

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ**  
**КАТЕДРА НЕВРОЛОГИЯ**

---

**Д-р Веселина Тихомирова Грозева**

**КЛИНИКО-ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ НА  
КЛАСТЪРНОТО ГЛАВОБОЛИЕ**

**Научна специалност**  
**03.01.19 НЕВРОЛОГИЯ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

*НА ДИСЕРТАЦИЯ ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНАТА И НАУЧНА  
СТЕПЕН „ДОКТОР“*

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

**София, 2014**

Дисертационният труд съдържа 190 страници текст, 66 таблици и 17 фигури. Цитираните литературни източници включват 172 заглавия, от които 7 на кирилица и 165 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита на заседание на катедра по Неврология на МФ на МУ – София и на факултетен съвет на МФ на МУ – София.

Публичната защита на дисертационният труд ще се състои на 14.11.2014 год. От 14.00 часа в аудитория на УМБАЛНП “Свети Наум”, съобразно заповед на ректора на МУ– София № РК 36-1998/ 03.10.2014 пред научно жури в състав:

1. чл. кор. Проф. Д-р Иван Миланов, дмн (становище)
2. Доц. Д-р Десислава Богданова, дм (рецензия)
3. Доц. Д-р Иво Райчев, дм (рецензия)
4. Проф. Д-р Стефка Янчева, дмн (становище)
5. Проф. Д-р Захари Захариев, дмн (становище)

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на МУ – София и са на разположение на интересуващите се в библиотеката на УМБАЛНП “Св. Наум”, гр. София.

## **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

## **ВЪВЕДЕНИЕ**

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

Въпреки добре познатите 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. КГ все още не се разпознава от някои професионалисти, вероятно поради ниската му честотата и погрешното схващане, че се явява единствено при мъжете.

Модерната клинична епидемиология изучава причините или рисковите фактори за развитие на КГ и оценява действията за превенция и лечение на заболяването. 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 увеличава през 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 т.н. 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.. 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). 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.

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. 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 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.

## **ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО**

*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.*

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.

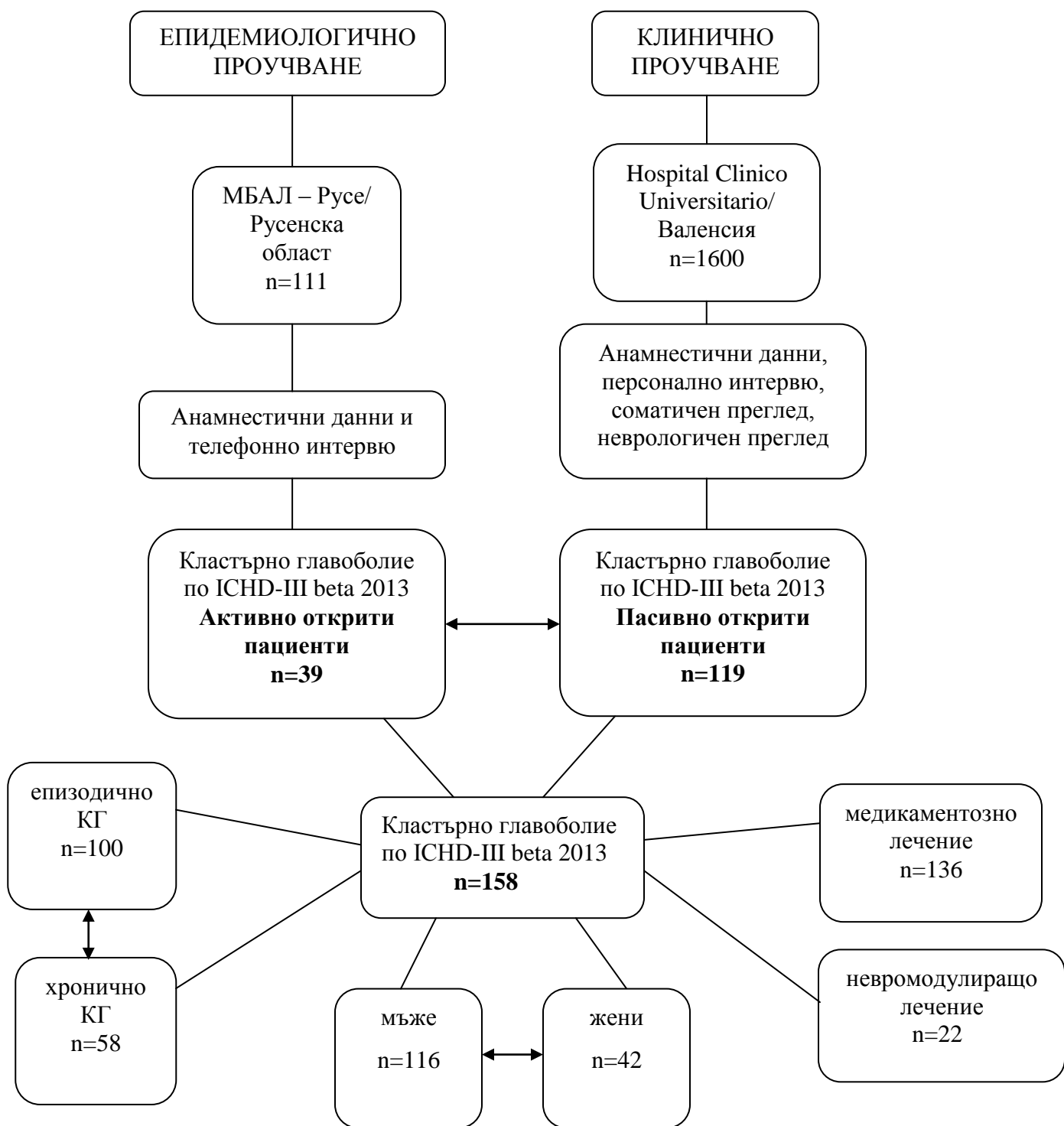
## **КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ**

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 1).

Фигура 1. Дизайн на проучването



### **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

### **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.

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

### **Разпределение на клиничния контингент:**

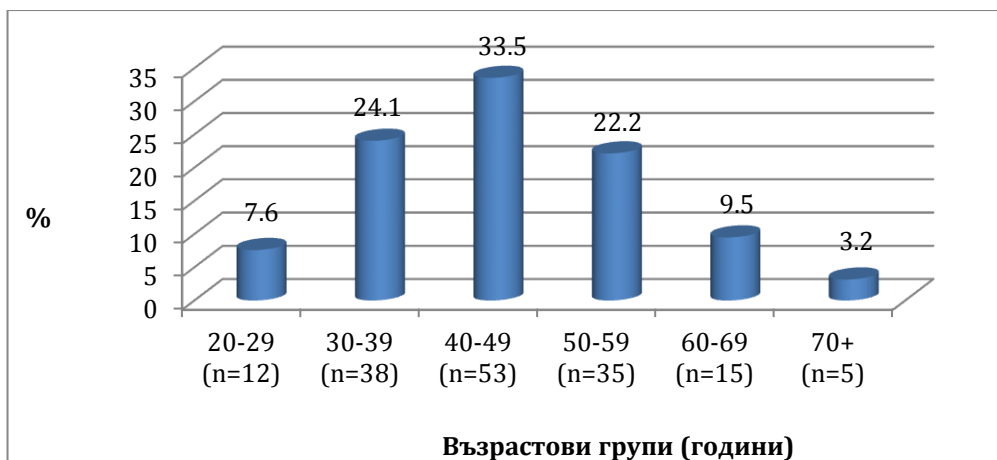
За целта на проучването, контингентът се разпределя в следните направления:

#### ***Разпределение на контингента по пол***

В обхвата на настоящето проучване са включени 158 пациента с кластерно главоболие. За отчитане на 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, съотношение 2,8:1.

### **Разпределение на контингента по възраст**

Средната възраст на изследвания контингент е  $46,21 \pm 12,26$  години в интервала от 20 до 80 години. 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 2)



**Фигура 2: Разпределение на изследвания контингент по възрастови групи**

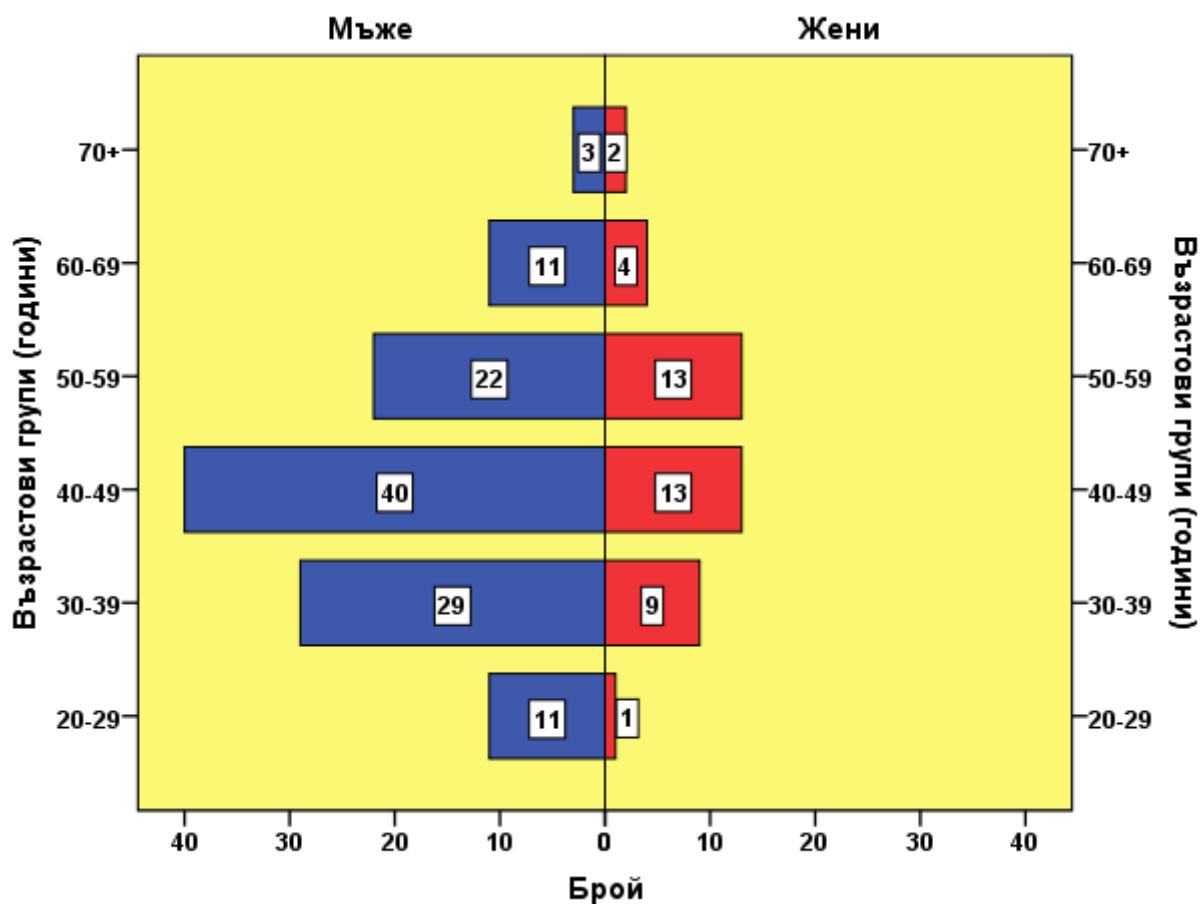
### **Разпределение на контингента по възраст и пол**

От табл. 1 и фиг. 3 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 от възрастови групи 40-49 и 50-59, следвани от 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 1: Разпределение на пациентите по възраст и пол

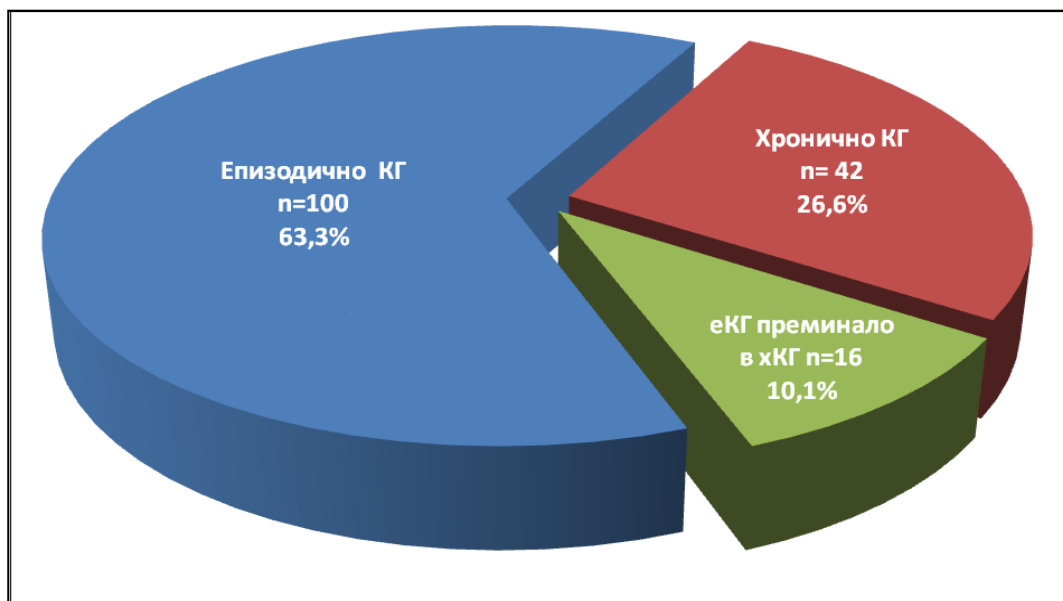
Възрастови групи	Общо		Мъже		Жени		p
	n	%	n	%	n	%	
20-29	12	7,6	11	9,5	1	2,4	n.s.
30-39	38	24,1	29	25,0	9	21,4	n.s.
40-49	53	33,5	40	34,5	13	31,0	n.s.
50-59	35	22,2	22	19,0	13	31,0	n.s.
60-69	15	9,5	11	9,5	4	9,5	n.s.
70+	5	3,2	3	2,6	2	4,8	n.s.
Общо	158	100,0	116	100,0	42	100,0	



Фигура 3: Разпределение на пациентите по възрастови групи и пол

### **Разпределение на контингента по форма на заболяването**

За сравняване на клиничните характеристики, в зависимост от формата на заболяването (фиг. 4), пациентите се разделят на такива с епизодично КГ и хронично КГ (с две подгрупи: първично и вторично хКГ).



**Фигура 4: Разпределение на пациентите по форма на КГ**

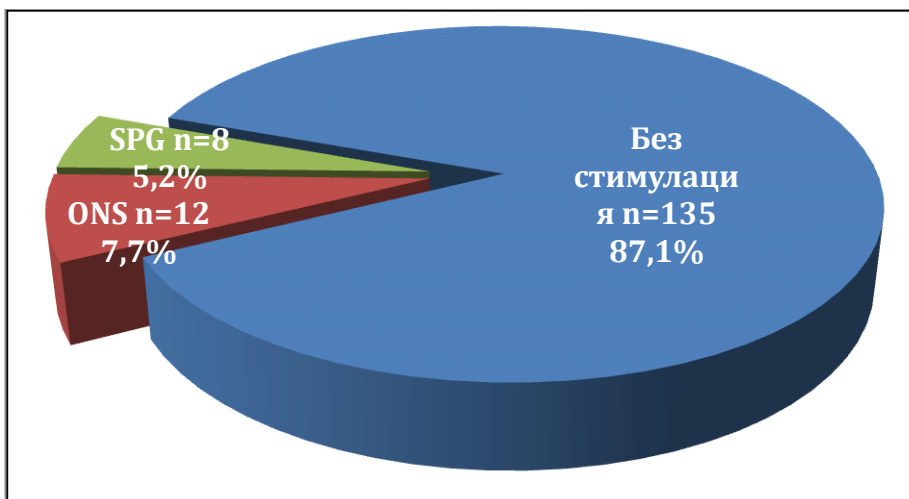
Основните групи пациенти (общ контингент, активно/пасивно установени пациенти, мъже/жени; еКГ/хКГ) се изследват за влияние на следните фактори: фамилна обремененост, коморбидност, клинична изява, тригерни фактори, тютюнопушене, превантивна терапия, абортивна терапия, невромодулираща терапия, закъснение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

#### **3.1.1.1. 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%.

#### **3.1.1.2. 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 (фигура 5).



Фигура 5: Разпределение на изследвания контента по вид лечение

### Собствени проучвания

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

#### 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.

## Методи

### Обследване на медицинска история на заболяването, клинично изследване и телефонно интервю

Данните от обследване на медицинска история на заболяването и клиничното изследване се нанасяха в специално изготвени фишове включващи паспортна част, анамнестични данни, клинични/соматичен и неврологичен статус/. 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).

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

При пациентите, лекувани с невромодулираща терапия, се проведе телефонно интервю, чрез попълване на специално изготвен фиш.

### 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: *дескриптивен анализ, вариационен анализ, графичен анализ, алтернативен анализ, екзактен тест на Фишер и тест  $\chi^2$ , непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк, Т-критерий на Стюдънт, непараметричен тест на Ман-Уитни*

## РЕЗУЛТАТИ

### Заболяемост от КГ в Русенска област

Поради факта, че заболяемостта от КГ е много ниска, тя е изчислена също и на 100 000 души. Заболелите са твърде малко, за да се правят генерализирани изводи.

Заболяемостта 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 2: 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 3: 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 4: 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 5: 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

## Характеристики на целия изследван контингент

### Клинични характеристики

- **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.

- **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%).

- **Фамилна обремененост**

Таблица 6: 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

- **Коморбидност при КГ**

Таблица 7: Брой и процент на пациентите с коморбидност (често срещани социално-значими заболявания)

Коморбидност чести	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

**Таблица 8: Брой и процент на пациентите с коморбидност (редки заболявания)**

<b>Коморбидност/редки</b>	<b>Брой</b>	<b>%</b>	<b>Sp</b>
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

**- Аура**

Двама от пациентите (1,3%) имат аура.

**- 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%.

**- Локализация на болката**

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

**- Съпътстващи симптоми**

**Таблица 9: Честотно разпределение на съпътстващите симптоми**

<b>Съпътстващи симптоми</b>	<b>Брой</b>	<b>%</b>	<b>Sp</b>
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

- **Интензитет на болката**

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

- **Продължителност на пристъпите**

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%).

**Таблица 10: 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
<b>Общо</b>	<b>158</b>	<b>100,0</b>	

- **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. Средната продължителност на кластерните периоди е  $1,64 \pm 0,98$  месеца в интервала от 1- 2 седмици до 6 месеца.

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%. Средният брой на кластерните периоди за една година е  $1,23 \pm 0,58$  в интервала от 0,20 до 2,50.

- **Тригери на КГ**

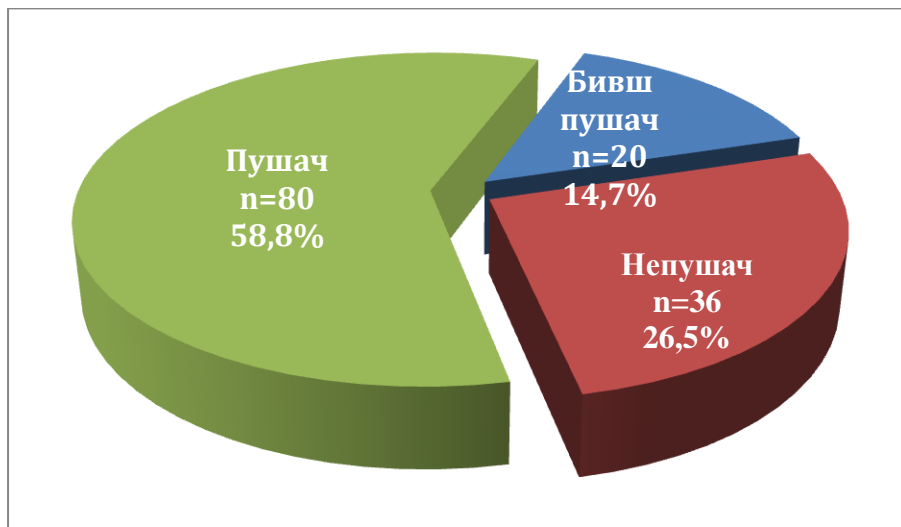
Информация за тригерни фактори има за 102 от пациентите. От тях - при 37 (36,3%) пристъпите могат да бъдат предизвикани от употреба на алкохол.

- **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.

- **Тютюнопушене**

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



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

- **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%).

## Медикаментозно лечение. Описателна статистика на целия контингент

### *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.

**Таблица 11: Честотно разпределение на абортивната терапия**

<b>Абортивна терапия</b>	<b>Брой</b>	<b>%</b>	<b>Sp</b>
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

### *Профилактична терапия*

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

**Таблица 12: Честотно разпределение на превантивната терапия**

<b>Профилактична терапия</b>	<b>Брой</b>	<b>%</b>	<b>Sp</b>
Verapamil	97	65,5	3,9
Topiramат	79	51,3	4,0
Prednisolone	67	43,8	4,0
Flunarizine	51	34,5	3,9
Valproate (и други антиепилептици)	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

### *Лош терапевтичен отговор*

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

**Таблица 13: Честотно разпределение по лош терапевтичен отговор**

Лош терапевтичен отговор	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

### Закъснение на диагнозата

**Таблица 14: 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
<b>Общо</b>	<b>158</b>	<b>100,0</b>	

### Професия

- С най-голяма честота в извадката са работещите – ниско профилирана професия - 29%, докато работещите високо профилирана професия са 28%;
- Най-малко са студентите – 9 или 6%.

### Невростимулация

- Невростимулация е прилагана едва при 22 (13%) от пациентите - ONS в 8% от случаите и SPG – в 5%.
- 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.
- 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 15: 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

- 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 16: 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

**Сравнителен анализ на пациентите по начин на откриване**

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

## Демографски характеристики (пол и възраст)

Таблица 17: Сравнителен анализ по пол, диагноза и възраст

Показател	Пасивно открити (n=119)		Активно открити (n=39)		P
	N	%	n	%	
<b>Пол</b>					
Мъже	94	79,0	22	56,4	0,011
Жени	25	21,0	17	43,6	0,011
<b>Диагноза</b>					
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	
<b>Възраст</b> (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.

## Клинични характеристики

- **Форма на КГ**
  - При активно откритите пациенти статистически достоверно повече е еКГ, докато при пасивно откритите – хКГ.
- **Фамилна обремененост**

Таблица 18: 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.

- **Коморбидност**

**Таблица 19: Сравнителен анализ по коморбидност (често срещани социално-значими заболявания)**

Коморбидност често	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.

**Таблица 20: 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.

- **Аура, страна и локализация на болката**

Активно и пасивно откритите пациенти не се различават статистически по показателите аура, страна и локализация на болката.

- **Съпътстващи симптоми**

Таблица 21: 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.

- **Интензитет на болката, продължителност и брой на кластърните периоди**

Таблица 22: 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

- **Абортивна терапия**

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 23: 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.

- Профилактична терапия

Таблица 24: 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

- Лош отговор към медикаментозната терапия

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

Таблица 25: 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.

- **Невростимулация**

При пасивно откритите пациенти значимо повече се прилага ONS и SPG.

- **Закъснение на диагнозата**

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

- **Професия**

Сигнификантно повече са и практикуващите ниско профилирана професия.

**Сравнителен анализ на пациентите с епизодично и хронично КГ**

**Клинични характеристики**

- **Фамилна обремененост**

Статистически значима разлика между двете изследвани групи не се наблюдава и при фамилна обремененост.

- **Коморбидност**

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

- 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 ( $p < 0,1$ ).

**Таблица 26: 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.

**- Аура и страна на болката**

Двете анализирани групи не се различават статистически по показателите аура и страна на болката.

**- Локализация на болката**

При пациентите с хКГ париетална, темпорална локализация на болката е със статистически достоверно по-висок процент.

**- 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, които са със сигнификантно по-висока средна стойност при пациентите с епизодично КГ.

**Таблица 27: Сравнителен анализ на пациентите с епизодично и хронично КГ по интензитет на болката, продължителност на кластерните периоди и брой на кластерните 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 кластерните периоди	1,63	0,99	0,07	0,37	<0,001
Брой на кластерните периоди за 1 година	1,22	0,56	0,04	0,33	<0,001

- *Съпътстващи симптоми*

Двете групи не се различават статистически по разглежданите съпътстващи симптоми.

**Лечение**

- *Абортивна терапия*

**Таблица 28: 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.

- *Профилактична терапия*

**Таблица 29: 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

**- Лош отговор към медикаментозната терапията**

Пациентите с хКГ са със значително по-висок относителен дял при всички изследвани за «лош отговор към терапията», с изключение на кортикостероидите.

**- Невростимулация, закъснение на диагнозата, професия**

**Таблица 30: еКГ : хКГ - невростимулация, закъснение на диагнозата и професия**

Показател	Епизодично КГ (n=100)		Хронично КГ (n=58)		p
	n	%	n	%	
<b>Невростимулация</b>					
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
<b>Закъснение на диагнозата (години)</b>					
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.
<b>Професия</b>					
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.

- Други

Таблица 31: Сравнителен анализ на пациентите с еКГ и хКГ по продължителност на пристъпа (мин.), брой на пристъпите/24 h, тригерни фактори, употреба на магіуана, тютюнопушене и брой цигари дневно

Показател	Епизодично КГ (n=100)		Хронично КГ (n=58)		p
	n	%	n	%	
<b>Продължителност на пристъпа (min.)</b>					
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.
<b>Брой на пристъпите/24h</b>					
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
<b>Тригерни фактори</b>					
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.
<b>Употреба на магіуана</b>					
Не	26	89,7	26	89,7	n.s.
Да	3	10,3	3	10,3	n.s.
<b>Тютюнопушене</b>					
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.
<b>Брой цигари дневно</b>					
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.

Сравнителен анализ на двата пола

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.

## Клинични характеристики

### - *Форма на КГ*

Двата пола не се различават статистически по форма на КГ и възраст което е добра предпоставка за последващите сравнения.

Таблица 32: Сравнителен анализ на двата пола по диагноза и възраст

Показател	Мъже (n=116)		Жени (n=42)		P
	n	%	n	%	
<b>Диагноза</b>					
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	
<b>Възраст (години)</b>	45,37	12,32	48,52	11,93	n.s.

### - *Фамилна обремененост*

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

### - *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.

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

### - *Аура и страна на болката*

Жените са със сигнификантно по-висок процент на аура и дясна страна на болката. Мъжете – със значимо по-висок процент на лява страна на болката.

**Таблица 33: Сравнителен анализ на двата пола по аура и страна на болката**

Показател	Мъже (n=116)		Жени (n=42)		p
	n	%	n	%	
<b>Аура</b>					
Не	116	100,0	40	95,2	0,069
Да	0	0,0	2	4,8	0,069
<b>Страна на болката</b>					
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.

**- Локализация на болката**

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

**Таблица 34: 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.
Париетална, 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

**- Съпътстващи симптоми**

**Таблица 35: 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.

**- Интензитет на болката и особености на кластърните периоди**

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

**- Начин на живот**

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

Показател	Мъже (n=116)		Жени (n=42)		p
	n	%	n	%	
<b>Продължителност на пристъпа (мин.)</b>					
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.
<b>Брой на пристъпитите/24 h</b>					
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.
<b>Triggers</b>					
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.
<b>Употреба на марџуана</b>					
Не	28	84,8	24	96,0	n.s.
Да	5	15,2	1	4,0	n.s.
<b>Тютюнопушене</b>					
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
<b>Брой цигари дневно</b>					
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

Лечение

- **Абортивна терапия**

При мъжете сигнификантно повече се прилагат като абортивна терапия с кислород, Zolmitriptan i.n. и Frovatriptan.

Таблица 37: Сравнителен анализ на двата пола по абортивна терапия

Абортивна терапия	Мъже (n=116)		Жени (n=42)		p
	n	%	n	%	
Oxygen	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.

- **Профилкатична терапия**

Двата пола се различават сигнификантно по профилактичната терапия с Topiramate, която се прилагат значимо повече при мъжете.

- **Лош отговор към медикаментозната терапия**

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

- **Невростимулация, закъснение на диагнозата и професия**

Таблица 38: Сравнителен анализ на двата пола по невростимулация, закъснение на диагнозата и професия

Показател	Мъже (n=116)		Жени (n=42)		p
	n	%	n	%	
<b>Невростимулация</b>					
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.
<b>Закъснение на диагнозата (години)</b>					
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.
<b>Професия</b>					
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.

#### - **Общи сравнителни показатели**

- 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.
- 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.
- 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.

#### **ОБСЪЖДАНЕ**

##### - **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.

## Обща заболяемост

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.

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. 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.).

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.

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. Получените данни потвърждават факта, че КГ е рядко-срещано и недиагностицирано заболяване и в нашата страна.

## **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.

## **Изследване на целия контингент**

### **- 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.

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).

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%).

## Клинично протичане

### - *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. Повисокият 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.

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 менопаузата.

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. 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.

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.

- ***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.

- ***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. 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, 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. 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. 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.

### ***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. 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, 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; 18% - английско; 19% - немско. 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-, ретрокуларна 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 сълзотечението 88,2%, което е в съответствие и с други западни проучвания. 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. 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.

**Тригерни фактори и особености в начина на живот**

- **Тригери на КГ**

Анамнеза за тригери на КГ (алкохол, вазодилататори, като нитроглицерин и хистамин), 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.

- ***Тютюнопушене***

Тютюнопушенето е силно застъпено при повечето пациенти с КГ, както в Европа, така и в САЩ. 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 тютюнопушенето намалява тежестта на пристъпите и/или редуцира честотата им при някои от пациентите.

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

Поради деликатността на тематиката, за употреба на марихуана са анкетиран 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 прибегват 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.

**Медикаментозно лечение при целия изследван контингент**

- ***Превантивна терапия***

Като най-често използван медикамент в превантивната терапия остава *vegaramil*, 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.

- ***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.

- ***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 venipamil с 14% и lithium carbonate с 11,7%.

**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. 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.

**Професия и „товар“ на заболяването**

Чрез данни за професионалната квалификация и работно място на пациентите, искаме 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. Тъй като процентното съотношение между високо- и ниско профилираните професии е почти равностойно, не е уместно да се правят каквито и да е заключения.

**Невростимулация**

Невростимулация е сравнително нов терапевтичен подход, който все повече бива използван при рефрактерни на медикаментозно 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. 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. 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.

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.

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

Описаната в литературата поява на изолирани ипсилатерални автономни пристъпи без главоболие 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.

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.

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 редукция 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. 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 редукция 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. 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.

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.

### **Сравнителен анализ на активно и пасивно откритите пациенти**

#### **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.

#### **Клинични характеристики**

##### **- *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.

##### **- *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.

- **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. 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.

- **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.

- **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. 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.

### **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.

### **Клинични характеристики**

#### **- *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.

#### **- *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 измененията 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.

- **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.

- **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.

- **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). 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.

## Сравнителен анализ на двата пола

### 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, 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.

### Клинична характеристика

#### - *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“.

#### **- 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. Подобна на тази зависимост, установена при нашата изследвана популация е открита и в други проучвания. Като тази характеристика може да е една от причините за по-голямото забавяне на диагнозата при жените, в сравнение с мъжете.

#### **- Времева характеристика**

Има противоречиви данни в литературата за продължителността на кластерните 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 кластерния период при мъжете.

#### **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 abortивна 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.

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, от което би могло да се предположи, че жените не са лекувани толкова агресивно, колкото мъжете.

### **Особености 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, всички видове алкохол тригерират пристъп на КГ по-често при мъжете. 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.

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. 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.

### **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.

### **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.

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

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 подобрение на симптомите. 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. Разбира се, необходими са допълнителни изследвания в тази област, както и съпоставяне на данните с жените в общата популация, неспособни да имат деца.

## **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 по-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.

## **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 фамилен 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 кластерните периоди обикновено е между 1 и 3 месеца (най-често 1 месец), а кластерните 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 кластерни 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 кластерен 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.

## 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; Cephalgia /1/2014; 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.
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 - **ПОСТЕР ПРЕЗЕНТАЦИЯ**
2. Gascón Giménez F., Ponz de Tienda A., Píera 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 - **ПОСТЕР ПРЕЗЕНТАЦИЯ**

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 - **ОРАЛНА ПРЕЗЕНТАЦИЯ**

**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.

## **SUMMARY**

### **Introduction:**

CH is a strictly unilateral primary headache disorder which is characterized by severe or very severe retro-orbital or temporal pain, lasting 15-180 min, accompanied by one of the following ipsilateral symptoms: conjunctival injection, tearing, nasal conjuction or rhinorrhoea, eyelid oedema, forehead or facial sweating, miosis or prosis, a sense of restlessness or agitation.

Although, clinical characteristics of cluster headache have been described by many authors, still little is known about this severe condition in our country. Scarce epidemiological data exist and the condition is unrecognized by specialists. There is a huge diagnostic delay and patients are treated improperly. Cluster headache was considered to be a male-only syndrome for many years. Despite the male predominance, nowadays it is known that women also suffer with this severe disorder. Recent results show that cluster headache presents differently in women than men, its clinical forms have a different course thus patients' response to treatment differs as well. Treatment of cluster headache is always challenging, but new alternative neuromodulatory methods have shown optimistic results and they are now considered to diminish the huge personal and social burden of the disease.

### **Objective**

To study the incidence of cluster headache in one geographic region in Bulgaria, regarding differences in cluster headache demographics, clinical characteristics, triggers, diagnostic delay and treatment response (pharmacological and neuromodulatory).

### **Background**

There aren't many studies examining epidemiological data and differences in cluster headache presentation worldwide and little is known about epidemiology and clinical characteristics of cluster headache in Bulgaria.

### **Methods**

The study was performed using the documentary method, personal and telephone interview together. We collected the data for 10 year-period from clinical histories of all cluster headache patients admitted to the Neurology ward in the only hospital with CT and MRI in Ruse

district. In order to find the incidence of the disease, we hypothesized the referral of all young patients with excruciating head pain for performing an imaging exam (to exclude a vascular incident).

Because of the small number of patients found, we added a larger group of cluster headache patients to study the clinical characteristics of the disease and the therapeutic response. We collected prospectively (for 6 months) all cluster headache patients who have had planned follow-up visits in a specialized headache center at Hospital Clinico Universitario, Valencia. We studied the clinical histories and performed a personal interview with all the newly diagnosed cluster headache patients in the clinic. We focused on various issues related to cluster headache including: demographics, clinical characteristics, comorbid conditions, family history, triggers, smoking history, diagnosis delay, treatment response (pharmacological and neuromodulatory), and some specific female gender issues.

### **Results:**

We found out 39 patients with cluster headache from Ruse district and we measured the incidence of cluster headache to be between 1 to 5 in 100 000 people.

We collected data for 158 patients (116 male and 42 female). We divided the whole studied population into retrospectively and prospectively collected patients (39 retro- and 119 prospectively, episodic and chronic form (100 episodic and 58 chronic), male and female patients (116 male and 42 female) and to patients treated only pharmacologically (136 patients) and those treated with neuromodulatory methods as well (22 patients). All the different groups were compared regardless the mentioned above factors. We found some similar features about cluster headache presentation in the different populations, forms and genders already described in the literature, considering the demographic and clinical characteristics (age of onset, form of cluster headache, pain location, trigger factors); attack characteristics (attacks per day); delay for the correct diagnosis; treatment issues; and female specific cluster headache issues. We found some distinct features that haven't been described before.

### **Conclusion:**

Cluster headache is a rare disorder. Overall the studied groups of patients with episodic and chronic form, women and men have similar clinical characteristics but there are also some distinct differences in clinical presentation and therapy response between forms and genders. New treatment alternatives such as some neuromodulatory methods show promising results in

patients with chronic drug-resistant cluster headache. Major limitations to the study are the possibility of incomplete data in patient histories and possible misinterpretation of data.