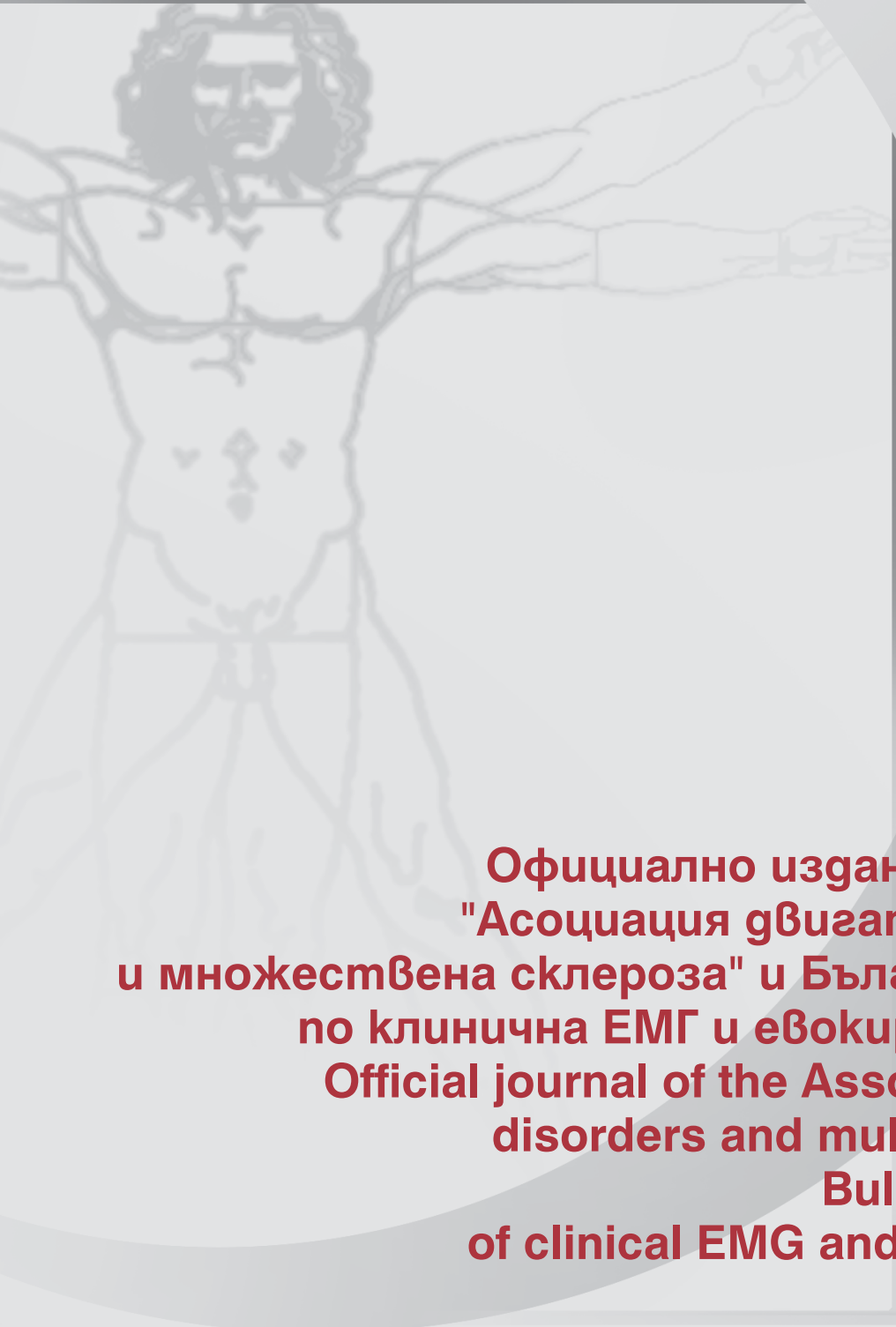


Двигателни Нарушения

България

Movement Disorders

Bulgaria



Официално издание на Сдружение
"Асоциация гдвигателни нарушения
и множествена склероза" и Българска асоциация
по клинична ЕМГ и евокирани поменциали
Official journal of the Association movement
disorders and multiple sclerosis and
Bulgarian Association
of clinical EMG and evoked potentials



Levodopa, приемана перорално, е златният стандарт в лечението на Паркинсонова болест²

Когато отговорът към пероралната терапия с levodopa стане трудно предвидим с прогресията на Паркинсоновата болест, каква е следващата стъпка?^{†3}

Duodopa¹ процес на включване



Фаза 1 – НИС*

Преди поставянето на постоянна перкутанна ендоскопска гастростома с йеюнална сонда (PEG-J).



Фаза 2 – Поставяне на PEG-J**

Дългосрочното приложение трябва да е чрез постоянна PEG-J тръба.

Временна назоинтестинална сонда (НИС) се използва за потвърждаване на положителния клиничен отговор към Duodopa.

Duodopa се титрира до индивидуалните нужди на пациента за постигане на оптимална доза.

За приложението на **Duodopa** трябва да се използва само **помпата CADD-legacy 1400** (CE маркировка). Едновременно с помпата се доставя и упътване с инструкции за използването ѝ.

Duodopa трябва да се прилага в началото като **монотерапия**. При необходимост може едновременно да се приема друг антипаркинсонов лекарствен продукт.

****PEG-J процедурата е обратима. Терапията с Duodopa с използване на PEG-J може да бъде прекратена във всеки момент чрез изваждане на тръбата и оставяне на раната да заздравее.¹**

[†]След оптимизиране на пероралните терапевтични опции.

*НИС: назоинтестинална сонда **PEG-J: перкутанна ендоскопска гастростома с йеюнална тръба.

1. КХП на Duodopa към Регистрационен № 20060683. 2. S Fahn, J Neural Transm Suppl 2006; (71): 1-15: doi: 10.1007/978-3-211-33328-0_1. 3. Olanow CW et al. Nat Clin Pract Neurol 2006;2(7):382-92.

Duodopa 20 mg/ml + 5 mg/ml гел за прилагане в червата (levodopa/carbidopa monohydrate)

Лекарствен продукт по лекарско предписание. КХП към Duodopa (Регистрационен №: 20060683).

За пълна информация, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта. За контакт, моля, свържете се с локалното представителство в България: АБВи ЕООД, гр. София 1505, бул. „Ситняково“, № 48, „Сердика Център“, ет. 7, тел.: +359 2 90 30 430

BG-DUOD-230003 Уведомление към ИАА: ИАА-14395-30.3.2023 г.

**Editorial board:**

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

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

Editor-in-chief:

Ivan Milanov

Secretary:

Nevena Kamenova

Редакционна колегия:

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

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

Иво Райчев, София
Лъчезар Трайков, София
Николай Топалов, София
Параскева Стаменова, София
Соня Иванова, София

Главен редактор:

Иван Миланов

Секретар:

Невена Каменова

СЪДЪРЖАНИЕ

CONTENTS

Инструкции към авторите 3

Instructions for the authors.....3

Етични принципи 5

Ethical principles 5

ОБЗОРИ

REVIEWS

Ив. Миланов
КЪСНА ДИСТОНИЯ И ДИСКИНЕЗИЯ.....9I. Milanov
TARDIVE DYSTONIA AND DYSKINESIA 9Г. Стоянова-Пирот, Ив. Миланов
СЪВРЕМЕНЕН ПОГЛЕД ВЪРХУ ЛЕЧЕНИЕТО НА
БОЛКАТА ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПАРКИНСОНОВА
БОЛЕСТ 19G. Stoyanova-Piroth, I. Milanov
A CONTEMPORARY VIEW ON THE TREATMENT
OF PAIN IN PATIENTS WITH PARKINSON'S
DISEASE 19Ив. Миланов
СТРАНИЧНИ ЕФЕКТИ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ
МОДИФИЦИРАЩО ХОДА НА МНОЖЕСТВЕНАТА
СКЛЕРОЗА 26I. Milanov
SIDE EFFECTS OF
DISEASE MODIFYING TREATMENT
OF MULTIPLE SCLEROSIS 26Ив. Миланов
РЕФЛЕКС НА HOFFMANN (H-РЕФЛЕКС).....37I. Milanov
HOFFMANN REFLEX (H-REFLEX) 37

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

CASE REPORT

А. Асенова, И. Александрова, Н. Топалов,
Д. Денева, Е. Родопска, В. Божинова
СПИНАЛНИ АРАХНОИДНИ КИСТИ
ПРИ 15-ГОДИШНО МОМЧЕ 46A. Asenova, I. Aleksandrova, N. Topalov,
D. Deneva, E. Rodopska, V. Bojinova
SPINAL ARACHNOID CYSTS IN
A 15-YEAR-OLD BOY 46

ИНСТРУКЦИИ КЪМ АВТОРИТЕ

Българската Асоциация за Двигателни Нарушения издава списание „Двигателни нарушения България“, два броя годишно. В него ще се публикуват оригинални статии, обзори, кратки научни съобщения, нови диагностични методи и новости в терапията, свързани с проблемите на двигателните нарушения (Паркинсонизъм, Дистонии, Хорея, Множествена склероза, Невро-мускулни заболявания, Заболявания на периферната нервна система и др.). Приемат се само непубликувани материали. В списанието ще се помества актуална информация, рецензии на статии и книги. Списанието публикува и статии, изписани изцяло на английски език.

Статиите трябва да бъдат отпечатани на компютър на двоен интервал на лист със стандартен размер А4. Всяка страница трябва да съдържа 30 машинописни реда, с 60 знака на ред. Графиките, фигурите и илюстрациите трябва да бъдат отпечатани всяка на отделен лист.

НАЧИН НА ОФОРМЯНЕ НА СТАТИИТЕ:

Заглавна страница

Пълно заглавие, имената на авторите, институцията, в която работят, означена с цифра зад името им, ако авторите работят на различни места, пълен адрес за кореспонденция.

Резюме

Трябва да е отпечатано на отделна страница, както на английски така и на български език и дължина 30 реда. Трябва да съдържа заглавие, имената на авторите, въведение, целите на проучването, контингент, методики и получени резултати, обсъждане. Резюмето завършва с ключови думи, подредени по азбучен ред и адрес за кореспонденция.

Оригинални статии и кратки научни съобщения

Те трябва да съдържат: въведение, контингент и методики, резултати, обсъждане и литература. Те се разграничават с подзаглавия на всяка една от тези части. Оригиналните статии трябва да бъдат до 8 стандартни страници, а кратките научни съобщения – до 4 страници, включително илюстрации, таблици, резюме и литература. Таблиците и илюстрациите са номерирани с арабски цифри.

Обзорни статии

Те трябва да съдържат резюме и литература и да бъдат до 10 стандартни страници.

Таблицы и илюстрации

Всяка таблица или илюстрация да се представя на отделен лист. На гърба им да се отбелязва с молив авторите и заглавието на материала, както и вертикалната посока със стрелка. За публикуване на снимки, същите трябва да бъдат ясни и черно-бели фотографии. Публикуването на цветни снимки се заплаща от автора.

В текста на ръкописа трябва точно да бъдат обозначени местата за включване на таблиците и фигурите. Мерителните единици да се представят в SI и да се изписват на латиница.

Литература

Да не съдържа повече от 20 заглавия за научните съобщения и до 30 за обзорните, като се отпе-

чатват на отделен лист, на двоен интервал. Авторите се подреждат по азбучен ред, като се изписват фамилията и инициалите на всички автори. В началото се изброяват източниците на кирилица, а след тях – тези на латиница. Заглавията на цитираните статии да се представят изцяло, а съкратените названия на списанията – както в Index Medicus. В текста цитираните автори се означават с поредния номер от литературата. Латиницата е задължителна. Ако оригиналната публикация в литературата е на кирилица, тя трябва да бъде транслитерирана на латиница, непосредствено след оригиналното изписване. Транслитерацията на латиница се извършва съгласно Закона за транслитерацията, обнародван на 9 март 2009 г.

Примери

Статия на кирилица

Каменова, Н., Миланов, И. Фармакологично лечение на спастичност при множествена склероза – инжекционни методики. Българска неврология, 2021, 22, 1, 1-5. [Kamenova, N., Milanov, I. Farmakologichno lechenie na spastichnost pri mnozhestvena skleroza – inzhektionsionni metodiki. Balgarska nevrologia, 2021, 22, 1, 1-5.]

Научна статия

Jahanshahi, M., Rowe, J., Fuller, R. Cognitive Executive Function in Dystonia. Movement Disorders, 2003, 18, 1470-1481.

Глава от книга

Ferrari, M.D., Haan, J. Drug treatment of migraine attacks. In: Headache, Goasdsby, P.J., Silberteint, S.D., eds. Boston: Butterworth-Heinemann, 1997, 117-131.

Книга

Cummings, J.L. and Benson, D.F. Dementia: A Clinical Approach. Second ed. Boston: Buterworth-Heinemann, 1992, pp.348.

Публикациите трябва да се изпращат на e-mail: nevena_kamenova@yahoo.com или записани на диск на адрес:

Акад. проф. д-р Иван Миланов, д.м.н.
УМБАЛНП „Св. Наум“
ул. „Любен Русев“ №1; София 1113

INSTRUCTIONS FOR THE AUTHORS

"Movement Disorders Bulgaria" is a journal, publishing original articles on various movement disorders topics (Parkinsonism, Dystonia, Chorea, Multiple Sclerosis, Neuromuscular Diseases, Peripheral Nervous System diseases, etc.) twice a year. Manuscripts are considered for publication provided they have not been published elsewhere. All articles undergo peer review. The journal publisher reviews, scientific articles, short communications, case reports, and letters to the editor. All materials must be submitted in English. Reviews should not exceed 10 standard type-written pages (30 lines, 60 characters per line). The limit for scientific articles is 8 pages; for short communications and case reports – 4 pages, including the title page, abstract, tables, figures, and references; and for letters to the editor – 1 page.

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

Title page should include:

- a. Title
- b. Name(s) of the author(s).
- c. Name(s) of the institution(s) where work was carried out. If there are more than two authors from different institutions their names should have a reference superscript index.

d. Detailed mailing address

Second page should include a brief abstract (30 lines) organized in Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusions, and Keywords (no more than 6) in an alphabetical order.

The articles should have the following sections:

Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusions, References, and Legends. All data should be given in SI. All abbreviations should be explained when appearing for the first time.

Figures:

All figures should be numbered and submitted on separate sheets. The first author's name and the number of the figure should be placed on the back of each figure sheet.

Pictures:

Only black and white, high contrast, high quality glossy photographic prints should be submitted. Colored illustrations will be included in the journal at extra cost.

Tables:

All tables should be numbered and submitted on separate sheets including appropriate headers and captions with a minimum explanatory text. The location of the figures, pictures, and tables should be indicated with a pencil in the text.

References:

Citations of articles in the text should be supplemented by reference numbers in brackets. The list of ci-

tations should be organized in an alphabetical order according to the first author's last name. References may contain up to 30 titles for reviews, up to 20 for articles, and up to 10 for short communications. The journal should be abbreviated according to Index Medicus. Latin script is obligatory. If the original publication is in Cyrillic script, it should be transliterated immediately after the original. Transliteration into Latin script is done according to the respective rules of languages written in Cyrillic.

Examples of references:

Каменова, Н., Миланов, И. Фармакологично лечение на спастичност при множествена склероза – инжекционни методики. Българска неврология, 2021, 22, 1, 1-5. [Kamenova, N., Milanov, I. Farmakologichno lechenie na spastichnost pri mnozhestvena skleroza – inzhektionni metodiki. Balgarska nevrologia, 2021, 22, 1, 1-5.]

Jahanshahi, M., Rowe, J., Fuller, R. Cognitive Executive Function in Dystonia. Movement Disorders, 2003, 18, 1470-1481.

Ferrari, M.D., Haan, J., Drug treatment of migraine attacks. In: Headache. Goatsosby, P.J., eds. Boston: Butterworth-Heinemann, 1997, 117-131.

Cummings, J.L. and Benson, D.F. Dementia: A Clinical Approach. Second ed. Boston: Butterworth-Heinemann, 1992, pp.348.

Please submit the manuscript to email:
nevena_kamenova@yahoo.com.

Acad. Prof. Dr. Ivan Milanov, MD, PhD, DSc,
Editor-in-chief of "Movement Disorders"
University Hospital "St. Naum"
Department of Neurology,
Ljuben Russev str. 1
1113 Sofia, Bulgaria

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

Етични принципи на Двигателни нарушения България

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

Дизайн на научната работа и Етика

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

Авторство

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

Конфликт на интереси и представяне

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

Примери за потенциални конфликти, които

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

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

Основни грешки при публикуване

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

Рецензиране

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

Редакторски решения

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

Оригиналност. Предпечат. Връзки с медиите

В Двигателни нарушения България се публикуват оригинални материали, които не са публикувани другаде. Повторно публикуване на друг език или едновременно публикуване в няколко различни списания с различни аудитории, може да се приеме, при условие, че е налице обявяване на оригиналния източник по време на подаването на статията към редакторския

екип. По време на подаване на статията към редакцията, авторите трябва да представят детайлно всички свои статии свързани с публикувания вече материал, дори и те да са на друг език, всички техни авторски статии публикувани по тази тема в пресата, всички техни авторски статии на тази тема, публикувани в миналото дори и тези, които са под печат.

Рекламирање

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

Реагиране при евентуално нарушение

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

Разследването, описано по-горе ще бъде завършено, дори авторите да оттеглят материала си. В случай на твърдения отправени към рецензентите или редакторите, тези лица ще бъдат заместени от други, докато разследването бъде завършено.

Ethical principles of Movement disorders Bulgaria journal

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

Study Design and Ethics

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

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

Authorship

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

Disclosure and conflicts of interest

All authors should disclose in their manuscript any financial or other substantive conflict of interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript. All sources of financial support for the project should be disclosed.

Examples of potential conflicts of interest which should be disclosed include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. Potential conflicts of interest should be disclosed at the earliest stage possible.

Fundamental errors in published works

When an author discovers a significant error or in-

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

Peer Review

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

Editorial Decisions

Decisions about a manuscript are based only on its importance, originality, clarity, and relevance to the journal's scope and content. If a published paper is subsequently found to have errors or major flaws, the Editor takes responsibility for promptly correcting the written record in the journal. Ratings of review quality and other performance characteristics of editors should be periodically assessed to assure optimal journal performance, and must contribute to decisions on reappointment.

Originality, Prior Publication, and Media Relations

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

Advertising

Advertisers and donors have no control over editorial material under any circumstances. Movement disorder

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

Responses to possible misconduct

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

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

ОБЗОР / REVIEW

КЪСНА ДИСТОНИЯ И ДИСКИНЕЗИЯ

РЕЗЮМЕ

КЪСНА ДИСТОНИЯ И ДИСКИНЕЗИЯ

*Ив. Миланов**УМБАЛНП „Св. Наум”,
Медицински университет, София*

ABSTRACT

TARDIVE DYSTONIA AND DYSKINESIA

*I. Milanov**University Hospital for Active Treatment in Neurology
and Psychiatry „St. Naum”,
Medical University, Sofia*

Късните дискинезии са наречени така, защото възникват късно (месеци или години) след приема на невролептици. Могат да възникнат в хода на лечението, но също така и при намаляване на дозировката или спиране на лечението. Персистират поне един месец след прекратяване на приема на медикамента предизвикал синдрома. Патогенезата е свързана с допаминергична свръхактивност, активиране на допаминовите D₂ рецептори и загуба на ГАМК-ергичната активност в субталамичното ядро. Клинично дискинезиите се проявяват като неспокойни движения с езика или тикоподобни движения на лицето и стискане на зъбите. Движенията на устата са стереотипни и ритмични, могат да се добавят сумтене или стенене поради участие на горните дихателни пътища. Типичната оробуколингвална дискинезия наподобява непрекъснато дъвчане, като езикът периодично се стрелка навън от устата. Късната дистония най-често се проявява като краниоцервикална дистония, засягаща долната част на лицето (устата, бузите, езика и шията), блефароспазм и цервикални дистонии в различни комбинации. Често възниква дизфагия с нарушение на гълтането. Късните движения се характеризират с разнообразна смесица от орофациална или с друга локализация дистония, атетоза, хорея, миоклонии, тикове, гримасичене на лицето и стереотипии. Лечението на първо място включва бавно и постепенно намаление на невролептичната терапия,

Tardive dyskinesias are so named because they occur late (months or years) after treatment with neuroleptics. They can occur during the course of treatment, but also when the dosage is reduced or the treatment is stopped. They persist for at least one month after stopping the medication that caused the syndrome. Pathogenesis is associated with dopaminergic overactivity, activation of dopamine D₂ receptors, and loss of GABA-ergic activity in the subthalamic nucleus. Clinically, dyskinesias manifest as restless movements of the tongue or tic-like movements of the face and clenching of the teeth. Mouth movements are stereotyped and rhythmic, grunting or moaning may be added due to involvement of the upper respiratory tract. Typical orobuccolingual dyskinesia resembles continuous chewing, with the tongue periodically darting out of the mouth. Late dystonia most often manifests as craniocervical dystonia affecting the lower part of the face (mouth, cheeks, tongue, and neck), blepharospasm, and cervical dystonia in various combinations. Dysphagia with swallowing disorder often occurs. Late movements are characterized by a diverse mixture of orofacial or other localized dystonia, athetosis, chorea, myoclonus, tics, facial grimacing, and stereotypies. Treatment initially involves slow and gradual tapering of neuroleptic therapy, if possible. Clonazepam, valproates, vigabatrin, and baclofen can be used, but they are less effective. Tetrabenazine is administered in increasing doses of 25 mg daily until an effect is obtained.

ако това е възможно. Могат да се приложат clonazepam, валпроати, vigabatrin и baclofen, които са слабо ефективни. Tetrabenazine се прилага в повишаващи се дози от 25 mg дневно до получаване на ефект. Valbenazine и deutetrabenazine са селективни инхибитори на везикуларния моноаминен транспортер тип 2 (VMAT2), които са ефективни и имат по-малко странични ефекти. В единични случаи има положителен резултат от прилагането на propranolol, clonidine, levetiracetam, amantadine, nifedipine, verapamil, опиати и литий. Антихолинергичните медикаменти повлияват дистонията, но влошават късните хореичните дискинезии и не повлияват акатизията. Ботулиновият токсин повлиява предимно дистонии. Различните движения се повлияват от различни медикаменти. Прогнозата е различна, варира от спонтанно изчезване на дискинезиите до 2 години след спиране на лечението при 30% от пациентите до невъзвратими форми. Дистоничните движения често се перманентни.

В заключение, използването на атипичните невролептици, внимателната преценка за нуждата от лечение с тях и утвърждаването на модерната група селективни инхибитори на везикуларния моноаминен транспортер тип 2 (VMAT2) за лечение на късния синдром, дават надежда за по-добра прогноза на късния синдром.

Ключови думи: късни дистонии, късни дискинезии, клиника, лечение

Скоро след въвеждането на невролептичната терапия за лечение на психозите през 1954 година, става ясно, че нейното прилагане води по-късно до възникване на различни неволеви движения (20). През 1957 година са описани движения на устата след прием на първия одобрен невролептик chlorpromazine (23). През 1964 година на тези двигателни нарушения е даден термина „късна дискинезия“, защото възникват късно след приема на невролептици (8, 20).

Под термина дискинезия се разбират всички не-

Valbenazine and deutetrabenazine are selective vesicular monoamine transporter type 2 (VMAT2) inhibitors that are effective and have fewer side effects. In isolated cases there has been a positive result from the administration of propranolol, clonidine, levetiracetam, amantadine, nifedipine, verapamil, opiates and lithium. Anticholinergic drugs affect dystonia but worsen tardive choreic dyskinesias and do not affect akathisia. Botulinum toxin primarily affects dystonias. Different movements are affected by different medications. The prognosis is different, ranging from spontaneous disappearance of dyskinesias up to 2 years after stopping treatment in 30% of patients to irreversible forms. Dystonic movements are often permanent.

In conclusion, the use of atypical neuroleptics, the careful assessment of the need for treatment with them and the approval of the modern group of selective inhibitors of the vesicular monoamine transporter type 2 (VMAT2) for the treatment of the late syndrome give hope for a better prognosis of the late syndrome.

Key words: tardive dystonia, tardive dyskinesia, clinics, treatment

волеви, повтарящи се движения под формата на дистония, хорея и атетоза, възникнали вследствие на хронично лечение с медикаменти, блокиращи централните допаминови рецептори (10, 22). Двигателните нарушения персистират поне един месец след прекратяване на приема на медикамента предизвикал синдрома (18).

Болестността е 15-33% от пациентите лекувани с типични невролептици, независимо дали са фенотиазинови, бутирофенонови или от друга група

(5, 10, 25). Използването на атипичните невролептици, въведени след 1990 година (clozapine, olanzapine, risperidone, ziprasidone, quetiapine, aripiprazole и sulpiride) намалява (с изключение на risperidone и olanzapine) 3 до 5 пъти риска от късни дискинезии (10, 20, 26). Болестността при пациентите лекувани с атипични невролептици е само до 13% (20), но те водят до повишен риск от развитие на метаболитен синдром (18). Най-малък е риска от лечението с clozapine и quetiapine. От друга страна модерните невролептици се използват по-често, което ще доведе до повишаване на броя на пациентите с късни дискинезии (26). Вероятността от появата на дискинезия нараства с възрастта и продължителността на лечението (7). В детска възраст дискинезиите са по-леко изразени и често изчезват спонтанно (20). Най-заstrasени са пациентите над 50-годишна възраст след 6 месечно невролептично лечение (25), по-често жените (6). С всяка година на лечение с невролептици болестността нараства с 5% (10). Прилагането на по-високи дози и на паузи в лечението засилва риска (20). Пациентите с афективни разстройства са по-заstrasени от пациентите с шизофрения (10). По-заstrasени са и пациенти от черната популация, пациенти с диабет, пушачи, злоупотребяващи със субстанции и алкохол, лекувани с електроконвулсивна терапия, приемащи едновременно и други медикаменти, като литий и антихолиннергици и пациенти продължаващи лечението с невролептици, независимо от възникването на дискинезии (18, 20). Налице е и генетично предразположение свързано предимно с варианти на DRD3 гена за D₃ рецепторите и D₂ рецепторния ген CYP450 генотиповете (16).

Етиологията е свързана с продължителната терапия с медикаменти блокиращи допаминовите D₂ рецептори, най-често антипсихотични невролептици (5, 6, 11, 15). Не се предизвиква от пресинаптично действащи медикаменти, а само от такива предизвик-

ващи блок на допаминовите рецептори (6). Могат да бъдат предизвикани от всички антипсихотици от първо, второ и трето поколение, както и от атипичните невролептици. Периода на лечение след който настъпват късните дискинезии е поне 3 месеца, но при пациенти над 60-годишна възраст е достатъчен и един месец (20). Рядко възникват след еднократен прием на медикаменти (10). Началото и изразеността на заболяването са в зависимост и от кумулативната невролептична доза (5).

Подобни дискинезии и дистонии много рядко възникват остро при възрастни болни лекувани с трициклически антидепресанти, SSRI, amoxapine, metoclopramide, антихистаминови препарати, promethazine, prochlorperazine, естрогени, блокери на калциевите канали, които имат допамин блокиращ ефект (flunarizine и cinnarizine), бензодиазепини, thioridazine, литий, антиконвулсанти (gabapentin, lamotrigine) и след прием на кокаин. Те са бързопреходни след прекратяване на лечението (21, 25). Прилагането на reserpine не води до дискинезия (20).

Metoclopramide предизвиква най-често от непсихиатричните медикаменти дискинезии, които често са по-тежки, отколкото след прием на невролептици (20). Блокира D₂ рецепторите подобно на chlorpromazine. Прилага се при пациенти с мигрена, в анестезиологията, при постоперативно и след химиотерапия гадене и повръщане, гастроезофагеален рефлукс и гастропареза. Предизвиква късни дискинезии при хронична употреба (над 12 седмици) или при прилагане за кратко време, но във високи дози, както при пациенти с карциноми.

Патофизиологичните механизми включват взаимодействието на различни фактори като допаминергична свръхактивност, активиране на допаминовите D₂ рецептори и загуба на ГАМК-ергичната активност в субталамичното ядро (6, 7, 11). Допаминергичната свръхактивност се предизвиква от по-

вишената чувствителност на допаминовите D_2 рецептори с повишен афинитет към допамин и появата на нови допаминови рецептори вследствие дълготрайното им блокиране с невролептици (15, 20, 25). Невролептиците блокират мозъчните допаминови рецептори, но бързо се развива толеранс и възниква функционална свръхчувствителност предимно в striatum, което довежда до намаляване на блока на рецепторите (4, 6, 11). Нараства и броят на постсинаптичните D_2 стриарни допаминови рецептори, така че не всички рецептори могат да се блокират от невролептика и ендогенната допаминава стимулация предизвиква дискинезията или дистонията (5). Възможна е поява и на нови допаминови рецептори с различна характеристика, които вече не могат да се блокират от невролептици (4). Това вероятно не е единствената причина, а е необходим и някакъв предразполагащ фактор (11). Генетичното предразположение обяснява защо не всички пациенти развиват късни дискинезии. Вероятно то се осъществява посредством различия във фармакокинетиката и фармакодинамиката на невролептиците. Основните ензими свързани с метаболизма на невролептиците са CYP3A4 и CYP2D6.

Допаминовите системи са в тясна връзка с ацетилхолиновите, ГАМК-ергичните и пептидните системи (4). Промяната в допаминергичната система е само първата стъпка във възникването на дистонии, която довежда до нарастване на ацетилхолина, намаляване на ГАМК и различни промени в глутамата и други невропептиди (4, 10, 20). Нарушената ГАМК-ергична активност води до дезинхибиция на нигростриарния тракт и повишена допаминергична активност с фацилитация на таламичната еферентация (20). Хроничното невролептично лечение намалява активността на пътя от субталамичното ядро към медиалния сегмент на pallidum и substantia nigra pars reticulata (10). Медикаментозно повишената допаминергична

функция чрез невролептично предизвикани промени в D_2 рецепторите, може да доведе до ексцесивно потискане на субталамичното ядро и функционална дезинхибиция на палидоталамичния изход (10). Дизфункцията на индиректния стриарен изход е свързана и с други хореични хиперкинези. Блокадата на допаминовите рецептори с последващите промени в striatum променя експресията на пептидните котрансмитери. Повишени са нивата на пептидите енкефалин в индиректния път и динорфин в директния път (20). Този механизъм може да обясни късната поява на абнормните движения след невролептично лечение, както и персистирането им след преустановяване на лечението (20).

Според други автори е повишено съотношението във функциите между D_1/D_2 рецепторите. Разликата между типичните и атипичните невролептици е в продължителното свързване на типичните невролептици с постсинаптичните D_2 рецептори в striatum и по-краткотрайното свързване на атипичните невролептици (20). Установени са и промени в нивата на норадреналин и серотонин. Възможно е и да настъпва оксидативна увреда на невроните вследствие на повишеният допаминов търновер.

Клинично няма разлика в дискинезиите започващи по-рано или по-късно след проведено невролептично лечение (20). Късната дискинезия или дистония се проявява относително късно – месеци или години след невролептичното лечение, често в хода на лечението, но също така и при намаляване на дозировката или спиране на лечението (5, 11, 25). Намаляването на дозата или спирането на лечението демаскира дискинезията, а увеличаването на дозата потиска движенията. При младите мъже по-често се развива късна дистония засягаща тялото и горните крайници, докато при жените особено в по-напреднала възраст преобладават класическите оро-буко-лингвални стереотипни движения (20).

В началото движенията започват почти незабележимо, често докато болния още е на невролептично лечение, което ги маскира (7). Започват като неспокойни движения с езика или тикоподобни движения на лицето и стискане на зъбите (15, 25). По-късно се появяват по-явни изплезвания и въртене на езика, цупене, мръщене, лицеви гримаси, смукателни или мляскащи движения на устните, подръпване на устните ъгли, издуване на устните и бузите и дъвкателни движения (25). Тази оробуколингвална дискинезия наподобява непрекъснато дъвчене, като езикът периодично се стрелка навън от устата („език на мухоловка“). Движенията на устата са стереотипни и ритмични, могат да се добавят сумтене или стенене поради участие на горните дихателни пътища.

Проявява се с два вида бързи движения, които могат да се наблюдават при един и същи пациент – стереотипно повтарящи се бързи движения или хореични хиперкинези, прехвърлящи се непрекъснато в различни анатомични области (7, 10). Могат да засегнат всички области на тялото, но по-често се засяга устата и лицето (10, 20). Най-чести са стереотипните (оробуколингвални дискинезии, класическа късна дискинезия), с координирани, повтарящи се стереотипни движения. Стереотипните движения са регулярни, бързи както при хорея, повтарящи се и ограничени в една анатомична област (5, 6, 10, 15). Могат да се появят дистония, тремор, хорея, акатизия, тикове и миоклонии, изолирано или в комбинация с късните дискинезии (18, 20). При някои пациенти има едновременно хиперкинетични движения и паркинсонов синдром (18). Често клиничното протичане е комбинация от орофациални стереотипии с хореични движения на ръцете, пръстите и долните крайници или дистония и акатизия.

По-рядко се засяга горната част на лицето с по-често мигане, блефароспазм, повдигане на веждите и окулогирни движения (20). Крайниците и тялото се

засягат по-рядко и по-леко. По-късно могат да се обхванат пръстите, ръцете и краката с флексорно-екстензорни стереотипни движения („пръсти на пианист“). Може да се обхване тялото с движения напред-назад (съвокупляваща дискинезия при лечение с metoclopramide), повдигане на раменете, кимане с глава, клатене на главата, тортиколис, фини движения на пръстите на краката, кръстосване и разкръстосване на краката и движения в таза. Движенията са ритмични и стереотипни и рядко – неритмични (5, 6, 25). Може да се обхване диафрагмата и да се развие респираторна дискинезия, като периодична тахипнея, неравномерен дихателен ритъм и хъркане, с нарушения на речта, неволева вокализация (издаване на различни звуци), диспнея, хипо и хипервентилация (6, 20, 25). Може да се развие остра респираторна алкалоза (17). Рядко възниква езофагеална дискинезия с повишено интраезофагеално налягане и аерофобия (17, 20). Може да се развие остра ларингеална обструкция с частична обструкция на glottis (19).

Дискинезиите се влошават при емоционален стрес, тревожност, ажитираност или концентрация. Потискат се от волеви движения на засегнатите мускули, релаксация и седация и изчезват по време на сън (25).

Много пациенти не знаят за своите движения, които обикновено не пречат на дъвченето, говоренето и преглъщането (20). Понякога храната се избутва от устата, което пречи на храненето. Могат да възникнат рани по езика от непрекъснатото му движение между зъбите.

Дискинезиите предизвикани от metoclopramide имат някои клинични особености (20). Засягат по-често лицето и устните и по-рядко крайниците, рядко предизвикват дистония. Могат да възникнат движения в таза и респираторна дискинезия.

Късната дистония при пациентите лекувани с типични и атипични невролептици се проявява с про-

дължителни мускулни контракции, предизвикващи повтарящи се извиващи движения или абнормни пози (18). Често се проявява при по-млади пациенти, под 50-годишна възраст (7). Възниква при 25% от случаите с късна дискинезия и понякога трудно се отличава от идиопатичната торзионна дистония (20).

Клинично възниква постепенно в една част на тялото и после става сегментна или генерализирана (15, 18). Генерализирани форми се развиват при болни с начало на заболяването под 30-годишна възраст (15). При млади пациенти дистонията генерализира по-бързо (18). При начало в по-късна възраст дистонията обикновено остава фокална или сегментна, обхващаща главата, шията или ръцете (15). Най-често се проявява като краниоцервикална дистония, засягаща долната част на лицето (устата, бузите, езика и шията), блефароспазм и цервикални дистонии в различни комбинации, които по нищо не се отличават от идиопатичната (5, 6, 15, 25). Може да се комбинира с хореични или стереотипни движения (10). Често възниква дизфагия с нарушение на трите фази на гълтането (орална, фарингеална и езофагеална). Оралната фаза е свързана с нарушение на оралното транзитно време, поради оралните движения (14). Фарингеалната фаза е свързана с нарушение на фарингеалния рефлекс, забавено гълтане, назална регургитация, аспирация и намалена ларингеална елевация. Езофагеалната фаза включва недостатъчна контракция и релаксация на горния езофагеален сфинктер (14). По-рядко дистонията започва от ръката, тялото или крака (18). Засилва се при движение на крайниците (10). Могат да се наблюдават тежко изразени дистонии по средната линия с опистотонусно извиване, придружено от пронация и екстензия на ръцете в лактите (20, 25). Движенията наподобяват тези при предозиране на леводопа при паркинсонизъм (11). Походката не се променя, дори са засилени движенията на ръцете и краката е по-широка (6). По-чести

са оро-буко-лингвалните стереотипии, латералната флексия на тялото и синдрома на Pisa. За разлика от идиопатичната дистония сетивните трикове са ефективни по-рядко. Тортиколис и ретроколис са редки (18).

Диагнозата се поставя при изпълнение на следните критерии (18): – дистонията трябва да е на лице в продължение на повече от един месец и да е възникнала по време на невролептичното лечение или до 3 месеца след прекъсване на лечението, – не трябва да има позитивна фамилна анамнеза за дистония, – трябва да се изключат всички възможни причини за вторична дистония, – възможно е да са на лице други двигателни нарушения, като късна дискинезия или акатизия, но дистонията трябва да преобладава.

Късните движения се характеризират с разнообразна смесица от орофациална или с друга локализация дистония, атетоза, хорея, миоклонии, тикове, гримасничене на лицето и стереотипии (25). Късната дискинезия, дистония и акатизия често се появяват заедно (7). Появата на такава смесица от движения е по-характерна, отколкото появата на изолирани движения (10). Поради тези причини напоследък се предлага терминът късен (тардивен) синдром (9). В тази група се включват и късната акатизия, късната походка (танцуваща или патешка) и късният тремор (1, 13). При по-възрастните болни орофациалната дискинезия е най-характерната проява, но могат да се появят и неволеви движения на крайниците и тялото – неспокойствие, хореоформени и атетозни движения, извиване и разперване на пръстите, движение като свирене на пиано, потропване с пръстите на краката и свиване на големия пръст на крака (25). Движенията на крайниците и различни дистонични и балистични пози са по-изразени в млада възраст (25). Разграничаването на късната дистония от дискинезия е много трудно (15). Болните не винаги

съзнават някои от най-тежките прояви на дискинезията, но често някои орофациални дискинезии пречат на речта, храненето и дишането, а генерализираните дистонии на тялото пречат на походката (25).

Късните тикове, миоклонии и тремор са по-редки варианти на късната дискинезия (7).

Късните тикове, наречени късен Туретизъм (от Gill de la Tourette) протичат неразлично от класическия синдром на Tourette (18). Моторните тикове засягат краниоцервикалната област, а вокализациите включват лаене, смъркане, копролалия и други звуци. Обикновено се придружават от други двигателни нарушения, като орофациални дискинезии.

Късните миоклонии са рядко усложнение на невролептичното лечение и се проявяват с бързи, клонични, повтарящи се, неволеви движения предизвикани от асинхронни или синхронни контракции на мускулите (18).

Късният тремор е рядко усложнение при хронично невролептично лечение (18). Треморът е с характеристика подобна на паркинсоновия (3-5 Hz в покой и акционен), но за разлика от паркинсоновия тремор засяга устата (симптом на заека). Появява се при започване на невролептичното лечение или повишаване на дозата на невролептика (10). Засилва се при спиране на приема на невролептика (18).

Синдромът на невролептично отнемане е вариант на късната дискинезия (7). Симптомите се появяват след внезапно прекратяване на хроничното лечение. По-често се проявява при деца (18).

Клинично преобладават генерализираните хореичните движения. Засягат се шията, крайниците, и тялото и по-рядко орофациалната област. Прилича на хореята на Sydenham, защото хиперкинезите са по-скоро разпространяващи се като вълни по цялото тяло, отколкото повтарящи се в едни и същи мускулни групи, както при късната дискинезия.

Лечението на първо място включва бавно и пос-

тепенно намаление на невролептичната терапия, ако това е възможно (6). Спирането на лечението трябва да стане колкото е възможно по-рано след появата на двигателните нарушения (18). В случаи че не може да се спре приема на невролептика трябва да се намали дозата или да се премине на clozapine (25-500 mg дн.) или quetiapine (20). Clozapine преференциално блокира D₄, има относително нисък афинитет към D₂ рецепторите и висок афинитет към 5-HT_{2A} рецепторите и рядко предизвиква двигателни нарушения (18). Необходим е обаче редовен контрол на кръвната картина поради опасност от левкопения. Движенията могат да се потиснат (маскират) от увеличаване на дозата на невролептика или от добавяне на друг невролептик (11). В този случай обаче прогнозата за бъдеща ремисия се влошава (20).

Медикаментите повлияващи ГАМК-ергичната трансмисия, като бензодиазепини (clonazepam от 0,5 mg до ефект), валпроати, vigabatrin и baclofen са по-слабо ефективни от медикаментите въздействащи върху допаминергичната система (15, 25). Независимо от това се предпочита терапията да започне първо с тази група медикаменти, поради техния по-голям терапевтичен индекс (10). Основните странични ефекти са седация, атаксия, потискане на дишането и объркване (10). Трябва да се внимава при комбиниране на clonazepam с невролептици, защото може да възникне дихателна депресия (18). Бензодиазепините (clonazepam и diazepam) потенцират централно ГАМК-ергичната трансмисия и са ефективни при дискинезиите и дистониите (10). Късните миоклонии се повлияват от clonazepam.

Медикаменти, които изчерпват депата на мозъчния допамин, без да блокират допаминовите рецептори, като reserpine и tetrabenazine подобряват хореичните дискинезии, късните дистонии, стереотипиите и акатизията (10, 11). Tetrabenazine подобрява и късният тремор. Reserpine се прилага в повишаващи

се дози от 0,25 mg дневно до получаване на ефект, който може да настъпи при дневна доза от 3 до 6 mg (6).

Tetrabenazine се прилага в повишаващи се дози от 25 mg дневно до получаване на ефект, обикновено 75-100 mg дневно (2, 18). Valbenazine и deutetabenazine са селективни инхибитори на везикуларния моноаминен транспортер тип 2 (VMAT2), които са ефективни и имат по-малко странични ефекти (3, 12, 24).

Антихолинергичните медикаменти (trihexyphenidyl) повлияват ефективно късната дистония, но влошават късните хореичните дискинезии и не повлияват акатизията (15, 25). При възрастни пациенти трябва да се използват внимателно, защото предизвикват когнитивни нарушения (18).

Леводопа или допаминов агонист за около три месеца може да се опита с оглед намаляване на чувствителността на допаминовите рецептори (6, 15). Обикновено ефектът не е много добър (10).

В единични случаи има положителен резултат от прилагането на propranolol (60 mg дневно), clonidine (0,15-0,45 mg дн.), levetiracetam, опиати (propoxyphene 100 mg дневно) и литий (10, 18). Използвани са и някои антиоксиданти като tocopherol 1600 mg дневно или pyridoxine (витамин B₆) 400 mg дневно (10). Amantadine може да бъде ефективен, но при възрастни хора може да предизвика объркване (18). Блокерите на калциевите канали nifedipine и verapamil също са ефективни.

Ботулиновият токсин повлиява предимно дистонииите. Използва се като допълнително лечение към медикаментозното, за повлияване на най-засегнатите области (10).

Различните движения се повлияват от различни медикаменти, дори някои медикаменти повлияват едни, а влошават други движения (10). Повечето от пациентите имат комбинация от различни движения,

така че трябва да се избере кое движение смущава най-много двигателните възможности на пациентите.

Стереотипиите, тиковите и хорейата се повлияват по-добре от бензодиазепини (clonazepam), reserpine, tetrabenazine или baclofen (10).

Късната дистония се повлиява от reserpine, tetrabenazine, антихолинергични медикаменти, бензодиазепини или ботулинов токсин (18). Могат да бъдат ефективни bromocriptine, clonidine, verapamil, amantadine, carbamazepine и валпроати.

Прогнозата на заболяването е различна (10). Варира от спонтанно изчезване на дискинезиите до 2 години след спиране на лечението при 30% от пациентите до невъзвратими форми (20). При 10% от пациентите дискинезията прогресира. Късната дискинезия и акатизия могат да бъдат перманентни в продължение на години или да се появяват и изчезват епизодично. Спирането на лечението води до бавно намаляване на дискинезията в продължение на месеци и години при 33% от пациентите, а в други случаи не дава ефект (7, 20). Дискинезията може преходно да се влоши преди да изчезне напълно (синдром на отнемане). При млади хора дискинезията по-често изчезва спонтанно.

Дистоничните движения често се перманентни (6, 15, 25). Късната дистония персистира и ремисии има само при 10% от пациентите (18). След спиране на невролептичната терапия при 50-90% от болните късната дистония може да изчезне спонтанно след 3-24 месеца до 5 години (5, 10, 25). По-често изчезва при пациенти под 60-годишна възраст и при които невролептичната терапия е преустановена по-скоро след появата на движенията (10). При останалите пациенти, когато невролептичното лечение не се преустанови с появата на дистонията, тя може да персистира или да прогресира и да се влоши, независимо от спирането на лечението (10, 15, 25). При около 15% от пациентите движенията изчезват напълно, независимо

от продължаващата невролептична терапия (10). Дистонията предизвиква по-голяма инвалидизация от дискинезиите (10).

Дистонията при внезапно спиране на лечението изчезва спонтанно след няколко дни или седмици (25). По-бърз ефект се получава при възобновяване на лечението, след което бавно се намалява дозата до пълно спиране.

Синдромът на невролептично отнемане изчезва спонтанно в продължение на няколко седмици до 3 месеца (7, 18).

Профилактиката на късната дискинезия е много важна (7). Лечението с невролептици трябва да бъде строго прецизирано и те да се прилагат само за лечение на хронични психози, когато не може да се приложи друго лечение. Редно е да се избягва употребата им за лечение на депресия, тревожност, нарушения на съня, хорея и тикове (20).

Трябва да се прецизира необходимата минимална доза и продължителност на лечението, като при първа възможност се намали прилаганата доза (10). Пациентите трябва да се наблюдават периодично с оглед ранно установяване на късните дискинезии и своевременно лечение (26).

На второ място е важен изборът на невролептик (10). Няма невролептик, който да е напълно безопасен и да не предизвиква късни дискинезии. Известно е, че D₃ рецепторите са локализирани предимно в лимбичната и стриарната област и са свързани повече с поведението, отколкото с двигателните функции. Типичните невролептици имат по-голям афинитет към D₂, отколкото към D₃ рецепторите. По-новата група на атипичните невролептици имат малко по-нисък афинитет към D₂, отколкото към D₃ рецепторите. Използването на тази група невролептици и особено на clozapine носи по-малък риск от поява на късна дискинезия (26).

В заключение, използването на атипичните нев-

ролептици, внимателната преценка за нуждата от лечение с тях и утвърждаването на модерната група селективни инхибитори на везикуларния моноаминен транспортер тип 2 (VMAT2) за лечение на късния синдром, дават надежда за по-добра прогноза на късния синдром.

Литература

1. Aquino, C.C.H., Lang, A.E. Tardive dyskinesia syndromes: current concepts. *Parkinsonism and Related Disorders*, 2014, 20, suppl 1, S113-S117.
2. Caroff, S.N. Recent advances in the pharmacology of tardive dyskinesia. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 2020, 18, 4, 493-506.
3. Caroff, S.N., Aggarwal, S., Yonan, C. Treatment of tardive dyskinesia with tetrabenazine or valbenazine: a systematic review. *J. Comp. Eff. Res.*, 2018, 7, 2, 135-148.
4. Clow, A. The consequences of chronic exposure to neuroleptics in the rat. In: *Disorders of movement: Clinical, pharmacological and physiological aspects*. Quinn, N.P., Jenner, P.G. eds., Academic Press, London, Harcourt Brace Jovanovich Publishers, 1989, 395-407.
5. Dhaenens, C.M., Krystkowiak, P., Douay, X., Charpentier, P., Bele, S., Destee, A., Sablonniere, B. Clinical and genetic evaluation in a French population presenting with primary focal dystonia. *Movement Disorders*, 2005, 20, 7, 822-825.
6. Fahn, S. Clinical features and diagnosis of Huntington's disease, tardive dyskinesia and dystonias. In: *Neurotransmitters and neuropeptides*. Teychenne, P.F. ed., Taipei, Excerpta Medica, Asia Pacific Congress Series No 32, 1983, 34-40.
7. Fahn, S., Burke, R.E. Tardive dyskinesia and other neuroleptic-induced syndromes. In: *Merritt's neurology-11th ed*. Rowland, L.P. ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, 849-852.
8. Faurbye, A., Rasch, P.J., Peterson, P.B., Brandborg, G., Pakkenberg, H. Neurological symptoms in pharmacotherapy of psychoses. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1964, 40, 1, 10-27.
9. Frei, K., Truong, D.D., Fahn, S., Jankovic, J., Hauser, R.A. The nosology of tardive syndromes. *Journal of the Neurological Sciences*, 2018, 389, 10-16.
10. Goetz, C.G., Horn, S. Tardive dyskinesia. In: *Movement Disorders, Neurologic Principles and Practice*. Watts, R.L., Koller, W.C. eds., New York, McGraw-Hill, 2004, 629-637.

11. Jenner, P., Marsden, C.D. The organization of neuronal systems in basal ganglia and their involvement in extrapyramidal disease. In: Neurotransmitters and neuropeptides. Teychenne, P.F. ed., Taipei, Excerpta Medica, Asia Pacific Congress Series No 32, 1983, 1-11.
12. Kim, A.P., Baker, D.E., Levien, T.L. VMAT2 Inhibitors: New drugs for the treatment of tardive dyskinesia. Consult. Pharm., 2018, 33, 4, 201-209.
13. Kuo, S.H., Jankovic, J. Tardive gait. Clinical Neurology and Neurosurgery, 2008, 110, 198-201.
14. Lehosit, J.B., Cloud, L.J. Gastrointestinal complications of movement disorders. In: Movement disorders in neurologic and systemic disease. Poewe, W., Jankovic, J. eds., New York, Cambridge University Press, 2014, 383-397.
15. Le Witt, P.A. Dystonia caused by drugs. In: Handbook of dystonia. Tsui, J.K.C., Calne, D.B. eds., New York, Marcel Dekker, Inc., 1995, 227-240.
16. MacNeil, R.R., Muller, D.J. Genetics of common antipsychotic-induced adverse effects. Molecular Neuropsychiatry, 2016, 2, 61-78.
17. Mehanna, R., Jankovic, J. Respiratory complications of movement disorders. In: Movement disorders in neurologic and systemic disease. Poewe, W., Jankovic, J. eds., New York, Cambridge University Press, 2014, 398-418.
18. Mehta, S.H., Sethi, K.D. Drug induced movement disorders In: Movement disorders in neurologic and systemic disease. Poewe, W., Jankovic, J. eds., New York, Cambridge University Press, 2014, 203-219.
19. Ramdhani, R., Frucht, S.J. Movement disorders emergencies. In: Movement disorders in neurologic and systemic disease. Poewe, W., Jankovic, J. eds., New York, Cambridge University Press, 2014, 419-441.
20. Revuelta, G.J., Cloud, L., Aia, P.G., Factor, S.A. Tardive dyskinesias. In: Hyperkinetic movement disorders. Differential diagnosis and treatment, Albanese, A., Jankovic, J. eds., Oxford, Wiley-Blackwell, 2012, 331-352.
21. Roberts, K., Lynch, T. Movement disorders following non-metal intoxications. In: Movement disorders in neurologic and systemic disease. Poewe, W., Jankovic, J. eds., New York, Cambridge University Press, 2014, 234-246.
22. Ropper, A.H., Samuels, M.A. Tremor, myoclonus, focal dystonias and tics. In: Adams and Vectors Principles of Neurology-9th ed. New York, McGraw-Hill, Inc., 2009, 89-110.
23. Schonecker, M. Ein eigentumliches Syndrom im ovalen Bereich bei Megaphen Applikation. Nervenarzt, 1957, 28, 35-42.
24. Scorr, L.M., Factor, S.A. VMAT2 inhibitors for the treatment of tardive dyskinesia. J. Neurol. Sci, 2018, 389, 43-47.
25. Tarsy, D. Neuroleptic-induced movement disorders. In: Disorders of movement: Clinical, pharmacological and physiological aspects. Quinn, N.P., Jenner, P.G. eds., London, Academic Press, Harcourt Brace Jovanovich Publishers, 1989, 361-393.
26. Tarsy, D., Baldessarini, R.J. Epidemiology of tardive dyskinesia: Is risk declining with modern antipsychotics? Movement Disorders, 2006, 21, 5, 589-598.

Адрес за кореспонденция:

*Акад. Иван Миланов
УМБАЛНП „Св. Наум“
ул. Любен Русев 1.
София 1113
milanovivan@yahoo.com*

Address for correspondence:

*Acad. Ivan Milanov
University Hospital for Active Treatment in Neurology
and Psychiatry „St. Naum“,
1, Louben Roussev str.
Sofia 1113
milanovivan@yahoo.com*

ОБЗОР / REVIEW

**СЪВРЕМЕНЕН ПОГЛЕД ВЪРХУ ЛЕЧЕНИЕТО НА БОЛКАТА
ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ**

РЕЗЮМЕ

**СЪВРЕМЕНЕН ПОГЛЕД ВЪРХУ ЛЕЧЕНИЕТО
НА БОЛКАТА ПРИ ПАЦИЕНТИ С
ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ***Г. Стоянова-Пирот^{1,2}, Ив. Миланов¹*

¹ Университетска многопрофилна болница за активно лечение по неврология и психиатрия „Св. Наум“, Медицински университет – София
² Цурцах Кеър, Швейцария, Швейцария

ABSTRACT

**A CONTEMPORARY VIEW ON THE TREATMENT
OF PAIN IN PATIENTS WITH
PARKINSON'S DISEASE***G. Stoyanova-Piroth^{1,2}, I. Milanov¹*

¹ University Multiprofile Hospital for Active Treatment in Neurology and Psychiatry „St. Naum“, Medical University Sofia
² Zurzach care, Switzerland

Болката е един от най-често докладваните немоторни симптоми при болестта на Паркинсон със значително влияние върху качеството на живот на пациентите. Болката може да бъде свързана и несвързана с болестта (поради вторични заболявания). Етиологията на болката е мултифакторна, но въпреки натрупаните данни през последните години, точните патофизиологични механизми все още не са напълно изяснени. От друга страна, болката все още е недостатъчно диагностицирана в рутинната клинична практика. Понастоящем не съществува базиран на доказателства консенсус за лечение на ПБ-свързаната болка. Актуалните препоръки в голям процент се базират на алгоритмите за лечение на болка при други заболявания. Наред с оптимизирането на допаминергичната терапия, други фармакологични и нефармакологични стратегии могат да бъдат полезни.

Ключови думи: Болест на Паркинсон, болка

Двигателните симптоми (тремор, брадикинезия, ригидност) са основни за клиничната диагноза на Паркинсоновата болест (ПБ), но през последните години много изследователи насочиха вниманието си и към немоторните симптоми (НМС), които дори се при-

Pain is one of the most frequently reported non-motor symptoms in Parkinson's disease (PD) with a significant impact on patients' quality of life. Pain can be related and non-related to the disease (due to secondary diseases). The aetiology of pain is multifactorial, but despite the accumulated data in recent years, the exact pathophysiological mechanisms are still not fully understood. On the other hand, pain is still underdiagnosed in routine clinical practice. Currently, there is no evidence-based consensus for the treatment of PD-related pain. The recommendations are mainly based on algorithms for the treatment of pain in other diseases. Along with optimizing dopaminergic therapy, other pharmacological and non-pharmacological strategies may be helpful.

Key words: Parkinson's disease, pain

знават за ключов фактор, определящ качеството на живот при пациентите с ПБ (21, 23).

Един от най-често срещаните НМС е болката, която според епидемиологични проучвания достига честота над 90% (3). При пациенти с ПБ болката е

многофакторна по произход. Наред с допаминергичния дефицит, промени в норадренергичните, серотонинергичните, глутаматергичните, опиоидергичните и ендоканабиноидни пътища могат да допринесат за развитието на болка (25).

Болката може да има ноцицептивен, невропатен и ноципластичен характер (22). Ноцицептивната болка възниква, като резултат от двигателните симптоми или е причинена от съпътстващи заболявания (напр. остеоартрит). Типични примери за ноцицептивна болка са мускулно-скелетната и висцералната (30). Невропатната болка е следствие предимно от специфичните за заболяването невродегенеративни промени, които засягат множество структури в ноцицептивния невроаксис (18). При ноципластичните болкови синдроми се наблюдава свръхактивиране на ноцицептивната система, но без данни за увреждане на соматосензорната система или за периферна активация на ноцицепторите, поради действителна или потенциална тъканна увреда (22). Ето защо, пациентите с ПБ могат да изпитват редица различни болкови синдроми, чието категоризиране се улеснява от инструменти, като King's PD Pain Scale (KPPS). Това е първата и до момента единствена скала за болката, разработена и утвърдена специално за ПБ (8). Скалата е преведена и валидирана на няколко езика, включително и на български (27). Базирана е на няколко класификации на болката при ПБ, изграждащи следните седем домейна: мускулно-скелетна болка; хронична болка; болка, свързана с флуктуации; нощна болка; оро-фациална болка; промяна на цвета, оток/подуване; коренчева болка (8).

Въпреки че болката е сред десетте най-тревожни за пациентите с ПБ симптома, тя все още не се диагностицира достатъчно в рутинната клинична практика. Това допълнително се усложнява от факта, че доказателствата от ниво I за стратегии за лечение са оскъдни (25). Настоящите препоръки до голяма

степен са основани на доклади за случаи и емпирични доказателства (24, 30). До момента, само при три медикамента е изследван аналгетичен ефект по отношение на ПБ-свързаната болка в двойно-слепи, рандомизирани, контролирани проучвания. Това са rotigotine, oxycodone-naloxone и duloxetine (25).

Поради доказаната тясна връзка между болката и допаминергичната невротрансмисия при ПБ, както и изхождайки от факта, че повечето пациенти съобщават за по-изразена болкова симптоматика по време на off периодите (25, 30), оптимизирането на допаминовата заместителна терапия се препоръчва, като първа стъпка. С тази стратегия може да се постигне облекчаване на болката, дължаща се на недостатъчен допаминергичен ефект (акинезия и/или ригидност), на болката, дължаща се на допаминергичен излишък (дискинезия и/или дистония) или на централната болка, която е допамин-респонзивна (2, 30). Целта е постигане на стабилни допаминергични плазмени нива.

Използването на допаминов агонист с удължено действие или вещества, намаляващи разграждането на доamina, като инхибитор на моноаминооксидаза тип В (MAO-B) или катехол-окси-метилтрансфераза (COMT)-инхибитори намаляват болезнените двигателни флуктуации през деня и нощта, както и ранната сутрешна акинезия. Приложението на levodopa-carbidopa интестинален гел чрез помпа също би могло да се обмисли (2).

Проучването RECOVER анализира ефекта на допаминовия агонист rotigotine върху двигателните симптоми, но използва болката, като критерий за изследване. RECOVER оценява неспецифичната болка в популация от пациенти с ПБ, които имат двигателни флуктуации в ранните сутрешни часове и нарушения на съня. От рандомизираните 287 пациента с ПБ, 246 (86%) завършват проучването. Данните показват, че rotigotine трансдермален пластир значително подоб-

ряват болката, като ефектът е отчетен с Likert-скалата и сравнен с плацебо група (29). Резултатите от post-hoc анализа на проучването предполагат, че подобрението на болката може отчасти да се дължи на ползите върху двигателните функции и съня (17).

Най-новите данни за ефекта на rotigotine върху свързаната с ПБ болка, като първична крайна точка потвърждават резултатите от изследването RECOVER. В проучването DOLORES, Rascol и съавтори показват общо подобрение в интензивността на болката в полза на rotigotine спрямо плацебо (с числена разлика от 0.76 точки от Likert-скалата). Скалата оценява тежестта на болката, като комбинация от всички видове ПБ-свързана болка. Post-hoc анализ показва подобрение на болката, свързана с флукуации. Този ефект е отчетен и чрез KPPS (домейн „Болка, свързана с флукуации“). Данните са в съответствие с тези за ефикасността на rotigotine по отношение на wearing-off симптомите и предполагат индиректен ефект върху болката, резултат от подобрението на двигателната симптоматика. Тъй като DOLORES завършва като пилотно проучване, резултатите от него могат да се интерпретират само, като дескриптивни (24). Според International Parkinson and Movement Disorders Society Evidence Based Medicine (MDS-EBM) Committee аналгетичната ефикасност на rotigotine остава със статус „изследва се“ (26).

Допаминовият агонист apomorphine би могъл да облекчи off-болката при някои пациенти (4), но въпреки това, неговите аналгетични ефекти остават спорни. Публикуваното през 2011-та година двойно-сляпо, рандомизирано, контролирано проучване не открива значителни промени нито в субективните и обективни болкови прагове, нито в болково-индуцираната мозъчна активност при изследваните 25 паркинсоника в сравнение с плацебо (9).

Наскоро проведено проучване от типа open-label показва, че 12-седмично лечение със safinamide значи-

телно намалява KPPS-общия резултат при 13 пациента с двигателни флукуации. Предполага се директен (чрез специфичен за веществото аналгетичен ефект) и индиректен (поради цялостното подобрение на двигателните симптоми) ефект на този MAO-B инхибитор (13). Подобни резултати показва и по-новото многоцентрово, проспективно, отворено проучване, включващо 27 пациента с ПБ и двигателни флукуации (15) на 6-месечно лечение със сафинамид в едното рамо. В дългосрочен план (след 24 седмици и след две години), значително по-нисък прием на обезболяващи медикаменти и подобрение на мускулно-скелетната болка е регистрирано при паркинсонци, приемащи safinamide в сравнение с плацебо групата (post-hoc анализ на проучвания 016, 018 и SETTLE) (5, 6). Очакват се резултатите от наскоро завършилото международно, многоцентрово, рандомизирано, контролирано проучване, фаза IV, оценяващо за първи път аналгетичната ефикасност на safinamide при 71 пациенти с ПБ на стабилна доза леводопа, страдащи от двигателни флукуации и хронична ПБ-болка (ClinicalTrials.gov, идентификационен номер: NCT03841604).

Интерес представлява и едно проучване в ход, което изследва аналгетичния ефект при болка, свързана с флукуации (домейн 3 от KPPS) между изходното ниво и след 24-седмично лечение с COMT-инхибитора от трето поколение opicapone (7).

Amantadin би могъл да бъде от полза при болестена дискинезия, но все още липсват данни (2).

Едно двойно-сляпо, плацебо-контролирано, кръстосано пилотно проучване при пациенти с ПБ и различни подтипове болка в крайниците, показва значително намаляване на болковият скор, след 4-седмично инжектиране на botulinum toxin (BTX). Въпреки това, този ефект не се различава значително от плацебо (1). Анализ на подгрупите разкрива по-голямо облекчаване на дистонната болка в сравнение с

мускулно-скелетната. Към настоящия момент в друго двойно-сляпо, рандомизирано, контролирано проучване се анализира ефекта на BTH A конкретно върху болката, свързана с дистония на краката (KPPS, домейн 3, въпрос 5) (ClinicalTrials.gov идентификационен номер NCT04277247). При резистентна на терапия дистония може също да се прибегне до дълбоко-мозъчна стимулация на субталамичното ядро (2).

Единственото проведено до сега проучване от рода мултицентрово, двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано фаза 2 с oxycodone-naloxone с удължено освобождаване (в съотношение 2:1) – PANDA, доведе само частично до желаните резултати (28). При паркинсонци с хронична и поне един вид тежка болка се наблюдава тенденция след 16 седмици към намаляване на средната, 24-часова болка в сравнение с плацебо групата (средна разлика – 0,6 точки от скалата на Likert, $p=0,058$). Trenkwalder и съавтори подчертават потенциалната ефикасност на медикамента, с добавена полза за пациентите с ПБ, страдащи от мускулно-скелетни и нощни болки, но проучването има редица ограничения. Пациентите, които са взели участие, са били само с тежка болка, а както и самите автори предполагат, оценката на промяна при по-слаба болка, може би ще даде по-точна информация за ефекта от това лечение. Също така, максимално позволената доза в проучването е била в ниския диапазон на използваната при пациенти с хронична болка. Друго важно ограничение е използването на леводопа в спешни случаи, което може да доведе до погрешно оценяване. Проучването показва и голям плацебо-отговор. MDS-EBM Committee класифицира oxycodone-naloxone с удължено освобождаване, като „възможно полезен“ за лечение на хронична ПБ-свързана болка (26, 28).

Позитивен ефект върху централната болка може да се очаква освен от oxycodone-naloxone още и от активиращите йонните канали антиконвулсанти

gabapentin и pregabalin, поради намаляване освобождаването на възбуждащия невротрансмитер глутамат. Клинични данни все още липсват (2).

Трициклични антидепресанти или duloxetine (селективен антидепресант, инхибитор на обратното захващане на серотонин и норадреналин) също се препоръчват за лечение на невропатна болка. Трицикличните антидепресанти често влошават когнитивните способности, особено при по-възрастни пациенти с ПБ и може да причинят седация. Ако приложението им е необходимо, за предпочитане са ниски дози с вечерен прием (2).

В наскоро проведеното рандомизирано, контролирано проучване с duloxetine, промяната в болката, оценена с визуално-аналоговата скала (VAS) между изходното ниво и 12-та седмица, не се различава значително между рамото с duloxetine и контролното рамо с плацебо. Така, проучването не успява да потвърди благоприятния ефект на медикамента върху VAS-скоровеите на ПБ-свързаната болка след десет седмици лечение, наблюдаван по-рано в отворено проучване (10, 16). Все пак антидепресантът би могъл да намери приложение при централна болка (10). Позитивен ефект върху централната болка имат също rotigotine, както и нефармакологични подходи, като акупунктура (2), психотерапия (11).

Локални терапии с лидокаинови пластири или capsaicin може да се опитат при периферна невропатна болка (2).

Въпреки че са най-често използваните обезболяващи медикаменти сред пациентите с ПБ и болка, нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС) може да не са полезни при рецидивираща или хронична болка (3, 14). Интересно е обаче, че съвместното приложение на заредени с rotigotine микросфери, инжектирани интрамускулно с paracetamol или tramadol, упражнява синергична аналгезия в предклиничен модел на възпалителна болка (20). Тъй като е

доказано, че плазмените нива на интерлевкин-1 са повишени при паркинсонци с хронична болка в сравнение със здрави индивиди, може би тази стратегия би била ефективна. Необходими са данни от клинични изпитвания (19).

Пероралният, централнодействащ аналгетик с комбинирани опиоидни и норадренергични свойства – tapentadol, демонстрира терапевтичен потенциал в едно ретроспективно проучване сред 21 пациента с ПБ. Средният 24-часов интензитет на болката, измерен с Likert-скалата, намалява значително от изходното ниво до месец 1, 3 и 6 от лечението (12).

Първи избор на лечение при мускулно-скелетна (ноцицептивна) болка са болкоуспокояващи, като НСПВС – ibuprofen и diclofenac, metamizol или цикло-оксигеназа (COX)-2 инхибитори. Комбинацията oxycodone-naloxone също би могла да бъде приложена. Полезен ефект може да се очаква и от физиотерапия, йога или инжектиране на ВТХ в тригерни точки (2).

При ноцицептивна висцерална болка, напр. болезнен запек или дефекация е важно пациентите да приемат поне 1,5 литра течности на ден, да останат физически активни и да избягват храни или медикаменти (опиати), предизвикващи запек. Вещества, като macrogol, lactulose също могат да намерят приложение (2). При болезнен миотонус или спазми на хранопровода, пилора, аналния сфинктер или при болезнена детрузорна хиперактивност на пикочния мехур може да се приложи ВТХ. Болезнената детрузорно-сфинктерна диссинергия или задържането на урина може да реагират на $\alpha 1$ -адренорецепторен антагонист и/или за предпочитане селективни към пикочния мехур антихолинергетици (2).

Ортостатичната хипотония може да причини главоболие или болка във врата („coat hanger“). При пациенти с такива оплаквания, съпътстващата антихипертензивна терапия трябва да се коригира и да се предприемат допълнителни мерки, като физически

упражнения, (богат на сол) прием на течности, носене на компресионни чорапи втори клас. Прилагане на вещества, като midodrin, fludrocortison или, в тежки случаи L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine се препоръчва (2)

В заключение, въпреки наличните данни от проучвания, все още липсват основания на доказателства стратегии за фармакологично лечение на болка, свързана с ПБ. От първостепенно значение за успешното лечение е правилното диференциране на видовете ПБ-свързана болка.

Литература

1. Bruno, V., Freitas, M.E., Mancini, D., Lui, J.P., Miyasaki, J., Fox, S.H. Botulinum Toxin Type A for Pain in Advanced Parkinson's Disease. *Can J Neurol Sci*, 2018, 45, 1, 23-29.
2. Buhmann, C., Kassubek, J., Jost, W.H. Management of Pain in Parkinson's Disease. *J. Parkinsons. Dis.*, 2020, 10, S37–S48.
3. Buhmann, C., Wrobel, N., Grashorn, W. et al. Pain in Parkinson disease: a crosssectional survey of its prevalence, specifics, and therapy. *J Neurol*, 2017, 264, 758-769.
4. Carbone, F., Djamshidian, A., Seppi, K., Poewe, W. Apomorphine for Parkinson's disease: efficacy and safety of current and new formulations. *CNS Drugs*, 2019, 33, 9, 905-918.
5. Cattaneo, C., Barone, P., Bonizzoni, E., Sardina, M. Effects of safinamide on pain in fluctuating Parkinson's disease patients: a post-hoc analysis. *J. Parkinsons Dis.*, 2017, 7, 1, 95-101.
6. Cattaneo, C., Kulisevsky, J., Tubazio, V., Castellani, P. Long-term efficacy of safinamide on Parkinson's disease chronic pain. *Adv. Ther.*, 2018, 35, 4, 515-522.
7. Chaudhuri, K. R., Odin, P., Ferreira, J. J., Antonini, A., Rascol, O., Kurtis, M. M., Storch, A., Bannister, K., Soares-da-Silva, P., Costa, R., Magalhães, D., & Rocha, J. F. Opicapone versus placebo in the treatment of Parkinson's disease patients with end-of-dose motor fluctuation-associated pain: rationale and design of the randomised, double-blind OCEAN (OpiCapone Effect on motor fluctuations and pAiN) trial. *BMC neurology*, 2022, 22, 1, 88.
8. Chaudhuri, K.R., Rizos, A., Trenkwalder, C. et al. King's Parkinson's disease pain scale, the first scale for pain in PD: An

- international validation. *Mov Disord*, 2015, 30, 1623-1631.
9. Dellapina, E., Gerdelat-Mas, A., Ory-Magne, F., Pourcel, L., Galitzky, M., Calvas, F. et al. Apomorphine effect on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*, 2011, 26, 1, 153-157.
 10. Djaldetti, R., Yust-Katz, S., Kolianov, V., Melamed, E., Dabby, R. The effect of duloxetine on primary pain symptoms in Parkinson disease. *Clin. Neuropharmacol.*, 2007, 30, 4, 201-205.
 11. Edinoff, A., Sathivadivel, N., McBride, T., Parker, A., Okeagu, C., Kaye, A. D., Kaye, A. M., Kaye, J. S., Kaye, R. J., M Sheth, M., Viswanath, O., & Urits, I. Chronic Pain Treatment Strategies in Parkinson's Disease. *Neurology international*, 2020, 12, 3, 61-76.
 12. Freo, U., Furnari, M., Ori, C.. Effects of tapentadol on pain, motor symptoms and cognitive functions in Parkinson's disease. *J. Pain Res.*, 2018, 11, 1849-1856.
 13. Geroin, C., Di Vico, I.A., Squintani, G., Segatti, A., Bovi, T., Tinazzi, M. Effects of safinamide on pain in Parkinson's disease with motor fluctuations: an exploratory study. *J. Neural. Transm.*, 2020, 127, 8, 1143-1152.
 14. Ghosh, P., Imbriani, P., Caputi, N., Natoli, S., Schirinzi, T., Di Lazzaro, G. et al. A dual Centre study of pain in Parkinson's disease and its relationship with other non-motor symptoms. *J. Parkinsons Dis.*, 2020, 10, 4, 1817-1825.
 15. Grigoriou, S., Martínez-Martín, P., Chaudhuri K.R., Rukavina, K., Leta, V., Hausbrand, D, Falkenburger, B., Odin, P., Reichmann, H. Effects of safinamide on pain in patients with fluctuating Parkinson's disease. *Brain Behav.* 2021, 11, 10, e2336.
 16. Iwaki, H., Ando, R., Tada, S., Nishikawa, N., Tsujii, T., Yamanishi, Y., et al. A double-blind, randomized controlled trial of duloxetine for pain in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.*, 2020, 414, 116833.
 17. Kassubek, J., Chaudhuri, K.R., Zesiewicz, T. et al. Rotigotine transdermal system and evaluation of pain in patients with Parkinson's disease: a post hoc analysis of the RECOVER study. *BMC Neurol*, 2014, 14, 42.
 18. Lawn, T., Aman, Y., Rukavina, K., et al. Pain in the neurodegenerating brain: insights into pharmacotherapy for Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. *Pain*, 2021, 162, 999-1006.
 19. Li, D., Song, X., Huang, H., Huang, H., Ye, Z. Association of Parkinson's disease related pain with plasma interleukin-1, interleukin-6, interleukin-10, and tumour necrosis factor-alpha. *Neurosci. Lett.*, 2018, 683, 181-184.
 20. Li, T., Wang, T., Wang, L., Liu, R., Zhang, L., Zhai, R., et al. Antinociceptive effects of rotigotine-loaded microspheres and its synergistic interactions with analgesics in inflammatory pain in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 2021, 891, 173693.
 21. Martinez-Martin, P., Rodriguez-Blazquez, C., Kurtis, M.M., et al. The impact of nonmotor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2011, 26, 399-406.
 22. Mylius, V., Perez Lloret, S., Cury, R.G., et al. The Parkinson disease pain classification system: results from an international mechanism-based classification approach. *Pain*, 2021, 162, 4, 1201-1210.
 23. Postuma, R.B., Berg, D., Stern, M., et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2015, 30, 1591-1601.
 24. Rascol, O., Zesiewicz, T., Chaudhuri, K.R., et al. A randomized controlled exploratory pilot study to evaluate the effect of rotigotine transdermal patch on Parkinson's disease-associated chronic pain. *J Clin Pharmacol*, 2016, 56, 852-861.
 25. Rukavina, K., Cummins, T.M., Chaudhuri, K.R., Bannister, K. Pain in Parkinson's disease: Mechanism-based treatment strategies. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2021, 15, 2, 108-115.
 26. Seppi, K., Ray Chaudhuri, K., Coelho, M., Fox, S.H., Katzenschlager, R., Perez Lloret, S., et al.. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease: an evidence-based medicine review. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*, 2019, 34, 2, 180-198.
 27. Stoyanova-Piroth, G., Milanov, I., & Stambolieva, K. Translation, adaptation and validation of the Bulgarian version of the King's Parkinson's Disease Pain Scale. *BMC neurology*, 2021, 21, 1, 357.
 28. Trenkwalder, C., Chaudhuri, K.R., Martinez-Martin, P., Rascol, O., Ehret, R., Valis, M., et al. Prolonged-release oxycodone-naloxone for treatment of severe pain in patients with Parkinson's disease (PANDA): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.*, 2015, 14, 12, 1161-1170.
 29. Trenkwalder, C., Kies, B., Rudzinska, M., et al. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Mov Disord*, 2011, 26, 90-99.

30. Wasner, G., Deuschl, G. Pains in Parkinson disease--many syndromes under one umbrella. Nat Rev Neurol., 2012, 17, 8, 5, 284-94.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Г. Стоянова-Пирот

УМБАЛНП „Св. Наум“

ул. „Д-р Любен Русев“ 1

София 1113, България

e-mail: dr.gstoyanova@gmail.com

Address for correspondence:

Dr. G. Stoyanova-Piroth

UMBALNP „St. Naum“

1, Louben Roussev str.

Sofia 1113, Bulgaria

e-mail: dr.gstoyanova@gmail.com

ОБЗОР / REVIEW

**СТРАНИЧНИ ЕФЕКТИ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ
МОДИФИЦИРАЩО ХОДА НА МНОЖЕСТВЕНАТА СКЛЕРОЗА**

РЕЗЮМЕ

**СТРАНИЧНИ ЕФЕКТИ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ
МОДИФИЦИРАЩО ХОДА НА
МНОЖЕСТВЕНАТА СКЛЕРОЗА***Ив. Миланов**Медицински Университет София
УМБАЛНП „Св. Наум“ София*

ABSTRACT

**SIDE EFFECTS OF
DISEASE MODIFYING TREATMENT
OF MULTIPLE SCLEROSIS***I. Milanov**University Hospital for Active Treatment in Neurology
and Psychiatry „St. Naum“, Medical University, Sofia*

Множествената склероза е автоимунно заболяване, което води до инвалидизация на млади хора. Съвременната медицина разполага от над 20 години с лечение, модифициращо хода на заболяването. Понастоящем се прилагат над 12 медикамента с различен механизъм на действие и странични ефекти. Първите одобрени медикаменти са интерферони бета (IFN β -1b и β -1a). Страничните ефекти най-често са свързани с кожни реакции и грипоподобни симптоми. Glatiramer acetate е също един от първите медикаменти и предизвиква предимно локални кожни реакции. Може да се прилага по време на бременност и кърмене.

Моноклоналните антитела natalizumab, alemtuzumab и ocrelizumab предизвикват реакции свързани с инфузиите, автоимунни усложнения, инфекции и в някои случаи прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия. Рискът от възникване на малигнени процеси може да бъде повишен. По време на бременност и кърмене тези медикаменти не се прилагат.

Пероралните медикаменти fingolimod, teriflunomide, dimethylfumarate и cladribine имат различен механизъм на действие, но могат да предизвикат инфекции и малигнени процеси. По време на бременност и кърмене лечението не може да се продължи.

В заключение през последните години терапев-

Multiple sclerosis is an autoimmune disease that causes disability in young persons. The modern medicine has more than 20 years of experience with disease modifying drugs. Currently more than 12 drugs with different mechanism of action and side effects are used. The first approved drugs – beta-interferons (IFN β -1b и β -1a) have fewer side effects, mainly skin reactions and flu-like symptoms. Glatiramer acetate is also one of the first used drugs and the side effects are mainly skin reactions. The drug may be used during pregnancy and breastfeeding.

The monoclonal antibodies natalizumab, alemtuzumab and ocrelizumab have adverse reactions connected with the infusions, autoimmune complications, infections and in some cases progressive multifocal leukoencephalopathy. The risk for malignancy is increased. The drugs are not used during pregnancy and breastfeeding.

The oral drugs fingolimod, teriflunomide, dimethylfumarate and cladribine have different mechanism of action, but may cause infections and malignancies. The drugs are not used during pregnancy and breastfeeding.

In conclusion the therapeutic options for multiple sclerosis patients have been progressively increasing during the last years. It is important that the most appropriate drug for any particular patient is found, having in mind the side effects also. The side effects of β interferons and

тичните опции при пациенти с множествена склероза се разширяват. Важно е да се намери правилният медикамент за всеки индивидуален пациент, като се вземат предвид и страничните ефекти. Докато страничните ефекти на интерферон β медикаментите и glatiramer acetate са добре известни, рисковете свързани с по-новите медикаменти не са напълно изяснени. От друга страна някои от новите медикаменти надминават по ефективност по-старите, което изправя лекуващия лекар пред дилема. При пациенти с пониска активност на заболяването може би е по-добре да се започне лечение с медикаменти, които имат по-малко сериозни странични ефекти. При активиране на заболяването може да се премине към пациенти с по-сериозни потенциални странични ефекти. Важен фактор е желанието на младите жени да забременеят и да имат деца, което трябва да се има предвид. В този момент само един от медикаментите (glatiramer acetate) може да се приема по време на бременност.

Ключови думи: бременност, лечение, множествена склероза странични ефекти

Множествената склероза е имунно медирано невродегенеративно възпалително заболяване, засягащо предимно млади хора, по-често жени (73). В хода на заболяването се натрупва прогресивно неврологичен дефицит, който води до инвалидизация.

Преди повече от 20 години е одобрено първото лечение, модифициращо хода на заболяването – интерферон бета. Понастоящем разполагаме с над 12 медикамента модифициращи хода на заболяването. Тези медикаменти имат различни механизми на действие, ефективност и странични ефекти (73). При всеки пациент е необходимо да се прецени внимателно балансът между ефективността и страничните ефекти на медикамента, който се прилага.

Интерферон beta (IFN) под формата на IFN β -1b или β -1a е първият одобрен медикамент, модифициращ хода на заболяването. Има четири различни

glatiramer acetate are well known, but the risks connected with the newer drugs are not entirely clear. However, some of the new drugs are more effective than the old ones, that faces a dilemma for the treating physician. Patients with lower drug activity is probably better to be treated at the onset of the disease with drugs with lower serious side effects. After activation of the disease the treatment may be changed to drugs with more potential side effects. The willing for pregnancy and having a child is important for the young women, and should be have in mind. In this moment there is only one drug (glatiramer acetate) that may be used during pregnancy.

Key words: pregnancy, side effects, treatment, multiple sclerosis

медикамента – Avonex®, Betaferon®/Extavia®, Plegridy® и Rebif®. Всички се инжектират през ден или три пъти седмично подкожно, един път седмично мускулно или на 3 седмици подкожно. Механизмите на действие са свързани с намалена активация на Т клетките, повишени противовъзпалителни и намалени провъзпалителни цитокини (21, 37, 44).

Страничните ефекти най-често са свързани с кожни реакции, особено при по-често инжектиране и при прилагане на по-високи дози (73). Медикаментите, които се прилагат често, но в по-ниски дози дават по-леки странични реакции. Пегилираният IFN Plegridy® се прилага на две седмици подкожно и има по-малко странични реакции, както и Avonex®, който се прилага седмично мускулно. Болката в мястото на инжектиране зависи от това дали инжектирането е подкожно или мускулно. Кожните реакции включват еритема,

прурит, инфекции и некроза. Може да възникне и локално нарушение на пигментацията (13). Пациентите трябва да бъдат обучени на правилна инжекционна техника, със смяна на мястото на инжектиране, за да се намалят кожните реакции. При необходимост се преминава към медикаменти с по-рядко приложение (86).

Грипоподобните странични симптоми също се срещат често. Включват миалгия, артралгия, втрисане, главоболие и астения. Симптомите се повлияват от аналгетици и антипиретици.

INF β е имуногенен и може да предизвика алергични реакции, което налага спиране на приложението. При 30% от пациентите може да се повишат чернодробните ензими през първия месец от лечението. Може да настъпи тежка чернодробна увреда. Поради тази причина предшестваша чернодробна увреда е противопоказание за лечение с INF β . Трябва да се избягва едновременният прием на хепатотоксични медикаменти (23, 64). Чести странични ефекти са автоимунни увреждания на щитовидната жлеза и хипотиреозидизъм, които настъпват известно време след лечението. Това налага периодични лабораторни изследвания по време на лечението (11, 22, 23). Могат да възникнат левкопения, лимфоцитопения, анемия и неутропения (33).

Неутрализиращи антитела възникват по-често при медикаменти, които се прилагат по-често (Betaferon® и Rebif®). Клинично появата на антитела се проявява с прогресия на заболяването, въпреки лечението и налага промяна в лечението (4, 66, 86). Много рядко може да възникнат инфекции на уринарния тракт.

Лечението с INF β би могло да се продължи при забременяване при агресивните форми на заболяването, при внимателна преценка на съотношението полза/риск, но не се продължава по време на кърменето (73).

Glatiramer acetate (GA, Copaxone®) се прилага

подкожно всеки ден или 3 пъти седмично. Представлява полимер на аминокиселини, който повишава противовъзпалителните цитокини.

Страничните ефекти са свързани със зачервяване, палпитации, болки в гърдите, уртикария и диспнея. Могат да възникнат локални кожни реакции с липоатрофия, което налага обучение за инжектиране в различни участъци на тялото. В някои случаи може да има хепатотоксичност (2, 50, 58, 81). Рядко има инфекции на горния дихателен тракт и уринарни инфекции (26).

Медикаментът може да се прилага по време на бременност и кърмене.

Natalizumab (Tysabri®) е хуманизирано моноклонално антитяло, което не допуска навлизане на лимфоцитите в централната нервна система (24).

Страничните ефекти свързани с инфузията са хипотония и зачервяване, рядко анафилаксия (40). Могат да възникнат главоболие, умора, артралгия, болка, болки в крайниците, абдоминален дискомфорт, обриви, повишени чернодробни ензими и хепатотоксичност (67, 75).

Най-сериозният страничен ефект е PML (прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия), особено при серопозитивни за JC вирус пациенти, лечение над 2 години и предхождащо имunosупресивно лечение (9, 47, 52, 95). PML, както и множествената склероза е демиелинизиращо заболяване. JC вирусът заразява хората в детска възраст и се установява при 2 от всеки 3 възрастни хора. Вирусът не може типично да засегне невроните в централната нервна система. При имunosупресирани пациенти възниква реактивация и мутация и вирусът засяга глиалните клетки, с последваща демиелинизация и невродегенерация (60). PML се развива при пациенти със СПИН, както и при прием на други медикаменти (fingolimod, dimethylfumarate), намаляващи имунната реактивност (48, 60). След 12 месечно лечение на негативни за JCV антитела

пациенти е необходимо изследване за антитела на всеки 6 месеца и МРТ на всеки 12 месеца за установяване на ранни типични PML лезии. Лезиите засягат фронталния и париеталния лоб. Засяга се сивото и бяло мозъчно вещество (89). При установяване на съмнителни МРТ лезии е необходимо потвърждение чрез PCR за JC вирус в ликвора (5). При съмнение за PML лечението с natalizumab се прекратява незабавно. Започва се плазмафереза (85), въпреки че нейната ефективност не е сигурна (51, 82). Започва се лечение с кортикостероиди за да се предотврати имунния реконструктивен възпалителен синдром (IRIS). Няма известно лечение за PML, известен ефект има прилагането на mefloquine и mirtazapine (39, 49, 72, 74, 93).

Друг страничен ефект, свързан с JC вируса е невронопатията на грануларните клетки (GCN). Клинично протича с прогресиращи малкомозъчни симптоми и МРТ данни за малкомозъчна атрофия и може да бъде част от PML (76, 90).

Други сериозни странични ефекти са пневмония, инфекции на уринарния тракт, гастроентерит, криптоспоридна диария, остеомиелит, синусит, апендицит и криптококов менингит (35, 67, 83).

Natalizumab не бива да се използва по време на бременност и кърмене (73).

Fingolimod (Gilenya®) е агонист на sphingosine-1-phosphate (S1P) рецептора и модулира неговите ефекти, което води до невъзможност на имунните клетки да напуснат лимфоидните тъкани, да навлязат в централната нервна система и да участват в аутоимунните реакции. Siponimod и ponesimod са по-нови медикаменти, таргетиращи същите рецептори (19).

Страничните ефекти са свързани с брадикардия 6-20 часа след първия прием. Поради възможни фатални сърдечни усложнения е необходимо поне 6 часа ЕКГ мониториране преди приема на медикамента, както и след това, измерване на пулса и кръвното на-

лягане. Медикаментът е противопоказан при пациенти със сърдечни заболявания, включително миокарден инфаркт, нестабилна angina pectoris, атриовентрикуларен блок тип Mobitz II или III, преходна исхемична атака, инсулт, декомпенсирана сърдечна недостатъчност и удължен QT интервал (14, 41, 43, 55). Страничните ефекти са свързани с преходно повишаване на кръвното налягане (3-5 mmHg), повишени чернодробни ензими, главоболие, умора и макулна едема (14, 17, 41, 43, 55, 80).

Siponimod и ponesimod са S1P рецепторни модулатори, по-селективни fingolimod, но също имат ефект върху сърдечната честота и сходни странични ефекти (80).

В началото след започване на лечението с fingolimod могат да възникнат туморовидни лезии, поради неясни причини (46, 65, 87).

Могат да възникнат лимфопения и левкопения с повишен риск от инфекции (назофарингит, herpes zoster, грип, синусит и криптококови инфекции (1, 27, 34, 77, 88)). Може да възникне и PML при пациенти с или без преходно лечение с natalizumab (6, 20, 79, 92, 94). Преди започване на лечение с fingolimod трябва да се изследват антитела срещу varicella-zoster вирус, защото поради редуцирания антивирусен Т-клетъчен отговор има риск от инфекция (3, 68, 70). При липса на антитела трябва да се извърши ваксинация преди започване на лечението (92). При развитие на инфекция се прилага лечение с famciclovir (500 mg 3 пъти дневно за 7 дни) или valacyclovir (1000 mg 3 пъти дневно за 7 дни). При развитие на миелит или енцефалит се прилага acyclovir интравенозно (10 mg/kg 3 пъти дневно за 7-10 дни).

Повишен е риска от развитие на малигнености – кожни карциноми (базално клетъчни карциноми, меланоми, сквамозно клетъчни кожни карциноми), карциноми на гърдата и овариални епителни карциноми (63).

По време на бременност и кърмене лечението трябва да се преустанови (73).

Teriflunomide (Aubagio®) се прилага еднократно дневно перорално в доза 14 mg (73). Блокира dihydroorotate дехидрогеназата, която е есенциална за синтеза на пиримидин. Намалява броя на В и Т клетките (12, 29). Подобни са ефектите и върху синтеза на NF-κB (10).

Преди започване на лечението трябва да се изключат бременност, тежко чернодробно увреждане и латентна туберкулоза (73). По време на лечението регулярно трябва да се мониторира белите кръвни клетки, поради имunosupresivният ефект на медикамента (18, 62). Страничните ефекти са свързани с изтъняване на косата, повишено кръвно налягане, умора, диария, сетивни нарушения, повишени чернодробни ензими и бъбречни нарушения. Поради намаляване на нивата на Т и В клетките могат да възникнат инфекции, поради което медикамента не се препоръчва при пациенти с тежък имуноен дефицит (12). Могат да възникнат грип, инфекции на горните дихателни пътища, туберкулоза, *Klebsiella* пневмония, вирусен гастроентерит и синусит (73).

Не е повишен рискът от развитие на малигнени процеси, но поради това, че медикаментът е имunosupresor, тази възможност, както и потенциалното развитие на лимфопролиферативни заболявания трябва да се има предвид (73).

Преди започване на лечение трябва да се изключи бременност, поради тератогенния потенциал на медикамента. При възникване на бременност по време на лечение трябва да се приложи процедура за ускорено елиминиране на медикамента. При мъже също трябва да се има предвид тератогенния ефект до 2 години след проведено лечение. Медикаментът се екскретира в майчиното мляко и не може да се прилага при кърмене (72, 73).

Alemtuzumab (Lemtrada®) е хуманизирано моно-

клонално антитяло, което се свързва с CD52 антигена върху повърхността на различни видове левкоцити (зрели лимфоцити, моноцити и гранулоцити). Това води до апоптоза и цитолiza, с изчерпване на В и Т клетките. При възстановяването на имунните клетки доминират регулаторните клетки, които ребалансират имунната система (7, 59, 72, 91). Медикаментът се прилага под формата на инфузия в продължение на 5 последователни дни през първата година и в продължение на 3 дни през втората година.

Реакциите свързани с инфузиите са чести (при 90%), поради освобождаване на цитокини. Най-често възникват главоболие, обриви, пирексия, гадене, уртикария, прурити и инсомния. По-рядко има сърдечни странични ефекти (предсърдни фибрилации), умора, втрисане, дискомфорт в гърдите, диспнея и анафилактични реакции (15, 16). Поради това се прави премедикация с 1000 mg кортикостероид 3 дни, антихистамини и антипиретици.

Могат да възникнат автоимунни реакции, засягащи щитовидната жлеза (15, 16). При 30% от пациентите възниква автоимунен тироидит (40). Могат да възникнат дерматологични, бъбречни (гломерулонефрит) и хематологични (тромбоцитопенична пурпура) усложнения. Автоимунните нарушения най-често настъпват до 18 месеца от началото на лечението.

Преди започване на лечението трябва да бъдат завършени всички необходими имунизации. При пациенти негативни за антитела към varicella-zoster вирус трябва да се направи ваксинация 6 седмици преди започване на лечението. По време на лечението да се избягва прилагане на атенюирани ваксини. Могат да възникнат инфекции на уринарния тракт, на горните дихателни пътища, синусит, грип, herpes simplex, бронхит, пневмония, апендицит, гастроентерит, herpes zoster, listeria и nocardia (15, 16, 38, 69, 71, 78).

Рискът от развитие на малигнени процеси,

включително карцином на щитовидната жлеза и базалноклетъчен карцином е повишен (15, 16, 63).

По време на бременност и кърмене медикаментът не се прилага (73).

Dimethyl fumarate (Tecfidera®) се приема перорално два пъти дневно. Оказва антипролиферативен ефект, потиска проинфламаторните пътища и има невропротективен ефект поради активиране на Nrf2 пътя (56, 57).

Страничните ефекти са свързани със зачервяване при 40% от пациентите и гастроинтестинални симптоми (диспепсия, абдоминална болка, диария), които са преходни. Преди започване на лечението трябва да се изследва пълна кръвна картина (28, 32). Може да възникне лимфопения (спадане на лимфоцитите с 30%), поради което пациентите са с повишен риск от инфекции. След спиране на лечението лимфоцитите бавно се възстановяват. Може да възникне и PML, предимно при пациенти с дълготрайна (над 2 години) лимфопения (25, 31, 84).

Няма повишен риск от малигнени процеси. Лечението не се прилага по време на бременност и кърмене (73).

Diroximel fumarate е по-нов медикамент, сходен на dimethyl fumarate с подобни странични реакции.

Ocrelizumab (Ocrevus®) е хуманизирано моноклонално антитяло, което таргетира CD20 антигена върху клетките от В клетъчната линия, но не и върху плазматичните клетки. Предизвиква апоптоза на В клетките, които участват в патофизиологията на образуването на антитела и секреция на цитокини (8, 42). Медикаментът е одобрен от FDA и ЕМА за лечение на пристъпно-прогресираща и първично прогресираща форма на множествена склероза (42). Прилага се интравенозно, първоначално в две инфузии от по 300 mg с интервал между тях 2 седмици. Продължава се с инфузии от 600 mg на всеки 6 месеца. Преди започване на лечението трябва да се изключи хепатит

В. Всички необходими ваксинации трябва да се направят до 6 седмици преди започване на лечението. Не бива да се прилагат живи атенюирани ваксини по време на лечението и след него, докато са изчерпани В клетките.

Най-чести са реакциите свързани с инфузията, които са умерено изразени при до 40% от пациентите и намаляват във времето. Най-чести са прурити, обриви, зачервяване, дразнене на гърлото и по-рядко – бронхоспазм. Като премедикация се прилага 100 mg methylprednisolone, антипиретици и антихистамини. Необходимо е наблюдение на пациента 1 час след инфузията. Други странични ефекти са депресия, болки в крайниците, диария и отоци (36, 61).

Могат да възникнат инфекции под формата на назофарингит, инфекции на уринарния тракт, грип, инфекции на дихателния тракт и херпесни инфекции. Рядко може да възникне PML (36, 61, 72).

Рискът от възникване на малигнени процеси е повишен, особено за карцином на гърдите (36, 61). По време на бременност и кърмене медикаментът не се прилага (73).

Cladribine (Mavenclad®) се прилага перорално и се натрупва в клетките с високо вътреклетъчно съотношение на deoxycytidine киназа към 5'-нуклеотидаза и нарушава метаболизма на ДНК. Настъпва апоптоза и намаляване на В и Т лимфоцитите (45, 54). Прилага се в продължение на 4-5 дни в доза 10 mg или 20 mg (една или две таблетки) като единична дневна доза, в зависимост от телесното тегло. През първата седмица на следващия месец лечението се повтаря. На следващата година отново се повтаря двуседмичния курс на лечение в два последователни месеца. През третата и четвърта година не се прилага лечение.

Страничните ефекти са свързани с лимфопения, повишена температура и инфекции. Могат да възникнат главоболие, гадене, коремни болки, зъбобол и алергични реакции (30, 53). Рискът от възникване на

инфекции е повишен. Бързо и трайно спадат Т и CD4⁺ клетките и в по-малка степен CD8⁺ клетките. Могат да възникнат пневмония, инфекции на уринарния тракт, herpes zoster, пиелонефрит, сепсис, аднексит и изостряне на латентна туберкулоза.

Рискът от развитие на малигнени процеси е повишен (73). Могат да се развият кожни карциноми (базалноклетъчни карциноми, меланоми), карциноми на шийката на матката, на пикочния мехур, на бъбреците, на гърдите, на дебелото черво и на овариите (30). По време на бременност и кърмене лечението се преустановява (73).

В заключение през последните години терапевтичните опции при пациенти с множествена склероза се разширяват. Важно е да се намери правилният медикамент за всеки индивидуален пациент, като се вземат предвид и страничните ефекти. Докато страничните ефекти на интерферон β медикаментите и glatiramer acetate, които се използват от много години са добре известни, рисковете свързани с по-новите медикаменти не са напълно изяснени. От друга страна някои от новите медикаменти надминават по ефективност по-старите, което изправя лекувания лекар пред сериозна дилема (73).

На първо място трябва да се реши с кой медикамент да се започне лечението, като се вземе предвид броя на МРТ лезиите, тежестта на пристъпите, инвалидизацията, наличието на други заболявания (чернодробни, на щитовидната жлеза), предходен прием на имunosупресивни медикаменти и JCV-статуса. При започване на лечението трябва да се имат предвид и още два фактора. Първият е балансът между ефективност на медикамента, активност на заболяването и странични ефекти. При пациенти с по-ниска активност на заболяването може би е по-добре да се започне лечение с медикаменти, които имат по-малко сериозни странични ефекти. При активиране на заболяването може да се премине към пациенти с по-се-

риозни потенциални странични ефекти. Вторият фактор е желанието на младите жени да забременеят и да имат деца. Преди започване на лечението този фактор винаги трябва да се има предвид и да бъде изясняван с пациентите. В този момент само един от медикаментите (glatiramer acetate) може да се приема по време на бременност. Всички останали медикаменти се спират по време на бременност, което води до повишаване на риска от активиране на заболяването веднага след края на бременността.

Вторият въпрос е кога да се преустанови лечението при настъпване на промяна в здравното състояние (инфекции, чернодробно увреждане, промяна в JCV-индекса) или липса на ефект от лечението. Третият въпрос е кога да се промени лечението и към кой медикамент да се премине. Четвъртият въпрос е колко време след преустановяването на лечението с определен медикамент трябва пациентът да бъде наблюдаван.

Литература:

1. Achtnichts, L., Obreja, O., Conen, A., Fux, C.A., Nedeltchev, K. Cryptococcal meningoencephalitis in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod. *JAMA Neurol.*, 2015, 72, 10, 1203-1205.
2. Arruti, M., Castillo-Trivino, T., De la Riva, P., et al. Autoimmune hepatitis in a patient with multiple sclerosis under treatment with glatiramer acetate. *Rev Neurol.*, 2012, 55, 3, 190-192.
3. Arvin, A.M., Wolinsky, J.S., Kappos, L., Morris, M.I., Reder, A.T., Tornatore, C., Gershon, A., Gershon, M., Levin, M.J., Bezuidenhout, M., Putzki, N. Varicella-zoster virus infections in patients treated with fingolimod: risk assessment and consensus recommendations for management. *JAMA Neurol.*, 2015, 72, 1, 31-39.
4. Barbero, P., Bergui, M., Versino, E., Ricci, A., Zhong, J.J., Ferrero, B., Clerico, M., Pipieri, A., Verdun, E., Giordano, L., Durelli, L., INCOMIN Trial Study Group. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis (INCOMIN Trial) II: analysis of MRI responses to treatment and correlation with Nab. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.*, 2006, 12, 1, 72-76.

5. Berger, J.R., Aksamit, A.J., Clifford, D.B., Davis, L., Koralnik, I.J., Sejvar, J.J., Bartt, R., Major, E.O., Nath, A. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology*, 2013, 80, 15, 1430-1438.
6. Berger, J.R. Classifying PML risk with disease modifying therapies. *Mult. Scler. Relat. Disord.*, 2017, 12, 59-63.
7. Berger, T., Elovaara, I., Fredrikson, S., McGuigan, C., Moiola, L., Myhr, K.M., Oreja-Guevara, C., Stolarov, I., Zettl, U.K. Alemtuzumab use in clinical practice: recommendations from European Multiple Sclerosis Experts. *CNS Drugs*, 2017, 31, 1, 33-50.
8. Bittner, S., Ruck, T., Wiendl, H., Grauer, O.M., Meuth, S.G. Targeting B cells in relapsing remitting multiple sclerosis: from pathophysiology to optimal clinical management. *Ther. Adv. Neurol. Disord.*, 2017, 10, 1, 51-66.
9. Bloomgren, G., Richman, S., Hotermans, C., Subramanyam, M., Goelz, S., Natarajan, A., Lee, S., Plavina, T., Scanlon, J.V., Sandrock, A., Bozic, C. Risk of natalizumab associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N. Engl. J. Med.*, 2012, 366, 20, 1870-1880.
10. Breedveld, F.C., Dayer, J.M. Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, 59, 11, 841-849.
11. Caraccio, N., Dardano, A., Manfredonia, F., Manca, L., Pasquali, L., Iudice, A., Murri, L., Ferrannini, E., Monzani, F. Long-term follow up of 106 multiple sclerosis patients undergoing interferon-beta 1a or 1b therapy: predictive factors of thyroid disease development and duration. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005, 90, 7, 4133-4137.
12. Claussen, M.C., Korn, T. Immune mechanisms of new therapeutic strategies in MS: teriflunomide. *Clin. Immunol. Orlando Fla.*, 2012, 142, 1, 49-56.
13. Coghe, G., Atzori, L., Frau, J., Fenu, G., Loreface, L., Marrosu, M.G., Cocco, E. Localized pigmentation disorder after subcutaneous pegylated interferon beta-1a injection. *Mult. Scler.*, 2018, 24, 2, 231-233.
14. Cohen, J.A., Barkhof, F., Comi, G., Hartung, H.P., Khatir, B.O., Montalban, X., Pelletier, J., Capra, R., Gallo, P., Izquierdo, G., Tiel-Wilck, K., de Vera, A., Jin, J., Stites, T., Wu, S., Aradhye, S., Kappos, L., TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 2010, 362, 5, 402-415.
15. Cohen, J.A., Coles, A.J., Arnold, D.L., Confavreux, C., Fox, E.J., Hartung, H.P., Havrdova, E., Selmaj, K.W., Weiner, H.L., Fisher, E., Brinar, V.V., Giovannoni, G., Stojanovic, M., Ertik, B.I., Lake, S.L., Margolin, D.H., Panzara, M.A., Compston, D.A., CARE-MS I investigators. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Lond. Engl.*, 2012, 24, 380, 9856, 1819-1828.
16. Coles, A.J., Twyman, C.L., Arnold, D.L., Cohen, J.A., Confavreux, C., Fox, E.J., Hartung, H.P., Havrdova, E., Selmaj, K.W., Weiner, H.L., Miller, T., Fisher, E., Sandbrink, R., Lake, S.L., Margolin, D.H., Oyuela, P., Panzara, M.A., Compston, D.A., CARE-MS II investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Lond. Engl.*, 2012, 380, 9856, 1829-1839.
17. Comi, G., O'Connor, P., Montalban, X., et al. Phase II study of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis: 3-year results. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.*, 2010, 16, 2, 197-207.
18. Confavreux, C., Li, D.K., Freedman, M.S., et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results up to 8.5 years. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.*, 2012, 18, 9, 1278-1289.
19. D'Ambrosio, D., Freedman, M.S., Prinz, J. Ponesimod, a selective S1P1 receptor modulator: a potential treatment for multiple sclerosis and other immune-mediated diseases. *Ther. Adv. Chronic Dis.*, 2016, 7, 1, 18-33.
20. D'Amico, E., Zanghi, A., Leone, C., Tumani, H., Patti, F. Treatment-related progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: a comprehensive review of current evidence and future needs. *Drug Saf.*, 2016, 39, 12, 1163-1174.
21. Dhib-Jalbut, S., Marks, S. Interferon-beta mechanisms of action in multiple sclerosis. *Neurology*, 2010, 5, 74, Suppl 1, S17-S24.
22. Durelli, L., Ferrero, B., Oggero, A., Verdun, E., Ghezzi, A., Montanari, E., Zaffaroni, M. Betaferon Safety Trial Study Group. Thyroid function and autoimmunity during interferon beta-1b treatment: a multicenter prospective study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, 86, 8, 3525-3532.
23. Durelli, L., Ferrero, B., Oggero, A., Verdun, E., Ghezzi, A., Montanari, E., Zaffaroni, M. Betaferon Safety Trial (BEST) Study Group. Liver and thyroid function and autoimmunity during interferon-beta 1b treatment for MS. *Neurology*, 2001, 23, 57, 8, 1363-1370.
24. Engelhardt, B., Kappos, L. Natalizumab: targeting alpha4-integrins in multiple sclerosis. *Neurodegener. Dis.*, 2008, 5, 1, 16-22.
25. Ermis, U., Weis, J., Schulz, J.B. PML in a patient treated with fumaric acid. *N. Engl. J. Med.*, 2013, 368, 17, 1657-1658.
26. Ford, C., Goodman, A.D., Johnson, K., et al. Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis:

- results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.*, 2010, 16, 3, 342-350.
27. Forrestel, A.K., Modi, B.G., Longworth, S., et al. Primary cutaneous cryptococcus in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod. *JAMA Neurol.*, 2016, 73, 3, 355-356.
 28. Fox, R.J., Miller, D.H., Phillips, J.T., et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 2012, 367, 12, 1087-1097.
 29. Fox, E.J., Rhoades, R.W. New treatments and treatment goals for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr. Opin. Neurol.*, 2012, 25, Suppl., S11-S9.
 30. Giovannoni, G., Comi, G., Cook, S., et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 2010, 362, 5, 416-426.
 31. Gold, R., Arnold, D.L., Bar-Or, A., et al. Long-term effects of delayed release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.*, 2017, 23, 2, 253-265.
 32. Gold, R., Kappos, L., Arnold, D.L., et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 2012, 20, 367, 12, 1098-1107.
 33. Gold, R., Rieckmann, P., Chang, P., et al. PRISMS Study Group. The long-term safety and tolerability of high-dose interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: 4-year data from the PRISMS study. *Eur. J. Neurol.*, 2005, 12, 8, 649-656.
 34. Grebenciucova, E., Reder, A.T., Bernard, J.T. Immunologic mechanisms of fingolimod and the role of immune senescence in the risk of cryptococcal infection: A case report and review of literature. *Mult. Scler. Relat. Disord.*, 2016, 9, 158-162.
 35. Gundacker, N.D., Jordan, S.J., Jones, B.A., et al. Acute cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome in a patient on natalizumab. *Open Forum Infect. Dis.*, 2016, 3, 1, 38.
 36. Hauser, S.L., Bar-Or, A., Comi, G., et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 2017, 19, 376, 3, 221-234.
 37. Hecker, M., Hartmann, C., Kandulski, O., et al. Interferon-beta therapy in multiple sclerosis: the short-term and long-term effects on the patients' individual gene expression in peripheral blood. *Mol. Neurobiol.*, 2013, 48, 3, 737-756.
 38. Holmøy, T., von der Lippe, H., Leegaard, T.M. *Listeria monocytogenes* infection associated with alemtuzumab – a case for better preventive strategies. *BMC Neurol.*, 2017, 17, 1, 65.
 39. Jamilloux, Y., Kerever, S., Ferry, T., et al. Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy with mirtazapine. *Clin. Drug. Investig.*, 2016, 36, 10, 783-789.
 40. Jones, J.L., Coles, A.J. Mode of action and clinical studies with alemtuzumab. *Exp. Neurol.*, 2014, 262, 37-43.
 41. Kappos, L., Radue, E.W., O'Connor, P., et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 2010, 362, 5, 387-401.
 42. Kausar, F., Mustafa, K., Sweis, G., et al. Ocrelizumab: a step forward in the evolution of B-cell therapy. *Expert Opin. Biol. Ther.*, 2009, 9, 7, 889-895.
 43. Khatri, B.O. Fingolimod in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: long-term experience and an update on the clinical evidence. *Ther. Adv. Neurol. Disord.*, 2016, 9, 2, 130-147.
 44. Kieseier, B.C. The mechanism of action of interferon- β in relapsing multiple sclerosis. *CNS Drugs*, 2011, 1, 25, 6, 491-502.
 45. Kim, W., Zandoná, M.E., Kim, S.H., et al. Oral disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *J. Clin. Neurol. Seoul Korea*, 2015, 11, 1, 9-19.
 46. Kinney, M.O., McDonnell, G. Re: Tumefactive multiple sclerosis lesions under fingolimod treatment. *Neurology*, 2013, 81, 4, 403.
 47. Kleinschmidt-DeMasters, B.K., Tyler, K.L. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 353, 4, 369-374.
 48. Krupp, L.B., Lipton, R.B., Swerdlow, M.L., et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: clinical and radiographic features. *Ann. Neurol.*, 1985, 17, 4, 344-349.
 49. Kurmann, R., Weisstanner, C., Kardas, P., et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in common variable immunodeficiency: mitigated course under mirtazapine and mefloquine. *J. Neurovirol.*, 2015, 21, 6, 694-701.
 50. La Gioia, S., Bacis, G., Sonzogni, A., et al. Glatiramer acetate-induced hepatitis in a young female patient with multiple sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.*, 2014, 3, 6, 732-734.
 51. Landi, D., De Rossi, N., Zagaglia, S., et al. No evidence of beneficial effects of plasmapheresis in natalizumab-associated PML. *Neurology*, 2017, 88, 12, 1144-1152.
 52. Langer-Gould, A., Atlas, S.W., Green, A.J., et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 353, 4, 375-381.
 53. Leist, T.P., Comi, G., Cree, B.A.C., et al. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Neurol.*, 2014, 13, 3, 257-267.
 54. Leist, T.P., Weissert, R. Cladribine: mode of action and implications for treatment of multiple sclerosis. *Clin. Neuropharmacol.*, 2011, 34, 1, 28-35.
 55. Lindsey, J.W., Haden-Pinneri, K., Memon, N.B., et al. Sudden

- unexpected death on fingolimod. *Mult. Scler.*, 2012, 18, 10, 1507-1508.
56. Linker, R.A., Gold, R. Dimethyl fumarate for treatment of multiple sclerosis: mechanism of action, effectiveness, and side effects. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, 2013, 13, 11, 394.
 57. Linker, R.A., Lee, D.H., Ryan, S., et al. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain J. Neurol.*, 2011, 134, 3, 678-692.
 58. Makhani, N., Ngan, B., Kamath, B.M., et al. Glatiramer acetate-induced acute hepatotoxicity in an adolescent with MS. *Neurology*, 2013, 81, 9, 850-852.
 59. Menge, T., Stüve, O., Kieseier, B.C., et al. Alemtuzumab: the advantages and challenges of a novel therapy in MS. *Neurology*, 2014, 83, 1, 87-97.
 60. Mills, E.A., Mao-Draayer, Y. Understanding progressive multifocal leukoencephalopathy risk in multiple sclerosis patients treated with immunomodulatory therapies: a bird's eye view. *Front. Immunol.*, 2018, 9, 138.
 61. Montalban, X., Hauser, S.L., Kappos, L., et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 2017, 19, 376, 3, 209-220.
 62. O'Connor, P., Wolinsky, J.S., Confavreux, C., et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 365, 14, 1293-1303.
 63. Pakpoor, J., Disanto, G., Altmann, D.R., et al. No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflammation*, 2015, 2, 6, e158.
 64. Panitch, H., Goodin, D.S., Francis, G., et al. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: the EVIDENCE trial. *Neurology*, 2002, 26, 59, 10, 1496-1506.
 65. Pilz, G., Harrer, A., Wipfler, P., et al. Tumefactive MS lesions under fingolimod: a case report and literature review. *Neurology*, 2013, 81, 19, 1654-1658.
 66. Polman, C.H., Bertolotto, A., Deisenhammer, F., et al. Recommendations for clinical use of data on neutralising antibodies to interferon-beta therapy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.*, 2010, 9, 7, 740-750.
 67. Polman, C.H., O'Connor, P.W., Havrdova, E., et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 354, 9, 899-910.
 68. Ratchford, J.N., Costello, K., Reich, D.S., et al. Varicella-zoster virus encephalitis and vasculopathy in a patient treated with fingolimod. *Neurology*, 2012, 79, 19, 2002-2004.
 69. Rau, D., Lang, M., Harth, A., et al. *Listeria meningitis complicat-*

ing alemtuzumab treatment in multiple sclerosis—report of two cases. *Int. J. Mol. Sci.*, 2015, 16, 7, 14669-14676.
 70. Ricklin, M.E., Lorscheider, J., Waschbisch, A., et al. T-cell response against varicella-zoster virus in fingolimod-treated MS patients. *Neurology*, 2013, 81, 2, 174-181.
 71. Riera, R., Porfirio, G.J.M., Torloni, J. MR. Alemtuzumab for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2016, 15, 4, CD011203.
 72. Rommer, P.S., Dudesek, A., Stüvem O, et al. Monoclonal antibodies in treatment of multiple sclerosis. *Clin. Exp. Immunol.*, 2014, 175, 3, 373-384.
 73. Rommer, P.S., Zettl, U.K. Managing the side effects of multiple sclerosis therapy: pharmacotherapy options for patients. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2018, 19, 5, 483-498.
 74. Rommer, P.S., Zettl, U.K., Kieseier, B., et al. Requirement for safety monitoring for approved multiple sclerosis therapies: an overview. *Clin. Exp. Immunol.*, 2014, 175, 3, 397-407.
 75. Rudick, R.A., Stuart, W.H., Calabresi, P.A., et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 2, 354, 9, 911-923.
 76. Schippling, S., Kempf, C., Büchele, F., et al. JC virus granule cell neuronopathy and GCN-IRIS under natalizumab treatment. *Ann. Neurol.*, 2013, 74, 4, 622-626.
 77. Seto, H., Nishimura, M., Minamiji, K., et al. Disseminated cryptococcosis in a 63-year-old patient with multiple sclerosis treated with fingolimod. *Intern. Med. Tokyo Jpn.*, 2016, 55, 22, 3383-3386.
 78. Sheikh-Taha, M., Corman, L.C. Pulmonary Nocardia beijingensis infection associated with the use of alemtuzumab in a patient with multiple sclerosis. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.*, 2017, 23, 6, 872-874.
 79. Sinnecker, T., Othman, J., Kühl, M., Metz, I., Niendorf, T., Kunkel, A., Paul, F., Wuerfel, J., Faiss, J. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a multiple sclerosis patient diagnosed after switching from natalizumab to fingolimod. *Case Rep. Neurol. Med.*, 2016, 5876798.
 80. Subei, A.M., Cohen, J.A. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis. *CNS Drugs*, 2015, 29, 7, 565-575.
 81. Subramaniam, K., Pavli, P., Llewellyn, H., Chitturi, S. Glatiramer acetate induced hepatotoxicity. *Curr. Drug. Saf.*, 2012, 7, 2, 186-188.
 82. Tyler, K.L., Vollmer, T.L. To PLEX or not to PLEX in natalizumab associated PML. *Neurology*, 2017, 88, 12, 1108-1109.
 83. Valenzuela, R.M., Pula, J.H., Garwacki, D., et al. Cryptococcal meningitis in a multiple sclerosis patient taking natalizumab. *J.*

- Neurol. Sci., 2014, 340, 1-2, 109-111.
84. Van Oosten, B.W., Killestein, J., Barkhof, F., et al. PML in a patient treated with dimethyl fumarate from a compounding pharmacy. *N. Engl. J. Med.*, 2013, 368, 17, 1658-1659.
 85. Vennegoor, A., Rispens, T., van Oosten, B.W., Wattjes, M.P., Wondergem, M.J., Teunissen, C.E., Van der Kleij, D., Uitdehaag, B.M.J., Polman, C.H., Killestein, J. Application of serum natalizumab levels during plasma exchange in MS patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.*, 2015, 21, 4, 481-484.
 86. Verdun, E., Isoardo, G., Oggero, A., et al. Autoantibodies in multiple sclerosis patients before and during IFN-beta 1b treatment: are they correlated with the occurrence of autoimmune diseases? *J. Interferon Cytokine Res.*, 2002, 22, 2, 245-255.
 87. Visser, F., Wattjes, M.P., Pouwels, P.J.W., Linssen, W.H., van Oosten, B.W. Tumefactive multiple sclerosis lesions under fingolimod treatment. *Neurology*, 2012, 79, 19, 2000-2003.
 88. Ward, M.D., Jones, D.E., Goldman, M.D. Cryptococcal meningitis after fingolimod discontinuation in a patient with multiple sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.*, 2016, 9, 47-49.
 89. Wattjes, M.P., Vennegoor, A., Steenwijk, M.D., de Vos, M., Killestein, J., van Oosten, B.W., Mostert, J., Siepmann, D.A., Moll, W., van Golde, A.E., Frequin, S.T., Richert, N.D., Barkhof, F. MRI pattern in asymptomatic natalizumab-associated PML. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2015, 86, 7, 793-798.
 90. Wijburg, M.T., Siepmann, D., van Eijk, J.J.J., Killestein, J., Wattjes, M.P. Concomitant granule cell neuronopathy in patients with natalizumab-associated PML. *J. Neurol.*, 2016, 263, 4, 649-656.
 91. Wingerchuk, D.M., Weinshenker, B.G. Disease modifying therapies for relapsing multiple sclerosis. *BMJ*. 2016, 354, i3518.
 92. Winkelmann, A., Loebermann, M., Reisinger, E.C., Hartung, H.P., Zettl, U.K. Fingolimod treatment for multiple sclerosis patients. What do we do with varicella? *Ann. Neurol.*, 2011, 70, 4, 673-674.
 93. Winkelmann, A., Loebermann, M., Reisinger, E.C., Hartung, H.P., Zettl, U.K. Disease-modifying therapies and infectious risks in multiple sclerosis. *Nat. R. Neurol.*, 2016, 12, 4, 217-233.
 94. Yoshii, F., Moriya, Y., Ohnuki, T., Masafuchi, R., Wakoh, T. Neurological safety of fingolimod: an updated review. *Clin. Exp. Neuroimmunol.*, 2017, 8, 3, 233-243.
 95. Yousry, T.A., Major, E.O., Ryschewitsch, C., Fahle, G., Fischer, S., Hou, J., Curfman, B., Miskiel, K., Mueller-Lenke, N., Sanchez, E., Barkhof, F., Radue, E.W., Jäger, H.R., Clifford, D.B. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 354, 9, 924-933.

Адрес за кореспонденция:

акад. проф. д-р Иван Миланов, д.м.н.
УМБАЛНП „Св. Наум“
ул. Любен Русев 1
София 1113

Address for correspondence:

Acad. Ivan Milanov
University Hospital for Active Treatment in Neurology
and Psychiatry „St. Naum“,
1, Louben Roussev str.
Sofia 1113
milanovivan@yahoo.com

ОБЗОР / REVIEW

РЕФЛЕКС НА HOFFMANN (H-РЕФЛЕКС)

РЕЗЮМЕ

РЕФЛЕКС НА HOFFMANN (H-РЕФЛЕКС)

*Ив. Миланов**УМБАЛНП „Св. Наум“, Медицински университет,
София*

ABSTRACT

HOFFMANN REFLEX (H-REFLEX)

*Iv. Milanov**University Hospital for Active Treatment in Neurology
and Psychiatry „St. Naum“, Medical University, Sofia*

H-рефлексът е моносинаптичен гръбначно-мозъчен рефлекс, със сетивна аферентна част, синапс и двигателна еферентна част на рефлексната дъга, електрофизиологичен еквивалент на сухожилните рефлексии. Предизвиква се от активиране на IA проприоцептивните сетивни нервни влакна от електрическа стимулация. При възрастни хора се отвежда най-лесно от мускулите на подбедрицата (m. soleus) при субмаксимална електростимулация на n. tibialis в задколянната ямка. H-рефлексът се прилага широко, както в клиничната практика, така и за научни проучвания, поради неговото лесно отвеждане от някои мускули. Латентното време на рефлекса се използва за оценка на състоянието на предните и задни спинални коренчета (предимно S₁) и на проводимостта по аферентните сетивни (IA) влакна на периферния нерв, в случай че не са засегнати двигателните влакна на нерва. Амплитудната асиметрия обаче е по-ранен симптом от удължената латентност при S₁ радикулопатия. Чрез H-рефлексът може да се изчисли и скоростта на провеждане по IA аферентните влакна на нерва в проксималните сегменти, докато рутинните методи на изследване установяват проводимостта в дисталните отдели на нервите. H-рефлексът освен от m. soleus често се изследва от m. vastus medialis, m. flexor carpi radialis и m. brachioradialis, за диагностика на радикулопатия, засягаща съответните нервни коренчета. Амплитудата на рефлекса зависи от възбудимостта на моторните неврони, които участват в неговото получаване и може да се използва за оценка на мото-

The H-reflex is a monosynaptic spinal reflex, with a sensory afferent part, a synapse, and a motor efferent part of the reflex arc, the electrophysiological equivalent of tendon reflexes. It is caused by activation of IA proprioceptive sensory nerve fibers by electrical stimulation. In elderly people, it is most easily obtained from the muscles of the lower leg (m. soleus) with submaximal electrical stimulation of n. tibialis in the popliteal fossa. The H-reflex is widely used, both in clinical practice and for scientific research, because of its ease of elicitation from certain muscles. Reflex latency is used to assess the condition of the anterior and posterior spinal roots (predominantly S₁) and the conduction along the afferent sensory (IA) fibers of the peripheral nerve in case the motor fibers of the nerve are not affected. However, amplitude asymmetry is an earlier symptom than prolonged latency in S₁ radiculopathy. Through the H-reflex, the conduction velocity along the IA afferent fibers of the nerve in the proximal segments can also be calculated, while routine research methods establish the conduction in the distal parts of the nerves. The H-reflex except from m. soleus is often examined by m. vastus medialis, m. flexor carpi radialis and m. brachioradialis, for the diagnosis of radiculopathy affecting the corresponding nerve roots. The amplitude of the reflex depends on the excitability of the motoneurons involved in its generation and can be used to assess motoneuron excitability. As an indicator of the motoneuron activity, its relationship to the maximum amplitude of the direct muscle response can be used – H/M amplitude ratio. The increase in the amplitude of the H-reflexes and the H/M

невронната възбудимост. Като показател за мотоневронната активност може да се използва и нейното отношение към максималната амплитуда на директния мускулен отговор – Н/М амплитудно отношение. Нарастването на амплитудата на Н-рефлексите и Н/М амплитудното отношение, както и появата им в мускули от които обикновено не се отвеждат има същото значение, като нарастването на сухожилните рефлекс – повишена мотоневронна възбудимост поради увреда на централния двигателен неврон. Амплитудата на Н-рефлекса може да се използва и за изследване на пресинаптичната инхибиция, която при болни със спастичитет е силно намалена до липсваща. Използва се отношението на амплитудите на Н-рефлекса (Нвibr./Нмакс.) преди и след прилагане на вибрации върху Ахилово сухожилие.

В заключение Н-рефлексът е лесен метод, който намира приложение в клиничната практика предимно за установяване на S1 радикулопатия и определяне на проводимостта в проксималните сегменти на нервите. Намира приложение и за установяване на субклинична увреда на централната нервна система, при пациенти със съмнение за латерална амиотрофична склероза или поради друга причина.

Ключови думи: H-reflex

Paul Hoffmann през 1910 (32) и 1918 г. (33) описва моносинаптичен гръбначно-мозъчен рефлекс, електрофизиологичен еквивалент на сухожилните рефлекс. Magladery и McDougal през 1950 г. (45, 46) наричат рефлекса на името на Hoffmann – Н-рефлекс.

Представлява истински рефлекс, със сетивна аферентна част, синапс и двигателна еферентна част на рефлексната дъга. Предизвиква се от активиране на IA проприоцептивните сетивни нервни влакна от електрическа стимулация. Предизвиканата активност достига до задните гръбначномозъчни коренчета и гръбначния мозък и води до рефлексна моносинаптична възбуда на хомонимните мотоневрони в пред-

амплитуда ratio, as well as their appearance in muscles from which they are not normally found, has the same meaning as the increase in the tendon reflexes – increased motoneuronal excitability due to damage to the central motor neuron. The amplitude of the H-reflex can also be used to study presynaptic inhibition, which is greatly reduced to absent in patients with spasticity. The ratio of the amplitudes of the H-reflex (Hvibr./Hmax.) before and after applying vibrations to the Achilles tendon is used.

In conclusion, the H-reflex is a simple method that finds application in clinical practice primarily for establishing S1 radiculopathy and determining conduction in the proximal segments of nerves. It is also used to detect subclinical damage to the central nervous system, in patients suspected of having amyotrophic lateral sclerosis or for another reason.

Key words: H-reflex

ните рога. Мотоневронната активност се провежда през предните коренчета и периферните двигателни нерви до мускулите, където се отвежда като Н-рефлекс. Импулсите свързани с рефлекса първоначално се движат по сетивните, а после по двигателните влакна. По-голямата част от пътя, който изминава активността, предизвикваща рефлекса е същата, която изминават импулсите, предизвикващи сухожилните рефлекс.

При новородени деца рефлексът се отвежда лесно от всички двигателни нерви, но при възрастни се отвежда най-лесно от мускулите на подбедрицата (m. soleus) при субмаксимална електростимулация на

n. tibialis в задколянната ямка. Представлява еквивалент на Ахиловия рефлекс. При здрави възрастни хора рефлексът не може да се отведе от други дистални мускули на крайниците, без да се приложат техники, повишаващи мотоневронната възбудимост (18, 19, 26, 39, 47, 50, 61). При волево мускулно съкращение Н-рефлексът се получава при по-нисък праг на стимулиране и може да се отведе практически от всички достъпни мускули на крайниците, без да се променя неговата латентност (13). В повечето мускули обаче неговата амплитуда е ниска, което затруднява изследването. Лесно се отвежда от мускулите на пациенти с увреждания на централната нервна система, поради освобождаване на инхибицията върху периферния двигателен неврон. Амплитудата на рефлекса зависи от множество фактори, като количеството ІА влакна инервиращи мускула, възбудимостта на двигателните неврони, синаптичната проводимост в гръбначния мозък и други. Поради тази причина в някои мускули е трудно да се активират достатъчно количество проприоцептивни влакна преди да се активират голям брой двигателни влакна, които ще потиснат получаването на рефлекса.

Н-рефлексът е с по-ниска амплитуда от М-отговорът, но е с подобна форма. Прагът на стимулация при който се получава рефлексът е по-нисък от прага необходим за предизвикване на М-отговора, защото по-дебелите ІА влакна имат по-нисък праг на стимулация от двигателните влакна. При постепенно увеличаване на интензивността на стимулацията най-напред се получава Н-рефлекс, чиято амплитуда постепенно нараства с увеличаване на интензитета на стимула поради възбуда на все повече ІА проприоцептивни влакна (2). Н-рефлексът е с постоянна форма и латентност, които не се променят с увеличаване на интензитета на стимула. След достигане на едно субмаксимално ниво на интензитет на стимула, Н-рефлексът достига максималната си амплитуда. При

по-нататъшно увеличаване на интензитета на стимула амплитудата на рефлекса започва да намалява и той изчезва, а започва да се появява и нараства по амплитуда М-отговора. При супрамаксимална стимулация Н-рефлексът изчезва, но може да бъде заместен от F вълна. Н-рефлексът се отличава от F-вълната с постоянна латентност и по-висока амплитуда. Изчезването на Н-рефлекса се дължи на възбудата на двигателните влакна при висок интензитет на стимула, което поражда акционен потенциал движещ се и антидромно (13). Тази активност блокира ортодромно движещият се по двигателните пътища рефлексен залп, защото двигателните влакна са в рефрактерен период след възбудата от акционния потенциал.

При предизвикване на Н-рефлекс стимулиращият (отрицателен) електрод трябва да бъде насочен към посоката, в която искаме да насочим стимулите, тоест към гръбначния мозък. Интензивността на стимула трябва да бъде субмаксимална и подбрана така, че да осигурява Н-рефлекс с максимална амплитуда. За да се получи по-добра форма на Н-рефлекса, понякога са необходими корекции в положението на електродите (13). Н-рефлексът се отвежда като трифазен потенциал с първа позитивна фаза или като двуфазен потенциал с първа негативна фаза в зависимост от локализацията на отвеждащия електрод върху мускула. Формата на Н-рефлекса и М-отговора трябва да са еднакви. След увеличаване на интензитета на стимула до супрамаксимални стойности се определя максималната амплитуда на М-отговора. Отчитат се най-късата латентност на Н-рефлекса и на М-отговора (за изключване на увреда на периферните двигателни влакна на нерва), максималните им амплитуди, Н-М времеви интервал, възрастта и височината на изследвания (13). Отчита се прагът на получаване на рефлекс с максимална амплитуда. Той представлява най-ниската стойност на интензитета на стимула, при която се получава рефлекс с макси-

мална амплитуда. Отчита се и прагът на получаване на рефлекс с минимална амплитуда – най-ниската стойност на интензитета на стимула, при която се получава Н-рефлекс с минимална амплитуда. Изчислява се отношението на максималната амплитуда на Н-рефлекса към максималната амплитуда на М-отговора (Н/М отношение) в проценти (13).

Н-рефлексът се прилага широко, както в клиничната практика, така и за научни проучвания, поради неговото лесно отвеждане от някои мускули (54).

Изследването на Н-рефлекса позволява да се оцени цялата рефлексна моносинаптична дъга – аферентните влакна от спиналния ганглий до връзките им с мотоневроните и еферентните влакна. Поради тази причина латентното време на рефлекса се използва за оценка на състоянието на предните и задни спинални коренчета (предимно S_1) и на проводимостта по аферентните сетивни (IA) влакна на периферния нерв, в случай че не са засегнати двигателните влакна на нерва. Това е единствената методика, която може да оцени проксималните участъци на сетивните влакна. За оценка на проксималната проводимост се измерват латентното време и амплитудата на Н-рефлекса. При увреждане се намира спадане на рефлексната амплитуда, удължаване на латентността (нормално до 32 ms, ляво-дясна разлика до 1,5 ms) и при по-тежка увреда изчезване на рефлекса. Латентността на Н-рефлекса има по-голямо значение, отколкото амплитудата, която се влияе от интензитета и продължителността на електростимула, възрастта на човека и температурата на тялото на изследвания. Амплитудата на Н-рефлексът и отношението на Н/М е показателно, когато се сравняват двустранно при S_1 радикулопатия. Амплитудната асиметрия обаче е по-ранен симптом от удължената латентност при S_1 радикулопатия (5). Удължената латентност на Н-рефлекса или ляво-дясна разлика при пациенти с радикулопатия говорят за демиелинизация на дебели

нервни влакна (4). Снизената амплитуда или липсващ рефлекс показват блок на провеждането, без сериозна демиелинизация (40). При радикулопатия демиелинизацията и блокът на провеждането могат да възникнат едновременно в различна степен (51, 58).

Намаляването на амплитудата на Н-рефлекса, без патологични промени във F вълната, говори за увреждане на проприоцептивните нервни влакна или задните коренчета и ганглии. При едновременни промени във F вълните и Н рефлексите е налице увреждане в проксималната част на двигателните неврони.

Чрез Н-рефлексът може да се изчисли и скоростта на провеждане по IA аферентните влакна в проксималните сегменти, по същата формула, която изчислява скоростта на провеждане чрез F вълните. Скоростта на провеждане за Н-рефлексът се изчислява по формула: (разстоянието в mm от стимулиращата точка до съответния спинален сегмент) $\times 2 / (H\text{-латентността} - M\text{-отговора в ms}) - 1 \text{ ms}$. Моносинаптичното забавяне е 1 ms. Измерва се разстоянието от точката на стимулиране на нерва най-често до C_6 , L_4 или S_1 сегмент, според изследваните мускули. Нормалните скорости на провеждане са над 55 m/s за горните и над 50 m/s за долните крайници (2). Скоростта на провеждане е по сетивните и двигателните влакна. При пациенти с полиневропатия Н-рефлексът може да определи проводимостта в проксималните сегменти на нервите, докато рутинните методи на изследване установяват проводимостта в дисталните отдели на нервите (3, 42). Методът е особено информативен при острата възпалителна демиелинизираща полиневропатия (64).

Н-рефлексът от m. vastus medialis след стимулиране n. femoralis е електрически еквивалент на коленният рефлекс (2). Използва се за диагностиката при увреда на L_3 , L_4 коренчета и увреждане на n. femoralis в ингвиналната гънка.

Н-рефлексът от m. flexor carpi radialis след сти-

мулацията на *n. medianus* се изследва при съмнение за увреда на *C₆*, *C₇* коренчета, за определяне увредата на *IA* аферентните влакна на *n. medianus* (2, 65) и при плексусни увреждания (57).

H-рефлекс от *m. brachioradialis* (*C₅*, *C₆*), *m. extensor carpi radialis* (*C₆*, *C₇*) и *m. extensor digitorum communis* (*C₇*, *C₈*) след стимулиране на *n. radialis* може да се изследва при пациенти с цервикална радикулопатия (2).

Амплитудата на рефлекса зависи от възбудимостта на мотоневроните, които участват в неговото получаване и може да се използва за оценка на мотоневронната възбудимост (56). Рефлексната амплитуда се колебае в границите от 1,3 до 14 mV. Освен максималната амплитуда като показател за мотоневронната активност може да се използва и нейното отношение към максималната амплитуда на директния мускулен отговор – H/M амплитудно отношение (6). Амплитудното отношение дава информация за процента мотоневрони от цялата популация, участващи в осъществяването на рефлекса (62). H/M амплитудното отношение е вариабилно, най-високо е за *m. soleus* (25%) и много по-ниско в останалите мускули (5-10%). Намаляването на рефлексната амплитуда корелира с намаляване на амплитудата на сухожилните рефлекс.

Нарастването на амплитудата на H-рефлексите и H/M амплитудното отношение, както и появата им в мускули от които обикновено не се отвеждат има същото значение, като нарастването на сухожилните рефлекс – повишена мотоневронна възбудимост поради увреда на централния двигателен неврон (1, 56). Моносинаптичният H-рефлекс, не зависи от гама-мотоневронната активност, защото се предизвиква от директна активация на аферентните влакна, без да се активират сетивните окончания в мускулните вретена, като по този начин се избягва и влиянието на гама-мотоневронната активност върху чувствителността на

мускулните вретена (54). Поради тази причина рефлексът е по-точен показател за мотоневронната активност от T-рефлексите (21, 50). Все пак рефлексната амплитуда зависи от нивото на пресинаптичната инхибиция (16, 29). Поради това данните, получени чрез тази методика за мотоневронната активност, не са достатъчно точни (1).

През стадия на гръбначно-мозъчен шок и мускулна хипотония се намират снижена рефлексна амплитуда и H/M отношение поради намалената мотоневронна активност (22, 27, 44).

През стадия на развиващ се спастицитет се намира прогресивно нарастване на рефлексната амплитуда с над 70% (до 7,7 mv) и H/M отношението до 80% (6, 28, 39, 41, 45, 46, 48, 52). Характерна е появата на рефлекса и в други мускули на крайниците освен тези на подбедрицата (12, 27, 34, 38, 47). Някои автори не намират значимо повишаване на амплитудните показатели на рефлекса (8).

Определянето на праговете на получаване на H-рефлекса с максимална и минимална амплитуда е също индикатор за мотоневронната активност. Стойностите на прага на H-рефлекса с минимална амплитуда са около 80 V и за рефлекса с максимална амплитуда от 190 до 235 V. При мускулна хипотония се повишава прага на получаване на рефлекса. При увреда на централния двигателен неврон спадат праговете на получаване на H-рефлекса с максимална (до 186 V) и минимална амплитуда до 144 V (14, 35). Това показва свръхвъзбудимост на мотоневроните в гръбначния мозък. Sax и сътр. (59) обаче не намират снижаване на праговете на получаване на рефлекса.

Амплитудата на H-рефлекса може да се използва и за изследване на пресинаптичната инхибиция, която при болни със спастицитет е силно намалена до липсваща. За определяне нивото на пресинаптичната инхибиция се използва отношението на амплитудите на H-рефлекса (Hвибр./Hмакс.) преди и след прила-

гане на вибрации върху Ахиловото сухожилие (9, 16, 55).

Eklund и сътр. (25) и De Gail и сътр. (15) през 1966 г. намират, че прилагането на вибрации върху мускула или сухожилието му води до потискане на амплитудите на фазичните моносинаптични рефлексии (Т- и Н-рефлексии) от същия мускул.

Вибрациите активират първичните окончания на мускулните вретена и предизвикват усилена импулсация по ІА аферентните влакна (9, 24, 25, 30, 37, 49, 55). Усилената ІА аферентна импулсация включва гръбначно-мозъчния механизъм на пресинаптична инхибиция. Това довежда до намаляване на рефлексната амплитуда (7, 9, 11, 16, 20, 23, 24, 31, 36, 43). Нормално пресинаптичната инхибиция на сензорната аферентация е 50%.

През фазата на спиналния шок се намира почти пълно потискане на рефлексата от приложените вибрации поради засилената пресинаптична инхибиция (9).

При болни със спастицитет се намира силно намалена до липсваща вибрационна инхибиция (10, 17, 37, 53, 60, 63). Пресинаптичната инхибиция потиска само около 20% от аферентацията.

Предложени са и методики за изследване на активността на специфичните интерневрони, свързани с възвратната, реципрочната, ІВ автогенната и автогенната инхибиция от ІІ група влакна инхибиция. Те се базират на потискането на амплитудата на Н-рефлексата след прилагане на различни стимули (1). Тези методики са трудни и не се прилагат рутинно в клиничната практика.

В заключение Н-рефлексът е лесен метод, който намира приложение в клиничната практика предимно за установяване на S₁ радикулопатия и определяне на проводимостта в проксималните сегменти на нервите. Намира приложение и за установяване на субклинична увреда на централната нервна система, при пациенти със съмнение за латерална амиотрофична

склероза или поради друга причина.

Литература:

1. Миланов, И. Клинико-електромиографски проучвания върху спастично повишения мускулен тонус и неговото лечение при болни със слединсултни хемипарези. Кандидатска дисертация, Научен институт по Неврология, Психиатрия и Неврохирургия, София, 1990, 228 стр.
2. Миланов, И. Клинична електромиография. СТЕНО, Варна, 2020, 535 стр.
3. Ackil, A.A., Shahani, B.T., Young, R.R., Rubin, N.E. Late response and sural conduction studies. Usefulness in patients with chronic renal failure. Arch. Neurol., 1981, 38, 482-485.
4. Ali, A.A., Sabbahi, M.A. H-reflex changes under spinal loading and unloading conditions in normal subjects. Clin. Neurophysiol., 2000, 111, 664-70.
5. Alrowayeh, H.N., Sabbahi, M.A. H-reflex amplitude asymmetry is an earlier sign of nerve root involvement than latency in patients with S1 radiculopathy. BMC Res. Notes, 2011, 4, 102.
6. Angel, R.W., Hofmann, W.W. The H-reflex in normal, spastic and rigid subjects. Archives of Neurology (Chicago), 1963, 8, 591-596.
7. Ashby, P., Stalberg, E., Winkler, T., Hunter, J.P. Further observations on the depression of group ІА facilitation of motoneurons by vibration in man. Experimental Brain Research, 1987, 69, 1-6.
8. Ashby, P., Verrier, M. Neurophysiological changes in hemiplegia. Neurology, 1976, 26, 1145-1151.
9. Ashby, P., Verrier, M., Lightfoot, E. Segmental reflex pathways in spinal shock and spinal spasticity in man. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 1974, 37, 1352-1360.
10. Ashby, P., Verrier, M., Warsh, J.J., Price, K.S. Spinal reflexes and the concentration of 5-HIAA, MHPG, and HVA in lumbar cerebrospinal fluid after spinal lesions in man. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 1976, 39, 1191-1200.
11. Bishop, B. Vibratory stimulation Part I. Neurophysiology of motor responses evoked by vibratory stimulation. Physical Therapy, 1974, 54, 12, 1273-1282.
12. Braddom, R.L., Johnson, E.W. H-Reflex: review and classification with suggested clinical uses. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 1974, 55, 412-417.
13. Burke, D. Clinical uses of H reflexes of upper and lower limb

- muscles. Clin. Neurophysiol. Pract., 2016, 1, 9-17.
14. Davies, T.W. Definition of human reflex excitability by statistical analysis of quantal EMG responses. Brain Research, 1984, 293, 2, 386-389.
 15. De-Gail, P., Lance, J.W., Neilson, P.D. Differential effects on tonic and phasic reflex mechanisms produced by vibration of muscles in man. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 1966, 29, 1-11.
 16. Delwaide, P.J. Human monosynaptic reflexes and presynaptic inhibition. In: New Developments in Electromyography and Clinical Neurophysiology. Desmedt, J.E., ed., Karger, Basel, 1973, 3, 508-522
 17. Delwaide, P.J. Electrophysiological analysis of the mode of action of muscle relaxants in spasticity. Annals of Neurology, 1985, 17, 1, 90-95.
 18. Deschuytere, J., De Keyser, C., Rosselle, N., Deschuttere, M. Monosynaptic reflexes in the flexor carpi ulnaris muscle in man. Electromyography and Clinical Neurophysiology, 1981, 21, 2-3, 213-222.
 19. Deschuytere, J., Rosselle, N., De Keyser, C. Monosynaptic reflexes in the superficial forearm flexors in man and their clinical significance. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 1976, 39, 555-565.
 20. Desmedt, J.E., Godaux, E. Mechanism of the vibration paradox: excitatory and inhibitory effects of tendon vibration of single soleus muscle motor units in man. Journal of Physiology (London), 1978, 285, 197-207.
 21. Diamantopoulos, E., Gassel, M.M. Electrically induced monosynaptic reflexes in man. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 1965, 28, 496-502.
 22. Diamantopoulos, E., Olsen, P.Z. Excitability of motor neurons in spinal shock in man. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 1967, 30, 427-431.
 23. Dimitrijevic, M.R., Nathan, P.W. Studies of spasticity in man. 6. Habituation, dishabituation and sensitization of tendon reflexes in spinal man. Brain, 1973, 96, 337-354.
 24. Dindar, F., Verrier, M. Studies on the receptor responsible for vibration induced inhibition of monosynaptic reflexes in man. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 1975, 38, 155-160.
 25. Eklund, G., Hagbarth, K.E. Normal variability of tonic vibration reflexes in man. Experimental Neurology, 1966, 16, 80-92.
 26. Garcia, H.A., Fisher, M.A., Gilai, A. H reflex analysis of segmental reflex excitability in flexor and extensor muscles. Neurology (New York), 1979, 29, 984-991.
 27. Garcia-Mullin, R., Mayer, R.F. H reflexes in acute and chronic hemiplegia. Brain, 1972, 95, 559-572.
 28. Gassel, M.M. An objective technique for the analysis of the clinical effectiveness and physiology of action of drugs in man. In: New Developments in Electromyography and Clinical Neurophysiology. Desmedt, J.E., ed., Karger, Basel, 1973, 3, 342-359.
 29. Gerilovski, L., Tzvetinov, P., Trenkova, G. Is the Mmax./Hmax. ratio a reliable index of the monosynaptic excitability in man? Recruitment curves for H and M responses using monopolar and bipolar recording techniques. Acta Physiologica et Pharmacologica Bulgarica, 1985 11, 4, 42-49.
 30. Gillies, J.D., Lance, J.W., Neilson, P.D., Tassinari, C.A. Presynaptic inhibition of the monosynaptic reflex by vibration. Journal of Physiology, 1969, 205, 329-339.
 31. Hagbarth, K.E. The effect of muscle vibration in normal man and in patients with motor disorders. In: New Developments in Electromyography and Clinical Neurophysiology. Desmedt, J.E., ed., Karger, Basel, 1973, 3, 428-443.
 32. Hoffmann, P. Beitrag zur Kenntnis der menschlichen Reflexe mit besonderer Berücksichtigung der elektrischen Erscheinungen. Arch. Anat. Physiol., 1910, 1, 223-246.
 33. Hoffmann, P. Über die Beziehungen der Sehnenreflexe zur willkürlichen Bewegung und zum Tonus. Z. Biol., 1918, 68, 351-370.
 34. Hohmann, T.C., Goodgold, J. A study of abnormal reflex patterns in spasticity. American Journal of Physical Medicine, 1961, 40, 52-55.
 35. Hugon, M. Methodology of the Hoffmann reflex in man. In: New Developments in Electromyography and Clinical Neurophysiology. Desmedt, J.E., ed., Karger, Basel, 1973, 3, 277-293.
 36. Iles, J.F., Roberts, R.C. Presynaptic inhibition of monosynaptic reflexes in the lower limbs of subjects with upper motoneuron disease. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 1986, 49, 937-944.
 37. Ioku, M. H-reflex and vibratory stimuli to the extremity. Electromyography and Clinical Neurophysiology, 1981, 21, 1, 25-34.
 38. Ioku, M. Hand H-reflex demonstrated in patients with central nervous system disorders. Electromyography and Clinical

- Neurophysiology, 1984, 24, 4, 331-339.
39. Jabre, J.F. Surface recording of the H-reflex of the flexor carpi radialis. *Muscle and nerve*, 1981, 4, 5, 435-438.
 40. Jankus, W.R., Robinson, L.R., Little, J.W. Normal limits of side-to-side H-reflex amplitude variability. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 1994, 75, 3-7.
 41. Knutsson, E., Lindblom, U., Martensson, A. Differences in effects on gamma and alpha spasticity induced by the GABA derivative Baclofen (Lioresal). *Brain*, 1973, 96, 29-46.
 42. Lachman, T., Shahani, B.T., Young, R.R. Late responses as aids to diagnosis in peripheral neuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1980, 43, 156-162.
 43. Lance, J.W., Burke, D., Andrews, C.J. The reflex effects of muscle vibration. In: *New Developments in Electromyography and Clinical Neurophysiology*. Desmedt, J.E., ed., Karger, Basel, 1973, 3, 444-462.
 44. Little, J.M., Halar, E.M. H-reflex changes following spinal cord injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 1985, 66, 1, 19-22.
 45. Magladery, J.W., Mc Dougal, D.B., Electrophysiological studies of nerve and reflex activity in normal man I. Identification of certain reflexes in electromyogram and the conduction velocity of peripheral nerve fibres. *Bulletin of Johns Hopkins Hospital*, 1950, 86, 5, 265-290.
 46. Magladery, J.W., Porter, W.E., Park, A.M., Teasdall, R.D. Electrophysiological studies of nerve and reflex activity in normal man. IV. The two neurone reflex and identification of certain action potentials from spinal roots and cord. *Bulletin of Johns Hopkins Hospital*, 1951, 88, 499-519.
 47. Magladery, J.W., Teasdall, R.D., Park, A.M., Languth, H.W. Electrophysiological studies of reflex activity in patients with lesions of the nervous system. I. A Comparison of spinal motoneurone excitability following afferent nerve volleys in normal persons and patients with upper motor neurone lesions. *Bulletin of Johns Hopkins Hospital*, 1952, 91, 219-244.
 48. Matthews, W.B. Ratio of maximum H-reflex to maximum M response as a measure of spasticity. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1966, 29, 201-204.
 49. Matthews, W.B. The clinical implications of the H reflex and other electrically induced reflexes. In: *Modern Trends in Neurology-5*. Williams, D., ed., Butterworths, G.B., 1970, 241-252.
 50. Mayer, R.F., Mawdsley, C. Studies in man and cat of the significance of the H wave. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1965, 28, 201-211.
 51. Mazzocchio, R., Scarfò, G.B., Mariottini, A., Muzii, V.F., Palma, L. Recruitment curve of the soleus H-reflex in chronic back pain and lumbosacral radiculopathy. *BMC Musculoskelet. Disord.*, 2001, 2, 4-11.
 52. Mc Lellan, D.L. Effect of Baclofen upon monosynaptic and tonic vibration reflexes in patients with spasticity. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 1973, 36, 555-560.
 53. Mc Lellan, D.L., Selwyn, M. Time course of clinical and physiological effects of stimulation of the cerebellar surface in patients with spasticity. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1978, 41, 150-160.
 54. Misiaszek, J.E. The H-reflex as a tool in neurophysiology: its limitations and uses in understanding nervous system function. *Muscle Nerve*, 2003, 28, 144-160.
 55. Model, G., Best, B., Ashby, P. Effect of differential nerve block on inhibition of the monosynaptic reflex by vibration in man. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1977, 40, 1066-1071.
 56. Milanov, I. A comparison of methods to assess the excitability of lower motoneurons. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, 1992, 19, 1, 64-68.
 57. Ongerboer de Visser, B.W., Schimsheimer, R.J., Hart, A.A.M. The H reflex of the flexor carpi radialis muscle; a study in controls and radiation-induced brachial plexus lesions. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1984, 47, 1098-1101.
 58. Sabbahi, M.A., Khalil, M. Segmental H-reflex studies in upper and lower limbs of patients with radiculopathy. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 1990, 71, 223-227.
 59. Sax, D.S., Johnson, T.L. Spinal reflex activity in man. Measurement in relation of spasticity. In: *Spasticity: Disordered motor control*. Feldman, R.G., Young, R.R., Koella, W.P., eds., Year Book Medical Publishers, Chicago, 1980, 301-314.
 60. Somerville, J., Ashby, P. Hemiplegic spasticity: Neurophysiological studies. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 1978, 59, 592-596.
 61. Stanley, E.F. Reflexes evoked in human thenar muscles during voluntary activity and their conduction pathways. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1978, 41, 1016-1023.
 62. Taborikova, H. Fraction of the motoneurone pool activated in the monosynaptic H-reflexes in man. *Nature*, 1966, 209, 206.
 63. Taylor, S., Ashby, P., Verrier, M. Neurophysiological changes following traumatic spinal lesions in man. *Journal of Neurology,*

Neurosurgery and Psychiatry, 1984, 47, 1102-1108.

64. Vucic, S., Cairns, K.D., Black, K.R., Chong, P.S., Cros, D.

Neurophysiologic findings in early acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Clin. Neurophysiol., 2004, 115, 2329-2335.

65. Zheng, C., Zhu, Y., Lv, F., Ma, X., Xia, X., Wang, L., Jin, X.,

Weber, R., Jiang, J., Anuvat, K. Abnormal flexor carpi radialis H-reflex as a specific indicator of C7 as compared with C6 radiculopathy. J. Clin. Neurophysiol., 2014, 31, 529-534.

Адрес за кореспонденция:

Акад. Иван Миланов

УМБАЛНП „Св. Наум“

ул. „Д-р Любен Русев“ 1

София 1113

milanovivan@yahoo.com

Address for correspondence:

Acad. Ivan Milanov

University Hospital for Active Treatment in Neurology

and Psychiatry „St. Naum“,

1, Louben Roussev str.

Sofia 1113

milanovivan@yahoo.com

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ / CASE REPORT

СПИНАЛНИ АРАХНОИДНИ КИСТИ ПРИ 15-ГОДИШНО МОМЧЕ

РЕЗЮМЕ

СПИНАЛНИ АРАХНОИДНИ КИСТИ
ПРИ 15-ГОДИШНО МОМЧЕ

А. Асенова^{1,2}, И. Александрова^{1,2}, Н. Топалов^{2,3},
Д. Денева¹, Е. Родопска¹, В. Божинова¹

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

² Катедра по неврология, МУ – София

³ Отделение по образна диагностика, УМБАЛНП
„Св. Наум“

ABSTRACT

SPINAL ARACHNOID CYSTS IN
A 15-YEAR-OLD BOY

A. Asenova^{1,2}, I. Aleksandrova^{1,2}, N. Topalov^{2,3},
D. Deneva¹, E. Rodopska¹, V. Bojinova¹

¹ Clinic of child neurology, UMHATNP „St. Naum“ Sofia

² Chair of Neurology, Medical University – Sofia

³ Department of Imaging diagnostics, UMHATNP
„St. Naum“ Sofia

Спиналните арахноидни кисти са рядка причина за компресия на гръбначния мозък. Тези кисти най-често се установяват в средната и долната торакална част на гръбначния стълб, но също така има съобщения за възникнали кисти в лумбалния, лумбосакралния и тораколумбалния сегмент на гръбнака. Клинично се изявяват със следните симптоми – болка, парестезии, неврогенна интермитентна клаудикация, тазово-резервоарна дисфункция и спастични парези, изразени в различна степен. МРТ е диагностичната процедура на избор, тъй като е неинвазивна и може да демонстрира вида на кистата, размера и анатомичната ѝ връзка с гръбначния мозък. Етиологията и патогенезата на гръбначните арахноидни кисти не са изяснени напълно. Въпреки, че най-вероятно имат вроден произход, някои кисти могат да бъдат придобити от травма, ятрогенно увреждане, кръвоизлив, менингеална инфекция или възпаление. В тази статия докладваме за един пациент на 15 години със спинални интрадурални арахноидни кисти.

Ключови думи: интрадурални арахноидни кисти, МРТ.

Spinal arachnoid cysts are a rare cause of spinal cord compression. These cysts most commonly occur in the middle to lower thoracic spine but also have been reported in the lumbar, lumbosacral, and thoracolumbar regions. The presenting symptoms may include pain, paresthesia, neurogenic intermittent claudication, bowel or bladder dysfunction, and variable degrees of spastic weakness. MRI is the diagnostic procedure of choice as it is noninvasive and can demonstrate the nature of cyst, size, and the anatomic relationship with the spinal cord.

The etiology and pathogenesis of spinal arachnoid cysts are not clear. Although they most probably have a congenital origin, some may be acquired from trauma, iatrogenic damage, hemorrhage, meningeal infection, or inflammation. In this article, we report one patient 15 years old with spinal intradural arachnoid cysts.

Key words: intradural arachnoid cysts, MRI.

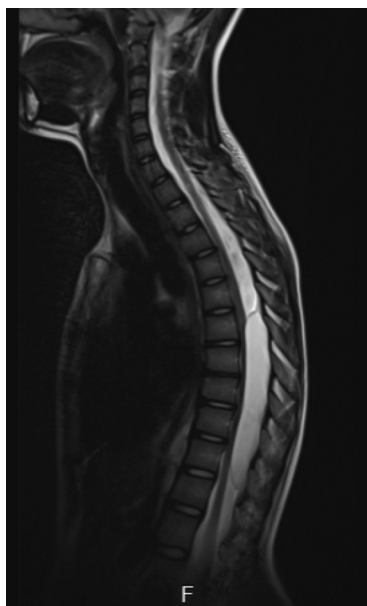
Въведение: Различни автори използват следните термини – „арахноидни дивертикули“, „лептоменингеални кисти“, „локализиран адхезивен арахноидит“ и „серозен спинален менингит“ за обозначаване на понятието спинални арахноидни кисти, позовавайки се на различни хипотези, които обясняват патогенетичния механизъм на тяхното възникване.

Арахноидните кисти на гръбначния стълб са рядка причина за компресия на гръбначния мозък. Кистите могат да се появят във всяка възраст като най-често се извяват клинично във възрастовата група от 30-50 годишна възраст (3). Aarabi и сътр. докладват за два доказани случая на интрадурални арахноидни кисти в две поредни поколения в семейство с петима членове с изяви симптоми на парапареза. Спинални интрадурални арахноидни кисти в детска възраст са много редки (5). Описани са случаи на спинални АК при деца, свързани с други аномалии на невралната тръба, включително миеломенингоцеле, диастематомиелия (9) и кифосколиоза (2). Магнитно-резонансната томография е най-чувствителното и специфично изследване за откриване на спинална арахноидна киста; ясно очертава кистите, тяхното местоположение и връзка с невралните тъкани. Съдържанието на кистата обичайно се изобразява изоинтензно спрямо церебро-спиналната течност във всички секвенции. Инжектирането на контраст може да разграничи арахноидните от кистите с възпалителна и неопластична генеза. За спиналните кисти с изявена симптоматика най-добрият терапевтичен избор е пълна микрохирургична резекция. Прогнозата и хирургичните резултати при тези интервенции зависят от множество фактори като възраст, местоположение на кистата, продължителност на симптомите и степен на компресия.

Анамнеза: Роден от нормално протекла бременност и с Цезарово сечение, с т.т. 2800 г, с интензивен иктер, за което е провеждана фототерапия и е поста-

вен в кувьоз за около седмица. Проходил на 1 год. 2 мес., проговорил около 1 год. възраст. От 2-3 години замятал лявото краче при ходене. При ходене на тъмно на моменти бил нестабилен със залитане. Около 6 месеца преди хоспитализацията в клиниката имал „изкълчване“ на ляво ходило. С постепенно влошаване на походката, станал „скован“, понякога „левият карак отказва и се подгъва“, с често падане при ходене. На по-късен етап с изява на болка в шията и кръста. Проведен МРТ на главен мозък в амбулаторни условия – Неразширени субарахноидни пространства и мозъчни цистерни. Вентрикулната система е с правилно местоположение, форма и размери. Супратенториално – на T2W и FLAIR образите не се виждат суспектни високосигнални промени. На T1W-образите не се виждат сигнални промени. Нормално изобразяване на мозъчните гънки и бразди. На коронарните образи на нивото на двата хипокампуса не се вижда находка, суспектна за склероза. Инфратенториално: Не се виждат сигнални промени, касаещи мозъчния ствол, малкомозъчните структури, понтоцеребеларните ъгли и вътрешните слухови проходи. MRAngio: Нормална съдова архитектура, без данни за дислокация на съдове. Базиларната артерия се вижда елонгирана и с дъговиден ход. Галеновата вена също се вижда умерено дилатирана. Не се установява патологична неоваскуларна мрежа или съдов конвулт суспектен за AV-малформация. Липсват патологични разширения на съдове, суспектни за аневризма. Заключение: Долихобазиларис. Дилатирана галенова вена.

Неврологичен статус: Симптоми на менинго-радикулерно дразнене – липсват; Краниални нерви – б.о; Двигателна дейност – долна спастична парапареза. Мускулен тонус – спастично повишен в долните крайници. Сухожилни рефлексии – оживени в четирите крайника, повече за долни крайници, с разширени рефлексогенни зони, поликинетични Ахилови реф-



Фиг. 1. МРТ на торакален гръбнак.



Фиг. 2. МРТ на торакален гръбнак

лекси, с клонуси на стъпалата двустранно, положителен рефлекс от групата на Бабински и Росолимо двустранно; Координация – при пробата на Ромберг нестабилен при отворени и затворени очи. Походка – спастично-атактична; Сетивност – силно снижен вибрационен усет в долни крайници, нарушен двумерно-пространствен и ставно-мускулен усет. Висши корови функции – в норма; Тазови резервоари – контролира.

МРТ на торакален и лумбален отдел – нативен (фиг. 1, и фиг. 2): Описание: Запазени са физиологичната, торакална кифона и лумбална лордоза. Телата на обхванатите прешлени са с правилна форма, хомогенна структура и сигнална интензитет. Междупрешленните дискове са със запазена височина. На ниво от Th6 до Th9 се изобразява интрадурална, екстрамедуларна, арахноидна киста разположена дорзално в спиналния канал и компресираща миелона дорзално с размери 7,49/1,87 см. И втора от Th9 до Th11 с размери 5,65/1,63 см. Възможно е да се касае за една киста със септум на Th9. Миелона на това протежение е компресиран върху дорзалните повърхности на прешлените с про-

менена форма и намален екстремно напречник. Дуралните пространства и неврофорамените извън описаната патология с нормално изобразяване. Конус медуларис се изобразява на нормалното си място. Допълнително изследваният лумбален отдел без МР данни за патологични промени. Заключение: субарахноидна киста с описаната локализация.

Пациентът е насочен към Неврохирургична клиника за хирургично лечение.

Обсъждане: Арахноидните кисти на гръбначния стълб са рядка причина за компресия на гръбначния мозък. Тези кисти най-често се локализируют в средния и долния торакален сегмент на гръбначния стълб, но също така са докладвани в литературата случаи на спинални арахноидни кисти в лумбалната, лумбосакралната и тораколумбалната област (6, 7, 8). Въпреки че спиналните кисти най-често са безсимптомни, възможно е да имат клинично проявление при компресия на гръбначния мозък и/или нервните корени, възникващо както остро и внезапно, така и бавно с постепенна прогресия (5). Арахноидните кисти на гръбначния стълб могат да се манифестират кли-

нично с болка, слабост, промяна в походката, нарушения на координацията, сетивни нарушения. Големите кисти, разположени в лумбалния сегмент на гръбначния стълб, могат да са причина за тазово-резервоарни нарушения, болки в корема и/или спазми на червата. Макар и по-рядко спиналните арахноидни кисти могат да бъдат установени в шийните и лумбалните отдели на гръбнака, най-често с локализация дорзално спрямо гръбначния мозък. Спиналните интрадурални АК се срещат сравнително рядко в детска възраст, като повечето съобщени в литературата случаи са с вроден произход (5).

Много теории са постулирани, за да обяснят произхода на първичните спинални арахноидни кисти; най-общо се разделят в пет категории: теория, свързана с конгенитални фактори на развитието; възпалителни процеси, водещи до сраствания на арахноидната обвивка с различна етиология – вируси, спирохети, бактерии; вторични постхеморагични арахноидити; травматични лезии върху гръбначния стълб и идиопатични фактори. Най-популярна е теорията за наличието на тънка средна арахноидна мембрана, известна като *septum posticum*, която е изпъкнала на нивото на гръдния кош и се свързва с най-често със задна торакална локализация на кистите. Друга теория предполага необичайна пролиферация на арахноидни грануляции по време на ембрионалния период, което води до образуване на дивертикули, които по-късно се развиват в кисти. Вторични интрадурални кисти могат да възникнат след травма (10), кръвоизлив, инфекция или инвазивна спинална процедура като лумбална пункция (4). Възпалителните сраствания в арахноидната обвивка могат да причинят арахноидни мрежи, които водят до задържане на церебро-спиналната течност от еднопосочен клапанен механизъм в мрежите (5).

Представеният от нас случай е на 15-годишно момче с долна спастична пареза, атаксична походка

и нарушена дълбока сетивност в долни крайници, при което симптомите се развиват постепенно и с бавна прогресия във времето. Проведената магнитно-резонансна томография на торакален сегмент на гръбначен стълб визуализира наличие на екстрамедуларни интрадурални арахноидни кисти със спинална компресия на ниво Th6-Th9 и Th9-Th12, с което се отхвърлиха невродегенеративни заболявания като наследствена спатична параплегия. Пациентът не е имал анамнеза за предхождаща оплакванията преживяна травма на гръбнака, както и заболявания, свързани с инфекция, които биха могли да обяснят патогенетичния механизъм на възникване на кистите. На този етап бихме могли да определим спиналните арахноидни кисти при описания случай като такива с идиопатичен произход.

Заклучение: Провеждането на магнитно-резонансната томография е от изключително важно значение за правилното поставяне на диагнозата при пациенти с долна спастична парепреза с неясен произход.

Литература:

1. Aarabi, B., Pasternak, G., Hurko, O. Familial intradural arachnoid cysts. Report of two cases. *J Neurosurg*, 1979, 50, 826-829.
2. Alvisi, C., Cerisoli, M., Giulioni, M., Guerra, L. Long-term results of surgically treated congenital intradural spinal arachnoid cysts. *Journal of Neurosurgery*, 1987, 67, 3, 333-335.
3. Bassiouni, H., Hunoid, A., Asgari, S., Hubschen. U., Konig, H., Stokle, D. Spinal intradural juxtamedullary cysts in the adult: surgical management and outcome. *Neurosurgery*, 2004, 55, 6, 1352-1360.
4. Jea, A., Navarro, R., Green, B. Rapid expansion of a ventral arachnoid cyst after syringo-subarachnoid shunting in the thoracic spinal cord: case report. *Surgical Neurology*, 2005, 64, 1, 86-89.
5. Lee, H., Cho, D. Symptomatic spinal intradural arachnoid cysts in the pediatric age group: description of three new cases and review of the literature. *Pediatric Neurosurgery*, 2001, 35, 4, 181-187.

6. Liu, J., Cole, C., Kan, P., Schmidt, M. Spinal extradural arachnoid cysts: clinical, radiological, and surgical features. *Neurosurg Focus*, 2007, 22, E6.
7. Kazan, S., Ozdemir, O., Akyüz, M., Tuncer, R. Spinal intradural arachnoid cysts located anterior to the cervical spinal cord. Report of two cases and review of the literature. *J Neurosurg*, 1999, 91, 2, 211-215.
8. Kim, M., Kim, S. Syringomyelia associated with a spinal arachnoid cyst. *J Korean Neurosurg Soc.*, 2009, 45, 315-317.
9. Rabb, C., McMomb, J., Raffel, C., Kennedy, J.. Spinal arachnoid cysts in the pediatric age group: an association with neural tube defects. *Journal of Neurosurgery*, 1992, 77, 3, 369-372.
10. Wang, M., Levi, A., Green, B. Intradural spinal arachnoid cysts in adult. *Surgical Neurology*, 2003, 60, 1, 49-56.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Ася Асенова, дм

Клиника по нервни болести за деца, УМБАЛНП

„Св. Наум“

ул. „д-р Л. Русев“ 1, София, България

e-mail: as_asenova@mail.bg

Address for correspondence:

Asya Asenova, MD, PhD

Clinic of Child Neurology, UMHATNP „St. Naum“

1, L. Russev Str.

1113, Sofia, Bulgaria

e-mail: as_asenova@mail.bg



Levodopa, приемана перорално, е златният стандарт в лечението на Паркинсонова болест²

Когато отговорът към пероралната терапия с levodopa стане трудно предвидим с прогресията на Паркинсоновата болест, каква е следващата стъпка?^{†3}

Duodopa¹ процес на включване



Фаза 1 – НИС*

Преди поставянето на постоянна перкутанна ендоскопска гастростома с йеюнална сонда (PEG-J).



Фаза 2 – Поставяне на PEG-J**

Дългосрочното приложение трябва да е чрез постоянна PEG-J тръба.

Временна назоинтестинална сонда (НИС) се използва за потвърждаване на положителния клиничен отговор към Duodopa.

Duodopa се титрира до индивидуалните нужди на пациента за постигане на оптимална доза.

За приложението на **Duodopa** трябва да се използва само **помпата CADD-legacy 1400** (CE маркировка). Едновременно с помпата се доставя и упътване с инструкции за използването ѝ.

Duodopa трябва да се прилага в началото като **монотерапия**. При необходимост може едновременно да се приема друг антипаркинсонов лекарствен продукт.

****PEG-J процедурата е обратима. Терапията с Duodopa с използване на PEG-J може да бъде прекратена във всеки момент чрез изваждане на тръбата и оставяне на раната да заздравее.¹**

[†]След оптимизиране на пероралните терапевтични опции.

*НИС: назоинтестинална сонда **PEG-J: перкутанна ендоскопска гастростома с йеюнална тръба.

1. КХП на Duodopa към Регистрационен № 20060683. 2. S Fahn, J Neural Transm Suppl 2006; (71): 1-15: doi: 10.1007/978-3-211-33328-0_1. 3. Olanow CW et al. Nat Clin Pract Neurol 2006;2(7):382-92.

Duodopa 20 mg/ml + 5 mg/ml гел за прилагане в червата (levodopa/carbidopa monohydrate)

Лекарствен продукт по лекарско предписание. КХП към Duodopa (Регистрационен №: 20060683).

За пълна информация, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта. За контакт, моля, свържете се с локалното представителство в България: АБВи ЕООД, гр. София 1505, бул. „Ситняково“, № 48, „Сердика Център“, ет. 7, тел.: +359 2 90 30 430

BG-DUOD-230003 Уведомление към ИАА: ИАА-14395-30.3.2023 г.

