

- ord, 2015, 25, 9, 713-718.
7. Eisenberg I, Avidan N, Potikha T, Hochner H, Chen M. The UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase gene is mutated in recessive hereditary inclusion body myopathy. *Nat Genet*, 2001, 29, 83-87.
  8. Huizing M, Krasnewich D. Hereditary inclusion body myopathy: a decade of progress. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1792, 881-887.
  9. Mori-Yoshimura, M., Hayashi, Y., Yonemoto, N., Nakamura, H., Murata, M., Takeda, S., Nishino, I., Kimura, E. Nationwide patient registry for GNE myopathy in Japan. *Orphanet J Rare Dis*, 2014, 9, 150.
  10. Mori-Yoshimura, M., Oya, Y., Yajima, H., Yonemoto, N., Kobayashi, Y., Hayashi, Y., Noguchi, S., Nishino, I., Murata, M. GNE myopathy: a prospective natural history of disease progression. *Neuromuscul Disord*, 2014, 24, 380-386.
  11. Nishino, I., Carrillo-Carrasco, N., Argov, Z. GNE Myopathy: current update and future therapy. *J Neurolog Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86, 385-392.

Адрес за кореспонденция:

д-р Кристина Кастрева

Клиника по Нервни болести, УМБАЛ „Александровска“

бул. Георги Софийски 1, София 1431

e-mail: dr.kastreva@gmail.com

## КЛИНИЧНО ПРОУЧВАНЕ НА ЕФЕКТ И ПОНОСИМОСТ НА ЛЕЧЕНИЕТО С ПРОБИОТИК (OMNIBIOTIC MIGRA) ПРИ ПАЦИЕНТИ С ЕПИЗОДИЧНА МИГРЕНА

Д. Богданова<sup>1</sup>, В. Тодоров<sup>1</sup>, А. Капрелян<sup>2</sup>, И. Миланов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> УМБАЛНП „Св. Наум“, МУ – София

<sup>2</sup> УМБАЛ „Св. Марина“, МУ – Варна

### CLINICAL STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY WITH A PROBIOTIC MIXTURE (OMNIBIOTIC MIGRA) IN PATIENTS WITH EPISODIC MIGRAINE

D. Bogdanova<sup>1</sup>, V. Todorov<sup>1</sup>, A. Kaprelyan<sup>2</sup>, I. Milanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> UMBALNP "St. Naum", Medical University – Sofia

<sup>2</sup> UMBALNP "St. Marina", Medical University – Varna

#### ABSTRACT

**Introduction:** There is evidence for a role of the gut microbiota in the pathophysiology of some neurological diseases – the so-called „gut-brain“ axis. In migraine, the gut-brain axis has three main aspects – involvement in inflammation and the role of neuropeptides, association of migraine and gastrointestinal disorders, and evidence of an effect on probiotic supplements and diet in humans with migraine.

The **aim** is to evaluate the effect and tolerability of treatment with probiotic mixture (Omnibiotic Migra) as adjunctive therapy in patients with episodic migraine.

**Patients and methods:** A total of 30 patients with migraine were included – 24 women and 6 men. The patients were treated with probiotic – Omnibiotic Migra 1 sachet per day, 60 days.

**Results:** Significant improvement was found in: pain intensity, number and duration of attacks, number of migraine days per month, post-attack symptoms (general fatigue, helplessness and drowsiness) and also in accompanying symptoms as anxiety.

**Discussion:** Dysbiosis may be associated with the pathogenesis of migraine. Our results show that probiotic supplements have a place in the combined treatment of migraine, and can affect the intensity, frequency and duration of attacks, as well as the accompanying symptoms, such as anxiety.

**KEY WORDS:** gut-brain axis, microbiota, migraine, probiotics, treatment

#### РЕЗЮМЕ

**Въведение:** Съществуват данни за участие на чревната микробиота в т. нар. ос „черва-мозък“. Участието на тази ос при мигрена има три основни аспекта – участие на чревната микробиота при възпалението и роля на невропептидите, връзка между мигрена и стомашно-чревни заболявания и данни за ефект на пробиотични добавки и диета при пациенти с мигрена.

**Цел:** Да се оцени ефект и поносимост на лечението с пробиотична смес (Omnibiotic Migra), като добавъчно лечение при пациенти с епизодична мигрена.

**Контигент и методи:** Проучването е проведено на общо 30 пациенти с мигрена – 24 жени и 6 мъже. Всички получаваха пробиотик – Omnibiotic Migra, по 1 саше дневно, в продължение на 60 дни.

**Резултати:** Установи се сигнификантно подобрене по отношение на: интензитета на болката, броя и продължителността на пристъпите, броя на дните с мигрена в месеца, симптомите след пристъп (обща отпадналост, безсилие и сънливост) и на тревожността.

**Обсъждане:** Възможно е дисбиозата да е свързана с патогенезата на мигрена. Резултатите показват, че пробиотичните добавки имат място в комбинираното лечение при мигрена, като могат да повлияят интензитета, честотата и продължителността на пристъпите, а също да подобрят и придружаващи симптоми, като тревожност.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** лечение, микробиота, мигрена, ос черва-мозък, пробиотици

#### ВЪВЕДЕНИЕ

Съвкупността от симбиотични микроорганизми, които колонизират човешкото тяло – предимно бактерии, но също и археи, гъби, протозои и вируси, се означава като микробиота. Тя наброява повече от 100 трилиона клетки (20). Те обитават

кожата, устата, дихателната, урогениталната и гастроинтестиналната системи и допринасят за различни функции – храносмилателни, имунни, метаболитни и други (15, 25). Промени в чревната микробиота (дисбиоза) са свързани с различни нарушения, включително затлъстяване, стомашно-чревни, захарен диабет, автоимунни заболявания, неврологични – болест на Alzheimer, болест на Parkinson, аутизъм, болка и други (7, 15, 25).

Чревната микробиота се възприема като модулатор на нервната физиология, което е в основата на концепцията за съществуване на оста „черва-мозък“. Представлява комбиниран модел на взаимодействие между червата и мозъка, с двупосочни взаимодействия, които вероятно оказват влияние върху етиологията и патогенезата на редица неврологични заболявания (7, 15). Променя се чревната бариера, което води до увеличаване на пропускливостта и позволява микроби или техни метаболити да навлязат в кръвния ток. Произвеждат се невромодулаторни метаболити (напр. мастни киселини с къса верига), витамини, невротрансмитери (серотонин, гама-аминомаслена киселина, невротрофичен фактор) и хормони (пептид Y), които преминават кръвно-мозъчната бариера (КМБ). Чрез *p. vagus* се осъществява директна връзка между чревната и централната нервни системи (ЦНС) (7, 15). Чревната микробиота повлиява системното възпаление, развитието и регулацията на имунната система и взаимодействието ѝ с ЦНС (25). Микробиота модулира и функцията на аферентните сетивни неврони и участва в пътя на хроничната болка (7).

Мигрената е първично главоболие, което засяга 12-28% от населението на възраст между 22 и 55 години (23). Среща се предимно при жени – в 4-35% при възрастни жени и в 6-15% при възрастни мъже (3:1) (3). Хронична мигрена ( $\geq 180$  дни в годината) се среща в около 1,4-2,2% от населението (3). Мигрената е първа водеща причина за инвалидизация при хора под 50 години (3). Предполага се, че възпалението и невроимунната модулация, с участието на чревната микробиота, може да играят важна роля в патогенезата при мигрена (2, 24, 26). Точните механизми, чрез които чревната микробиота допринася за мигренното главоболие, остават неясни.

*Целта* на настоящото клинично наблюдение е да се оцени ефект и поносимост на лечението с пробиотик, като добавъчно лечение при пациенти с епизодична мигрена. Беше използвана пробиотична смес Omnibiotic Migra®, съдържаща: *Lactobacillus casei* W56; *Lactobacillus acidophilus* W37; *Lactobacillus brevis* W63; *Lactococcus lactis* W58; *Bifidobacterium lactis* W52; *Lactococcus lactis* W19; *Lactobacillus salivarius* W24; *Bifidobacterium bifidum* W23.

#### КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ:

Клиничното наблюдение е проведено в Клиника по невродегенеративни и периферно-нервни заболявания на МБАЛНП „Св. Наум“ в гр. София (20 пациенти) и в Клиника по неврология на УМБАЛ „Св. Марина“ в град Варна (10 пациенти). Демографските и клиничните данни на пациентите са посочени в таблица 1 (Таблица 1). Включени са общо 30 пациенти – 24 жени и 6 мъже. Средната възраст на пациентите беше 42 години (SD 9, 3). Средната давност на заболяването беше 22 години (SD 11).

Диагнозата беше поставена съгласно последното издание на критериите на международното дружество по главоболие (12). Всички пациенти бяха диагностицирани с епизодична мигрена, от които мигрена без аура при 22 пациенти, а мигрена с аура – при 8 пациенти.

Таблица 1. Демографски и клинични данни на пациентите с мигрена.

|                                              |           |
|----------------------------------------------|-----------|
| Брой пациенти                                | 30        |
| Жени/мъже                                    | 24/6      |
| Средна възраст на пациентите                 | 42 SD 9,3 |
| Мигрена без аура/ с аура                     | 22/8      |
| Средна давност на заболяването (години)      | 22 SD 11  |
| Приемащи/неприемащи симптоматичен медикамент | 25/5      |

Симптоматичен медикамент (триптан или НСПВС) по време на пристъп са приемали 25 пациенти, пет – не са приемали. Нито един от включените пациенти не е приемал медикамент за профилактично лечение на мигрена.

При всички пациенти беше проведено лечение с пробиотик (Omnibiotic Migra) – по едно саше дневно, в продължение на 60 дни.

Пациентите бяха оценявани на ден 1 (V1), ден 30 (V2) и ден 60 (V3).

На всяка визита бяха измервани следните показатели: брой пристъпи на месец, интензитет на болката, средна продължителност на мигренния пристъп (в часове), брой дни с мигренно главоболие за предходния месец, степен на повлияване на мигренната болка от допълнителен симптоматичен медикамент.

Бяха оценявани и следните клинични симптоми, проявени от пациентите след пристъп от мигрена: обща отпадналост, безсилие, сънливост.

*Използвахме следните скали:*

За интензитет на болката – цифрова Visual Analogous Scale (VAS), а за тревожност – скалата за тревожност Zung anxiety Scale (27).

Повлияването на мигренната болка от симптоматичен медикамент беше отчитано по психометрична скала със следните степени: 1 – не, 2 – по-скоро не, 3 – по-скоро да и 4 – да.

Клиничните симптоми след пристъп (обща отпадналост, безсилие и сънливост) бяха оценявани по психометрична скала със 5 степени: 1 – липса, 2 – леко изразена, 3 – средно изразена, 4 – силно изразена, 5 – много силно изразена.

Данните бяха обработени статистически с помощта на Wilcoxon Signed-Rank Test и Student's t test. За статистическа значимост приехме  $p < 0.01$ .

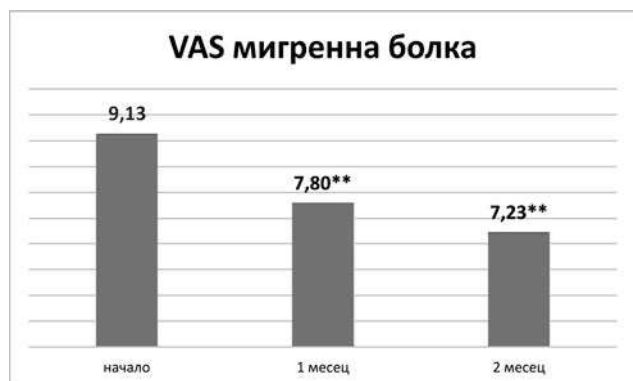
#### РЕЗУЛТАТИ:

Всички включени пациенти завършиха проучването ( $n = 30$ ). Няма изключени или отказали се пациенти. Странични нежелани ефекти от проведеното лечение не бяха съобщени.

*Интензитет на мигренната болка.* В началото на проучването (V1), средният интензитет на мигренната болка, беше 9,13 (SD 1,4) по VAS. На ден 30 (V2), и ден 60 (V3), този показател беше съответно 7,8 (SD 1,3) и 7,23 (SD 1,2). Наблюдава се значимо намаление на интензитета на болката, в сравнение с преди лечението, както на V2, така и на V3 ( $p < 0.01$ ) (Фигура 1).

*Брой пристъпи на месец.* Преди започване на лечението (V1), средният брой пристъпи на месец беше 6,63 (SD 3,8). След започване на лечение, на V2 и на V3, този показател беше съответно 4,13 (SD 3,1) и 3,33 (SD 3,5). Наблюдава се значимо намаление на броя пристъпи, в сравнение с V1, както на V2, така и на V3 ( $p < 0.01$ ) (Фигура 2).

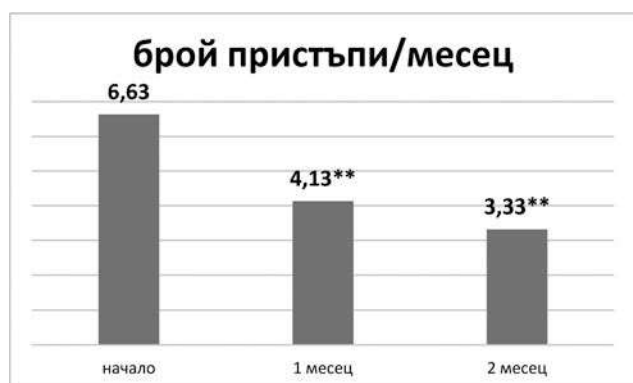
*Средна продължителност на мигренния пристъп (в ча-*



Фигура 1. Интензитет на мигренната болка.



Фигура 4. Брой дни с мигренно главоболие/месец.



Фигура 2. Брой пристъпи в месеца.



Фигура 5. Повлияване от симптоматичен медикамент.

сове). Преди лечението (V1), средната продължителност на пристъпите беше 31,6 часа (SD 19,9). На V2 и на V3, след започване на лечението, този показател беше съответно 20,3 (SD 17,7) и 14 (SD 17). Наблюдава се значимо намаление на продължителността на мигренния пристъп, в сравнение с преди лечението, както на V2, така и на V3 ( $p < 0.01$ ) (Фигура 3).



Фигура 3. Средна продължителност на мигренния пристъп (часове).

**Брой дни с мигренно главоболие/месец.** Преди лечението (V1) средния брой дни с мигренно главоболие беше 9 (SD 3,5). След започване на лечението, на V2 и V3, този показател беше съответно 4,45 (SD 3,1) и 3,12 (SD 3,4). Наблюдава се значимо намаление на броя дни с мигрена, в сравнение с преди лечението, както на V2, така и на V3 ( $p < 0.01$ ) (Фигура 4).

**Повлияване от симптоматичен медикамент.** Преди започване на лечението (V1) средната стойност на този показател беше 3,1 (SD 0,9), а на V2 и V3, съответно 3,3 (SD 0,9) и 3,5 (SD 0,9). Започването на лечение не води до значима промяна на степента на повлияване от симптоматичен медикамент, в сравнение с преди лечението (Фигура 5).

*Клинични симптоми, появяващи се след пристъп от мигрена:*

**Обща отпадналост след пристъп.** Преди започване на лечение (V1) средната стойност на този показател беше 3,7 (SD 1,3), а на V2 и V3 – съответно 2,9 (SD 1,3) и 2,5 (SD 1,4). Наблюдава се значимо подобрение, в сравнение с преди лечението, както на V2, така и на V3 ( $p < 0.01$ ) (Фигура 6А).

**Безсилие след пристъп.** Преди започване на лечение (V1) средната стойност на този показател беше 3,73 (SD 1,3), а на V2 и V3, беше съответно 2,37 (SD 1,4) и 1,73 (SD 1,4). Наблюдава се значимо подобрение, в сравнение с преди лечението, както на V2, така и на V3 ( $p < 0.01$ ) (Фигура 6Б).

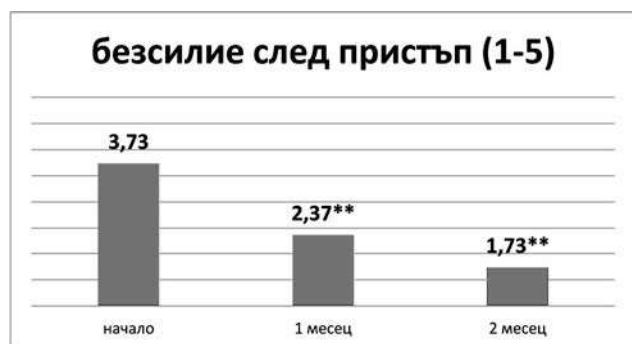
**Сънливост след пристъп.** Преди започване на лечение (V1) средната стойност на този показател беше 3,37 (SD 1,3), а V2 и V3 – съответно 2,23 (SD 1,5) и 1,63 (SD 1,4). Наблюдава се значимо подобрение, в сравнение с преди лечението, както на V2, така и на V3 ( $p < 0.01$ ) (Фигура 6В).

**Оценка на тревожност.** Преди започване на лечение (V1), средната стойност на този показател беше 46,5 (SD 7,5), а на V2 и V3 – съответно 42,4 (SD 7,4) и 42,0 (SD 6,5). Наблюдава се значимо намаляване на тревожността, в сравнение с преди лечението, както на V2, така и на V3 ( $p < 0.01$ ) (Фигура 7).

**Обобщение на получените резултати:** След започване на лечение с пробиотична добавка, се наблюдава значимо подобрение по отношение на: интензитета на болката, броя и продължителността на пристъпите, броя на дните с мигрена в месеца, симптомите след пристъп (обща отпадналост, безсилие и сънливост) и на тревожността, в сравнение с тези показатели преди лечението. Започването на лечение не води до значима промяна в степента на повлияване от симптоматичен медикамент, в сравнение с преди лечението.



А.

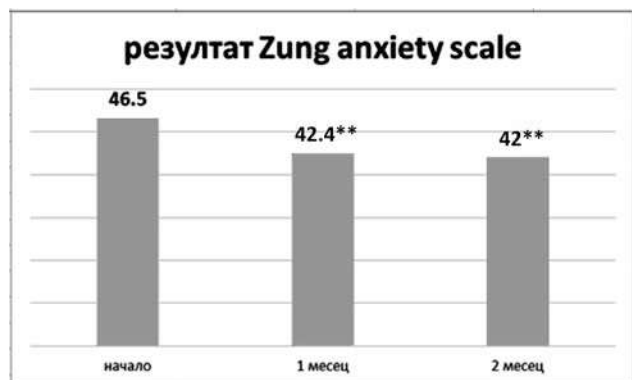


Б.



В.

Фигура 6. Клинични симптоми след пристъп от мигрена:  
А. обща отпадналост, Б. безсилие, В. сънливост.



Фигура 7. Тревожност, отчетена по Zung anxiety scale (27).

## ОБСЪЖДАНЕ:

Според съвременното виждане за патофизиологията, мигрената се предизвиква от менингеално невrogenно възпаление и вазодилатация, което активира периферните тригеминални ноцицептивни аференти, те предават болковия сигнал към ЦНС и това води до периферна и централна сензитизация на невроните (1, 2). Ключова роля играе невrogenното възпаление, свързано с освобождаване на мощни вазоактивни неuropeптиди, предимно калцитонин ген свързан пептид (CGRP), серотонин, възпалителни цитокини, глутамат, субстанция Р и други (2). Много от тези неuropeптиди, се откриват в червата и са свързани с чревната микробиота (2).

Връзката на мигрената и оста „черва-мозък“ има три основни аспекта – участие на чревната микробиота при възпалението и роля на неuropeптите, връзка между мигрена и стомашно-чревни заболявания и данни за ефект на пробиотични добавки и диета при пациенти с мигрена (2).

Неuropeптиди, като субстанция Р, калцитонин ген свързан пептид, серотонин, глутамат, възпалителни цитокини, неuropeпид Y, вазоактивен интестинален полипептид, соматостатин и кортикотропин освобождаващ фактор, играят съществена роля в двупосочната комуникация между червата и мозъка (2, 13).

При заболявания с висока коморбидност с мигрена – активна болест на Crohn и улцерозен колит, пациентите имат повишени плазмени нива и повишена имунореактивност на субстанция Р в дебелото черво, в сравнение със здравите контроли и с неактивни случаи (16). Съдържанието на субстанция Р в дебелото черво се увеличава след индуцирана от антибиотици дисбиоза (13), а дисбиозата може би участва при процесите на хронифициране при мигрена (24).

Калцитонин ген свързаният пептид (CGRP) се освобождава от тригеминалните терминали и води до вазодилатация на гладко-мускулните клетки на менингеалните и церебралните кръвоносни съдове. Блокиране на CGRP сигнализацията в рамките на тригеминалния ганглий би прекъснало мигренозното главоболие и/или би го предотвратило (2). Съвременната анти-CGRP терапия се осъществява чрез въздействие върху пептида или върху неговия рецептор, с малко-молекулни антагонисти или моноклонални антитела. Според Arzani и съавт., 2020 (2), CGRP сигнализацията може да бъде повлияна от микробиота. Установено е повишено ниво на CGRP при дисбиоза, което е и основание за предписване на пробиотици при мигрена (2).

Възпалителните (проинфламаторни) цитокини, като IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, and TNF- $\alpha$  участват при мигренната болка – те са повишени по време на мигренен пристъп, повлияват ноцицептивните отговори в тригеминалния път и играят роля в инициирането на болката при мигрена (2). Увеличената пропускливост на червата може да стимулира възпалителни и имунни отговори, като в следствие провъзпалителните цитокини могат да засилят пропускливостта на червата. Вероятно този механизъм участва и при мигрена (2).

Глутаматът е основен възбуждащ невротрансмитер в ЦНС. Повлиява възпалението и оксидативния стрес в стомашно-чревния тракт – нарушенията в глутаматния път участват в патогенезата на различни стомашно-чревни разстройства: възпалителна болест на червата, синдром на възбудимото черво, гастро-езофагеален рефлукс, стомашно-киселинна хиперсекреторна болест (2). Установени са по-високи нива на глутамат в плазма и ликвор на пациенти с мигрена. Играе роля при корвата разпространяваща се депресия и централната сензиби-

лизация при мигрена (2).

Серотонинът (5-хидрокситриптамин или 5-НТ) се освобождава от тромбоцитите в началото на мигренен пристъп, а след началото и по време на главоболието нивата му намаляват. Освобождаването на серотонин в окципиталната кора води до вълна от разпространяваща се възбуда, последвано от депресия на невронната активност (2). Трите най-важни рецептори са 5-НТ1, 5-НТ2 и 5-НТ3 – 5-НТ1 рецепторите са инхибиторни, а 5-НТ2 рецепторите са възбуждащи. Инжектиране на серотонин по време на пристъп намалява симптомите на мигрена, но има много странични ефекти. На основа на този медиатор са разработени основните специфични медикаменти са остро лечение на мигренен пристъп – триптаните са 5-НТ1 агонисти, а бета-блокери, които се използват за профилактика, са 5-НТ2 антагонисти. Количеството на серотонин в мозъка зависи от нивата на аминокиселината триптофан. Възможно е пътят на триптофан-кинуренин да е едно от основните звена на оста черва-мозък – в бактериалните щамове на червата има синтетични ензими, които могат да произвеждат триптофанови метаболити, а серотонинови рецептори са намерени върху имунните клетки в червата (2). Серотонинът оказва влияние и върху имунните и възпалителните процеси в червата и играе роля за повишаване на податливостта към стомашно-чревни заболявания (болест на Crohn, улцерозен колит, глутенова ентеропатия, дивертикулит) (2).

При мигрена е установена по-висока честота на гастроинтестинални заболявания – забавено изпразване на стомаха, синдром на раздразнено дебело черво, синдром на възпалените черва, глутенова ентеропатия, инфекция с *Helicobacter pylori* (26). От друга страна, пациенти с гастроинтестинални заболявания имат по-висока заболяемост от мигрена. Вероятно това се дължи на връзката между повишена чревна пропускливост и проинфламаторния имуен отговор (26). Ликвидирането на инфекция с *Helicobacter pylori*, води до подобрене при пациенти с мигрена (2, 19).

В експериментални проучвания е предположено, че дисбиозата допринася за хронифициране на мигреноподобна болка чрез повишаване на нивото на TNF $\alpha$  в тригеминалната ноцицептивна система (24). Установени са разлики в състава и функцията на човешката чревна микробиота при мигрена. Анализирани са 108 фекални проби от жени с мигрена – алфа разнообразието е значително намалено, „недружелюбните“ микроорганизми са значително обогатени в групата с мигрена, докато при здравите контроли има повече „полезни“ микроорганизми (6). При млади жени с мигрена са открити значителни промени в чревната микробиота, свързани с тежка инвалидност от мигрена и с ранни признаци на атеросклероза. Установени са значителни положителни корелации между дисбиозата и СІМТ (важен маркер за субклинична атеросклероза – дебелина каротидна интима-медия), а също и с гликиран хемоглобин, тежест и продължителност на мигрената, неконтролиран туморен фактор алфа и индекс на телесна маса (11).

От една страна, микробиотичната дейност на червата може да бъде повлияна от хранителни фактори, включително фибри и от пробиотици. От друга – по данни в литературата, пробиотиците и диетата могат да повлияят протичането на мигрена, да модулират пристъпите от главоболие и да имат благоприятен ефект като добавка към лечението (10). В проведеното от нас клинично проучване, след започване на лечение с пробиотична добавка, се наблюдава сигнификантно подобрене, по отношение на интензитета на болката, броя и

продължителността на пристъпите, броя на дните с мигрена в месеца (Фигури 1-4). Намалява и силата на симптомите след пристъп – обща отпадналост, безсилие и сънливост (Фигура 6).

Редица клинични проучвания потвърждават благоприятния ефект на пробиотиците при мигрена. При общо 79 пациенти с епизодична или хронична мигрена, лечението с пробиотичен микс в продължение на 10 седмици, е довело до значимо намаление на броя пристъпи, интензитета на болката и необходимостта от прием на допълнителен медикамент, в сравнение с плацебо (14). При 40 пациенти с мигрена, лечението с пробиотик за 3 месеца, е довело до значимо подобрене на качеството на живот при 80%, и до намаление на интензитета на болката при повече от 50% от пациентите (21). Не всички данни са позитивни – De Roos и съавт. 2017 (9) не са установили значим ефект при 12 седмично лечение, въпреки че същите автори, в друго проучване (8), съобщават за значимо намаление на броя дни с мигрена и подобрене на инвалидността, свързана с мигрена отчетена по скалата (MIDAS). Възможните механизми на действие са неясни – вероятно подобряване на епителната цялост на червата и понижаване на нивата на възпалителни цитокини. При пациенти с мигрена, пробиотиците подобряват и изпразването на стомаха и чревния мотилитет (10).

Напоследък се заговори и за т. нар. 3М комплекс – мигрена, микробиота и мелатонин (4). Клинично нивата на мелатонин са значително по-ниски сред пациенти с мигрена, особено при тези, които са имали гадене при пристъпи, свързани с определена консумация на храна (1). Мелатониновите рецептори в червата участват в регулирането на възпалението и болката. Дисбиозата води до намаляване на наличността на мелатонин с повишена глутаматергична активност при мигрена. Намаляването на мелатонин и субоптималното функциониране на митохондриите и метаболитната регулация стимулират промени в астроцитите и сателитните глиални клетки, които са в основата на вазорегулаторните и ноцицептивните процеси при мигрена (1). Бъдещето ще покаже дали и какви са възможностите за лечение с мелатонин при мигрена.

Тревожността е симптом, по-силно свързан с увеличаване на риска от мигрена, отколкото депресията, и има по-голямо значение в психиатричната коморбидност при мигрена (17). Вероятно тук играят роля генетични, житейски, травматични, културни фактори. Откриването и повлияването на симптомите на тревожност е свързано и с контрола на главоболието и качеството на живот на пациентите с мигрена (17). Данните за психологическата полза от пробиотичните добавки не са еднозначни (22). Според някои проучвания, лечението с пробиотици е свързано с добро повлияване на състоянията на депресия и тревожност (5, 18). Такива са резултатите и при нашите пациенти с мигрена - тревожността намалява значимо, в сравнение с преди лечението (Фигура 7).

В заключение, последните предклинични и клинични проучвания показват, че чревната микробиота играе важна роля във взаимодействието между червата и мозъка. Възможно е дисбиозата, чрез имуно-медиации, метаболитни механизми или директно, да е свързана с патогенезата на редица неврологични заболявания, включително мигрена. Резултатите от проведеното от нас проучване показват, че пробиотичните добавки имат място в комбинираното лечение при мигрена, като могат да повлияят интензитета, честотата и продължителността на пристъпите, а също да подобряват и придружаващи

симптоми, като тревожност.

Проведеното клинично наблюдение има и своите недостатъци – то е отворено, без сравнение с плацебо група, при сравнително малък брой участници. Необходими са бъдещи, заслепени, рандомизирани проучвания, при голям брой пациенти, които да потвърдят тази хипотеза.

### ЛИТЕРАТУРА

- Anderson, G. Integrating Pathophysiology in Migraine: Role of the Gut Microbiome and Melatonin. *Curr. Pharm Des.*, 2019, 25, 33, 3550-3562.
- Arzani, M., Jahromi, S. R., Ghorbani, Z., Vahabizad, F., Martelletti, P., Ghaemi, A., Sacco, S., Togha, M. Gut-brain Axis and migraine headache: a comprehensive review. *The journal of headache and pain*, 2020, 21, 1, 15.
- Bigal, M. E., Lipton, R. B. Overuse of acute migraine medications and migraine chronification. *Current pain and headache reports*, 2009, 13, 4, 301-307.
- Boutrid, N., Rahmoune, H. „3M”: Migraine, Microbiota and Melatonin. *Med Hypotheses*, 2019, 127, 90.
- Chao, L., Liu, C., Sutthawongwadee, S., Li, Y., Lv, W., Chen, W., Yu, L., Zhou, J., Guo, A., Li, Z., Guo, S. Effects of Probiotics on Depressive or Anxiety Variables in Healthy Participants Under Stress Conditions or With a Depressive or Anxiety Diagnosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in neurology*, 2020, 11, 421.
- Chen, J., Wang, Q., Wang, A., Lin, Z. Structural and Functional Characterization of the Gut Microbiota in Elderly Women With Migraine. *Front Cell Infect Microbiol.*, 2020, 29, 9, 470.
- Defaye, M., Gervason, S., Altier, C., Berthon, J. Y., Ardid, D., Filaire, E., Carvalho, F. A. Microbiota: a novel regulator of pain. *Journal of neural transmission*, 2020, 127, 4, 445-465.
- De Roos, N. M., Giezenaar, C. G., Rovers, J. M., Witteman, B. J., Smits, M. G., van Hemert, S. The effects of the multispecies probiotic mixture Ecologic®Barrier on migraine: results of an open-label pilot study. *Beneficial microbes*, 2015, 6, 5, 641-646.
- De Roos, N. M., van Hemert, S., Rovers, J., Smits, M. G., Witteman, B. The effects of a multispecies probiotic on migraine and markers of intestinal permeability-results of a randomized placebo-controlled study. *European journal of clinical nutrition*, 2017, 71, 12, 1455-1462.
- Gabrielli, M., Cremonini, F., Fiore, G., Addolorato, G., Padalino, C., Candelli, M., De Leo, M. E., Santarelli, L., Giacobuzzo, M., Gasbarrini, A., Pola, P., Gasbarrini, A. Association between migraine and Celiac disease: results from a preliminary case-control and therapeutic study. *The American journal of gastroenterology*, 2003, 98, 3, 625-629.
- Georgescu, D., Iurciuc, M.S., Ionita, I., Dragan, S., Muntean, M., Ancusa, O.E., Reisz, D., Ionita, M., Lighezan, D. Migraine without Aura and Subclinical Atherosclerosis in Young Females: Is Gut Microbiota to Blame? *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55, 12, 786.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*, 2018, 38, 1, 1-211.
- Holzer, P., Farzi, A. Neuropeptides and the microbiota-gut-brain axis. *Advances in experimental medicine and biology*, 2014, 817, 195-219.
- Martami, F., Togha, M., Seifishahpar, M., Ghorbani, Z., Ansari, H., Karimi, T., Jahromi, S. R. The effects of a multispecies probiotic supplement on inflammatory markers and episodic and chronic migraine characteristics: A randomized double-blind controlled trial. *Cephalalgia*, 2019, 39, 7, 841-853.
- Marizzoni, M., Provati, S., Cattaneo, A., Frisoni, G. B. Microbiota and neurodegenerative diseases. *Current opinion in neurology*, 2017, 30, 6, 630-638.
- Patel, M., Valaiyaduppu Subas, S., Ghani, M. R., Busa, V., Dardair, A., Marudhai, S., Cancarevic, I. Role of Substance P in the Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease and Its Correlation With the Degree of Inflammation. *Cureus*, 2020, 12, 10, e11027.
- Peres, M., Mercante, J., Tobo, P. R., Kamei, H., Bigal, M. E. Anxiety and depression symptoms and migraine: a symptom-based approach research. *The journal of headache and pain*, 2017, 18, 1, 37.
- Pirbaglou, M., Katz, J., de Souza, R. J., Stearns, J. C., Motamed, M., Ritvo, P. Probiotic supplementation can positively affect anxiety and depressive symptoms: a systematic review of randomized controlled trials. *Nutrition research*, 2016, 36, 9, 889-898.
- Savi, L., Ribaldone, D. G., Fagoonee, S., Pellicano, R. Is *Helicobacter pylori* the infectious trigger for headache? A review. *Infectious disorders drug targets*, 2013, 13, 5, 313-317.
- Sender, R., Fuchs, S., Milo, R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol*, 2016, 14, e1002533.
- Sensenig, J., Marrongelle, J., Johnson, M., Staverosky, T. Treatment of migraine with targeted nutrition focused on improved assimilation and elimination. *Alternative Medicine Review*, 2001, 6, 5, 488-494.
- Smith, K. S., Greene, M. W., Babu, J. R., Frugé, A. D. Psychobiotics as treatment for anxiety, depression, and related symptoms: a systematic review. *Nutritional neuroscience*, 2019, 20, 1-15.
- Stewart, W. F., Shechter, A., Rasmussen, B. K. Migraine prevalence. A review of population-based studies. *Neurology*, 1994, 44, 6, Suppl. 4, 17-23.
- Tang, Y., Liu, S., Shu, H., Yanagisawa, L., Tao, F. Gut Microbiota Dysbiosis Enhances Migraine-Like Pain Via TNF $\alpha$  Upregulation. *Mol. Neurobiol.*, 2020, 57, 461-468.
- Tremlett, H., Bauer, K. C., Appel-Cresswell, S., Finlay, B. B., Waubant, E. The gut microbiome in human neurological disease: A review. *Annals of neurology*, 2017, 81, 3, 369-382.
- Van Hemert, S., Breedveld, A. C., Rovers, J. M., Vermeiden, J. P., Witteman, B. J., Smits, M. G., de Roos, N. M. Migraine associated with gastrointestinal disorders: review of the literature and clinical implications. *Frontiers in neurology*, 2014, 5, 241, eCollection.
- Zung, W.W. A rating instrument for anxiety disorders. *Psychosomatics*, 1971, 12, 6, 371-379.

Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Д. Богданова, МБАЛНП „Св. Наум”,  
ул. „Д-р Любен Русев” №1, 1113, София, България,  
e-mail: [dessislava\\_bogdanova@abv.bg](mailto:dessislava_bogdanova@abv.bg)

Address for correspondence:

Assoc. Prof. Dr. D. Bogdanova,  
1, Dr. Lyuben Rusev Str., 1113, Sofia, Bulgaria  
e-mail: [dessislava\\_bogdanova@abv.bg](mailto:dessislava_bogdanova@abv.bg)