като обяснение на това явление биха могли да се разгледат различни хипотези за хроничното болково дразнене, но техният патофизиологичен механизъм е все още неизяснен при различните форми на КГ.

Броят на пристъпите над 5 се свързва с непредсказуемостта на симптоматиката при хроничната форма, поради вероятно изменение на патофизиологичните механизми, отговорни за появата на пристъпите.

6.5.1.3. Тригерни фактори

Пациентите с еКГ употребяват по-често алкохол, отколкото тези с хКГ, което съответства на познатото защитно поведение при болните с непрекъсната поява на пристъпи от КГ, които веднъж установили, че алкохолът предизвиква пристъп, го избягват.

По тютюнопушене двете диагностични групи не се различават статистически, което доказва, че цигарите нямат отношение към предизвикването на единични пристъпи от КГ.

6.5.2. Лечение

Лечението с кислород, sumatriptan s.c. и i.n., zolmitriptan i.n., lithium carbonate, indomethacin и блокадата на nervus occipitalis major, се прилагат значимо повече при пациентите с хронично КГ, поради по-големия брой пристъпи/годишно, тежестта на симптоматиката, и честото медикаментозно неповлияване на болковия синдром. Невростимулацията е удобена за прилагане само при хроничната форма. Пациентите с хронично КГ са със значимо по-висок относителен дял на лош отговор към повечето изследвани медикаменти, поради относителната им терапевтична рефрактерност.

6.5.3. Професия и „товар“ на заболяването

Holroyd и сътр. предлагат влиянието на хроничното главоболие да се описва с активност на главоболието, афективен дистрес (психиатрична коморбидност) и инвалидност (социално функциониране и ефективност на работното място) (60). Доказано е, че пациентите с хКГ и тези с активно еКГ са много по-тежко увредени по отношение на инвалидност, работа и психиатрични оплаквания. Поради голямата инвалидизация голям процент от пациентите с хронична форма са безработни.

За сметка на това, пациентите с епизодично КГ са с по-високо профилирана професия, предполагаме поради същата причина.

6.6. Сравнителен анализ на двата пола

6.6.1. Фамилна анамнеза и коморбидност

По-висока статистически значима честота на фамилност и коморбидност от епилепсията при жените не е докладвана в предишни проучвания. При много от пациентите не беше характеризиран вида на епилепсията, което отчитаме като слаба страна на проучването, поради факта, че в някои изследвания при 5 до 37% от пациентите с КГ има анамнестични данни за травма на главата (110), което освен предполагаема връзка с КГ, има доказана такава със

симптоматичната епилепсия. Защо тази връзка е по-застъпена при жените, нямаме обяснение.

Би могло да се предположи, че високата честотата на тиреоидните и паратиреоидните коморбидни заболявания имат отношение към нарушения в хипоталамо-хипофизо-тиреоидната ос, и те да имат причинно-следствена връзка с развитието на КГ, тъй като участието на хипоталамуса в патогенезата на КГ е вече доказано. Разликата обаче между изявата при мъжкия и женския пол е необяснима и затова можем да отхвърлим тази хипотеза и да отдадем резултата на по-голямата честотата на тези заболявания при жените изобщо (в общата популация), без това да има пряка връзка с КГ.

При жените също така, депресията е несигнификантно по-честа, отколкото при мъжете.

В нашето, също както и в други проучвания, мъжете боледуват по-често от сънна апнея, като тясна връзка с КГ все още не е доказана. Този факт може да отразява естествената заболяемост в общата популация, или от друга страна може да се предполага протективен фактор срещу сънната апнея при жените (142).

6.6.2. Клинична характеристика

6.6.2.1. Аура и други придружаващи симптоми

В нашата кохорта жените са със сигнификантно повече „мигренни“ (аура, гадене и/или повръщане) симптоми, отколкото мъжете. Въпреки, че в световен мащаб, аурата е еднакво застъпена и при двата пола, при жените тя е с по-кратка продължителност. Жените също са по-склонни да получават незрителна аура (сетивна, дизартрия/афазия или стволова). Мъжете са по-склонни да изпитват краниали автономни симптоми, докато при жените по-често се срещат „мигренните“ (142).

6.6.2.2. Локализация на болката

Обичайно болката при КГ е с локализация първи клон на тригеминалния нерв, зад окото, периорбитално или в слепоочието, като това е и едно от изискванията за поставяне на диагнозата според ICHD-III. И двата пола се оплакват еднакво от болка с тази локализация. Жените обаче са значимо по-предразположени да имат болка, локализирана в областта на втори и трети клон на тригеминалния нерв (челюстта, зъбите, бузата или ухото) или т.н. „долна”/инфраорбитална форма (3). Подобна на тази зависимост, установена при нашата изследвана популация е открита и в други проучвания (16, 141). Като тази характеристика може да е една от причините за по-голямото забавянето на диагнозата при жените, в сравнение с мъжете (142).

6.6.2.3. Времева характеристика

Има противоречиви данни в литературата за продължителността на кластърните периоди при двата пола. Някои от тях намират, че тя е по-дълга при жените, други - при мъжете. В нашето проучване сигнификантно по-висока е средната стойност на кластърния период при мъжете.

6.6.3. Лечение

Доколкото ни е известно няма много проучвания, разглеждащи лечението и отговора към него спрямо половете. Счита се, че жените обикновено отговарят по-слабо на абортивна терапия със sumatriptan (субкутанно и интраназално приложение). Като отговорът на жените е еднакъв към инжекционния sumatriptan и кислорода, докато мъжете показват малко по-добър отговор към инжекционния sumatriptan, отколкото към кислорода.

По отношение на превантивната терапия не са установени сигнификантно значими разлики, като verapamil и topiramate имат най-добра ефективност при двата пола (142, 150).

Въпреки това в нашата популация двата пола се различават сигнификантно по превантивната терапия с topiramate, която се прилагат

значимо повече при мъжете. Въз основа на нашия клиничен опит смятаме, че този резултат може да се дължи на някои от страничните ефекти на медикамента, свързани със загуба на тегло, повишена раздразнителност и др., към които жените са по-малко толерантни.

Процентите на ефикасност за почти всички превантивни медикаменти са по-високи при мъжете (142, 150), от което би могло да се предположи, че жените не са лекувани толкова агресивно, колкото мъжете (142).

6.6.4. Особенности в начина на живот

Алкохолът се счита за най-честият тригерен фактор за КГ, но изглежда, че при жените вероятността пристъпите да бъдат тригерирани от алкохол (вкл. червено вино, бира и твърд алкохол) е по-малка, в сравнение с мъжете. Както в нашето, така и в повечето проведени проучвания (35, 103, 150), всички видове алкохол тригерират пристъп на КГ по-често при мъжете. В Европа и в САЩ жените, за разлика от мъжете, употребяват много по-рядко алкохол. Проучвания в миналото предполагат по-висока консумация на алкохол при пациентите с КГ, в сравнение с общата популация, но се оказва, че тази тенденция е характерна само за мъжете. Жените в Европа и САЩ употребяват по-рядко алкохол, следователно при тях е по-малко вероятно алкохолът да тригерира пристъпи на КГ. При женската популация алкохолът се нарежда на трето място, като тригерен фактор, след ярките мигащи светлини и промените в метеорологичните условия. Така наречените «мигренни» тригерни фактори се срещат по-често при жените с КГ, отколкото при мъжете. Доказано е, че освен алкохолът, нитроглицеринът също е по-вероятен тригерен фактор при мъжете (142).

В нашата кохорта по употребата на алкохол и цигари двата пола се различават сигнификантно по относителните дялове, като и в двата случая преобладава мъжкия пол.

Относно тютюнопушенето, в сравнение с мъжете, жените с КГ са със значимо по-малка вероятност да са били или да са настоящи пушачи. Пушачите, особено тези, изпушващите над 20 цигари дневно са значимо повече при мъжете. Все пак много от жените са с анамнеза за тютюнопушене, но броят на

годините, в които те са активни пушачи е много по-малък, от този при мъжете. Също така броят на жените е по-голям и сред този на пациентите, които никога не са пушили. В сравнение с мъжете, по-голям брой жени са бивши пушачи (16, 150). Някои от авторите предполагат участието на тютюнопушенето в патогенезата на КГ при мъжете. Изглежда обаче, при жените по-голямо отношение има пасивното тютюнопушене, към което те са изложени в по-голяма степен. С този факт обясняват и първия по-ранен възрастов пик на заболяването при жените. Ние не сме изследвали подобна зависимост и въпреки че тютюнопушенето е много по-често срещано при всички пациенти с КГ, в сравнение с общата популация, не изключваме подобни полови различия да се дължат на тенденции, застъпени в обществото като цяло, без да са пряко свързани с КГ (142).

6.6.5. Професия и „товар“ на заболяването

Безработните са значимо повече при жените, вероятно поради поради по-големия «товар на заболяването» при този пол. Тези данни съответстват и на световните. Причината би могла да е по-честата погрешна диагноза, както и по-дългото закъснение на поставяне на диагнозата при жените. Това довежда до неадекватно лечение, липса на подобрение и съответно – по-висока инвалидизация. Още една предпоставка за по-големия «товар» на КГ при жените е доказаният при тях по-лош отговор към лечението, в сравнение с мъжете.

6.6.6. Женски (хормонални) фактори

Не успяхме да съберем достатъчно информация от пациентките с КГ за свързаността на главоболието с менструалния цикъл, промяната в характеристиките на главоболието по време и след бременност, при настъпване и след менархе, при навлизане в менопауза, за да можем да направим някакво обобщение.

Почти всички жени съобщиха, че главоболието им не зависи от менструалния цикъл. Такава тенденция е наблюдавана в повечето проучвания (16, 103, 169).

В най-голямото проучване върху половите различия при КГ, проведено в САЩ, половината от жените имат подобрене на характеристиките на КГ по време на бременността си, 35% съобщават, че не е имало промяна, а при 14% главоболието се е влошило (142).

В нашето проучване, само една от пациентките сподели, че по време на бременността, главоболието и е изчезнало напълно, като се е явило веднага след раждането. Пациентката планираше нова бременност, защото «от години не се е чувствала толкова добре», както по време на бременността.

При много от нашите пациентки главоболието започва във възрастта след менопаузата (втори възрастов пик) и това е една от причините, поради която нямаме достатъчно информация относно горепосочените фактори.

В литературата 60% от жените не отчитат промяна в състоянието си, свързано с менопаузата; 25% съобщават, че главоболието им се е влошило, а 17% са получили подобрене на симптомите (142). Във всички проведени проучвания има предположение, че жените в детеродна възраст, които развият КГ, са с по-малка вероятност да имат деца, особено нераждалите към момента на поява на КГ. Това твърдение вероятно е следствие от хипоталамичната/неврохормонална дисфункция при КГ. Малка част от тях се боят да не предадат това сериозно заболяване на поколението си, а друга се притеснява, че ще е неспособна да се грижи добре за децата си, поради тежестта заболяването (16, 103, 142, 169). Разбира се, необходими са допълнителни изследвания в тази област, както и съпоставяне на данните с жените в общата популация, неспособни да имат деца.

6.6.7. Закъснение на диагнозата

Закъснението на диагнозата в години е много голямо и при двата пола (средно 6,6 години), но при жените правилната диагноза се поставя след около 10 години от настъпване на първия симптом. Много често жените с КГ се

диагностицират първоначално като мигренозно болни, вероятно поради сходната клинична характеристика на съпътстващи «мигрени» симптоми, «мигрени» тригерни фактори, както и останалите дискутирани по-горе характеристики. Поради това, че мигрената е по-често срещано първично главоболие при жените в общата популация и КГ настъпва в по-ранна възраст при тях, много често първоначално жените се диагностицират погрешно с мигрена, вместо с КГ. Тъй като КГ е преобладаващо при мъжкия пол, обикновено жените с КГ не се разпознават от специалистите, които не се занимават с главоболие (142).

7. ИЗВОДИ

1. Заболяемостта от КГ е между 1-5 на 100 000. КГ е рядко заболяване. Мъжете боледуват по-често, но напоследък се отбелязва нарастване на заболяемостта при жените.
2. Възрастовото разпределение на двата пола отбелязва пик в третата декада. Жените обаче имат втори възрастов пик и в шестата си декада. Възрастта на поява на КГ е най-висока при имащите първично-хКГ.
3. При пациентите с КГ най-често срещано е унаследяването на мигрената и кардиоваскуларните заболявания, а фамилна обремененост на КГ се установява по бащина линия.
4. Като коморбидни при двете форми на КГ се установяват артериална хипертония, дислипидемия, бъбречни заболявания, депресивен синдром, сънна апнея и бронхиална астма.
5. По-честата страна на болката е дясната, но съществуват и пациенти със сменяща се страна през различните кластерни периоди или по-рядко – сменяща се при различните пристъпи. Най-честата локализация на болката е в орбиталната и перiorбиталната област, докато болката в париеталната и темпорална област е по-типична при хроничната форма.

Жените са значимо по-предразположени да имат болка в областта, инервирана от втори и трети тригеминален клон.

6. Сълзотечението е с най-голяма честотата и при двата пола, при мъжете по-често се срещат краниалните автономни, докато при жените – „мигренните” симптоми (при някои пациенти КГ протича с аура).
7. Индивидуалният пристъп най-често продължава между 30 и над 60 минути, а броят на пристъпите за 24 часа е от 1 до 2. При пациентите с еКГ, продължителността на кластърните периоди обикновено е между 1 и 3 месеца (най-често 1 месец), а кластърните периоди за 1 година най-често са максимум 2, като при някои от пациентите може да се наблюдава ремисия от няколко години, в които няма кластърни периоди.
8. Голям процент от пациентите с КГ употребяват алкохол (мъжете и тези с еКГ по-често, отколкото жените и тези с хКГ), но алкохолът тригерира пристъп по време на кластърен период по-често при мъжете. Тютюнопушенето е силно застъпено при всички пациенти, но жените са с по-малка вероятност да са били или да са настоящи пушачи.
9. Пристъпите от КГ се повлияват от приложението на кислород и sumatriptan (s.c. и i.n.) при повечето пациенти. Zolmitriptan i.n., lithium carbonate, indomethacin и блокадата на n. occipitalis major се използват основно при хКГ. Жените обикновено отговарят по-слабо на абортивна терапия с кислород и sumatriptan (s.c. и i.n.). Най-добра ефективност от профилактичните медикаменти и при двата пола показват verapamil и topiramate (като topiramate се прилага значимо повече при мъжете).
10. При медикаментозно-резистентно хКГ успешно се прилагат нови невростимулиращи методи на лечение. Въпреки някои от рисковете и страничните ефекти, използването на ONS и SPG показва добра ефективност.
11. КГ не зависи от менструалния цикъл. Данните за влошаване или подобряване на симптомите по време на бременност и след настъпване на менопауза са противоречиви.

12. Закъснението на диагнозата в България е от 11 до 15 години. При жените правилната диагноза се поставя значително по-късно.

8. ПРИНОСИ

1. За първи път в България се провежда срезово епидемиологично проучване на заболяемост от КГ, като се отчитат възрастовите и полови характеристики на заболяването от една област в Централна Северна България в рамките на 10 години, чрез персонално верифициране на диагнозата и категоризиране на общоприетите диагностични критерии на IHS.
2. За първи път в страната се изследва мащабна група пациенти с КГ, като се изготвя структурирана анкета за насочена анамнеза, подпомагаща диагностицирането на КГ.
3. За първи път в България, чрез съвременни статистически методи, с голяма точност са проучени демографски характеристики, фамилност, коморбидност, клинична изява, начин на живот, закъснение на диагнозата и терапевтичните подходи при КГ.
4. За първи път в страната се изследват половите различия при протичането на КГ, като в световната литература са описани само няколко проучвания, разглеждащи този проблем.
5. За първи път в България се провежда толкова широко клинично проучване, като се прави прецизна клинична характеристика и се отразяват различията в протичането между епизодичната и хроничната форма на заболяването.
6. Проучва се влиянието на медикаментозното лечение при две групи пациенти, установени с различни методи, при двата пола и двете форми на заболяването, като се разглеждат и актуални терапевтични подходи при КГ.

ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ПРОЯВИ ПО ТЕМАТА
НА

Д-Р ВЕСЕЛИНА ТИХОМИРОВА ГРОЗЕВА

В български списания:

Грозева В., Миланов И.; Генетика на кластерното главоболие/ Genetics of cluster headache; Cephalgia; 6/1/2011; 39-43

Грозева В., Миланов И.; Ботулинов токсин – механизъм на действие и лечение при първичните главоболия (под печат) Cephalgia ISSN 1312-4676

Грозева В., Миланов И.; Съвременни подходи в медикаментозното лечение на кластерното главоболие (под печат) Cephalgia ISSN 1312-4676

Грозева В., Миланов И.; Невромодулация при кластерното главоболие (под печат) Cephalgia ISSN 1312-4676

Грозева В., Миланов И.; Клинична характеристика на кластерното главоболие (под печат) Cephalgia ISSN 1312-4676

В чужди списания:

1. Milanov I. & Grozeva V., Trigeminal neuralgia or SUNCT? Case- based diagnosis and management of headache disorders, chapter 51, Siva, Lampl eds. (under print 2014)
2. Laínez J.M., Garcia Casado, A., Grozeva V. Treatment options in chronic cluster headache. Journal of Pain & Relief (under print 2014)
3. Laínez J.M., Grozeva V. Treatment and management of acute migraine. Oxford Textbook of Headache Syndromes (under print 2014)

Участия в научни прояви:

1. Grozeva V., Garcia Casado, A. Laínez Andrés, J.M. Cefalea en racimos en la mujer. XXX REUNIÓN ANUAL SOCIEDAD VALENCIANA DE NEUROLOGÍA, Valencia, Spain 05/2013
2. Gascón Giménez F ., Ponz de Tienda A., Piera Balbastre A., Gil Gimeno R., Chamarro R., Grozeva V., García Planells J ., Monteagudo C. Una nueva

mutación puntual del gen NOTCH3 como causa de CADASIL en una familia española. XXX REUNIÓN ANUAL SOCIEDAD VALENCIANA DE NEUROLOGÍA, Valencia, Spain 05/2013

3. Llorens Calatayud, G., Grozeva , V., Garcia Casado, A., Gascón Gimenez, F., Blasco de Nova, D., Martín Bechet, A., Laínez Andrés, J.M. Cefalea en racimos: ¿existen diferencias entre sexos? comunicación oral LXV REUNIÓN ANUAL SOCIEDAD ESPAÑOLA NEUROLOGÍA, Barcelona, 11/2013

Официално деклариране/Acknowledgements:

Проучването беше осъществено чрез 2nd EHF award за 2012 год. и съдействието на European Headache Federation/EHF, с чиято помощ/грант се осъществи 6-месечния престой на главния изследовател в специализиран център по главоболие към Hospital Clinico Universitario, Валенсия, Испания.

1. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Богданова, Д. Клинико-неврофизиологично проучване на мозъчния ствол при пациенти с главоболие, 2009, 19-27.
2. Грозева В., Миланов И. Генетика на кластерното главоболие. Cephalgia, 2011, 6/1/, 39-43.
3. Миланов, И. Главоболие. Монография. София, 2011, 99-110.
4. Топалов, Л. Клинико-епидемиологично проучване на множествената склероза в България, 1999, 7-17.
5. Хаджиев, Д., Митев, Г. Кластерно главоболие – диагноза, лечение, профилактика. Монография, 1997,13-17.
6. Чипилски, Л., Велчева, И., Горанов, Кр., Социално-медицински проблеми на кластерното главоболие. Социална медицина, 1997, 3/4 *, 13-14.

7. Чипилски, Л., Калинов Кр., Епидемиологично проучване на кластърното главоболие. Мозъчносъдови заболявания, 1994, (2) 2, 32-35.
8. Afridi, S.K., Shields, K.G, Bholra, R. et al. Greater occipital nerve injection in primary headache syndromes—prolonged effects from a single injection. *Pain*, 2006, 122, 126–129.
9. Al-Din, O.F., Coghlan, K.M., Magennis, P. Sensory nerve disturbance following Le Fort I osteotomy. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 1996, 25, 13–19.
10. Ambrosini, A., Vandenheede, M., Rossi, P., et al. Suboccipital injection with a mixture of rapid and long-acting steroids in cluster headache: a double-blind placebo-controlled study. *Pain*, 2005, 118, 92–96.
11. Andersson, P. G., Jespersen, L.T. Dihydroergotamine nasal spray in the treatment of attacks of cluster headache. A double-blind trial versus placebo. *Cephalalgia*, 1986, 6, 51-54.
12. Ansarinia, M., Rezai, A., Tepper, S.J., et al. Electrical stimulation of sphenopalatine ganglion for acute treatment of cluster headaches. *Headache*, 2010, 50, 1164-1174.
13. Antonaci, F., Costa, A., Candeloro, E., et al. Single high-dose steroid treatment in episodic cluster headache. *Cephalalgia*, 2005, 25, 290-295.
14. Ashkenazi, A., Schwedt, T. Cluster headache-acute and prophylactic therapy. *Headache*, 2011, 51(2), 272-86.
15. Bahra, A., Goadsby, P.J. Diagnostic delays and mismanagement in cluster headache. *Acta Neurol Scand.*, 2004, 109, 175-179.
16. Bahra A., May, A., Goadsby P.J. Cluster headache: a prospective clinical study in 230 patients with diagnostic implications. *Neurology*, 2002, 58, 354-61.
17. Barloese, M., Jennum, P., Knudsen, S., Jensen, R. Cluster headache and sleep, is there a connection? A review. *Cephalalgia*, 2012, 32(6), 481-91.
18. Bartsch, T., Goadsby, P.J. Increased responses in trigeminocervical nociceptive neurons to cervical input after stimulation of the dura mater. *Brain*, 2003, 126, 1801–1813.

19. Bartsch, T., Goadsby, P.J. Stimulation of the greater occipital nerve induces increased central excitability of dural afferent input. *Brain*, 2002, 125, 1496–1509.
20. Bartsch, T., Goadsby, P.J. The trigeminocervical complex and migraine: Current concepts and synthesis. *Curr Pain Headache Rep*, 2003, 7, 371–376.
21. Bartsch, T., Levy, M. J., Knight, Y. E., Goadsby, P. J. Differential modulation of nociceptive dural input to [hypocretin] orexin A and B receptor activation in the posterior hypothalamic area. *Pain*, 2004, 109(3), 367-78.
22. Bartsch, T., Pinsker, M.O, Rasche, D. et al. Hypothalamic deep brain stimulation for cluster headache: experience from a new multicase series. *Cephalalgia*, 2008, 28, 3, 285-295.
23. Baumber, L., Sjöstrand, C., Leone, M., A genome-wide scan and HCRTR2 candidate gene analysis in a European cluster headache cohort. In: *Neurology*, 2006, 27, 66, 12, 1888-1893.
24. Becker, W.J. Cluster headache: conventional pharmacological management. *Headache*, 2013, 53(7), 1191-6.
25. Benoliel, R., Sharav, Y. Trigeminal neuralgia with lacrimation or SUNCT syndrome? *Cephalalgia*, 1998; 18, 85-90.
26. Blau, J.N., Engel, H.O. Premonitory and prodromal symptoms in cluster headache. *Cephalalgia*, 1998, 18, 91-93.
27. Bonita, R., Beaglehole, R., Kjellström, T. Basic epidemiology – Second ed. WHO, 2006 ISBN 978 92 4 154707 9.
28. Burns, B., Watkins, L., Goadsby, P.J. Treatment of medically intractable cluster headache by occipital nerve stimulation: Long-term follow-up of eight patients. *Lancet*, 2007, 369, 1099–1106.
29. Bussone, G., Leone, M., Peccarisi, C., et al. Double blind comparing at lithium and verapamile in cluster headache prophylaxis. *Headache*, 1999, 30, 411-417.
30. Cohen, A.S., Burns, B., Goadsby, P. J. High flow oxygen for treatment of cluster headache. A randomized trial. *JAMA*, 2009, 302, 2451-7.

31. Couturier, E.G., Hering. R., Steiner, T.J. The first report of cluster headache in identical twins. *Neurology*, 1991, 41, 761.
32. Dexter, J.D., Riley, T.L. Studies in nocturnal migraine. *Headache*, 1975; 15:51-62.
33. Disabato, F., Fusco, B.M., Pelaia, P., Giacobuzzo, M. Hyperbaric oxygen therapy in cluster headache. *Pain*, 1993, 52, 245.
34. Dodick, D., W., Rozen, T.D., Goadsby, P.J. & Silberstein, S.D. Cluster headache. *Cephalalgia*, 2000, 20, 787-803 London. ISSN 0333-1024.
35. Donnet, A., Lanteri-Minet. M., Guegan-Massardier, E., et al. Chronic cluster headache: a French clinical descriptive study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78, 1354–8.
36. Ekbom, K. A clinical comparison of cluster headache and migraine. *Acta Neurol Scand*, 1970, 46 (suppl 41), 1–48.
37. Ekbom, K. Nitroglycerin as a provocative agent in cluster headache. *Arch Neurol*, 1968, 19, 487-93.
38. Ekbom, K. Patterns of cluster headache with a note on the relations to angina pectoris and peptide ulcer. *Acta Neurol Scand*, 1970, 46, 225-37.
39. Ekbom, K., Hardebo, J. B. Cluster headache: Aetiology, diagnosis and management. *Drugs*, 2001, 62, 61-69.
40. Ekbom, K., Krabbe, A., Micieli, G., et al. Cluster headache attacks treated for up to three months with subcutaneous sumatriptan (6mg) (Sumatriptan Long—Term Study Group). *Cephalalgia*, 1995, 15, 230-6.
41. Ekbom, K., Svensson, D.A., Träff, H., Waldenlind, E. Age at onset and sex ratio in cluster headache: observations over three decades. *Cephalalgia*, 2002, 22(2), 94-100.
42. Felisati, G., Arnone, F., Lozza, P. et al. Sphenopalatine endoscopic ganglion block: a revision of a traditional technique for cluster headache, 2006, 116, 8, 1447-1450.
43. Fischera, M., Marziniak, M., Gralow, I., Evers, S. The incidence and prevalence of cluster headache: a meta-analysis of population-based studies. *Cephalalgia*, 2008; 28: 614–18.

44. Fontaine, D., Lanteri-Minet, M., Ouchchane, L. et al. Anatomical location of effective deep brain stimulation electrodes in chronic cluster headache. *Brain*, 2010, doi:10.1093/45.
45. Fontaine, D., Lazorthes, Y., Mertens, P. et al. Safety and efficacy of deep brain stimulation in refractory cluster headache: a randomized placebo-controlled double-blind trial followed by a 1-year open extension. *J Headache Pain*, 2010, 11, 1, 23-31.
46. Francis, G.J., Becker, W.J., Pringsheim, T.M. Acute and preventive pharmacologic treatment of cluster headache. *Neurology*, 2010, 75, 463–73.
47. Franzini, A., Ferroli, P., Leone, M. et al. Stimulation of the posterior hypothalamus for treatment of chronic intractable cluster headaches: first reported series. *Neurosurgery*, 2003, 52, 5, 1095-1099.
48. Gantenbein, A.R., Lutz, N.J., Riederer, F. et al. Efficacy and safety of 121 injections of the greater occipital nerve in episodic and chronic cluster headache. *Cephalalgia*, 2012, 32, 8, 630-634.
49. Gaul, C., Diener, H.C., Müller, O.M.: Cluster headache—clinical features and therapeutic options. *Dtsch Arztebl Int*, 2011, 108, 33, 543–9.
50. Goadsby, P.J. Pathophysiology of cluster headache: A trigeminal autonomic cephalgia. *Lancet Neurol*, 2002, 1, 251–257.
51. Goadsby, P.J., Bartsch, T. On the functional neuroanatomy of neck pain. *Cephalalgia*, 2008, 28, 1, 1-7.
52. Goadsby, P.J., Cittadini, E., Burns, B., Cohen, A.S. Trigeminal autonomic cephalalgias: diagnostic and therapeutic developments. *Curr Opin Neurol*, 2008, 21(3), 323–330.
53. Goadsby, P.J., Hoskin, K.L. The distribution of trigeminovascular afferents in the nonhuman primate brain *Macaca nemestrina*: A c-fos immunocytochemical study. *J Anat*, 1997, 190, 367–375.
54. Goadsby, P.J., Zagami, A.S. Stimulation of the superior sagittal sinus increases metabolic activity and blood flow in certain regions of the brainstem and upper cervical spinal cord of the cat. *Brain*, 1991, 114, 1001–1011.

55. Gobel, H., Lindner, V., Heinze, A., Ribbat, M., Deusch, I. G. Acute therapy for cluster headache with sumatriptan: findings of a one-year long—term study. *Neurology*, 1998, 51, 908-11.
56. Graham, J.R. Cluster headache. Presentation at the International Symposium on Headache, Chicago, 1969.
57. 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.
58. Hofman, M.A., Zhou, J.N., Swaab, D.F. Suprachiasmatic nucleus of the human brain: an immunocytochemical and morphometric analysis. *J Comp Neurol*, 1996; 305, 552–56.
59. Holland, P.R., Goadsby, P.J. Cluster headache, hypothalamus, and orexin. *Curr Pain Headache Rep.* 2009, 13, 147-154.
60. Holroyd, K.A., Malinoski, P., Davis, M.K and Lipchik, G.L. The three dimensions of headache impact: pain, disability and affective distress. *Pain*, 1999, 83, 571-578.
61. Horton, B.T. Histaminic cephalalgia: differential diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*, 1956, 31, 325-33.
62. Ibarra, E., Neuromodulación del ganglio esfenopalatino para aliviar los síntomas de la cefalea en racimos. Reporte de un caso. *Rev Iberoamericana del Dolor*, 1994, 1, 10–17.
63. Isaias, I., Tagliati, M. Deep brain stimulation programming for movement disorders. In: Tarsy, D., Vitek, J.L., Starr, P., et al. (eds) *Deep brain stimulation in neurological and psychiatric disorders*. Totowa, NJ: Humana Press, 2008, 602.
64. Italian Cooperative Study Group on the Epidemiology of Cluster Headache (ICECH). Case–control study on the epidemiology of cluster headache. II: Anthropometric data and personality profile. *Funct Neurol*, 2000, 15, 215-223.
65. Jurgens, T.P., Gaul, C., Lindwurm, A., et al. Impairment in episodic and chronic cluster headache. *Cephalalgia* 2010; 31(6) 671–682.

66. Jurgens, T.P., May, A. Chronic cluster headache: how much does treatment cost? *Schmerz*, 2010, 24(3), 221–225.
67. Katsarava, Z., Dzagnidze, A., Kukava, M., et al. Prevalence of cluster headache in the Republic of Georgia: results of a population-based study and methodological considerations. *Cephalalgia*. 2009, 29(9), 949-52.
68. Kittrelle, J.P., Grouse, D.S., Seybold, M.E. Cluster headache. Local anesthetic abortive agents. *Arch Neurol.*, 1985, 42, 496-498.
69. Krabbe, A. Cluster headache: a review. *Acta Neurol Scand*, 1986, 74, 1-9.
70. Krabbe, A. The prognosis of cluster headache: a long-term observation of 226 cluster headache patients. *Cephalalgia*, 1991, 11, 250-91.
71. Kudrow, L. Cluster headache. Headache: clinical, therapeutic, conceptual, and research aspects. In: Blau JN, editor. London: Chapman & Hall, 1987, 113.
72. Kudrow, L. Cluster headache: diagnosis, management, and treatment. In: Dalessio DJ, Silberstein SD, editors. *Wolff's headache and other head pain*, 6th edn. Oxford: Oxford University Press, 1993, 171-97.
73. Kudrow, L. Cluster headache: mechanisms and management. New York: Oxford University Press, 1980.
74. Kudrow, L. Natural history of cluster headache. Part 1. Outcome of drop-out patients. *Headache*. 1982, 22, 203-206.
75. Kudrow, L. Prevalence of migraine, peptic ulcer, coronary heart disease and hypertension in cluster headache. *Headache*, 1976, 16, 66-99.
76. Kudrow, L., Kudrow, D.B. Association of sustained oxyhemoglobin desaturation and onset of cluster headache attacks. *Headache*, 1990, 30, 474-80.
77. Kudrow, L., Kudrow, D.B. Inheritance of cluster headache and its possible link to migraine. *Headache*, 1994, 34, 400–07.
78. Kudrow, L., McGinty, D.J., Phillips, E.R., Stevenson, M. Sleep apnea in cluster headache. *Proceedings of the 12th Scandinavian Migraine Society Meeting, Helsinki, June 17-18. 1984:56.*
79. Láinez, M. J., Pascual, J., Pascual, A. M., et al. Topiramate in the prophylactic treatment of cluster headache. *Headache*, 2003, 43(7), 784-9.

80. Lance, J.W., Anthony, M. Migrainous neuralgia or cluster headache. *J Neurol Sci*, 1971, 13, 401-14.
81. Lance, J.W., Goadsby, P.J. Mechanism and management of headache, Sixth ed. London: Butterworth-Heinemann, 1998.
82. Law, S., Derry, S. and Moore, R. A. Triptans for acute cluster headache. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2010, 4, CD008042.
83. Leone, M. Cluster headache: from vascular theories to brain therapy. *Expert Rev Neurother*, 2004, 4, 4, 563-567.
84. Leone, M., Bussone, G. Melatonin in cluster headache—rationale for use and possible therapeutic potential. *CNS Drugs* 1998; 9: 7–16.
85. Leone, M., Bussone, G. Pathophysiology of trigeminal autonomic cephalgias. *Lancet Neurol*, 2009, 8, 8, 755-764.
86. Leone, M., Franzini, A., Cecchini, A. P., et al. Cluster headache: pharmacological treatment and neurostimulation. *Nat Clin Pract Neurol.*, 2009, 5, 153-162.
87. Leone, M., Franzini, A., Cecchini, A.P., et al. Costs of hypothalamic stimulation in chronic drug-resistant cluster headache: preliminary data. *Neurol Sci*, 2009, 30, S43–S47.
88. Leone, M., Franzini, A., Proietti, C., et al. Hypothalamic deep brain stimulation in the treatment of chronic cluster headache. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 2010, 3, 3, 187-195.
89. Leone, M., Lucini, V., Damico, D., et al. Abnormal 24- hour urinary excretory pattern of 6- sulphatoxymelatonin in both phases of cluster headache. *Cephalalgia*, 1998, 18, 664–67.
90. Leone, M., May, A., Franzini, A., et al. Deep brain stimulation for intractable chronic cluster headache: Proposals for patient selection. *Cephalalgia*, 2004, 24, 934–937.
91. Leone, M., Rappoport, A. Preventive and surgical management of cluster headache. *The Headaches*, Third ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2006, 809-814.

92. Leone, M., Russell, M.B., Rigamonti, A., et al. Increased familial risk of cluster headache. *Neurology*, 2001, 56, 1233–36.
93. Leroux, E., Taifas, I., Valade, D., et al. Use of cannabis among 139 cluster headache sufferers. *Cephalalgia*, 2013, 33(3), 208-13.
94. Levi, R., Edman, G.V., Ekbom, K., Waldenlind, E. Episodic cluster headache II: High tobacco and alcohol consumption in males. *Headache*, 1992, 32, 184-187.
95. Lyons, M.K. Deep brain stimulation: Current and future clinical applications. *Mayo Clin Proc*, 2011, 86, 662–672.
96. Maagdenberg, A.M., Terwindt, G.M. Genetics of Headaches, In: *Handbook of Clinical Neurology*, Vol 97 (3rd series) Headache Aminoff M. J., Boller F., Swaab D. F.; 2011 p. 93.
97. Magis, D., Allena, M., Bolla, M., et al. Occipital nerve stimulation for drug-resistant chronic cluster headache: A prospective pilot study. *Lancet Neurol*, 2007, 6, 314–321.
98. Magis, D., Bruno, M.A., Fumal, A., et al. Central modulation in cluster headache patients treated with occipital nerve stimulation: An FDG-PET study. *BCM Neurology*, 2011, 11, 25.
99. Magis, D., Gerardy, P.Y., Remacle, J.M., et al. Sustained Effectiveness of Occipital Nerve Stimulation in Drug-Resistant Chronic Cluster Headache. *Headache*, 2011, 0017-8748.
100. Magis, D., Schoenen, J. Neurostimulation in chronic cluster headache. *Curr Pain Headache Rep*, 2008, 12, 145–153.
101. Malick, A., Strassman, R.M., Burstein, R. Trigeminothalamic and reticulohypothalamic tract neurons in the upper cervical spinal cord and caudal medulla of the rat. *J Neurophysiol*, 2000, 84(4), 2078-112.
102. Manzoni, G.C. Cluster headache and lifestyle: remarks on a population of 374 male patients. *Cephalalgia*, 1999, 19, 88-94.
103. Manzoni, G.C., Micielli, G., Granella, F., Martignoni, E., et al. Cluster headache in women: clinical findings and relationship with reproductive life. *Cephalalgia*, 1988, 8, 37–44.

104. Manzoni, G.C., Micielli, G., Granella, F., Tassorelli, C., et al. Cluster headache—course over ten years in 189 patients. *Cephalalgia*, 1991, 11, 169-174.
105. Manzoni, G.C., Terzano, M.G., Bono, G., et. al. Cluster headache—clinical findings in 180 patients. *Cephalalgia*, 1983, 3, 21-30.
106. Mateos, V., Pareja, J. A., Pascual, J. Cefalea primaria en trueno “Tratado de cefaleas” V eds. Luzan 5 SA ediciones. Madrid, 2009, ISBN: 978-84-7989-535-8.
107. Matharu, M.S., Boes, C.J., Goadsby, P.J., Management of trigeminal autonomic cephalgias and hemicrania continua. *Drugs*, 2003, 63, 1637–1677.
108. Matharu, M.S., Cohen, A.S., Frackowiak, R.S., Goadsby, P.J. Posterior hypothalamic activation in paroxysmal hemicrania. *Ann Neurol*, 2006, 59, 535-545.
109. Matharu, M.S., Cohen, A.S., McGonigle, D.J., et al. Posterior hypothalamic and brainstem activation in hemicrania continua. *Headache*, 2004, 44, 747-61.
110. Matharu, M.S., Goadsby, P.J. Trigeminal autonomic cephalgias: Diagnosis and management. In: Wolff’s headache and other pain. Eight ed. Oxford University Press, Inc., Oxford: Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, eds., 2008, 379-430.
111. Mathews V. Generic Imatinib: The real-deal or just a deal? *Leuk Lymphoma*. 2014, 14, 1-8.
112. May, A. Cluster headache: pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet*, 2005, 366, 843–55.
113. May, A., Bahra, A., Büchel, C., et al. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet.*, 1998, 25/352(9124), 275-8.
114. May, A., Goadsby, P.J. Cluster headache: Imaging and other developments. *Curr Opin Neurol*, 1998, 11, 199–203.
115. May, A., Leone, M., Afra, J., et al. EFNS Task Force. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalgias. *European Journal of Neurology*, 2006, 13, 10, 1066-1077.

116. May, A., Leone, M., Boecker, H., Sprenger, T., Juergens, T., et al. Hypothalamic deep brain stimulation in positron emission tomography. *The Journal of Neuroscience*, 2006, 26(13), 3589-3593.
117. May, A., Straube, A., Limmroth, V., et al. Clusterkopfschmerz und trigeminoautonome Kopfschmerzen. In: Diener H, Putzki N, Berlit P, Deuschl G, Elger C, Gold R, et al. (eds.): *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Forth ed. Stuttgart: Thieme, 2008, 576–2.
118. Meyer, E.L., Laurell, K., Artto, V., et al. Lateralization in cluster headache: A Nordic multicenter study. *J Headache Pain*, 2009, 10, 259-263.
119. Miocinovic, S., McIntyre, C., Savasta, M. et al. Mechanisms of deep brain stimulation. In: Tarsy, D., Vitek, J.L and Okun, M. (eds) *Deep brain stimulation in neurological and psychiatric disorders*. Totowa, NJ: Humana Press, 2008, 601.
120. Moore, R.Y. Circadian rhythms: basic neurobiology and clinical applications. *Annu Rev Med*, 1997, 48, 253–66.
121. Moore-Ede, M.C. The circadian timing system in mammals: two pacemakers preside over many secondary oscillators. *Fed Proc*, 1983, 42, 2802–08.
122. Mueller, O.M., Gaul, C., Katsarava, Z., et al. Occipital nerve stimulation for the treatment of chronic cluster headache —lessons learned from 18 months experience. *Cent Eur Neurosurg*, 2011, 72, 84–89.
123. Nappi, G., Micieli, G., Cavallini, et al. Accompanying symptoms of cluster attacks: their relevance to the diagnostic criteria. *Cephalalgia*, 1992, 3, 165-8.
124. Nesbitt, A. D., Goadsby, P. J. Cluster headache. *BMJ*, 2012, 344:e2407.
125. Obermann, M., Yoon, M.S., Dommès, P., et al. Prevalence of trigeminal autonomic symptoms in migraine: a population-based study. *Cephalalgia*, 2007, 27, 504–9.
126. Palma, J.A., Palma, F. A probable cluster headache case from a textbook of 1726: Francisco Suarez de Rivera's description. *Cephalalgia*, 2011, 31(11), 1232-5.

127. Pascual, J., Láinez, M. J., Dodick, D., Hering-Hanit, R. Antiepileptic drugs for the treatment of chronic and episodic cluster headache: a review. *Headache*, 2007, 47(1), 81-9.
128. Pasumarthi, R.K., Fadel, J. Activation of orexin/hypocretin projections to basal forebrain and paraventricular thalamus by acute nicotine. *BrainRes Bull*, 2008, 77, 367-373.
129. Pearce, J.M. Natural history of cluster headache. *Headache*, 1993, 33, 253-256.
130. Pedersen, J.L., Barloese, M., Jensen, R.H. Neurostimulation in cluster headache: a review of current progress. *Cephalalgia*, 2013, 33, 14, 1179-1193.
131. Peres, M.F.P., Rozen, T.D. Melatonin in the preventative treatment of chronic cluster headache. *Cephalalgia*, 2001, 21, 993–95.
132. Peres, M.F.P., Stiles, M.A., Siow, H.C. et al. Greater occipital nerve blockade for cluster headache. *Cephalalgia*, 2002, 22, 520–522.
133. Pinessi, L., Rainero, I., Rivoiro, C. Genetics in Cluster headache: an update. *J. Headache Pain*, 2005, 6, 4, 234-236.
134. Piovesan, E.J., Kowacs, P.A., Oshinsky, M.L. Convergence of cervical and trigeminal sensory afferents. *Curr Pain Headache Rep*, 2003, 7, 377–383.
135. Piovesan, E.J., Kowacs, P.A., Tatsui, C.E. et al. Referred pain after painful stimulation of the greater occipital nerve in humans: Evidence of convergence of cervical afferences on trigeminal nuclei. *Cephalalgia*, 2001, 21, 107–109.
136. Piovesan, E.J., Young Blood, M.R., Kowacs, P.A., et al. Prevalence of migraine in Noonan syndrome. *Cephalalgia*, 2007, 27, 330–335. London. ISSN 0333-1024.
137. Rainero, I., Rubino, E., Gallone, S., et al. Cluster headache is associated with the alcohol dehydrogenase 4 (ADH4) gene. *Headache*, 2010, 50(1), 92-8.
138. Rasmussen, B.K., Epidemiology and socio-economic impact of headache., *Cephalalgia*, 1999, 25, 20-3.
139. Reik, L. Cluster headache after head injury. *Headache*, 1987, 27, 509-10.
140. Robbins, M.S., Bronheim, R., Lipton, R.B., Grosberg B.M., et al. Depression and anxiety in episodic and chronic cluster headache: a pilot study. *Headache*, 2012, 52(4), 600-11.

141. Rozen, T.D., Fishman, R.S. Cluster headache in the United States of America: demographics, clinical characteristics, triggers, suicidality, and personal burden. *Headache*, 2012, 52(1), 99-113.
142. Rozen, T.D., Fishman, R.S. Female cluster headache in the United States of America: what are the gender differences? Results from the United States Cluster Headache Survey. *J Neurol Sci.*, 2012, 15, 317(1-2), 17-28.
143. Rozen, T.D., Niknam, R., Shechter, A.L., et al. Cluster headache in women: clinical characteristics and comparison to cluster headache in men. *Neurology* 1999, 52 (Abstr.):A471.
144. Russell, D, Storstein L. Cluster headache: a computerized analysis of 24 Holter ECG recordings and description of ECG rhythm disturbances. *Cephalalgia* 1983; 3, 83-107.
145. Russell, M.B. Epidemiology and genetics in Cluster headache. *Lancet Neurol.*, 2004, 3, 5, 279-283.
146. Russell, M.B. Genetics in Primary Headaches. *J. Headache Pain*, 2007, 8, 3, 190-195.
147. Russell, M.B., Andersson, P.G., Thomsen, L.L. Familial occurrence of cluster headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995, 58, 341-43.
148. Sano, K., Mayanagi, Y., Sekino, H., et al, B. Results of stimulation and destruction of the posterior hypothalamus in man. *J Neurosurg*, 1970, 33, 6, 689-707.
149. Schürks, M. Genetics of Cluster headache. *Curr Pain Headache Rep.*, 2010, 14, 2, 132-139.
150. Schurks, M., Kurth, T., de Jesus, J., Jonjic, M., Roskopf D, Diener HC. Cluster headache: clinical presentation, lifestyle features, and medical treatment. *Headache*, 2006, 46, 1246-54.
151. Schurks, M., Kurth, T., Knorn, P., Pageler, L., Diener, H.C. Predictors of hazardous alcohol consumption among patients with cluster headache. *Cephalalgia*, 2006, 26(5), 623-7.

152. Schwedt, T.J., Dodick, D.W., Hentz, J. et al. Occipital nerve stimulation for chronic headache—long-term safety and efficacy. *Cephalalgia*, 2007, 27, 153–157.
153. Seijo, F., Saiz, A., Lozano, B. et al. Neuromodulation of the posterolateral hypothalamus for the treatment of chronic refractory cluster headache: Experience in five patients with a modified anatomical target. *Cephalalgia*, 2011, 31, 16, 1634-1641.
154. Shoenen, J., Jensen, R.H., Lenteri-Minet, M., Lainez, J.M. et al. Stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for cluster headache treatment. Pathway CH-I:A randomized, sham-controlled study. *Cephalalgia*, 2013, 33, 10, 816-830.
155. Sjaastad, O., Bakketeig, L.S. Cluster headache prevalence. Vaga study of headache epidemiology. *Cephalalgia*, 2003, 23, 528–33.
156. Sjaastad, O., Shen, J.M., Stovner, L.J., Elsas, T. Cluster headache in identical twins. *Headache*, 1993, 33, 214–17.
157. Sjöstrand, C. Genetic aspects of cluster headache. *Expert Rev. Neurother.*, 2009, 9, 3, 359-368.
158. Sostak, P., Krause, P., Förderreuther, S., et al. botulinum toxin type-A therapy in cluster headache: an open study. *J Headache Pain*, 2007, 8(4), 236-41.
159. Sprenger, T., Valet, M., Hammes, M., et al. Hypothalamic activation in trigeminal autonomic cephalgia: functional imaging of an atypical case. *Cephalalgia*, 2004, 24(9), 753-7.
160. Stang, P.E., Yanagihara, P.A., Swanson, J.W., et al. Incidence of migraine headache: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology*, 1992, 42, 1657-1662.
161. Steinert, T. J., Hering, R., Couturier, E. G. M., et al. Double-blind placebo-controlled trial of lithium in episodic cluster headache. *Cephalalgia*, 1997, 17, 673-675.
162. Thygesen, T.H., Bardow, A., Norholt, S.E. et al. Surgical risk factors and maxillary nerve function after Le Fort I osteotomy. *J Oral Maxillofac Surg*, 2009, 67, 528–536.

163. Tonon, C., Guttman, S., Volpini, M., Naccarato, S., et al. Prevalence and incidence of cluster headache in the Republic of San Marino. *Neurology*, 2002, 58, 1407–09.
164. Torelli, P., Cologno, D., Cademartiri, C., et al. Possible predictive factors in the evolution of episodic to chronic cluster headache. *Headache*, 2000, 40(10), 798-808.
165. Torelli, P., Cologno, D., Cademartiri, C., Manzoni, G.C. Application of the International Headache Society classification criteria in 652 cluster headache patients. *Cephalalgia*, 2001, 21, 145–50.
166. Trentman, T.L., Rosenfeld, D.M., Vargas, B.B., et al. Greater occipital nerve stimulation via the Bion microstimulator: Implantation technique and stimulation parameters. Clinical trial: NCT00205894. *Pain Physician*, 2009, 12, 621-628.
167. Trentman, T.L., Zimmerman, R.S. Occipital nerve stimulation: Technical and surgical aspects of implantation. *Headache*, 2008, 48, 319–327.
168. Turkewitz, L.J., Wirth, O., Dawson, G.A., Casaly, J.S. Cluster headache following head injury: a case report and review of the literature. *Headache* 1992; 32, 504-6.
169. van Vliet, J.A., Favier, I., Helmerhorst, F.M., Haan, J., Ferrari, M.D. Cluster headache in women: relation with menstruation, use of oral contraceptives, pregnancy, and menopause. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006, 77, 690–2.
170. Vingen, J.V., Pareja, J.A., Stovner, L.J. Increased sensitivity to light and sound during cluster headache bout. In: Olesen J, Goadsby PJ, eds. *Cluster headache and related conditions*. Oxford: Oxford University Press, 1998, 207-11.
171. Wolter, T., Kaube, H. Neurostimulation for Chronic Cluster Headache. *Therapeutic advances in Neurological Disorders*, 2012, 5(3), 175-180.
172. Yang, I.Y., Oraee, S. A novel approach to transnasal sphenopalatine ganglion injection. *Pain Physician*, 2006, 9, 131–134.

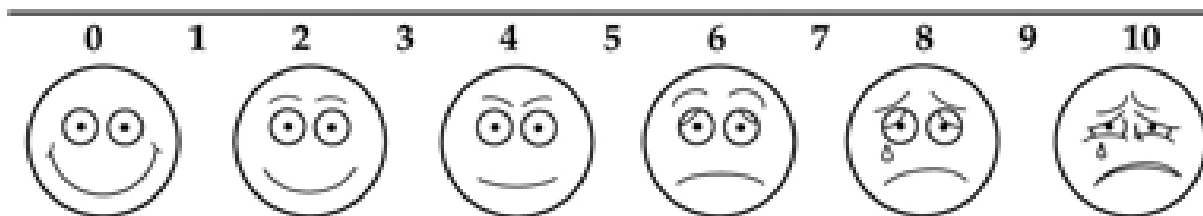
ПРИЛОЖЕНИЕ 2

АНКЕТНА КАРТА за пациентите с невротимулатор

1. Пол
2. Възраст
3. Диагноза
4. Продължителност на КГ
5. Стимулатор (Boston, Medtronic, SPG)
6. Дата на имплантиране
7. Месеци/години използване
8. Пристъпи/дневно преди стимулатора
9. Пристъпи/дневно след
10. Интензитет 0/10 преди
11. Интензитет 0/10 след
12. Продължителност/min преди
13. Продължителност/min след
14. Превантивна Th преди
15. Превантивна Th след
16. Side-shift след поставяне на стимулатора
17. Автономни пристъпи, без болка
18. Възвръщане на пристъпите след изключване на стимулатора
19. Субективна оценка на удовлетвореност 0-100%
20. „Ще препоръчате ли стимулатора?“ Да/Не
21. Странични явления

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Визуално-аналогова скала (VAS)



0 - без болка

2 - слаба, дразнеща болка

4 - неприятна обезпокоителна болка

6 - протяжна изтощителна болка

8 – интензивна застрашителна и ужасна болка

10 – възможно най-силна непоносима и мъчителна болка

