ISSN 1311-8641

Българска Неврология
Bulgarian Neurology

Издание на Българското дружество по неврология
Official Journal of the Bulgarian Society of Neurology

ТОМ 2 / БРОЙ4
ДЕКЕМВРИ , 2002

VOLUME 2 / NUMBER 4
DECEMBER, 2002

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ
Невропатична болка и Gabapentin
М. Караджова, П. Шотеков 118

Неврологични усложнения при болни с хронична бъбречна недостатъчност на хемодиализно лечение
Е. Възелов, П. Стаменова, Ц. Цанкова, Я. Христов 124

Levetiracetam нови перспективи в лечението на епилепсията
И. Райчев 126

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ
Епилептични припадъци при болни с мозъчни тумори
О. Григорова, И. Петрова, Р. Калпачки 130

Оптимално лечение на роландовата епилепсия: предимство на valproate пред carbamazepine
П. Димова, Д. Даскалов, *И. Филипова* 134

Gabapentin (neurontin), като добавъчна терапия при деца с рефрактерни епилептични парциални пристъпи
А. Найденов 138

Зависимости между хемореологичните показатели и асиметриите на мозъчния кръвен ток при болни с асимптомна мозъчносъдова болест, транзиторни исхемични атаки и едностранни мозъчни инфаркти
И. Велчева, С. Янчева, Е. Титянова, В. Петруняшев 141

CONTENTS

REVIEWS
Neuropathic pain and Gabapentin
M. Karadjova, P. Shotekov 118

Neurologic complications in patients with chronic renal failure on hemodialysis
E. Vazelov, P. Stoimenova, Tz. Tzankova, J. Christov 124

Levetiracetam - new perspectives in the treatment of epilepsy
I. Raychev 126

ORIGINAL PAPERS
Epileptic seizures in patients with brain tumors
O. Grigirova, I. Petrova, R. Kalpachki 130

Optimal treatment of the benign epilepsy - BECTS - Carbamazepine vs Valproate
P. Dimova, D. Daskalov, I. Filipova 134

Gabapentin (neurontin) as add-on therapy in children with refractory partial seizures
A. Naydenov 138

Correlations between the hemorheological variables and the asymmetries of the cerebral blood flow in patients with asymptomatic cerebrovascular disease, transient ischemic attacks and unilateral cerebral infarctions
I. Velcheva, S. Yancheva, E. Titianova, V. Petruniashev 141

Българска Неврология
Bulgarian Neurology

Издание на Българското дружество по неврология
Official Journal of The Bulgarian Society of Neurology

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

Алексиев А.	София
Байкушев С.	Пловдив
Белопитова Л.	София
Божинов Ст.	Плевен
Василева Т.	Пловдив
Велева Ст.	София
Ганева Г.	София
Георгиев Д.	София
Герасимов Б.	София
Григорова О.	София
Делева Н.	Варна
Дренски В	Варна
Захариев З.	Пловдив
Иванова Л.	София
Ишпекова Б.	София
Йотова Р.	София
Колев О.	София
Кючуков М.	София
Манчев И.	Ст.Загора
Миланов И.	София
Минчев Д.	Варна
Никоевски Н.	София
Петров И.	София
Попова М.	Плевен
Рашева М.	София
Хавезова Л.	Варна
Хаджиев Д.	София
Хаджипетрова Е.	Пловдив
Цанкова Ц.	София
Цветанова Е.	София
Чавдаров Д.	София
Чалманов В.	София
Чалъкова Н.	Пловдив
Шотеков П.	София
Янчева С.	София

ГЛАВНИ РЕДАКТОРИ
Д.Чакъров, П. Стаменова, И. Велчева

СЕКРЕТАР
М. Даскалов

EDITORS

Alexiev A.	Sofia
Baykushev S.	Sofia
Belopitova L.	Sofia
Bojinov St.	Pleven
Vassileva T.	Plovdiv
Veleva St.	Sofia
Ganeva G.	Sofia
Georgiev D.	Sofia
Gerassimov B	Sofia
Grigorova O.	Sofia
Deleva N.	Varna
Drensky V.	Varna
Zahariev Z.	Plovdiv
Ivanova L.	Sofia
Ishpekova B.	Sofia
Iotova R.	Sofia
Kolev O.	Sofia
Kyuchukov M.	Sofia
Manchev I.	St. Zagora
Milanov I.	Sofia
Minchev D.	Varna
Nikoevsky N.	Sofia
Petrov I.	Sofia
Popova M.	Pleven
Rasheva M.	Sofia
Havezova L.	Varna
Hadjiev D.	Sofia
Hadjipetrova E.	Plovdiv
Tzankova Tz.	Sofia
Tzvetanova E.	Sofia
Chavdarov D.	Sofia
Chalmanov D.	Sofia
Chalakova N.	Plovdiv
Shotekov P.	Sofia
Yancheva S.	Sofia

EDITORS IN CHIEF
D. Chakarov, P. Stamenova, I. Velcheva

SECRETARY
M. Daskalov

Печат КОЛОР СТУДИО

УКАЗАНИЕ ЗА АВТОРИТЕ

Българска Неврология е официален орган на Българското дружество по неврология и публикува статии от всички области на неврологията. Списанието съдържа следните рубрики:

-Редакционна статия с текст до3 страници. Възлага се от Редколегията.

-Оригинални статии - до 8 страници, включително таблици, фигури, книгопис. Към тези статии се изисква резюме на български и английски език общо до 40 реда, отпечатани на отделни страници.

Резюмето трябва да съдържа заглавие, имената на авторите, информация за целта и обекта на проучването, методиките, получените резултати. Посочват се до 6 ключови думи.

Оригиналните статии включват кратък увод, контингент, методи, резултати, обсъждане и книгопис.

Заглавната страница съдържа пълно и съкратено заглавие, имената на авторите с инициалите им, техните академични степени и месторабота, адрес за кореспонденция с телефон, факс и e-mail.

-Кратки научни съобщения до 3 страници

-Обзорни статии до 10 страници

-Информации и рецензии на книги . Съдържа информация за конгреси и конференции, нови книги, актуална лекарствена информация , предстоящи събития.

-Страници на читателя. Поместват се писма до редактора, в които се коментират публикувани материали, кратки описания на случаи и дискусии по актуални проблеми .

Статиите трябва да бъдат представени на дискета, записани на редакторска програма
Word 6/Windows 96 или Word 7/ Windows 98, с един екземпляр разпечатка

Таблиците се представят на отделен лист, номерирани, като в текста се отбележи мястото им. Таблиците да имат кратко заглавие.

Илюстрациите / фигури, диаграми, формули/ трябва да са готови за непосредствено полиграфично възпроизвеждане. Текстовете под фигурите се представят на отделен лист

Книгописът да се отпечата на отделен лист. Авторите да се подреждат по азбучен ред, като в началото се изброяват източниците на кирилица, а след тях на латиница. Заглавията да се представят изцяло. В текста цитираните автори да се представят с пореден номер от книгописа. Данните в книгописа се представят по следния начин:

Статия от списание : Автор /и/. Заглавие на статията. Заглавие на списанието / съкратено по Index medicus/, том, година на издаване, номер на книжката, страница / от-до/. Пример : Andersen, G., Vestergaard, K., Lauritzen, L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. Stroke, 25, 1994, 6, 1099-1104.

Книга : Автор /и/ . Заглавие. Подзаглавни данни. Местоиздаване, издателство, година на издаване, страница /от-до/.Пример : Calligaro,K., DeLaurentis, D., Baker, W. Management of Extracranial Cerebrovascular Disease.Philadelphia-New York, Lippincott - Raven Publishers, 1997, 217.

Публикации от сборник : Автор /и/. Заглавие: - В: Заглавие на сборника. Издател /и/. Местоиздаване, година на издаване, страница / от-до/. Пример : Binnie, C. , Jeavsons , .M. Photosensitive epilepsies. In : Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence , eds. J.Roger, M. Bureau, Ch.Dravet, F.E. Dreifuss, A.Perret , P.Wolf. London, John Libbey & Company, Ltd, 1992, 299-305.

Авторите подписват декларация, че предоставения материал не е предложен за печат на друго място.

Предоставените материали и описаните в тях изследвания трябва да отговарят на етичните стандарти

При съавторство утвърдената за печат статия трябва да бъде подписана от всички автори.

Ръкописите в два екземпляра (или един екземпляр и дискета) изпращайте на адрес :

София 1504, Ул. 4 Бяло море " № 8
МБАЛ " Царица Йоанна" - ЕАД Клиника по неврология
Проф. П.Стаменова

INSTRUCTION FOR AUTHORS

Bulgarian Neurology is the official journal of the Bulgarian Society of Neurology. It will consider for publication papers in neurology and related areas in the following categories:

-Editorials, consisting of up to 3 pages, when approved by the Editorial Board

-Original papers - up to 8 pages, including tables, figures and references. An abstract in Bulgarian and English up to 40 rows on a separate sheet is required. The abstract should contain title, authors, objective, background, methods, results and conclusions plus up to 6 keywords.

The original papers include short introduction, material, methods results, discussion and references.

The title page should carry the full title, the short running title, the authors with their initials, academic degrees, institutional affiliations, address for correspondence, with telephone, fax and e-mail

-Short communications and case reports up to 3 pages

-Review articles up to 10 pages

-Book reviews and information. It includes information for new books, congresses and conferences, new drugs, future events in neurology

-Letters to the Editor with comments on previously published papers, short case reports and discussion on current problems

-The manuscripts should be submitted on diskette / 3.5 inch/ using Word 6/Windows 96 or Word7/Windows 98 with a printed copy.

The tables should be presented on separate sheets with a short heading

The illustrations /figures, diagrams, formulas/ should be ready for reproduction.

Explanatory legends should be provided on a separate sheet of paper .

References should be presented in alphabetic order on a separate sheet with all authors` names and full title of papers . In the text the authors should be indicated by the number from the reference list .

The reference should be presented as follows:

Journal paper : (1) author(s), (2)title, (3) journal name (as abbreviated in Index Medicus). (4) volume, (5) year of publication, (6) journal number , (7) inclusive pages. Example: Andersen, G., Vestergaard, K., Lauritzen, L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. Stroke, 25, 1994, 6, 1099-1104.

Book : (1) author(s), (2) title, (3) city of publication, (4) publisher, (5) year of publication , (6) pages. Example : Calligaro,K., DeLaurentis, D., Baker, W. Management of Extracranial Cerebrovascular Disease.Philadelphia-New York, Lippincott - Raven Publishers, 1997, 217.

References to books : (1) authors(s), (2) chapter title, (3) title of book, (4) editor(s), (5) city of publication, (6) publisher, (7) year of publication, (8) specific pages. Example : Binnie, C. , Jeavsons , .M. Photosensitive epilepsies. In : Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence , eds. J.Roger, M. Bureau, Ch.Dravet, F.E. Dreifuss, A.Perret , P.Wolf. London, John Libbey & Company, Ltd, 1992, 299-305.

The articles are considered for publication on the understanding that the presented material has not been published or is being submitted elsewhere before appearing in BULGARIAN NEUROLOGY.

Authors should indicate that ethical approval of the study was granted and that informed consent was given.

All authors should approve and sign the final manuscript.

Manuscript with one copy (or a diskette and a copy) should be sent to the following address:

Sofia 1504, Bulgaria, 8, Bialo more str.
Department of Neurology University Hospital „Queene Jovanna“:
Prof. P. Stamenova

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ
Невропатична болка и Gabapentin
М. Караджова, П. Шотеков 118

Неврологични усложнения при болни с хронична бъбречна недостатъчност на хемодиализно лечение
Е. Възелов, П. Стаменова,
Ц. Цанкова, Я. Христов 124

Levetiracetam нови перспективи в лечението на епилепсията
И. Райчев 126

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ
Епилептични припадъци при болни с мозъчни тумори
О. Григорова, И. Петрова,
Р. Калпачки 130

Оптимално лечение на роландовата епилепсия: предимство на valproate пред carbamazepine
П. Димова, Д. Даскалов,
И. Филипова 134

Gabapentin (neurontin), като добавъчна терапия при деца с рефрактерни епилептични парциални пристъпи
А. Найденов 138

Зависимости между хемореологичните показатели и асиметриите на мозъчния кръвен ток при болни с асимптомна мозъчносъдова болест, транзиторни исхемични атаки и едностранни мозъчни инфаркти
И. Велчева, С. Янчева, Е. Титянова,
В. Петруняшев 141

Резултати от транскраниално Доплер сонографско изследване при 106 болни със субарахноиден кръвоизлив
М. Клисурски 145

Субакутен склерозиращ паненцефалит- честота на заболяването, клинична характеристика и диагностика - анализ на 25 годишен период
В. Божинова, П. Димова, Л. Белопитова 150

КРАТКИ НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ
Парамиотония конгенита - съвременни разбирания и представяне на случай
Р. Божилова, В. Гергелчева, В. Божинова 155

CONTENTS

REVIEWS
Neuropathic pain and Gabapentin
M. Karadjova, P. Shotekov 118

Neurologic complications in patients with chronic renal failure on hemodialysis
E. Vazelov, P. Stoimenova,
Tz. Tzankova, J. Christov 124

Levetiracetam - new perspectives in the treatment of epilepsy
I. Raychev 126

ORIGINAL PAPERS
Epileptic seizures in patients with brain tumors
O. Grigirova, I. Petrova,
R. Kalpachki 130

Optimal treatment of the benign epilepsy - BECTS - Valproate vs Carbamazepine
P. Dimova, D. Daskalov,
I. Filipova 134

Gabapentin (neurontin) as add-on therapy in children with refractory partial seizures

A. Naydenov 138

Correlations between the hemorheological variables and the asymmetries of the cerebral blood flow in patients with asymptomatic cerebrovascular disease, transient ischemic attacks and unilateral cerebral infarctions
I. Velcheva, S. Yancheva, E. Titianova,
V. Petruniashev 141

Results from transcranial Doppler examinations of 106 patients with subarachnoid hemorrhage

M. Klissurski 145

Subacute sclerosing panencephalitis- morbidity, clinical course and diagnostics- analysis in 25 years period

V. Bojinova, P. Dimova, L. Belopitova 150

SHORT COMMUNICATIONS AND CASE REPORTS
Paramyotonia congenita - current understanding and a case report
R. Bojilova, V. Guerguelcheva, V. Bojinova 155



2003

Драги колеги,
За предстоящите Коледни празници и Новата 2003 година Ви пожелаваме здраве, успехи и добро настроение !

От Редакционната колегия

СЪОБЩЕНИЕ

От 25 до 27 септември 2003 год.
в София ще се проведе
IX НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ
ПО НЕВРОЛОГИЯ.

Обзор

НЕВРОПАТИЧНА БОЛКА И GABAPENTIN

М. Караджова, П. Шотеков
Неврологична клиника, Университетска болница "Александровска",
Медицински университет -София

SUMMARY

NEUROPATHIC PAIN AND GABAPENTIN

M. Karadjova, P. Shotekov

Abstract: Neuropathic pain is caused by functional abnormalities or structural lesions in the peripheral or central nervous systems, and may occur even without peripheral nociceptor stimulation. It has been described in about 1% of the population. The development of neuropathic pain follows a complex series of events involving changes in both the peripheral and central nervous systems. These excitotoxic events are possibly mediated by excitotory amino acid activity at receptors that may leed to increased Ca2+ permeability. Treatment of neuropathic pain may be targeted at interruption of any of a variety of steps in this sequence. While several effective pharmacologic treatments are available for nociceptive pain, no definitive pharmacologic treatment is currently available for neuropathic pain. Gabapentin is a structural analog of GABA that has shown some promise as a non-opioid agent offering both substantial pain relief and a good safety profile. Numerous small clinical studies and case reports in a variety of neuropathic pain syndromes have been have been reported with gabapentin. The largest of these studies are performed in patients with postherpetic neuralgia and painfull diabetic peripheral neuropathy.

Key words: neuropathic pain, Gabapentin, postherpetic neuralgia, diabetic peripheral neuropathy.

РЕЗЮМЕ

Невропатичната болка се предизвиква от функционални нарушения или структурни лезии на периферната или централната нервна система и може да се появи без периферна ноцицептивна стимулация. Тя се установява при почти 1% от популацията. Развитието ѝ е резултат от поредица събития, включващи промени в периферната и централната нервна система на физиологично и биохимично ниво. Лечението на невропатичната болка цели прекъсването на всяка от стъпките в тази последователност от процеси. Докато за лечението на ноцицептивната болка е установено ефективно фармакологично лечение, за невропатичната болка в момента няма подходящо дефинитивно фармакологично лечение. Gabapentin показва обещаващ профил като не-опиоидно средство със съществен обезболяващ ефект и добра поносимост. Той е структурен аналог на γ-аминомаслена киселина (ГАМК). В литературата се срещат голям брой малки клинични проучвания, съобщения за използването на Gabapentin при невропатични болкови синдроми. Най-големи са проучванията, направени при пациенти с постхерпетична невралгия и при диабетна периферна невропатия, която се проявява с невропатичен болков синдром. Така Gabapentin е намерил своето място при лечението на трудно повлияваща се невропатична болка.

Ключови думи: невропатична болка, Gabapentin, постхерпетична невралгия, диабетна невропатия

Съзнателната сетивна перцепция е един от отличителните белези на човешката мозъчна активност и може да бъде разглеждана като аферентна дъга от комплекс рефлекси на много нива, лежащи в основата на поведението (15). Болката, като нормално сетивно усещане отразява активирането на определени центрове от сетивните представителства в мозъка, включващи соматосензорната кора, префронталните и лимбичните области, свързани с чувствата. Според Международната асоциация за изследване на болката (International Association for the Study of Pain - IASP) ноцицептивната болка се предизвиква от активирането на периферните ноцирецептори (болкови рецептори) и така осигурява "аларма", протективна система срещу увреждащите фактори на външната и вътрешната среда.

Невропатичната болка (НБ) се проявява в резултат на първична лезия или дисфункция в нервната система. Тя е само симптом на неврологично нарушение, а не на болест сама по себе си (15). НБ се предизвиква от функционални нарушения или структурни лезии на периферната или централната нервна система може да се появи без периферна ноцицептивна стимулация. Тя се наблюдава след травма на периферни и черепно-мозъчни нерви (в резултат на притискане, ампутация), при тригеминална невралгия, инфекции (постхерпетична невралгия, HIV-асоциирана невралгия), неопластична компресия, метаболитни нарушения (диабетна невропатия); мозъчен инфаркт (инсулт) или идиопатично (13). НБ винаги се изявява с разнообразие от възбудни и отпадни сетивни, двигателни и вегетативни симптоми.

Невропатичните болки имат подобна клинична характеристика, независимо от тяхната етиология. Болката е спонтанна, продължителна, пароксизмална (стрелкаща, режеща), предизвикана от различни механични, температурни и други стимули (2). При нея се наблюдава: 1.Хипералгазия, която според IASP е усилен отговор на стимул, който нормално е болезнен; 2. Алодиния - болка, предизвикана от стимул, който нормално не предизвиква болково усещане; 3. Дизестезия - неприятно, патологично усещане, при което един вид стимул се усеща като друг (15). НБ обикновено е локализирана в области с anesthesia dolorosa (хипестезия или анестезия), което показва, че тя не зависи само от стимула на ноцицептивните рецептори, но и от други механизми (2).

Съществуват два периферни невропатични болкови синдрома - каузалгия /causalgia/ и рефлексна симпатикова дистрофия, със сходна клинична изява и подобни механизми на възникване. Каузалгията беше наскоро преименувана в "комплексен регионален болков синдром тип

II" (CRPS II) и според IASP включва изгаряща болка, алодиния или хиперпатия, обикновено в ръката или крака. Наблюдава се след частична увреда на нерв или един от големите му клонове. Рефлексната симпатикова дистрофия е наречена "комплексен регионален синдром тип I" (CRPS I). Според IASP той не се развива в определена периферно-нервна територията, а обхваща по-широки територии. Болковият синдром е придружен от оток, промени в кръвния ток, нарушение във вазомоторната активност в района на болката, алодиния или хипералгезия.

НБ се установява при почти 1% от популацията (13). Нейното лечение струва скъпо - както на пациента, така и на обществото. Променя се и качеството на живот на пациентите, което е свързано със съпътстващите емоционални страдания, функционални нарушения и социални трудности, включително разру-шаване на семейството, социална изолация и професионална непълноценност (9).

През последните години се наблюдава голям напредък в установяването на някои от механизмите от патогенезата на невропатичната болка, което осигури основата за по-рационално използване на съществуващите лекарства и създаване на нови (3).

МЕХАНИЗМИ НА ВЪЗНИКВАНЕ НА НЕВРОПАТИЧНАТА БОЛКА

При нормални обстоятелства болезнените стимули предизвикват пропагация на импулсите по дължината на аферентните ноцицептивни влакна (бързо провеждане по слабо миелинизирани Аδ и бавно - по немиелинизирани С-влакна) към гръбначния мозък. Те завършват главно в laminae à и àà на задните рога. При невропатична болка Аβ-влакната играят съществена роля в трансмисията на болезнените стимули и в поддържането на алодинията.

ПЕРИФЕРНИ МЕХАНИЗМИ НА ВЪЗНИКВАНЕ НА НЕВРОПАТИЧНАТА БОЛКА

Болката се причинява от ексцесивно дразнене на ноцицепторите от редица биохимични алгогенни субстанции, които се отделят и синтезират при механични, термични или възпалителни въздействия. Това са простагландини и левкотриени, продукти на циклооксигеназния и липооксигеназния път от метаболизма на арахидоновата киселина, цитокини (интерлевкини, тумор некротизиращ фактор, невронален растежен фактор (NGF)), различни невропептиди, пурини (брадикинин, субстанция "Р", соматостатин, ендорфини, калцитонин ген-свързан пептид), невромедиатори (серотонин, глутамат), азотен оксид и много други. Крайният резултат е повишена чувствителност към химичните фактори на високопраговите ноцицептори, което довежда до провеждане на болезнени стимули при нисък интензитет на дразнителя (1). Получава се "периферна сенсибилизация", която се характеризира с повишена реактивност към химични, термични и други дразнители в областта на засягане - зоната на т.н. "първична хипералгезия" (13)

Установени са поне четири различни главни механизма за възникването на първоначална абнормна аферентна активност след периферно-нервна увреда.

1.Абнормна спонтанна активност на ектопични места. След механична, термични или възпалителна увреда на периферния нерв регенериращите краища на увредените аксони (миелинизирани и немиелинизирани влакна) развиват ектопични огнища, които генерират абнормни спонтанни акционни потенциали и повишена чувствителност към различни дразнители (13). Тези ектопични абнормни разряди не произлизат от ноцирецепторите. Интимните механизми на възникване на ектопичните разряди са свързани с: 1. Дисрегулация в синтеза и/или функционирането на йонните канали. Счита се, че съществена роля за възникването на тези импулси играе натрупването на натриеви канали. То може да понижи прага за генериране на акционен потенциал и е установено в аксоните на човешките болезнени невроми. 2. Мембранни промени на увредения периферен неврон. 3. Промяна в синтезата на протеините. 4. Увреда на аксоплазматичния транспорт и др. (1). Това обяснява и чувствителността на ектопичните разряди към мембраностабилизиращи агенти и блокатори на волтаж-зависимите натриеви канали, като антиаритмични препарати (Mexiletine), локални анестетици (Lidocain) и антиконвулсанти (Carbamazepine, Phenytoin и др.).

2. Патологични взаимодействия на влакната. При здрави нерви аферентните влакна провеждат импулсите независимо едно от друго. При патологични състояния се наблюдават абнормно прехвърляне на възбудата върху съседни здрави аферентни неврони или нервни влакна. Описани са два вида абнормни свързвания между периферните влакна: 1. Кръстосано възбуждане, наречено "crossed afterdischarges". То е наблюдавано у животински миелинизирани влакна. При него единичните стимули не предизвикват възбуждение, но повтаряща се синхронна активност в първичните аферентни влакна индуцира сумиране на възбудата и тя се прехвърля на съседни аферентни нервни влакна. По този начин болката може да се разпространи пространствено и по време, и да персистира дълго. Кръстосаната възбуда между нископраговите А и високопраговите С-влакна обясняват хипералгезията, при която слаби сетивни стимули предизвикват болка с хиперпатичен характер. С тези взаимодействия се обясняват остатъчната спонтанна болкова активност, разширяване на рецепторното поле, отразената болка, кожната хиперестезия в зоните на Head при сетивни импулси от вътрешните органи и включване на симпатиковат невrвна система и развитие на симпаталгии (1). Кръстосаното възбуждане между влакната е наблюдавано в сетивните ганглии на задните коренчета, които могат да участват в хипералгезията или алодинията, ако се заангажират едновременно голяма част от първичните аферентни влакна. 2. Другият тип взаимодействие представляват т.н. "ephapses". При него е налице тясно прилепване между съседни аксони при липсата на нормално глиално обкръжение, което позволява директно възбуждение на едно влакно от съседните. Може би това представлява механизмът, по който нископраговите аферентни могат да активират ноцирецепцията и да индуцират по този начин алодиния. Тези взаимодействия, обаче у хора са установени засега само при моторните нерви.

3. Повишена чувствителност на ноцирецепторите. Характеризира се с продължителен разряд (обикновено ноцирецепторите са в покой при липса на болков стимул), понижен праг на активиране за термични и механични дразнители, и абнормни разряди при надпрагова стимулация.

4. Хиперчувствителност към катехоламини. При физиологични състояния периферните нервни окончания не са чувствителни към катехоламини и са функционално отделени от симпатиковите еференти. След експериментална парциална или тотална периферно-нервна лезия, регенериращите краища на невроните в сетивните

ганглии са с повишен отговор (поради повишени ектопични разряди и ноцицепторна сенсибилизация) към норадреналин или към електростимулация на нервния ствол. Това се дължи на абнормна експресия на адренорецептори. Някои автори са описали ретроградeн растеж на симпатикови влакна, които нормално инервират кръвоносните съдове в сетивните ганглии, формирайки подобни на кошче структури около първичните аферентни неврони (без установяване на синаптични връзки с тях). Този растеж може да е тригериран от невротрофин, същия като невронален растежен фактор (NGF). Така описаните механизми се счита, че участват при комплексни регионални болкови синдроми (CRPS) и е установено, че се повлияват от някои симпатиколитични процедури с използване на guanetidin, ганглионарни блокове или интравенозно приложение на phentolamine. Обратно - стимулацията на симпатиковата нервна система при пациенти с каузалгия може да засили болката. Обаче концепцията за симпатико-поддържаната болка, обоснована изключително върху положителния ефект от симпатиколитиците предизвика важни спорове. Скорошни рандомизирани плацебо-контролирани проучвания при пациенти с клинична картина на CRPS не са показали съществено подобрение от различни симпатиколитични процедури (2).

Според някои автори, болката при нервната увреда може да е предизвикана директно от активирането на ноцирецепторите на nervi nervorum, инервиращи съединителната тъкан на нервите. Такава болка се отнася като нервно-стволова болка и може да се появи като резултат на възпаление на нерва или исхемия при състояния като синдром на Гилен-Баре или нодозен панартерит. При някои пациенти с постхерпетична невралгия възпалителните инфилтрати се наблюдават в сетивните ганглии. Освен това, при проучвания на ултраструктурата са открити белези на макрофагеална активация в засегнатите нерви и сетивните ганглии след сечиране на периферен нерв. Активираните макрофаги могат от своя страна да продуцират цитокини като проинфламаторния туморнекротизиращ фактор ?, за който е наблюдавано, че индуцира ектопични разряди в увредения нерв. Така той може да има отношение към развитието на алодинията.

Описаните по-горе периферни механизми не могат да обяснят някои клинични особености на невропатичната болка, като ирадиацията й, нейната голяма продължителност (ефект на последействие) след леки дразнения, времевото и териториално сумиране на болката, и наличието на anesthesia dolorosa. Освен това, някои експериментални изследвания сочат, че механичната динамична алодиния, наблюдавана при някои периферни невропатии може да бъде провеждана по големите (дебеломиелинизирани) Ab-влакна. Това предполага участието на централна обработка на неноцицептивната информация, нормално провеждана по тези влакна. При нея периферните промени претърпяват централна компенсация (8).

ЦЕНТРАЛНИ МЕХАНИЗМИ НА ФОРМИРАНЕ НА НЕВРОПАТИЧНАТА БОЛКА

В резултат на експериментални изследвания при животни са предложени три възможни главни механизма, участващи във възникването на невропатичната болка. Те биха могли да предизвикат патологично активиране на централните ноцицептивни неврони, отговорно за: 1. Промяна в модулиращия контрол на предаването на ноцицептивната информация с участието на спинални (сегментни) и супраспинални структури (чрез десцендентен контрол); 2. Анатомична реорганизация (невропластичност) на централните ноцицептивни неврони, отговорни за патологичната активация; 3. Централна сенсибилизация - хипервъзбудимост на централните ноцицептивни неврони.

Докато първичната хипералгезия възниква като резултат на сенсибилизация в непосредствената зона на тъканната увреда, "вторичната хипералгезия" се явява в неувредената тъкан около мястото на засягането. В тази зона повишената чувствителност към лек допир (механични стимули) може да предизвика болка. Предполага се, че тази вторична хипералгезия се развива като последица от промените, настъпващи в периферията, както и в ЦНС - т.н. централна сенсибилизация. Приема се, че вследствие на периферната нервна увреда, ексцесивни сетивни стимули се провеждат до ЦНС и настъпва невропластична реорганизация и сенсибилизация с промени в рецептивните полета на клетките на задните рога. Промените в ЦНС включват разширяване размера на рецептивниите полета, нарастване величината и продължителността на отговорите към дразнителите, и намаляване на прага на болковите усещания. Така нормално неболезнените механични стимули активират невроните, провеждаши ноцицептивна информация и те се възприемат като болка. Клетките на задните рога не само се активират, но се променят и свойствата на отговора им. Наблюдава се прогресивно увеличаване на възбудимостта на тези неврони и разширяване на рецепторните им полета, наречено "wind-up" (издигане). Това прави невроните по-чувствителни към други дразнители и е съществен елемент от централната сенсибилизация, основен в поддържането на повечето видове невропатична болка.

Освобождаването на невротрансмитери като субстанция P, глутамат, калцитонин генно-свързан пептид (CGRP), γ-аминомаслена киселина (ГАМК, GABA) и невrокинин A са ключови фактори в дезинхибицията и индукцията на централната сенсибилизация. Много невротрансмитери действат, разположени пре- и постсинаптично върху окончанията на първичните аферентни влакна в задните рога. Ексцитаторните невротрансмитери, като аминокиселината Glutamate, предизвикват увеличен калциев пермеабилитет и развитие на ексцитотоксичност. Счита се, че термичната и механичната хипералгезия предизвикват активиране на различни ексцитаторни аминокиселинни рецептори и интрацелуларни каскади в задните рога на гръбначния мозък. Установено е, че NMDA-рецепторите играят важна роля в индукцията и поддържането на термичната хипералгезия.

Продължително активиране на рецептори от глутаминергичните подтипове на AMPA-(α-амино-3-хидрокси-5-метил-4-изолепропионова киселина) и невrокинин активират NMDA-(N-метил-D-аспартат) рецептора (Фиг.1). Така активиран NMDA-рецепторът включва в действие поредица от събития, които повишават отговора на ноцицептивната система. При нормалния потенциал на покой йонният канал на NMDA-рецептора е блокиран от магнезиева йонна "запушалка". Активирането на рецептора води до отстраняване на запушалката и навлизане на калций вътре в клетката. Това предизвиква повишена възбудимост на клетката, онкогенна индукция и продукция на азотен окис (NO). Навлизането на калций е много важно за поддържането на централната сенсибилизация. Калциевите йони действат като вторични посредници и водят до активирането на протеин киназа C, фосфолипаза C, NO-синтетаза и индукция на ранна генна експресия. Протеин киназа C фосфо-

рилира NMDA-рецептора, предизвиквайки продължително отстраняване на магнезиевата блокада и така оставя рецепторния канал трайно отворен. Предполага се, че азотният окис дифундира обратно през пресинаптичната мембрана и сенсибилизира другите рецептори в полето. Вероятно той има отношение към клетъчната смърт, наблюдавана след продължителна активация на ноцицептивните аференти. Повишената фосфолипаза С води до продукция на простагландини, които повишават възбудимостта на съседните неврони и разширяват размера на рецепторното поле (13). Експресира се протоонкоген G, чийто продукт лесно навлиза в клетката. Той е първият лиганд, който взаимодейства с $\alpha_2\beta$-субединицата на калциевия канал, модулирайки по този начин йонния поток през него. Тези ексцитотоксични процеси вероятно са медиирани от ексцитаторна аминокиселинна активност, което може да доведе до увеличен калциев пермеабилитет.

Във формирането на алодинията също участват централни механизми. Нормално стимулацията на Аβ-β лакната, които достигат laminae III и IV в гръбначния мозък предизвиква усещане за допир. При някои невропатични болкови синдроми (напр. постхерпетичната невралгия) стимулацията на тези влакна предизвиква болезнени усещания (алодиния). Според една от хипотезите, нервните влакна, които нормално не провеждат болкова информация прорастват в по-повърхностни региони на задните рога, пресичайки ламините и така се заангажират в болковата трансмисия. Влакната, които нормално завършват в laminae III и IV изпращат разклонения към lamina àà. Могат да се развият пресинаптични свързвания между С и Аβ-влакната, така че, стимулацията на Аβ-влакната да активира С-влакната, водещо до усещане за болка. Тези свързвания осигуряват нов достъп за болковите пътища, лишен от всякаква пресинаптична инхибиция.

Според някои нови изследвания индивидуалните особености във възникването на невропатичната болка имат генетична основа - съществува и генетично предразположение към невропатична болка (10).

Развитието на невропатичната болка е резултат от поредица събития, включващи промени в периферната и централната нервна система на физиологично и биохимично ниво. Лечението на невропатичната болка цели прекъсването на всяка от стъпките в тази последователност от процеси. Използването на комбинация от агенти може да бъде разумен подход към повлияването на каскадата на много нива.

ЛЕЧЕНИЕ НА НЕВРОПАТИЧНАТА БОЛКА

Докато за лечението на ноцицептивната болка (от кожата или дълбоко разположени болково-специфични рецептори) е установено ефективно фармакологично лечение, за невропатичната болка в момента няма подходящо дефинитивно фармакологично лечение (9).

Трициклични антидепресанти. Най-използваните лекарства за лечението на невропатичната болка като монотерапия или в комбинация са amitriptylline, doxepin, desipramine, clomipramine. Съществуват единадесет рандомизирани контролирани проспективни клинични проучвания, изследващи ефикасността им (например при постхерпетична невропатия). При тях само около 50% от пациентите са със задоволително облекчаване на болката при поносими странични ефекти (аритмии, постурални хипотензии, седация, сухота в устата, констипация, объркаост и ретенция на урината), което ги прави неподходящи за използване при по-възрастни пациенти и такива със сърдечно-съдови заболявания.

Антидепресантите от групата на специфичните инхибитори на обратния захват на серотонина (SSRIs) нямат доказан аналгетичен ефект.

Локалните анестетици и нестероидните противовъзпалителни средства са с краткотраен ефект и за тях липсват данни за дълготрайна употреба.

Опиоидните аналгетиции имат добър първоначален ефект, но не е подкрепено със задоволителни плацебо-контролирани проучвания, които да покажат ефективността при дълготрайна употреба. Освен това, тя не е така добра при невропатичната болка, както при ноцицептивната. (9).

Gabapentin (1-[аминометил]-циклохексаноцетна киселина) оказва обещаващ профил като не-опиоидно средство със съществен обезболяващ ефект и добра поносимост. Той е липофилен медикамент и лесно прониква през кръвно-ликворната бариера. Въведен е в САЩ през 1994г. като антиконвулсант за повлияване честотата на пристъпите като допълнителна терапия (9).

Gabapentin е структурен аналог на γ-аминомаслена киселина (ГАМК), но не се свързва с ГАМК-рецепторите (13). Той има следните ефекти:

1.Увеличава концентрацията и вероятно синтеза на ГАМК в мозъка. Съществуват доказателства in vitro, че Gabapentin променя активността на декарбоксилазата на глутаминовата киселина (глутаминациддекарбоксилаза). Като резултат се намалява разграждането и се увеличава синтеза на ГАМК-глутамат в нервната тъкан, с което се активират инхибиторните процеси в нервната система.

Установено е, че ГАМК-рецепторите медиират пре- и постсинаптичното инхибране на сетивните аферентни влакна, а ГАМК-агонистите имат силна активност при полиявване алодинията при животни. Поради това се предполага, че Gabapentin може да бъде ефективен в антагонизирането на някои от болковите синдроми.

2. Gabapentin модулира определен видове от калциевите потоци (13). Предполага се, че чрез взаимодействие с $\alpha_2\beta$-субединицата на волтаж-зависимите калциевите канали (разположени върху първичните аферентни неврони) той може да подтисне освобождаването на ексцитаторните аминокиселини от първичния аферентен неврон. За разлика от другите антиковулсанти, Gabapentin не повлиява натриевите йонни потоци.

3. Установено е, че Gabapentin подтиска моноаминневротрансмитерното освобождаване - вероятно чрез взаимодействието му с калциевите канали.

4. Gabapentin има вероятно и централен механизъм на действие. Той има модулиращ ефект върху развитието на централната сенсибилизация. Съществуват също така доказателства, че медикаментът има превантивен ефект по отношение на хипералгезията - антагонизира къснофазовата сенсибилизация.

5. Gabapentin има директно и индиректно модулиращо действие върху функциите на невроните на задните рога.

КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ С GABAPENTIN ПРИ НЕВРОПАТИЧНИ БОЛКОВИ СИНДРОМИ

В литературата се срещат голям брой малки клинични проучвания и съобщения за използването на Gabapentin при невропатични болкови синдроми. Обобщените данни показват, че: 1. Gabapentin осигурява продължително облекчаване при невропатична болка, локализирана в областта на шията и главата, при множествена склероза, синдром на Гилен-Баре, неврит на лицевия

нерв, рефлексна симпатикова дистрофия и тригеминална невралгия (13). 2. Gabapentin е използван с успех като допълнителна терапия към опиоидната аналгезия при неопластична невропатична болка (6). 3. При болни с мултиплена склероза е използван за облекчаване на болезнените мускулни спазми, неповлияващи се от миорелаксанти (двойно сляпо, плацебо-контролирано проучване) (11). 4. Има съобщения за използване на Gabapentin като превантивна терапия при мигренозно главоболие.

Най-големи са проучванията, направени при пациенти с постхерпетична невралгия и при диабетна периферна невропатия, която се проявява с невропатичен болков синдром. Така Gabapentin е намерил своето място при лечението на трудно повлияваща се невропатична болка, появяваща се като усложнение на острата херпесзостерова инфекция - постхерпетична невралгия (5).

Rowbotham и сътрудници (1998) публикуват резултатите от проучването PHN (postherpetic neuralgia)(14). То включва 229 пациента от 16 клинични центъра, участващи в двойно сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано, успоредно протичащо за период от 8 седмици. Проучването започнало с едноседмичен изходен период, последван от четириседмично титриране на дозировката до 3600 мг./ден и четириседмичен период със стабилна поддържаща дозировка. Средната дневна оценка на болката (отчитана и записвана в дневници по 11-точковата скала на Likert) била значително редуцирана в края на проучването при групата пациенти, приемащи Gabapentin спрямо тези, третирани с плацебо (33.3% срещу 7.7% съответно). Подобрение било отчетено по отношение тоталната болка, както и за сензорния и афективния й компонент (P<0.001 за трите). Пациентите, приемали Gabapentin съобщили и за значимо подобрение на съня (отчетено по оценъчни скали) в сравнение с групата, приемащи плацебо (P<0.001). В края на проучването 43.2% от лекуваните с Gabapentin категоризирали болката като "много" и "умерено" намаляла срещу 12.1% от плацебо-третираните. Скалите за оценка качеството на живота и профила на емоционалното състояние (настроението) показали значимо подобрение при пациентите с Gabapentin (P<0.01 за двете скали).

Наблюдаваните странични ефекти били сомнолентност (27.4% срещу 5.2%), замаяност (23.9% срещу 5.2% от плацебо-приемащите), атаксия (7.1% срещу 0%), периферни отоци (9.7% срещу 3.4%) и инфекции (8.0% срещу 2.6%). В клиничната практика тези странични ефекти биха могли да се намалят чрез бавно постепенно покачване на дозировката - титриране.

Gabapentin се използва и при лечението на болезнена диабетна невропатия (12). Проучването, направено при пациенти с болезнена диабетна полиневропатия от Backonja и сътр.(1998) има подобен дизайн на проучването на Rowbotham и сътр. В проучването са включени 165 пациента, от които 84 приемали Gabapentin и 81 - плацебо и продължило осем седмици (предшествано от 7-дневна скринингова фаза) (4). Установени са статистически значими разлики в оценката на болката (средни дневни оценки) между приемащите Gabapentin и плацебо-групата на втората, четвъртата и осмата седмици (P<0.01). При пациентите с Gabapentin е отбелязано значимо подобрение по отношение общата оценка, сензорния и афективния аспекти на болката (P<0.01), и подобрение на съня (P<0.001). Главните странични ефекти при пациентите били замаяност (23.8%) и сомнолентност (22.6%), а в много по-малка степен - главоболие и диария (при 10.7%); обърканост и гадене (при 8.3%). Резултатите от това проучване довели до заключението, че Gabapentin е обещаващо ново лекарствено средство на избор, което може да се използва при пациенти с невропатична болка.

Едно по-ново пилотно открито проучване сравнява ефекта от действието на Amitriptylin и Gabapentin, също при пациенти с болезнена диабетна невропатия (7). Това проучване продължава 12 седмици и в него участват 25 болни със средна възраст 71г., от които 13 приемали Gabapentin и 12 - Amitriptylin. Отчитан бил ефектът на медикаментите върху болката и парестезията, оценявани по 4-степенни скали. Проучването показва, че и двете лекарства са ефективни, но ефектът на Gabapentin по отношение болката и парестезията статистически се е оказал по-добър от този на Amitriptylin. Освен това Amitriptylin е предизвикал повече странични ефекти от Gabapentin, като сухнене на устата, ортостатична хипотензия и др. Потенциалните предимства на Gabapentin пред трицикличните антидепресанти били очевидно по-добрата поносимост, профилът на сигурност и липсата на лекарствени взаимодействия.
Gabapentin е използван в дозировки до 3600мг./ден при възрастни пациенти (средна възраст 73 години в проучването при постхерпетична невралгия), при което не са неблюдавани сериозни странични ефекти. Установено е, че и по-малки дозировки (1200-1800 мг./ден) също са ефективни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитието на невропатичната болка се базира на сложна последователност от процеси в периферната и централна нервна система, от които решаващи са промените в задните рога на гръбначния мозък.
Медикаментозното лечение на невропатичната болка все още остава открит поради недостатъчно трайното действие на трицикличните антидепресанти и опиоидите и техните сериозни странични ефекти. Gabapentin е нов структурен аналог на ГАМК, който показва по-добра ефективност при лечение на невропатична болка при постхерпетична невралгия и диабетна невропатия. Медикаментът е добре поносим, с незначителни странични ефекти и липса на лекарствени взаимодействия.

Според повечето автори, Gabapentin може да бъде считан за медикамент на избор при лечението на невропатичните болкови синдроми (8, 12).

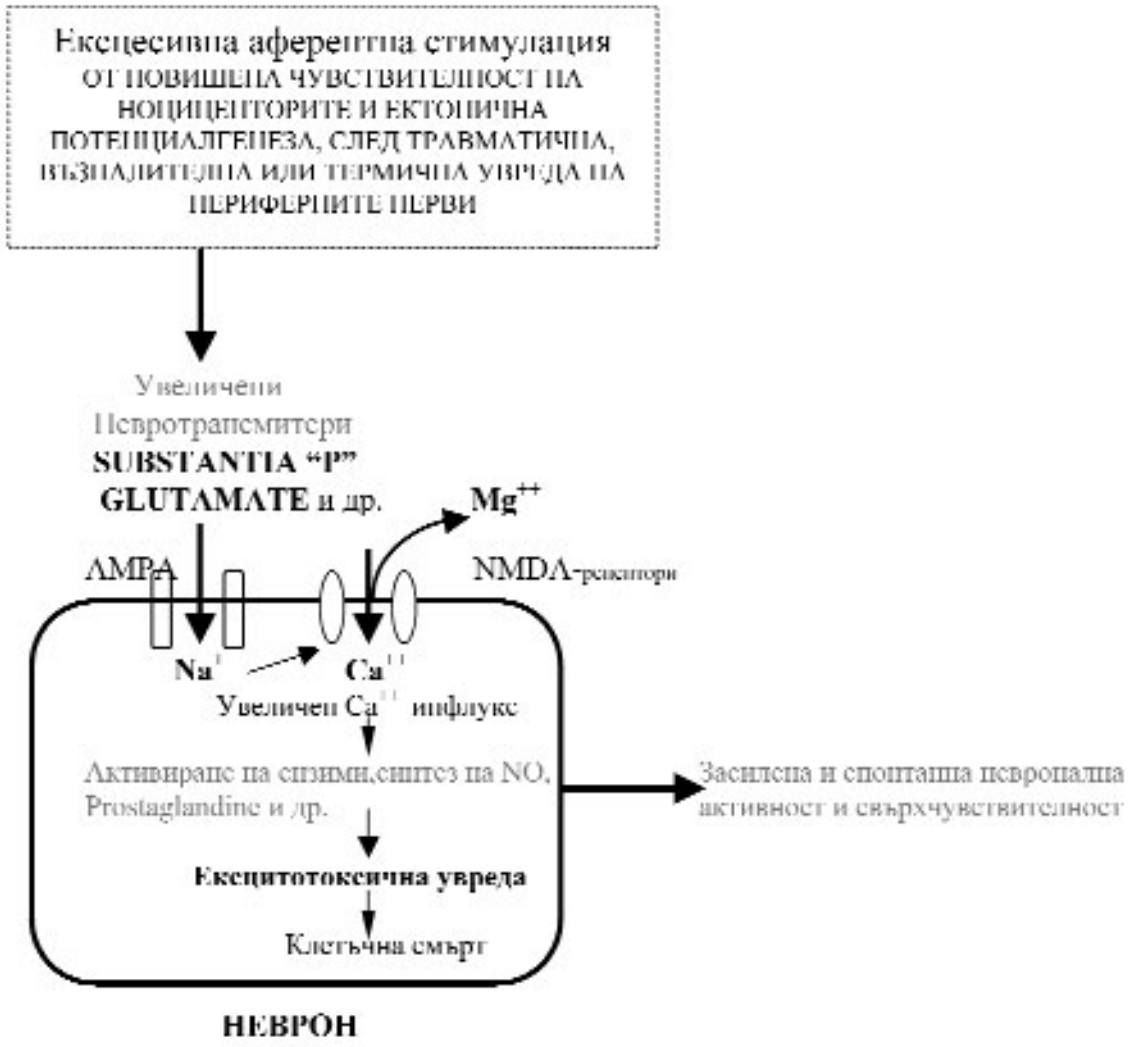
ЛИТЕРАТУРА

1. Шотеков П. Анатомични и патофизиологични основи на терапията на болката в "Болката - патогенеза и терапия" (ред. П.Шотеков) София, МИ "Лидер прес", 1998: 27-46.
2. Attal N, Bouhassira D. Mechanism of pain in peripheral neuropathy.Acta Neurol. Scand. 1999; 173: 12-24
3. Attal N. Symposium highlights overview Symposium : rational treatment strategies for the successful management of neuropathic pain; September 24-26,2000. Cannes, France:4.
4. Backonja M, Beydoun A, Edwards S et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in diabetes mellitus. A randomized controlled trial. JAMA, December2, 1998 - Vol 280, No. 21:1831-1836
5. Bonezzi C, Demartini L. Treatment options in postherpetic neuralgia. Acta Neurol. Scand. 1999; Suppl.173: 25-35
6. Caraceni A, Zecca E, Martini C, De Conno F. Gabapentin as an adjuvant to opioid analgesia for neuropathic cancer pain. J.Pain Symptom Manage 1999; 17: 441-445
7. Dallocchio C, Buffa C, Mazzarello P, Chiroli S. Gabapentin vs Amitriptyline in painful diabetic neuropathy - an open-label pilot study. . J.Pain Symptom Manage 2000;20: 280-285
8. Dickenson A. A central perspective on neuropathic pain Symposium : rational treatment strategies for the successful management of neuropathic pain; September 24-26,2000. Cannes, France: 10-16
9. Harden RN. Gabapentin : a new tool in the treatment of neuropathic pain. Acta Neurol. Scand. 1999; 173:43-47
10. Mogil J. The genetic basis of individual differences in neropathic pain. Symposium : rational treatment strategies for the successful management of neuropathic pain; September 24-26,2000. Cannes, France: 5-9

11. Mueller M, Gruenthal M, Olson W. Gabapentin for relief of upper motor neuron symptoms in multiple sclerosis. Arch. Phys. Med. Rehabil. Vol 78,May 1997:521-524
12. Nash T. Treatment options in painful diabetic neuropathy. Acta Neurol. Scand. 1999; 173:36-42
13. Nicholson B. Gabapentin use in neuropathic pain syndromes. Review article. Acta Neurol. Scand. 2000; 101:359-371
14. Rowbotham M, Harden N, Stacey B. et al. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia. A randomized controlled study. Jama, - Vol 280, 1998, No. 21:1837-1842
15. SERRA J. Overview of neuropathic pain syndromes. Acta Neurol. Scand. 1999; 173:7-11.
12. Kellermann, M., Fekete, I., Gesztelyi, R., Csiba, L., Kollar, J., Sikula, J., Bereczki, D. Screening for depressive symptoms in the acute phase of stroke. Gen-Hosp-Psychiatry, 21, 1999, 2, 116-121.
13. Kotila, M., Humminen, H., Waltimo, O., Kaste, M. Depression after stroke. Results of the FINNSTROKE study. Stroke, 29, 1998, 368-372.
14. Lawfor, B. Vascular depression - an important subtype of late-life depression. Neuropsychiatry, 1, 1998, 4, 12-13.
15. MacHale, M.S., O'Rourke, S.J., Wardlaw, J.M., Dennis, M.S. Depression and its relation to lesion location after stroke. J. Neurol. Neursurg. Psychiatry, 64, 1998, 371-374.
16. Pohjasvaara, T., Leppavuori, A., Siira, I., Vataja, R., Kaste, M., Erkinjuntti, T. Frequency and clinical determinants of poststroke depression. Stroke, 29, 1998, 11, 2311-2317.
17. Price, T.R. Affective disorders after stroke. Stroke, 21, 1990, (suppl II), 12-13.
18. Robinson, R.G., Bolduc, P.L., Price, T.R. Two year longitudinal study of postrstoke mood disorders: diagnosis and outcome at one and two years. Stroke, 18, 1987, 837-843.
19. Robinson, R.G., Kubos, K.L., Starr, L.B., Rao, K., Price, T.R. Mood disorders in stroke patients: importance of location of lesion. Brain, 107, 1984, 81-93.
20. Shima, S. The efficacy of antidepressants in post-stroke depression. Keio J. Med., 46, 1997, 1, 25-26.
21. Senyor, D., Jacques, P., Kaloupek, D.G., Becker, R., Goldenberg, M., Coppersmith, H. Poststroke depression and lesion location: an attempted replication. Brain, 109, 1986, 537-546.
22. Starkstein, S.E., Robinson, R.G., Price, T.R. Comparison of patients with and without poststroke major depression matched for size and location of lesion. Arch. Gen. Psychiatry, 45, 1988, 247-252.
23. Tiller, J.W.G. Post-stroke depression. Psychopharmacology, 1992, 106 (suppl), 130-133.

Адрес за кореспонденция:
Проф. Д-р П.Шотеков, ДМН
Неврологична клиника, УБ"Александровска"
Ул. "Г.Софийски"№1, 1432 София

Фиг.1. Механизъм на развитие на спонтанната невронална активност и хипералгезия



Обзор

НЕВРОЛОГИЧНИ УСЛОЖНЕНИЯ ПРИ БОЛНИ С ХРОНИЧНА БЪБРЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ НА ХЕМОДИАЛИЗНО ЛЕЧЕНИЕ

Евгений Възелов, *Параскева Стаменова, *Ценка Цанкова, *Янчо Христов
Отделение по хемодиализа и *Клиника по спешна неврология, МБАЛ "Царица Йоанна", София

SUMMARY

NEUROLOGIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE ON HEMODIALYSIS TREATMENT

Evgueniy Vazelov, Paraskeva Stoimenova, Tzenka Tzankova, Jantcho Christov

The different forms of neuropathy affect up to 65% of the patients, on the start of dialysis treatment. This fact explains the great importance of their understanding, which could positively affect the treatment of this specific group of patients. The aim of this review is to present the main forms of uraemic neuropathy - peripheral polyneuropathy, autonomic nervous system dysfunction, "carpal tunnel" syndrome, dialysis disequilibrium syndrome, dialysis dementia and most often exhibited in this group of patients acute disturbances of brain circulation and infections of CNS.

Key words: Chronic Renal Failure - Neuropathy - Hemodailysis

РЕЗЮМЕ

Различните форми на невропатия засягат до 65% от пациентите при започване на диализа, което обуславя и голямото значение от познаването им за лечението на този контингент болни. Цел на настоящия обзор е да бъдатп представени основните форми на уремичната енцефалопатия - периферна полиневропатия, дисфункция на автономната нервна система, "карпал тунел" синдром, диализен дисеквилибриум синдром, диализна деменция, както и често срещаните при този контингент болни остри нарушения на мозъчното кръвообращение и инфекции на ЦНС.

Ключови думи: Хронична бъбречна недостатъчност - Невропатия - Хемодиализа

Развитието на хроничната бъбречна недостатъчност (ХБН) е свързано с промени във функциите на всички системи на човешкото тяло. Нервната система, която координира както нормалното протичане на междусистемните връзки в организма, така и адаптацията към околната среда, още в началните стадии на ХБН е засегната от патологичните процеси. Голяма част от симптомите на уремията - анорексия, адинамия, апатия, количествени и качествени промени в съзнанието са медиирани посредством нервната система.(4) В съответствие с последните схващания на Американската Бъбречна Фондация /NKF/ (Клинични правила при хронични бъбречни болести /KDOQI/, проявите на невропатията са свързани с нивото на бъбречната функция, а не с типа бъбречно заболяване.(12) В началото на 60-те години на миналия век, с навлизане на диализните методи за лечение на хроничната бъбречна недостатъчност към класическите неврологични симптоми на уремията се наблюдават и такива, свързани със самото лечение. По този начин към двете основни групи промени - уремична енцефалопатия и периферна невропатия се прибавят и дисфункция на автономната нервна система, "карпал тунел" синдром, диализен дисеквилибриум синдром, диализна деменция, както и често срещаните при този контингент болни остри нарушения на мозъчното кръвообращение и инфекции на ЦНС. Според Burn и сътр. различните форми на невропатия засягат до 65% от пациентите при започване на диализа, което обуславя и голямото значение от познаването им за лечението на този контингент болни.(5)

Характерни изяви на уремичната енцефалопатията са постоянното главоболие, обърканост, миоклонични потрепвания и гърчове, загуба на концентрация на вниманието, паметови нарушения, безсъние, раздразнителност, импотенция, параноидни налудности.(19) Проявите и при пациенти с ХБН варират в много широки граници - от леки нарушения на сетивността до делир и кома, а азотната задръжка е само една от многото причини. Към нея се прибавят нарушенията във водно-електролитното и алкално-киселинното състояние, интоксикациите в това число медикаментозните поради нарушен метаболизъм на лекарствата при ХБН, инфекциите поради нарушения от уремията имунитет. От особено важно значение са ендокринните промени (невъзможност на увредения бъбрек да участва в синтеза и разграждането на голям брой хормони), както и нарушенията в метаболизма на аминокиселините (АК).(9, 22) Последните са свързани с нормалното функциониране на централната нервна система (ЦНС) под формата на: невротрансмитери (глицин, глутамин, гама-амино маслена киселина /ГАМК/), моноамини (5-хидрокситриптамин и допамин) и невропептиди. Освен АК дисбаланс съществуват и теории, приемащи наличието на патологични "средни молекули" за основна причина за засягането на ЦНС при уремия.(1, 19) Такава субстанция е хормона на паращитовидните жлези - паратхормон (ПТХ), чието нормализиране след паратиреоидектомия води до намаление на проявите на церебралната енцефалопатия при уремици.(15) Симптоматичната анемия при хронична бъбречна недостатъчност повлиява неблагоприятно функциите на ЦНС чрез осигуряване на недостатъчно количество кислород, а увеличения компенсаторно кръвоток предизвиква повишено вътречерепно налягане и мозъчен оток.

Започването на заместваща бъбречната функция терапия - хемодиализа (ХД) или перитонеална диализа (КАПД) не винаги е свързано с овладяване на церебралната енцефалопатия. В някои случаи самото диализно лечение води до остри или хронични разстройства на ЦНС - аномалии в електролитния състав на телесните течности, диализен дисеквилибриум синдром (ДДС), хипер-

тонична енцефалопатия, субдурален хематом. Значителното придвижване на вода и електролити между интра и екстрацелуларните пространства по време на ХД става причина за рязки промени, което може да доведе до различни изяви на церебралната енцефалопатия.(1, 2) Острата хипернатриемия се характеризира с жажда, лесна раздразнителност, мускулна ригидност, гърчове и кома, докато при хипонатриемия (серумен Na < 125 ммол/л) водещата централномозъчна симптоматика се изразява в лесна уморяемост, слабост, кома и спиране на дишането.

Честотата на периферната невропатия варира в широки граници, като почти всички хемодиализни пациенти имат функционални нарушения. Процентът на изявените клинично форми на полиневропатия е около 10% и засяга предимно мъжкия пол.(4) В началните стадии се наблюдава засягане на двигателните функции на долните крайници - симптом на "неспокойните крака" както и на първичните сетивни неврони, което нарушение се манифестира с чувство за "мравучкане" в дисталните части на долните крайници. (23) Независимо, че има нарушения в скоростта на провеждане и на горните крайници, клинично изявените случаи са малко. Етиологията на периферната полиневропатия при диализните пациенти не е напълно изяснена - по-важни допринасящи за развитието и фактори са: дефицит на водно-разтворими витамини от групата В, хормонален дисбаланс, нарушение метаболизма на някои ензими участващи в трансмембранния транспорт и натрупване на уремични токсини.(8) Първоначалните схващания, че повишените нива на ПТХ играят роля в забавянето на нервната проводимост, се отхвърлят в последните години както теоритично, така и поради липса на клиничен ефект от паратиреоидектомията за лечение на полиневропатията.(23)

Дисфункцията на автономната нервна система при пациентите на хемодиализа най-често се изразява в абнормен барорецепторен рефлекс, като не се предизвиква промяна в сърдечната честота при хиповолемия, и може да застраши живота на болния.(14) Някои изследвания установяват и връзка между нарушения барорецепторен рефлекс и епизодите на хипотония по време на диализа (21), докато други автори не потвърждават подобно наблюдение.(16) Други прояви на автономната невропатия с по-малко изразено клинично значение са патологичния тест на Valsalva и промени в секрецията на потните жлези.

"Карпал-тунел" синдромът се причинява от притискане на n. medianus в частта, където преминава през canalis carpi, поради натрупване там на средномолекулярния протеин бета-2 микроглобулин.(7) В резултат на това се затруднява нервното провеждане към дисталните ефекторни мускули. Със започване на диализното лечение, фактори, свързани с нарушена биосъвместимост допринасят за още по-високите му плазмени нива, както и за отлагането му, което предизвиква тендовагинити, деструктивни артропатии, "Карпал-тунел синдром".(4) Освен неврологичен, това усложнение се превръща в ревматологичен, а по отношение на лечението и в ортопедичен проблем.

Диализния дисеквилибриум синдром (ДДС) се наблюдава най-често по време, както и до 24 часа след първите няколко диализни процедури на консервативно лекувани до този момент болни с хронична бъбречна недостатъчност. По-често находка е при млади пациенти и се изразява в неврологични прояви от рода на главоболие, тремор, мускулни крампи, нарушения в зрението, обърканост, в редки случаи сопор и кома с фатален изход.(3) Първите обяснения на диализния дисеквилибриум синдром са били свързвани с дисбаланс в очистването на урея в плазмата и мозъчното вещество, последвано от създаване на осмотичен градиент и придвижване на вода, която причинява мозъчен оток. (2) По-съвременните теории свързват ДДС с натрупването на осмотично активни вещества, които намаляват pH както на цереброспиналната течност, така и на водното съдържание на мозъчните клетки. S.M. Silver (1995) препоръчва плавно намаляване на повишената кръвна урея, както и добавяне на осмотично активни вещества (глюкоза, фруктоза, 10% натриев хлорид), които да балансират натрупването на органични киселини по време на хемодиализната процедура. (20)

Диализната деменция (ДД) е синдром, свързан с ускорена атеросклероза (значително по-изразена от нормалната за дадената биологична възраст), високи хомоцистеинови нива и влошен хранителен статус до степен на малнутриция. През 1976 год. A.C. Alfrey доказва, че в сивото мозъчно вещество на пациенти на ХД с диализна деменция има много по-високо съдържание на алуминий отколкото при пациенти без това усложнение.(1) Значителната употреба на алуминиеви препарати като фосфатсвързващи и липсата на съоръжения очистващи водата от алуминий (при една диализа се изразходват количества от порядъка на 120 л. вода) са се считали за основни фактори при възникване на диализната деменция. (17) Неизяснен е останал въпросът защо това усложнение се развива при много малка част от пациентите, след като практически всички са били изложени на висока алуминиева експозиция. R. Katzman (1986) установява значително сходство между ДД и болестта на Alzheimer. (11)

Интракраниалните кръвоизливи са често неврологично усложнение при пациентите с хронична бъбречна недостатъчност. Възникването им се свързва с два основни фактора - неовладяната от медикаментозното и ХД лечение артериална хипертония, както и редовната употреба на хепарин по време диализа, а в периода между процедурите антиагрегантна терапия.(6, 18) Началните симптоми на субдуралния хематом - главоболие, гадене, повръщане не са патогномонични, но при прибавяне на явления на повишено вътречерепно налягане - загуба на съзнание, конвулсии и кома, трябва в диагностичен план да се предполага и това усложнение. Случаите с подостро или хронично протичане могат да се манифестират с псевдодеменция, обърканост или лека хемипареза. Епидуралните хематоми и субарахноидалните кръвоизливи са водеща причина при отчитане на смъртността от неврологични усложнения при болните лекувани с хемодиализа.(5, 10) Освен антикоагулантната терапия, като основен фактор за субарахноидалните кръвоизливи се обсъждат и вродените дефекти на интракраниалните мозъчни съдове, най-често при автозомно-доминантната форма на бъбречната поликистоза.

Инфекциите на ЦНС при пациенти на диализно лечение най-често са причинени от септични усложнения на трайния съдов достъп (фистули и протези), както и при употреба на двойно луменни катетри. Kovalik и сътр. установяват, че от 10 пациенти на ХД с епидурален абсцес, 8 са били с двойно луменни катетри, като при 5 от тях се е налагала антибиотична терапия по повод септични състояния, свързани с катетера. (13)

ЛИТЕРАТУРА:

1. Alfrey AC. Dialysis encephalopathy. Kidney Int 1986; 18:S53-S57
2. Arieff AI, Massry SG, Barientos A, Kleeman CR. Brain water and electrolyte metabolism in uremia: effects of slow and rapid hemodialysis. Kidney Int 1973; 4:177-82
3. Arrief Dialysis disequlibrium syndrome: current concepts on pathogenesis and prevention. Kidney Int 45(3):629-35, 1994
4. Blagg CR. Brain abnormalities. In: Textbook of Nephrology (Eds. Massry SG, Glassock RJ) 2-nd ed.; Williams & Wilkins, Baltimore 1983, 7.15-7.19
5. Burn DJ, Bates D. Neurology and the kidney. J Neurol Neurosurgery Psychiatry 65:810-21, 1998
6. Campese VM. Neurogenic factors and hypertension in chronic renal failure. J Nephrol 1997; 10:184-7
7. Chanard J, Bindi P, Lavaud S. Carpal tunnel syndrome and type of dialysis membrane. Br Med J 1989:867-8
8. Chazot C, Kopple JD. Vitamin metabolism and requirements in renal disease and renal failure. In: Nutritional Management of Renal Disease (Eds. Kopple JD, Massry SG) Williams & Wilkies, Baltimore, 1997:415-7
9. Divino Filho JC, P Barany, P Stehle. Free amino acids simultaneously collected in plasma, muscle and erythrocytes of uraemic patients. Nephrol Dial Transpl 1997; 12:2339-48
10. Kaplan N. Treatment of hypertension. In: Drug therapy in clinical hypertension (Ed. Glassock R) 7-th ed.; Williams & Wilkins, Baltimore 1998, 181-263
11. Katzman R. Alzheimer`s disease. N Engl J Med 1986; 314:964-5
12. KDOQI. Guideline 11. Association of level of GFR with nephropathy. Am J Kid Disease 39; 2002; Suppl 2:S156-S160
13. Kovalik EC, Raymond JR, Albers F. A clustering of epidural abscesses in chronic HD patients. J Am Soc Nephro 1996; 7:2264-7
14. Krivoshiev S, Vazelov E, Koteva A, Zlatarska S, Antonov S, Kirjakov Z. Does uraemic autonomic neuropathy increase risk of sudden death. . Nephrol Dial Transpl 1989; 4:75
15. Leunissen KML, Kooman JP, van der Sande FM. Acute dialysis complications. In: Complications of dialysis (Eds. Lameire N, Mehta RL) Marcel Dekker Inc, New York-Basel 2000:29-40
16. Lichtenberg G, Blankenstjin PJ, Boomsma F, Koomans HA. No change in autonomic function tests during uncomplicated hemodialysis. Nephrol Dial Transplant 1996; 11:651-6
17. Pascoe MD, Gregory MC. Dialysis encephalopathy: aluminium concentration in dialysate and brain. Kidney Int 1979; 16:90
18. Rump L, Amann K, Orth S, Ritz E. Sympathetic overactivity in renal disease: a window to understand progression and cardiovascular complications of uraemia? Nephrol Dial Transplant 2000; 15:1735-8
19. Said G. Neurological aspects of dialysis patients In: Replacement of Renal Function by Dialysis (Eds. Jacobs C, Kjielstrand CM, Koch KM, Winchester JF) Kluwer Academic Publishers, Boston, 1996:1243-60
20. Silver SM. Cerebral edema after rapid dialysis is not caused by an increase in brain organic osmoles. J Am Soc Nephrol 1995; 6:1600-6
21. Stoicheva-Taneva O, Masin G, Polenakovitch M, Stojcev S, Stojkovski L. Autonomic nervous system dysfunction and volume nonresponsive hypotension in hemodialysis patients. Am J Nephrol 1991; 11:123-6
22. Vazelov E, Ribarova F, Shishkov S. Plasma levels of Tryptophan and Large Neutral Amino Acids (LNAA} in patients on chroniohemodialysis. Comptes Rendus de i`Academie Bulgare des Sciences 1999; 52: 1-2:133-6
23. Wetter TC, Stasuyk K, Kohnen R, Oertel WH, Trenkwalder C. Polysomnographic sleep measures in patients with uremic and idiopathic restless legs syndrome. Mov Disord 13; 1998:820-4

Адрес за кореспонденция:
Д-р Евгений Възелов, д.м.
Отделение по хемодиализа,
тел. 02 / 4344 520, 4344 383
Ул. "Бяло море" 8,
МБАЛ "Царица Йоанна", София 1527

Обзор

LEVETIRACETAM
НОВИ ПЕРСПЕКТИВИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА ЕПИЛЕПСИЯТА

И. Райчев
Медицински Университет - София, Катедра по неврология
Университетска специализирана болница за активно лечение по неврология и психиатрия "Свети Наум"

SUMMARY

LEVETIRACETAM A NEW PERSPECTIVES IN THE TREATMENT OF EPILEPSY

I. Raychev

The treatment of epilepsy has remained problematic despite the many advances in the last decades. Approximately 30% of patients require add-on therapy, but unfortunately around 25% of all epileptic patients remain resistant to dual therapy i.e., refractory.

Levetiracetam is a new chemical entity with a novel mode of antiepileptic action. It has a unique preclinical profile among antiepileptic drugs, has demonstrated broad- spectrum potential and wide margin of safety. It has a favorable near to "ideal" pharmacokinetic profile, fast absorbtion not affected by dose and food, predictable linear kinetics, reaching steady - state concentration within two days, minimal protein binding and metabolism.

Levetiracetam is licensed for use as adjunctive therapy for partial seizures with or without secondary generalization. It is very well tolerated and has a low potential for interactions with other drugs.

Treatment with Levetiracetam can be directly initiated in a twice - daily regiment at a therapeutic dose of 1000 mg/d, reaching 1500 mg/b.i.d. if nesessary , depending on clinical effect and tolerability. An increase or decrease of daily dose could be made by 500 mg/b.i.d. every 2 - 4 weeks.

Key words: Levetiracetam, clinical trials, pharmacological profile, therapeutic use.

РЕЗЮМЕ

Лечението на епилепсията все още поставя редица проблеми, независимо от големия напредък на познанията ни в последните десетилетия. Приблизително 30% от пациентите с епилепсия се нуждаят от добавъчна антиконвулсивна терапия, а около 25% от всички епилептично болни са терапевтично резистентни.

Levetiracetam е нов антиепилептичен медикамент с нетрадиционен начин на действие, широк терапевтичен потенциал и много добра поносимост. Levetiracetam притежава фармакокинетичен профил, близък до "идеалния",с бърза абсорбция, която не е дозозависима и не се влияе от храна, има линейна кинетика, достига steady - state за 2 дни, свързва се минимално с белтъците и има незначителен извънчернодробен метаболизъм. Медикаментът се използва като добавъчна терапия при парциални пристъпи без и с вторична генерализация. Той се понася много добре от пациентите и не взаимодейства с други лекарства.

Лечението с Levetiracetam може да започне директно, още от първия ден с терапевтична доза от 1000 mg/дн., разделена в два приема. В зависимост от клиничния отговор и поносимост дозата може да се увеличи до 1500 mg два пъти дневно. Промяната в дозата, свързана с увеличаване или намаляването ѝ, може да се извършва на всеки 2 - 4 седмици с 1000 mg, разделени в два приема.

Ключови думи: Levetiracetam, клинични проучвания, фармакологичен профил, терапевтична ефективност.

Основната задача при лечението на епилепсията е да се достигне ефективен контрол на пристъпите и добро качество на живот на пациентите, без наличие на значими и нежелани странични ефекти, свързани с употребата на противоепилептичните медикаменти. Независимо от големият напредък в познанията ни относно интимните механизми на епилептогенезата и от достиженията във фармакотерапията, решаването на тази основна задача все още е проблематично. Приблизително 30% от пациентите имат епилептични пристъпи, които не могат да бъдат добре контролирани с монотерапия, независимо от правилния избор на медикамент и от прилагането му в оптимална доза. Около 25% от всички епилептично болни остават резистентни и към лечение с два медикамента. Политерапията обаче поставя проблеми като честота на приемите, схеми на титриране, разнообразни лекарствени взаимодействия, висока цена, кумулиране на страничните ефекти, недобро съдействие от страна на болните. Всичко това логично повишава изискванията към новите антиепилептични медикаменти, които трябва да притежават бърза и пълна абсорбция при орално приложение, дълъг плазмен полу-живот, линейна фармакокинетика, слаб метаболизъм, липса на лекарствени взаимодействия, висока клинична ефективност, добра поносимост, лесно титриране, възможност за съхранение на когнитивните функции.

Levetiracetam е нов медикамент с антиепилептично действие, който представлява S- енантиомер на пиролидинов дериват с химична формула alpha- ethyl-2- oxo-1-pyrrolodin acetamid.

Многобройните предклинични проучвания върху животински модели на хронична епилепсия с парциален и генерализиран характер са доказали убедително, че Levetiracetam притежава значителен антиепилептичен потенциал, съчетан с антиепилептогенна активност (11, 12,13, 14, 15, 16, 17). Тези данни обуславят възможността медикаментът да бъде прилаган както за лечение на налични епилептични припадъци, така и за превенция на очаквана поява на такива пристъпи като усложнение при различни болестни състояния (напр. при пациенти с черепно- мозъчна травма) (26).

Действието на антиконвулсантите принципно се осъществява по четири основни начина:

- Потенциране на инхибиторните механизми (главно чрез GABA системата).
- Инхибиране на ексцитаторните механизми (главно-глутаматната система).
- Инхибиране на ексцесивната невронна възбудимост чрез модулиране на волтажно- зависимите натриеви йонни канали.
- Инхибиране на ниско- волтажните Т- калциеви йонни канали.

Levetrracetam се различава по своите механизми на действие от останалите антиконвулсанти. Тези механизми не са все още напълно изяснени, но се счита за доказано (14,16), че противоепилептичните му ефекти се обуславят от :

- Инхибиране на високо-волтажните N-калциеви йонни канали, превенция на интраневронния калциев инфлукс и редукция на невронната активност.
- Инхибиране на деполяризиращите йонни потоци.
- Потискане на инхибиращото действие на цинка и на beta- карболините, които са алостерични модулатори на GABA-A и на глициновите рецептори. Противодействието на алостеричните модулатори възстановява хлорния йонен инфлукс в нервната клетка.
- Промяна в метаболизма на GABA посредством постсинаптични ефекти.
- Директно допаимергично активиране.
- Въздействие върху специфични рецептори на синаптичната мембрана. Такова рецепторно свързване на Levetiracetam е установено само в ЦНС (хипокамп, кортекс, церебелум).
- Селективно инхибиране на епилептичната активност в хипокампалните неврони, без да се модифицира нормалната невронна възбудимост.

ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

Приложен орално в дози между 250 mg и 5000 mg Levetiracetam показва бърза и почти пълна абсорбция, която не се влияе съществено от наличието на храна в стомаха (11,12). Абсолютната му орална бионаличност е почти 100%. Максималната плазмена концентрация (C max) обичайно се достига за 1,3 часа, показвайки дозозависимо нарастване. При дози от 500 mg до 5000 mg steady- state настъпва след 2 дни. Поради наличието на линейна кинетика и абсорбция, плазменото ниво и дозата на Levetiracetam корелират много добре, което не изисква рутинно проследяване на плазмените концентрации на медикамента (11,12, 17, 21).

Levetiracetam преминава през кръвно- мозъчната бариера, а свързването му с плазмените протеини е минимално (под 10%). Медикаментът се елиминира основно чрез бъбреците, като 2/3 от приетото количество се излъчва непроменено, а около 25%- под формата на неактивни метаболити, основно ucb LO57. Levetiracetam претърпява минимален извънчернодробен метаболизъм посредством ензимна хидролиза в различни тъкани, включително в кръвните клетки, т.е. той е независим от чернодробните цитохром P450 (CYP) изоензими (11,12, 14, 21).

Плазменият полуживот на Levetiracetam е 6-8 часа и е независим от доза, начин на приложение или многократност на приема. Той нараства до 10- 11 часа при възрастни и е скъсен до 6 часа при деца от 6 г. до 12 г. възраст. Плазменият полу- живот е удължен и при пациенти с нарушени бъбречни функции и е директно пропорционален на кратининовия клиренс. При болни на хемодиализа той нараства до 25 часа в интердиализния период и е 3,1 часа по време на диализата.

Леко и умерено нарушените чернодробни функции не повлияват съществено фармакокинетиката на Levetiracetam. Адаптация на дозата се налага само при наличие на сериозни чернодробни увреди, съчетани с бъбречни заболявания.

В литературата липсват данни за наличие на лекарствени взаимодействия между Levetiracetam и други медикаменти (13). При прилагането му като добавъчна терапия на пациенти с парциални пристъпи без и с вторична генерализация в дози между 500 mg и 4000 mg/ 24 ч. за период до 48 седмици не са установени взаимодействия с ламотрижин, валпроева киселина, етосуксимид, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, габапентин, примидон (6,13, 24). Освен това Levetiracetam не взаимодейства с кардиотоници, индиректни антикоагуланти и орални контрацептиви (18).

P.N.Patsalos (18, 19) създава скала за количествена оценка на някои основни фармакокинетични характеристики на антиепилептичните медикаменти, за да бъде изградена представата за лекарството с "идеален" фармакокинетичен профил. Тази скала анализира и точкува оралната абсорбция (добра, лоша, повлияваща се от хра-

на); необходимия брой лекарствен прием за 24 ч. (веднъж или два пъти дневно, три пъти дневно , повече от три пъти дневно); кинетика (линейна, нелинейна); метаболизъм (липсващ или слаб, частичен, интензивен); лекарствени взаимодействия с други антиепилептични медикаменти.

Използвайки тази скала P.N.Patsalos оценява Levetiracetam като лекарство с почти "идеална" фармакокинетика, което достига 94% от стопроцентовия "идеален" медикамент (18, 19).

КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ

Началото на проучванията, посветени на клиничната ефективност на Levetiracetam е поставено през 1996 г. от M. Sharief и сътр.(22), които прилагат медикамента като добавъчна терапия при 17 болни с резистентна епилепсия в дози от 500 mg до 2000 mg/дн. в продължение на 16 седмици. Това първо, placebo- контролирано изследване показва статистически значимо намаляване на простите и комплексните парциални пристъпи по време на целия лечебен период с Levetiracetam в дози 500 mg - 1500 mg.

Следващото пилотно проучване, реализирано от R. Grant и S. Shorvon (9) обхваща 29 пациенти, лекувани с постепенно покачващи се дози Levetiracetam от 1000 mg до 4000 mg/дн., добавени към предшестваща стандартна антиконвулсивна терапия. Авторите установяват нарастващ брой на пациентите без припадъци за всички дозировки на Levetiracetam и статистически значимо намаляване на средната честота на пристъпите за дозите 1000 mg и 4000 mg/дн.

Тези две пилотни изследвания са последвани от четири мултицентрови, рандомизирани, двойно - слепи, placebo - контролирани проучвания, обхващащи общо 1023 болни с резистентни на лечение парциални пристъпи. При всички болни Levetiracetam е добавян към съществуваща до началото на проучването антиконвулсивна терапия. Три от тези четири проучвания (две европейски и едно- в USA) имат приблизително еднакъв дизайн, оценявайки ефекта на Levetiracetam върху честотата на пристъпите, броя на пациентите, отговарящи на лечението с намаление на припадъците с 50% и повече (responders) и процента болни с пълно прекратяване на парциалните пристъпи (1,2,5,20, 23). Медикаментът е прилаган като добавъчна терапия в дози от 1000 mg, 2000 mg и 3000 mg/дн, разпределени в два приема, в продължение на 12 - 14 седмици, при стартова доза 1000 mg, увеличаваща се с 500 mg през 14 дни.. Четвъртото проучване (3) е с поразличен дизайн; проведено е в Европа при 119 пациенти с различни видове епилептични пристъпи, като Levetiracetam е добавян към провежданото до момента на проучването лечение с един, два или три стандартни противоепилептични медикамента. Изследването е с продължителност 24 седмици в условията на двойно - сляп опит, последвано от открита фаза за период също от 24 седмици. Стартовата доза на Levetiracetam е 2000 mg, последвана от 4000 mg/дн. без титриране, а основната задача на проучването е да се анализира поносимостта на медикамента.

Обобщените резултати от тези мултицентрови проучвания показват, че средната честота на епилептичните пристъпи намалява с 16% - 20% при доза на Levetiracetam 1000 mg/дн.; с 18% - 21% - при доза 2000 mg/дн. и с 28% - при 3000 mg/дн., разпределени в два приема. Редукцията на парциалните пристъпи с 50% се установява при 40% от пациентите, лекувани с 3000 mg/дн., а при 28% - 30% тази редукция е над 75%. При приблизително двадесет процента от всички пациенти се отчита пълно прекратяване на парциалните пристъпи, като броят на тези болни е по- висок в групата, получавала 3000 mg/дн.

Анализът, осъществен от Ch. Elger (8) върху 505 от пациентите, лекувани с Levetiracetam средно за период от 22 седмици показва, че 43% от тях отговарят на лечението с намаляване на пристъпите с >50% ; при 32% редукцията на пристъпите е повече от 75%, а 20% от пациентите са без пристъпи. Влошаване на съществуващите припадъци е установено само при 14% от болните.

Levetiracetam има много добра поносимост, като страничните явления (главно- сомнолентност, астения, непостоянен световъртеж) са съизмерими по тежест и честота с тези, наблюдавани при placebo, показвайки съвсем слаба или почти липсваща зависимост от дозата. Нежеланите ефекти от прилагането на Levetiracetam са установени при по- малко от 6% от изследваните 1023 пациенти. Освен сомнолентност, астения и световъртеж, много рядко могат да се развият поведенчески отклонения като страх, апатия, депресия или възбуденост, напрегнатост, гняв и агресия (7).

Не е установено влияние на Levetiracetam върху когнитивните функции (7).

Поради липсващи данни за потенциалния риск от увреда на плода, не се препоръчва прилагането на Levetiracetam по време на бременност и кърмене (14).

Levetiracetam не е регистриран за монотерапия, но съществуващите литературни данни в това отношение са обнадеждаващи (1). Авторите прилагат Levetiracetam при подбрани болни в доза от 3000 mg/дн. като добавъчно лечение, с последващо постепенно спиране на стандартния антиепилептичен медикамент. Пациентите, получавали Levetiracetam - монотерапия, са показали статистически значимо снижение на честотата на епилептичните пристъпи, сравнено с периода на лечение със стандартния антиепилептичен медикамент.

Постепенното разширяване на индикациите за прилагане на Levetiracetam показват, че той е ефективен и при пациенти с генерализирани тонично- клонични припадъци, абсанси, миоклонични пристъпи (3, 4). Според R. Coupez, J. Nicolas и T. Browne (6) Levetiracetam има изключително добър ефект при фотосензитивни пристъпи, а K. Smith, T. Betts и L. Pritchett (25) отчитат потенциална полза от прилагането на медикамента при пациенти с ювенилна миоклонична епилепсия.

Въпреки, че Levetiracetam още не е индициран за употреба в детска възраст, T.A.Glauser и сътр.(10) го прилагат като добавъчно лечение на парциални пристъпи при деца от 6г. до 12 г. в доза 20 - 40 mg/kг m.m./24 ч. Според авторите медикаментът е демонстрирал ефективност, безопасност и много добра поносимост.

По данни на UCB Sector Sales Tracking (14) до м. юни 2002 г. общо 140 674 пациенти приемат Levetiracetam като добавъчно лечение при парциални пристъпи с и без вторична генерализация.

Обобщеният анализ на резултатите от проведените мултицентрови, двойно- слепи, placebo - контролирани проучвания дават основание да се приеме, че Levetiracetam е нов антиепилептичен медикамент за добавъчно лечение, чието прилагане стартира директно с терапевтично ефективна доза 1000 mg/дн., а при необходимост - и с натоварваща доза от 2000 mg/дн.; титрира се бързо и лесно до дози 3000 mg - 4000 mg/дн.; разпределя се в два приема за 24 часа; демонстрира пълна орална абсорбция, почти 100% бионаличност, липса на лекар-

ствени взаимодействия, линейна кинетика, съчетани с много добра поносимост и почти пълно отсъствие на странични нежелани ефекти.Тези качества на Levetiracetam позволяват той да бъде класифициран като медикамент с "идеален" фармакокинетичен профил, очертаващ нови перспективи в лечението на епилепсията.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ben-Menachem, E.,Falter, U., for the European Levetiracetam Stury Group. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double - blind, responder- selected study evaluating monotherapy. Epilepsia, 2000, 41,10,1276 - 1283.
2. Ben-Menachem, E. Sustained efficacy during long- term treatment with Levetiracetam. J.Neurol. Science, 2001, 187 (suppl. 1), P 0851.
3. Betts, T.,Waegemans, T.,Crawford, P. A multicentre, double - blind, randomized, parallel group study to evaluate the tolerability and efficacy of two oral doses of levetiracetam, 2000 mg daily and 4000 mg daily, without titration in patients with refractory epilepsy. Seizure, 2000, 9, 80 - 87.
4. Betts, T. How does levetiracetam perform in real life clinic practice? 6th EFNS Congress. Satellite symposium: Levetiracetam 2000 - 2002: from expectation to experience, Vienna, 27 Oct.,2002.
5. Cereghino, J.J., Biton, V. et al. the United States Levetiracetam Study Group. Levetiracetam for partial seizures: results of double -blind, randomized clinical trial. Neurology, 2000, 55, 236 - 242.
6. Coupez, R.,Nicolas J.M.,Browne, T.R. Levetiracetam, a new antiepileptic agent: lack of in vitro and in vivo pharmacocinetic interaction with valproic acid. Epilepsia, 2002,in press.
7. Doodley, M., Plosker, G.L. Levetiracetam. A review of its adjunctive use in the management of partial onset seizures. Drugs, 2000, 60, 4, 871 - 893.
8. Elger, Ch.E. Siezures control with Levetiracetam : does clinical experience compare with trial results? 6th EFNS Congress. Satellite symposium : Levetiracetam 2000 - 2002 : from expectation to experience. Vienna, 27 Oct. 2002.
9. Grant, R., Shorvon, S.D. Efficacy and tolerability of 1000 - 4000 mg per day of Levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory epilepsy. Epilepsy Res., 2000, 42, 89 -95.
10. Glauser, T.A, Pellock, J.M.,Bebin, E.M. et al. Efficacy and safety of levetiracetam in children with partial seizures: an open- label trial. Epilepsia, 2002, 43, 5, 518 - 524.
11. Klitgaard, H, Matagne A., Gobert, J., Wulfert, E. Evidence for a unique profile of levetiracetam in rodent models of seizures and epilepsy. Eur.J.Pharmacol., 1998, 353, 191 - 206.
12. Klitgaard, H. Levetiracetam he preclinical profile of a new class of antiepileptic drugs? Epilepsia, 2001, 42 (suppl. 4), 13- 18.
13. Ledent, E., Martin, A., Baltes, E. Assessment of pharmacokinetic drug - drug interactions in levetiracetam phase III epilepsy studies (metaanalysis). UCB International Report: RXLE 98L 3001. 1999.
14. Levetiracetam. Product Monograph, UCB SA, 2002.
15. Loscher, W., Honack, D. Profile of ucb L059, a novel anticonvulsant drug, in models of partial and generalized epilepsy in mice and rats. Eur. J. Pharmacol.,1993, 232, 147 - 158.
16. Margineanu, D.G. Preclinical profile and model(s) of action: what can we expect? 6th EFNS Congress. Satellite symposium : Levetiracetam 2000 - 2002 : from expectation to experience. Vienna, 27 Oct.,2002.
17. Mitchell, T.N., Sander, J.W. Levetiracetam : a new antiepileptic drug for the adjuctive therapy of chronic epilepsy. Drugs of Today, 2001, 37, 10, 665 - 873.
18. Patsalos, P.N. Pharmacokinetic profile of levetiracetam : toward ideal characteristics. Pharmacol. Ther., 2000, 85, 2, 77 - 85.
19. Patsalos, P.N. Pharmacological effects : how do these impact on everyday use? 6th EFNS Congress. Satellite symposium : Levetiracetam 2000 - 2002 : from expectation to experience. Vienna, 27 Oct.,2002.
20. Privitera, M. Efficacy of Levetiracetam : A review of the pivotal clinical trials. Epilepsia, 2001, 42 (suppl. 4),31 - 35.
21. Radtke,R. Pharmacokinetics of Levetiracetam. Epilepsia, 2001, 42 (supll. 4), 24 - 27.
22. Sharief, M., Sigh, P., Sander, J.W. et al. Efficacy and tolerability study of UCB L059 in patients with refractory epilepsy. J. Epilepsy, 1996,9, 106 - 112.
23. Shorvon, S.D., Lowenthal, A. et al., for the European Levetiracetam Study Group. Multicenter double- blind, randomized, placebo - controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial sezures. Epilepsia, 2000, 41, 9, 1179 - 1186.
24. Sisodiya, S.M., Sander, J.W., Patsalos, P.N. Carbamazepine toxicity during combination therapy with levetiracetam : a pharmacodinamic interaction. Epilepsy Research, 2002, 48, 217 - 219.
25. Smith, K., Betts, T., Pritchett, L. Levetiracetam. A promising option for the treatment of juvenile myoclonic epilepsy. Epilepsia, 2000, 41 (suppl. 39). Abstract.
26. Walker, M.C., Sander, J.W. Overtreatment with antiepileptic drugs. CNS Drugs, 1994, 2, 5, 335 - 340.

*Кеppra® е запазена търговска марка на UCB Pharma

Адрес за кореспонденция:
Д-р Иво Райчев
УСБАЛНП "Св. Наум",Неврологична клиника
Бул. Цариградско шосе - 4 км
1113 София
тел. (02) 70 93 60
e-mail: iraychev@doctor.bg

Оригинални статии

ЕПИЛЕПТИЧНИ ПРИПАДЪЦИ ПРИ БОЛНИ С МОЗЪЧНИ ТУМОРИ

О. Григорова, И. Петрова, Р. Калпачки
Медицински университет МБАЛ- Александровска Неврологична клиника гр. София

SUMMARY

EPILEPTIC SEIZURES IN PATIENTS WITH BRAIN TUMORS

O. Grigorova, I. Petrova, P. Kalpachki

We have investigated retrospectively 120 patients with brain tumors , who have been treated at the university neurological clinic in the last 7 years. Of them 25 are patients with epileptic seizures (20, 8%) , 18 men and 7 women, of age from 23 to 75 years old, 15 patients are of age below 50 years old (60 %). The patients were diagnosed via CT and MRI, and in 19 of the cases the diagnose was confirmed during surgery. The distribution of the patients with epileptic seizures based on the type of the tumor is as follows: 2 oligodendroglioma, 2 ganglioglioma, 2 glioblastoma, 4 astrocytoma, 5 mixed glioma, 5 meningeoma, 1 osteoma, 1 cysta arachnoidalis, 1 pseudocysta, 2 brain metastases from a lung cancer.The distribution of the patients based on the type of the epileptic seizures is as follows: simple partial 5, simple partial with secondarily generalized 5, complex partial with secondarily generalized 5, generalized tonic- clonic 6, generalized atonic- akinetic 3, as a drop attaks 1.The first clinical symptoms of brain tumor were: epileptic seizures (13 patients), localized symptoms (4 patients), intracranial hypertension (2 patients), mental disorders (2 patients), both epileptic seizures and localized symptoms (2 patients). In 3 cases of patients that underwent surgery, the epileptic seizures were the first symptoms of the recurrence of brain tumor.While hospitalized, 8 patients were with negative status and 17 were with localized symptoms; 13 patients with mono- or hemiparesis, 4 with headache, 2 with intracranial hypertension, 2 with papilloedema, 5 with apatiko-abulic syndrome. EEG was performed in 15 patients and were found out focal slow waves activity in 11 patients, focal sharp waves activity in 4 patients and generalized activity in 8 patients. The following changes were found in 22 patients using CT scan: hypodense zone in 11 patients, hyperdense zone in 6 , heterodense zone in 3, periphocal edema in 9 and dislocation in 3. Centroparietal glioma and ganglioglioma of the ammonium horn were not clearly visualized with CT, but were found using MRI.

Key words- brain tumor; epileptic seizures

РЕЗЮМЕ

Проучени са ретроспективно 120 болни с мозъчни тумори, хоспитализирани в университетска неврологична клиника за 7 год. От тях с епилептични припадъци са 25 болни (20,8 %), 18 мъже и 7 жени, на възраст от 23 до 75 год. Под 50 год. са 15 от болните (60%). Диагнозата е поставена с КТ, МРТ и верифицирана оперативно при 19 болни. Разпределението на болните с епилептични припадъци според вида на тумора е както следва: 2 олигодендроглиом, 2 ганглиоглиом, 2 глиобластом, 4 астроцитом, 5 глиом, 5 менингеом, 1 остеом, 1 арахноидна киста, 1 псевдокиста, 2 метастази от белодробен карцином. Според вида на епилептичните припадъци болните се разпределят така: прости парциални 5, прости парциални с вторична генерализация 5, комплексни парциални с вторична генерализация 5, генерализирани тонично-клонични 6, генерализирани атонично-акинетични 3, с характер на drop attacks -1. Началните клинични прояви на мозъчния тумор са: епилептични припадъци 13 болни, огнищни прояви 4 болни, интракраниална хипертенсия 2 болни, психични промени 2 , успоредно епилептични припадъци и огнищни прояви 2 болни. При 3 оперирани болни епилептичните припадъци са първа проява на рецидива на мозъчния тумор. При хоспитализацията 8 от болните са с негативен статус, а 17 са с огнищни прояви: 13 болни с моно- и/или хемипареза, 5 болни с апатико-абуличен синдром, 2 болни с интракраниална хипертенсия, 4 болни с главоболие, 2 болни със застойни папили. С ЕЕГ при 15 от изследваните болни се разкрива фокална бавновълнова активност при 11 болни и фокална активност от остри вълни при 4 болни . Генерализирна пароксизмална активност се регистрира при 8 болни. КТ при 22 болни визуализира следните промени:хиподензна зона при 11 болни, хипердензна - при 6 болни, хетеродензна - при 3 болни, перифокален едем при 9 болни, дислокация при 3 болни. С МРТ се открива центропариетален глиом и ганглиоглиом на амониевия рог, които не се визуализират добре на КТ

Ключови думи- мозъчен тумор; епилептичен припадък

Преди въвеждането на модерните невроизобразяващи методи (КТ и МРТ) повечето от мозъчните тумори, предизвикващи епилептични припадъци, се диагностицираха няколко години след началото им (2,11,22). Особено трудно и късно (дори до 5 години) се откриваха бавно растящите тумори на темпоралния дял (22).

Честотата на мозъчните тумори при болни с епилептични припадъци е била обект на много проучвания и варира от 1 до 15% в зависимост от селекцията на пациентите и възрастта им и достига до 20-36% при медикаментозно рефрактерна епилепсия (3,5,6,19). Така при деца до 15 години с епилепсия, тумори се откриват в 1,5%, а при възрастни на 35-64 години - в 10,5% (6).Според други автори честотата на мозъчните тумори при деца с епилепсия варира от 0,2% до 6% (20).

Появата на епилептични припадъци за пръв път, особено у възрастни, винаги трябва да поражда съмнение за мозъчен тумор. Проучванията в спешни отделения показват 10% честота на мозъчни тумори при възрастни с един генерализиран епилептичен припадък (18). За другите възрастови групи вероятността припадъците да се дължат на мозъчен тумор е както следва: 2,4% при пациенти на 15 - 30 години, 8,3% при пациенти на 30 - 60 години и стига до 18,2% при пациенти над 60 години (18).

При болни с доказани мозъчни тумори честотата на епилептичните припадъци като начален симптом достига 30% при възрастни и 14% при деца (6), а при разгърната клинична картина епилептични припадъци се наблюдават в 20-90% в зависимост от хистологията, локализацията, размерите и съпътстващият едем и дислокация (1,4,7,10,12,13,14,16,21,23). Туморите, които най-често предизвикват рецидивиращи епилептични припадъци и често терапевтично рефрактерна епилепсия са: астроцитом, олигодендроглиом, ганглиоглиом, дисембриопластични невроектодермални тумори (DNTs), плейоморфен ксантоастроцитом (1,4,7,10,12,13,14,16,21,22,23). Предполага се, че самата туморна тъкан - глиална, невронална, съдова или смесена, няма епилептична активност. Епилептогенното огнище се намира в кортекса близо до туморната маса, като възникват и дистантни синаптично свързани огнища - т.нар. вторична епилептогенеза. Обсъжда се и концепцията за т.нар."двойна патология - dual pathology"- наличие едновременно на мозъчен тумор и различни смущения в развитието - кортикална дисплазия, глио-невронална хетеротопия и др. (9,14,15,17).

Целта на проучването е ретроспективна оценка на честотата и характера на епилептичните припадъци при болни с мозъчни тумори, анализ на клиничните прояви и на промените в лабораторните и инструменталните изследвания.

КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ

В проучването са включени 120 болни с мозъчни тумори, хоспитализирани в университетска неврологична клиника през последните 7 години. Диагнозата "мозъчен тумор" е поставена на базата на клиничната картина, неврологичния статус, параклиничните изследвания и е потвърдена с невроизобразяващите методи (КТ и/или МРТ) и оперативно при 19 болни. Анализирани са подробно историята на заболяването за наличие на епилептични припадъци и техния характер, както и останалите неврологични прояви. Направена е съпоставка между вида и локализацията на мозъчната неоплазма и епилептичните припадъци. Анализирани са също и промените в инструменталните и лабораторните изследвания.

РЕЗУЛТАТИ

От проучените 100 болни с мозъчни тумори епилептични припадъци имат само 25 болни (25%). Тези 25 болни с мозъчен тумор и със симптоматични епилептични припадъци ще бъдат обект на проучването. Болните са на възраст от 23 до 75 години, 18 мъже и 7 жени. Под 50 години са 15 от болните (60%) - табл.1.

Повечето болни с епилептични припадъци са с първични мозъчни тумори (23 болни - 92%) и само 2 болни (8%) са с метастази от белодробен карцином. Сред първичните мозъчни тумори преобладават глиомите - 15 болни (60%): олигодендроглиом 2 болни, астроцитом 4 болни, глиобластом 2 болни, ганглиоглиом 2 болни, глиом 5 болни (табл.2). Двама от болните с менингеом са реоперирани за рецидив на тумора и поява отново на припадъци. По-голяма част от болните (23 - 92%) са със супратенториални тумори и само 2 са с инфратенториални тумори: 35 годишен болен, опериран преди 18 год. за астроцитом на малкия мозък и постъпващ по повод на 2 генерализирани тонично-клонични пристъпи и неколкократни комплексни парциални пристъпи с характер на deja vu и jamais vu и КТ данни за калцификати и туберозна склероза и болен на 23 год. с глиом на мезенцефалона и атонично-астатични пристъпи. С фронтална и темпорална локализация на мозъчния тумор са 10 от болните и с ангажиране на съседния париетален дял - т.е. фронто-париетална и темпоро-париетална локализация - 6 болни (табл.3). При 12 от болните вкл. двамата болни с метастази туморът е локализиран в лявата хемисфера, при 9 болни - в дясната хемисфера, при 2 болни с менингеом - двустранно.

Табл.1. Разпределение на болните с мозъчен тумор и епилептични припадъци по пол и възраст

възраст	мъже	жени	всичко
20 - 29	3	0	3
30 - 39	7	2	9
40 - 49	1	2	3
50 - 59	5	1	6
60 - 69		1	3
70 - 79	0	1	1
	18	7	25

Табл.2. Разпределение на болните според вида и локализацията на мозъчния тумор

възраст	мъже	жени	брой
20-29	Олигодендроглиом фронтален Глиом темпорално Глиом на мезенцефалона		3
30-39	Олигодендроглиом темпорално Астроцитом фронто-темпорално Астроцитом на малкия мозък Глиом темпоробазално Глиобластом на хемисферата Менингеом фронтално - 2 болни	Менингеом париетo-окципитално Ганглиоглиом на амониевия рог	9
40-49	Глиом центропариетално	Астроцитом фронто-париетално Псевдокиста темпорално	3
50 - 59	Астроцитом париетално Глиобластом темпорално Мултицентричен глиом в базалнитеядра и хемисферата Менингеом темпоро-париетално Фалкс-менингеоми фронто-париетално	Арахноидна киста париетално	6
60 - 69	Метастаза париетално	Ганглиоглиом фронтооперкуларно	3
70 - 79		Остеоми (осифицирани менингеоми) фронтално и темпорално	1

Давността на епилептичните припадъци от появата им до откриването на мозъчния тумор е различна - 3 дни при болен с мозъчни метастази и 40 години при болна с псевдокиста в темпоралната област вероятно след родова травма. При 14 болни (56%) мозъчният тумор е открит до 6 месеца от появата на епилептичните припадъци (табл.4). Броят на епилептичните пристъпи до изясняване на причината за тяхното възникване е различен - един пристъп при 6 болни, 2 пристъпа - при 4 бол-

ни, няколко - при 6 болни и чести пристъпи - при 9 болни.

Характерът на епилептичните припадъци е показан на табл. 5. По-голяма част от болните (19 болни - 76%) са с генерализирани пристъпи, от тях - 9 с първично генерализирани и 10 с вторично генерализирани пристъпи. С

Табл.3. Разпределение на болните според локализацията на мозъчния тумор

локализация на мозъчния тумор	брой болни	процент
Фронтална	3	12
Фронто-париетална	4	16
Фронто-темпорална	2	8
Темпорална	5	20
Темпоро-париетална	2	8
Париетална	5	20
Хемисфериална	2	8
Мозъчен ствол и малък мозък	2	8

Табл. 4. Разпределение на болните с мозъчен тумор според давността на епилептичните припадъци

давност на припадъците	брой болни	вид на тумора
0 - 1 месец	7	1 олигодендроглиом, 1 астроцитом,1 глиом, 2 метастази, 1 менингеом,1 остеом
1 - 6 месеца	7	2 глиобластом, 1 астроцитом, 1 глиом, 3менингеом
6 мес. - 1 год.	2	1 астроцитом, 1 ганглиоглиом
1 - 5 год.	4	1 астроцитом, 2 глиом, 1 арахноидна киста
над 5 год.	5	1 олигодендроглиом, 1 ганглиоглиом, 1 глиом, 1 менингеом, 1 псевдокиста

фокално начало на пристъпите са 15 болни (62,5%).

При 13 (52%) от болните епилептичните припадъци са първа проява на мозъчния тумор, при 3 болни също така са първа проява на рецидива на мозъчния тумор след операцията и при 2 болни се появяват успоредно с огнищната симптоматика - така при 18 болни (72%) още в началото на заболяването са налице епилептични

Табл. 5. Вид на епилептичните припадъци при болните с мозъчен тумор

вид на припадъците	брой болни болни	вид на тумора
Прости парциални - моторни, сензорни	5	2 астроцитом, 2 глиом, 1 глиобластом
Прости парциални с вторична генерализация	5	1 олигодендроглиом, 1 глиом, 2 менингеом, 1 метастаза
Комплексни парциални с вторична генерализация	5	2 астроцитом, 1 глиом, 1 ганглиоглиом, 1 псевдокиста
Генерализирани тонично-клонични	6	1 олигодендроглиом, 1 ганглиоглиом, 2 менингеом, 1 метастаза, 1 остеом
Генерализирани атонични/акинетични	3	1 глиобластом, 1 менингеом, 1 арахноидна киста
Drop attacks	1	1 глиом на мезенцефалона

припадъци. При останалите 7 болни епилептичните припадъци се предшестват от огнищни симптоми (4 болни), психични прояви (2 болни) и само при 1 болен с глиобластом първи са проявите на интракраниална хипертенсия (табл. 6).

При хоспитализацията огнищна симптоматика се установява при 17 болни (68%), а при останалите 8 болни (32%) неврологичният статус е негативен (табл. 7).От огнищните прояви най-често е прогресиращата моно- или хемипареза. С прояви на интракраниална хипертенсия са само 2 болни: 51-годишен болен с мултицентричен глиом в базалните ядра и лявата хемисфера и 39-годишен болен с глиобластом на дясната хемисферата. За

Табл.6. Начални прояви при болни с мозъчни тумори и епилептични припадъци

Клиника	брой болни	вид на тумора
Начало с епилептични	13	2 олигодендроглиом, 2 астроцитом, 1 ганглиоглиом, 3 глиом, 1 менингеом, 2 киста, 1 остеом, 1 метастаза
Начало с огнищни симптоми	4	1 глиом на мезенцефалона, 1 глиобластом, 1 менингеом, 1 метастаза
Начало с интракраниална хипертенсия	1	1 глиобластом
Начало с психични прояви	2	1 ганглиоглиом, 1 менингеом
Начало с епилептични припадъци и огнищни симптоми	2	1 астроцитом, 1 глиобластом
Поява на епилептични припадъци след операцията за моз. тумор	3	2 менингеом, 1 астроцитом на малкия мозък

главоболие съобщават 4 болни (глиобластом темпорално, ганглиоглиом фронтооперкуларно, менингеом темпоро-париетално и метастази фронто-париетално). При изследване на очните дъна начална застойна папила се открива само при 2 болни (33 годишен болен с левостранен фронтален менингеом и няколко ГТКП от 4 месеца и 51 годишен болен с мултицентричен глиом на базалните ганглии и лявата хемисфера и един Джаксънов моторен пристъп с последваща слабост в десните крайници на фона на апатико-абуличен синдром и моторна афазия от 3 месеца).

ЕЕГ при 15 изследвани болни разкрива фокална биоелектрична активност от бавни тета и/или делта вълни при 11 болни и от бързи вълни при 4 болни. Генерализирана пароксизмална активност се регистрира при 8 болни (табл. 8). Фокалните промени обхващат само един мозъчен дял при 7 болни и два дяла - при 8 болни. Огнищната активност от бавни или остри вълни се отвежда най-често от темпоралния дял (10 болни) и челния дял (7 болни) и по-рядко от париеталния дял (4 болни) и тилния дял (3 болни).

При 22 от изследваните болни КТ визуализира следните промени: хиподензна зона 11 болни, хиперденсна зона 6 болни и хетеродензна зона 3 болни. Перифокален мозъчен едем се визуализира при 9 болни, а дислокация - само при 3 болни (табл.9). При един болен с хистологична диагноза глиом на gyrus cinguli КТ (нативен и с контраст) не открива мозъчната неоплазма, която се визуализира

Табл. 7. Клинични прояви при болните с мозъчен тумор и епилептични припадъци

Клинични прояви	брой болни	процент
Негативен неврологичен статус	8	32%
С огнищни неврологични прояви	17	68%
Моно- и хемипареза	13	52%
Централна пареза на VII и/или XII ЧМН	7	28%
Хемихипестезия	4	16%
Апатико-абуличен синдром	5	20%
Моторна афазия	4	16%
Моторна апраксия	1	4%
С прояви на интракраниална хипертенсия	2	8%
С главоболие	4	16%
Със застойни папили	2	8%

Табл.8. Промени в ЕЕГ при болни с мозъчен тумор и епилептични припадъци

ЕЕГ	брой болни	процент
Фокална бавновълнова активност	11	73,3
Фокална активност от остри вълни	4	26,6
Генерализирана пароксизмална активност	8	53,3

МРТ е осъществена само при 7 болни. При двама от болните (хистологично олигодендроглиом и астроцитом) допълнително се визуализира кистозна дегенерация, каквато не се вижда на КТ. При пациентка на 39 години с чести КПП и ГТКП от 18 години с КТ (нативен и с контраст) се открива хиперденсна зона вдясно темпоробазално, съмнителна за аневризма. Последващата мозъчна ангиография не разкрива мозъчна аневризма или съдова малформация, а при МРТ се визуализира хиперинтензна в Т2 лезия в десния амониев рог с известна експанзия и дискретен мас-ефект (ганглиоглиом?). С МРТ се визуализира много добре и стволов глиом при 23-годишен пациент с dorsal midbrain syndrome и чести атонично-астатични пристъпи с характер на drop attacks.

Табл.9. КТ промени при болни с мозъчен тумор и епилептични припадъци

КТ	Брой болни	%	
Хиподензен тумор	11	50,0	2 олигодендроглиом,
			3 астроцитом,
			2 глиобластом, 2 глиом,
			1 псевдокиста, 1 арахноидна киста
Хипердензен тумор	6	27,3	4 менингеом, 1 остеом,
			1 ганглиоглиом
Хетеродензен тумор	3	13,6	2 метастази, 1 ганглиоглиом
Изодензен	1	4,5	1 глиом
Перифокален едем	9	40,9	2 глиобластом, 2 астроцитом,
			1 ганглио-глиом, 2 менингеом,
			2 метастази
Дислокация	3	13,6	2 глиобластом, 1 менингеом
Кистозна дегенерация	2	9,1	2 глиобластом
Постоперативна киста	2	9,1	1 астроцитом на малкия мозък,
			1 глиом

ОБСЪЖДАНЕ И ИЗВОДИ

Честотата на епилептичните пристъпи при проучения контингент от 100 болни с мозъчни тумори е 25%, което отговаря на литературните данни (3,4,6). По-голяма част от болните (60%) с мозъчен тумор и симптомни епилептични припадъци са под 50 години. Очертава се и полова предилекция - преобладават пациентите от мъжки пол (72%), което може да се свърже с по-голямата честота на повечето мозъчни тумори, особено глиомите при мъжете (1,4,7). В изследвания контингент преобладават болните с глиоми (60%). При 36% от болните туморите са локализирани в дясната хемисфера. Известно е, че тумори с такава локализация, особено в темпоралния дял, трудно се диагностицират клинически, ако не се приложат невроизобразяващите методи (2,11,22).

При проучените болни с мозъчен тумор и симптомна епилепсия характеристиката на пристъпите отговаря на известните от литературата данни (4,7,8). При по-голяма част от болните (60%) епилептичните пристъпи са с фокално начало. Прости парциални до момента на хоспитализацията остават пристъпите при 20%, а при останалите 40% са ПП и КПП с вторична генерализация. Общо процентът на първично и вторично генерализираните пристъпи е 76%.

Диагнозата на мозъчния тумор се поставя с КТ и/или МРТ още след първия пристъп при 24% от болните и само след няколко пристъпа - в 40% от болните. Така при 64% от болните причината за епилептичните припадъци (мозъчният тумор) се открива още в първите шест месеца благодарение на съвременните невроизобразяващи методи.

При хоспитилазацията при 32% от болните липсва огнищна неврологична симптоматика, при 68% от болните се намират различни промени в неврологичния статус най-често прогресираща моно- или хемипареза (52%), по-рядко апатико-абуличен синдром (20%) и те кореспондират на локализацията на неоплазмата. С главоболие са само 16% от болните и само 2 болни са с клинични прояви на интракраниална хипертенсия и начални застойни папили.

ИЗВОДИ

При половината болни епилептичните припадъци са първа и единствена проява на мозъчния тумор, което потвърждава известното правило да се търси мозъчна неоплазма при появата на припадъци в средна и напреднала възраст дори при липсата на друга клинична симптоматика.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Berger M.S., Ghatan S., Haglund M.M. et al. Low grade glioma associated with intractable epilepsy. J. Neurosurg., 1993, 79, 62-69
2. Bergin P.S., Fish D.R., Sharvon S.D. et al. MRI in partial epilepsy: additional abnormalities schown with FLAIR pulse sequence. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1995, 58, 439-443
3. Brust J.C.M. Seizures in the elderly. In: Epileptic seizures. H.O.Luders and S.Noachtar (Eds), 2000, Churchill Livingstone, New York, 529-538
4. De Angelis L. Brain tumors. N Engl.J.Med., 2001, 344, 114-123
5. Hauser W.A., Annegers J.F., Kurland L.T. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. Epilepsia, 1993, 34, 453-468
6. Hauser W.A. Seizures disorders: the changes with age. Epilepsia, 1992, 33, Suppl.4, S4-S14
7. Kawasaki M., Hernandes-Fustes O.J., Machado S. et al. Epilepsia y tumor cerebral. Rev.Neurol., 1999, 28, 1047-1049
8. Kramer G. Epileptic seizures and epilepsy in the elderly. Ther.Umsch., 2001, 58, 684-690

9. Kroh H., Matyja E., Bidzinski J. Disorganisation of cortical structure and the brain tumors. Folia Neuropathol., 1999, 37, 20-26
10. Lugant A., Haldre S., Oun A. et al. Seizure disorders in patients with brain tumors. Europ.Neurol, 2001, 45, 46-51
11. Mohamed A., Luders H.O. MRI in temporal lobe epilepsy: usefulness for the ethiological diagnosis of temporal lobe epilepsy. Neurol.Med.Chir., 2000, 40, 1-15
12. Moots P.L., Maciunas D.R., Eisert D.R. et al. The course of seizures in partients with malignant gliomas. Arch.Neurol., 1995, 52, 717-725
13. Moreno A., Felipe J., Garcia-Sola R. et al. Neuronal and mixed neuronal-glial tumors associated with epilepsy. A heterogenous and related group of tumors. Histol.-Histopathol. 2001,16, 613-622
14. Oda M., Arai N., Maehara T. et al. Brain tumors in surgical neuropathology of intractable epilepsies with special reference to cerebral dysplasias. Brain Tumor Pathol., 1998, 15, 41-45
15. Prayson R.A., Estes M.L., Morris H.H. Coexistence of neoplasia and cortical dysplasia in patients presenting with seizures. Epilepsia, 1993, 34, 609-615
16. Raymond A.A., Halpin S.F., Alsanjari N. et al. Dysembrioplastic neuroepithelial tumor. Features in 16 patients. Brain, 1994, 117, 461-475
17. Sinclair D.B., Wheatley M., Aronyk K. et al. Pathology and neuroimaging in pediatric temporal lobeectomy for intractable epilepsy. Pediatr.Neurosurg., 2001, 35, 239-246
18. Tardy B., Lafond P., Convers P. et al. Adult first generalized seizure: etiology, biological tests, EEG, CT scan in an ED. Am.J.Emerg.Med., 1995, 13, 1-5
19. Valenca M.M., Valenca L.P. Etiologia das crises epilepticas na cidads do Recife, Brasil: estudo de 249 patientes. Arq.Neuropsiquiatr.,2000, 58, 1064-1072
20. Williams B.A., Abbott K.J., Manson J.I. Cerebral tumors in children presenting with epilepsy. J.Child Neurol.,1992,7, 291-294
21. Wolf H.K., Muller M.B., Spanle M. et al. Ganglioglioma: a detailed histopatological and immunohistochemical analysis of 61 cases. Acta Neuropathol., 1994, 88, 166-173
22. Weinstock A., Cohen B.H. Seizures in patients with brain tumors and cancer. In: Epileptic seizures. H.O.Luders and S.Noachtar (Eds), 2000, Churchill Livingstone, New York, 738-746
23 . Zentmer J., Hufnagel A., Wolf H.K. et al. Surgical treatment of neoplasms associated with medically intractable epilepsy. Neurosurgery,1997, 41, 378-386

Адрес за кореспонденция
Доц. О. Григорова 1431 София ул. Г. Софийски 1
Медицински университет МБАЛ- Александровска Неврологична клиника тел /02/ 9230-665

Оригинални статии

ОПТИМАЛНО ЛЕЧЕНИЕ НА РОЛАНДОВАТА ЕПИЛЕПСИЯ: ПРЕДИМСТВО НА VALPROATE ПРЕД CARBAMAZEPINE

П. Димова, Д. Даскалов, И. Филипова
УСБАЛНП "Св.Наум" - IV км., София

SUMMARY

OPTIMAL TREATMENT OF THE BENIGN EPILEPSY - BECTS - VALPROATE VS CARBAMAZEPINE

P. Dimova, D. Daskalov, I. Filipova

It was the aim of this study to evaluate the treatment effects of the anticonvulsants most often used in benign epilepsy with centrotemporal spikes The medical charts and electroencephalographic (EEG) records of 66 children with the diagnosis of BECTS were retrospectively analyzed. Out of these patients, 48 children were treated initially with Carbamazepine (CBZ), and 17 - with Valproate (VPA).). In general, CBZ and VPA had similar efficacy in seizure control and reduction, but differed in terms of lacking efficacy and seizure aggravation. Main differences between these drugs were found in their effects on the EEG abnormality. The epileptic potentials disappeared or improved significantly more often under VPA, and were unchanged or activated significantly more often with CBZ. This EEG-response reflected on the better effects of VPA on the neuropsychological disturbances in some patients. These results lead us to suggest that VPA could be a drug of first choice in BECTS.

Key words: Epilepsy, Childhood, Rolandic, EEG, Valproate, Carbamazepine.

РЕЗЮМЕ

Цел на настоящото проучване е да се оценят терапевтичните ефекти на най-често прилаганите антиконвулсанти при Роландова епилепсия (или доброкачествена детска епилепсия с центро-темпорални остриа = BECTS). Ретроспективно е анализирана медицинската документация и електроенцефалографските изследвания (ЕЕГ) на 66 деца с диагноза BECTS. Четиридесет и осем от тези деца са лекувани начално с Carbamazepine (CBZ), а 17 - с Valproate (VPA). Общо, CBZ и VPA са довели в сходен дял от пациентите до значима редукция или овладяване на пристъпите, но се различават по отношение на показателите липсващ ефект или влошаване на епилепсията. Основните различия между двата медикамента са установени по отношение на ефектите им върху ЕЕГ-абнормността. При лечение с VPA ЕЕГ е била значимо по-често нормализирана или с подобрение, докато при CBZ е била по-често без промяна или дори влошена. Това ЕЕГ-повлияване е довело и до по-добрия ефект на VPA върху нервнопсихологичните нарушения у някои деца. Посочените резултати ни дават основание да препоръчаме VPA като средство на избор при лечението на BECTS.

Ключови думи: деца, ЕЕГ, епилепсия, Роландова, Carbamazepine, Valproate

УВОД

Роландовата епилепсия (или доброкачествена детска епилепсия с центро-темпорални остриа = BECTS) е най-честата детска парциална епилепсия / 6, 26 /. Счита се, че лечението й не е задължително / 1, 6, 14, 18, 26 / и електроенцефалографската (ЕЕГ) находка няма голяма роля в индикацията му, поради липсата на корелация между активността на епилепсията и мази на пароксизмалната ЕЕГ-абнормност / 1, 14 /. Въпреки че основните "доброкачествени" характеристики на BECTS са добре известни / 6, 26 /, все повече проучвания съобщават за атипични белези, включително нарушения в невропсихичното развитие по време на активната фаза на болестта / 4, 8, 15, 19, 20, 25, 27, 28, 29 /. Тези подробни из-

следвания разкриват леки координационни нарушения, речев дефицит с дизартрия, нарушения на визуо-моторната координация, проблеми с концентрацията и паметта, отразяващи до голяма степен активността на роландовото огнище и особено неговата склонност към вторична генерализация / 2, 4, 8, 15, 25 / Поради това, все по-широко се разпространява мнението, че трябва да бъдат потиснати не само пристъпите, но и абнормната ЕЕГ-активност. Така, "оптимално" лечение на BECTS следва да означава контрол на пристъпите, нормализиране на ЕЕГ и овладяване на евентуални невропсихологични отклонения.

Carbamazepine (CBZ) е най-често използваният медикамент, но той може да доведе до агравация на епилепсията, включително активация на фокалната пароксизмална активност, дори до преципитиране на епилептичен статус по време на бавновълнов сън със значителни когнитивни проблеми / 10, 11, 13, 21, 22 /. Въпреки че ефикасността и добрата поносимост на Valproate (VPA) не само при генерализирани, но и при парциални епилептични форми е известна вече от много години / 7, 9, 24 /, той не се счита средство на първи избор при BECTS.
С цел установяване и сравняване на ефективността на CBZ и VPA при "оптималното" лечение на BECTS ние извършихме настоящото проучване.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

Ретроспективно е анализирана медицинската документация (включително ЕЕГ- изследвания) на децата с BECTS, лекувани в клиниката между 1997 и 2001 г. Сравнението между групите, лекувани с CBZ и VPA, е извършено по отношение честотата на пристъпите, интензивността и честотата на роландовите пароксизми в ЕЕГ, страничните ефекти от лечението и ефекта върху евентуални когнитивни и поведенчески отклонения. ЕЕГ-изследванията са провеждани преди и по време на лечението, обикновено през 1- до 3-месечни интервали, като са анализирани само изследвания в будно състояние. При психологичните изследвания на всички деца са прилагани тестовете на Wechsler, Binet-Terman и Raven, както и различни паметови тестове. Статистически анализ е извършен чрез c2-тестове, като за статистически значими са приемани стойности на $p<0.05$.

РЕЗУЛТАТИ

Общо 66 деца са били диагностицирани като BECTS-случаи. Възрастта на изява е била между 2 и 12 г. (средно 6.3 г.). Двадесет и две деца (33.3%) са имали парциални и генерализирани тонично-клонични пристъпи (ГТКП), 26 (39.4%) - само прости парциални (оро-фациални, фацио-брахиални или хемиконвулсивни), а 18 (27.3%) - само ГТКП с явна връзка със съня. Честотата на пристъпите е била твърде различна - от 3 пристъпа годишно до 4 пристъпа седмично.

Преобладавали са случаи с класическата центро-темпорална (С-Т) локализация на фокалната абнормност (n=27, 41%). В 21 случая (32.8%) е наблюдавана хомолатерална, а при 13 пациенти (20.3%) двустранна синхронизация на фокалната активност

Четиридесет и осем деца (72.7%) са били с начално лечение CBZ (различни търговски препарати); 17 (25.8%) - с VPA (14 деца или 77% от групата - с Depakine chronoв); и 1 - с CZP. Резултатите от лечението с CBZ и VPA са обобщени в Таблици 1 и 2, и сравнени в Таблица 3. Общо, резултатите от лечението в двете групи не се различават съществено (c2=4.65, p=0.199, n.s.). Спиране и значителна редукция (над 50%) на пристъпите са постигнати в сходен дял от пациентите (c2 =4.59, p=0.101, n.s.). По отношение липсата на ефект или влошаването на епилепсията, обаче, CBZ има значимо по-изразени отрицателни ефекти в сравнение с VPA (c2 =22.28, $p<0.001$), като при 2 деца с CBZ е наблюдаван парциален епилептичен статус.

Ефектът на VPA е върху роландовите ЕЕГ-пароксизми бил значимо по-добър. Фокалната пароксизмална активност изчезва или изразеността ѝ намалява по-често при лечение с VPA, отколкото с CBZ. Също така, липса на ефект или активация се отчитат значимо по-рядко при лечение с VPA, отколкото с CBZ (c2=17.48, $p<0.001$). Общо, VPA е показал значимо по-добър ефект в сравнение с CBZ върху ЕЕГ-абнормностите (c2=33.99, $p<0.001$).

Продължителността на лечението и начинът на приложение на CBZ и VPA (Таблица 3) се различават значимо (c2=40.05, $p<0.001$). VPA е прилаган като втори медикамент при персистиращи пристъпи (n=17) и непроменена или влошена ЕЕГ (n=29). Общо, 34 деца (74%) са били на крайна монотерапия (18 с CBZ, 16 с VPA), а останалите са получавали различни двойни комбинации от антиконвулсанти, като 12 от тях - VPA и CBZ.

В целия контингент невропсихологични нарушения са установени при 20 деца (30.3%). Най-чести са били поведенческите отклонения, основно - хиперактивност (n=12, 18.2%), следвани от дефицит на вниманието (n=10, 15.2%), дислексични проблеми (n=7, 10.6%) и речеви нарушения с лека дизартрия (n=4, 6.1%). Два от последните случаи са били с явно влошаване след започване на лечение с CBZ, при изразена активация на начална С-Т левостранна ЕЕГ-абнормност с много честа двустранна синхронизация и при незначителна редукция на пристъпите.

Само при 3 от 14 деца с невропсихологични проблеми, лекувани с CBZ, е наблюдавано подобрение по време на началната монотерапия, което е било успоредно с нормализиране на ЕЕГ. Въпреки добрия ефект върху пристъпната честота, при останалите 11 деца ЕЕГ е била с незначителна промяна или дори влошаване, поради което VPA е бил добавен или е заменил CBZ (съответно в 7 случая).

Шест деца с изразени невропсихологични проблеми са били лекувани начално с VPA, като при 4 от тях е наблюдавано пълно овладяване на пристъпите, успоредно със значително подобрение или нормализиране в ЕЕГ, както и с подобрено поведение и психологична оценка по време на наблюдението и психологичното тестуване. При останалите две деца поради непълния клиничен и ЕЕГ-ефект е добавен Ламотрижин с отличен резултат.

ОБСЪЖДАНЕ

Лечението на "доброкачествената" Роландова епилепсия представлява комплексен процес с няколко цели, което понякога го прави трудно. Считаме, че обичайното начално лечение с CBZ не следва да се приема като задължително успешно. Резултатите от нашето проучване показват, че VPA има значимо предимство пред CBZ в някои аспекти от лечението на BECTS. Двата медикамента не се различават при постигането на пълен контрол на пристъпите: 55% при CBZ като начално лечение спрямо 58.8% с VPA. Въпреки че са наблюдавани в относително малък брой случаи, липсващ ефект и агравация на пристъпите, обаче, се наблюдават значимо по-често с CBZ, отколкото с VPA.

Повлияването на пароксизмалната роландова ЕЕГ-активност представлява най-убедителното предимство

на VPA в лечението на BECTS. Той е значимо по-ефективен, отколкото CBZ. Тези резултати се различават от данните на Mitsudome et al. / 16 /, които наблюдават положителен ЕЕГ-ефект на VPA само в 10% случаите, но подкрепят становището им за недостатъчния ефект на CBZ върху роландовата активност.

Считаме, че ЕЕГ-ефектът на VPA стои в основата на отличното повлияване на невропсихологичните проблеми, налични в хода на BECTS. Установената не малка честота на такива нарушения в нашето проучване (в около 1/3 от контингента) е сходна с представената (28%) в скорошно проучване / 15 / върху корелацията им с интерикталната ЕЕГ-находка. Ние установяваме аграваци на речеви проблеми в 2 от 4 случая при лечение с CBZ, като левостранната С-Т-абнормност се регистрира почти непрекъснато в ЕЕГ. Това наблюдение подкрепя хипотезата за повлияването на функциите на коровите речеви зони от роландовите разряди в тази област

Таблица 1: Резултати от лечението с CBZ

	Редукция на пристъпите (n; %)				ЕЕГ роландови пароксизми (n; %)			
	Без ефект	>50%	100%	Влошаване	Без ефект	>50%	100%	Влошаване
Начално лечение (n=48); обрив 4 (8.3%)	7; 14.6%	7; 14.6%	26; 54.2%	4; 8.3%	16; 35.4%	6; 12.5%	1; 2.1%	21; 45.8%
Добавен (n 4) Общо (n=52) *обрив – 4 (7.7%)	2 9; 18.8%	7; 14.6%	2 28; 58.3%	4; 8.3%	16; 33.3%	2 8; 16.7%	1 2; 4.2%	1 22; 45.8%

*Резултатите са изчислени за 48 деца, тъй като при 4 деца CBZ е спрян скоро след включването му поради обрив.

Таблица 2: Резултати от лечението с VPA

	Редукция на пристъпите (n; %)				ЕЕГ-роландови пароксизми (n; %)			
	Без ефект	>50%	100%	Влошаване	Без ефект	>50%	100%	Влошаване
Начално лечение (n 17) Добавен (n=29; 17 – с пел контрол на пристъпите	2; 11.8%	2; 11.8% 5; 29.4%	14; 88.2% 10; 58.8%	1; 16.6%	3; 17.6% 3; 10.3%	9; 52.9% 20; 69%	4; 23.5% 3; 10.3%	1; 5.9% 3; 10.3%
Общо (n=46; 34 с пел контрол на пристъпите)	2; 5.8%	7; 20.6%	24; 70.6%	1; 2.9%	6; 13%	29; 63%	7; 15.2%	4; 8.7%

Таблица 3: Сравнение между CBZ и VPA по отношение начина на приложението

	Carbamazepine		Valproate	
	n	%	n	%
Начално лечение	48	72.7%	17	25.8%
Добавен медикамент (в контингента)	4	6.1%	29	43.9%
Преустановяване (в групата)	13 (4 rash)	27.1% (8.3%)	3	17.6%
Крайна монотерапия (в контингента)	18	37.5%	16	21.2%

/ 4, 8, 25 /. Поради това приемаме, че в случаи с изразени невропсихологични проблеми и особено с дислексични и дизартрични нарушения потискането на абнормната ЕЕГ-активност трябва да бъде задължителна цел на лечението. В тези случаи CBZ може да не е най-удачният медикамент, което се покрепя от нашите резултати за подобрение в невропсихологичните функции само при 3 от 12 случая, ясно свързано с нормализирането в ЕЕГ. Данните за ефектите на CBZ при BECTS, макар и противоречиви, насочват към необходимостта от внимателното му приложение при тази епилептична форма. Seidel и Mitchell / 23 / описват засилване на поведенчески и когнитивни нарушения от медикамента, докато Corda и съавт. / 5 / описват електро-клинична агравация само при един от 40 пациенти с BECTS. Нашите резултати за активация на роландовите разряди при 22 деца (45.8%) с CBZ и наблюдаваните 2 случая (4.2%) с парциален епилептичен статус са в съответствие с посочваните от много автори ефекти на CBZ, свързани с агравация или преципитация на епилептични пристъпи / 3, 10, 17 /, особено в рамките на BECTS / 21, 22 /.

При пациенти с невропсихологични отклонения, лекувани с VPA, в 4 от 6 случая той има положителни ефекти: намаляване на пристъпната честота, подобряване в ЕЕГ-находката и в оценката при психологичното тестуване. Както посочват Legarda и съавт. / 12 /, литературните данни за когнитивните и поведенчески ефекти на VPA при деца с епилепсия са оскъдни и не позволяват заключения, поради което са необходими по-нататъшни проучвания за прецизиране на невропсихологичните му ефекти.

На последно, но не маловажно място поставяме данните за преустановяване на лечението поради странични прояви, различни от влошаването в хода на епилепсията. При 4 от общо 52 деца с CBZ (7.7%) е наблюдаван масивен обрив през първите две седмици след началото на лечението и то е спряно. Никое от децата с VPA не е било с достатъчно сериозни странични прояви, за да бъде предприето преустановяване на лечението. И по този показател VPA има преимущество пред CBZ в нашия контингент. Тези резултати се различават от данните в подробно проучване, в което двата медикамента имат еднаква честота (4%) на неприемливи странични ефекти / 7 /.

Въпреки че ролята на VPA-монотерапията при парциални епилептични форми е утвърдена от 80-те години, има само няколко публикации за неговото място в лечението на детските идиопатични парциални епилепсии / 9, 24 /. Далеч сме от твърдението, че нашите резултати разкриват нови терапевтични ефекти на VPA при BECTS. Отчитайки недостатъците на това ретроспективно проучване, приемаме, че данните са в полза на приложението на VPA при BECTS, когато стремежът е към "оптимално" лечение. То е много лесно осъществимо с ретардните форми на VPA (у нас: Depakine chronoв), тъй като двукратният прием има няколко предимства, специално при BECTS: може да бъде осигуряван само от родителите и да не пречи на обучението на децата (а тази епилепсия се наблюдава основно в ученическа възраст); стабилното плазмено ниво осигурява защита от пристъпи във всички периоди от денонощието, включително около заспиването или събуждането, когато роландовите пристъпи са най-чести; то не предизвиква негативни невропсихологични странични прояви, които могат да задълбочат съществуващи нарушения в тази сфера. В заключение, резултатите от това проучване могат да бъдат причина и насока за проспективни проучвания върху ефекта на VPA при детски парциални епилепсии, и в частност - при BECTS, с цел верифициране предимствата на този антиконвулсант в лечението на най-честата детска епилепсия, където би могъл да е средство на първи избор.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ambrosetto, G., Tassinari, C.A.: Antiepileptic drug treatment of benign childhood epilepsy with rolandic spikes: is it necessary? Epilepsia, 31, 1990,802-805.
2. Baglietto, M.G., Battaglia, F.M., Nobili, L., et al: Neuropsychological disorders related to interictal epileptic discharges during sleep in benign epilepsy of childhood with centrotemporal or Rolandic spikes. Dev. Med. Child. Neuro.l, 43(6), 2001, 407-412.
3. Bauer, J.: Seizure-inducing effects of antiepileptic drugs: a review. Acta. Neurol. Scand., 94, 1996, 367-377.
4. Carlsson, G., Ingelbrink-Schulze, N., Neubauer, B.A., Stephani, U.: Neuropsychological long-term outcome of rolandic EEG traits. Epileptic Disord., 2(Suppl 1), 2000, S63-S66.
5. Corda, D., Gelisse, P., Genton, P., et al: Incidence of drug-induced aggravation in benign epilepsy with centrotemporal spikes. Epilepsia, 42(6), 2001, 754-759.
6. Dalla Bernardina, B., Sgro, V., Fejerman, N.: Epilepsy with centro-temporal spikes and related syndromes. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence, 3rd ed., eds. Roger, J., Bureau, M., Genton, P., Tassinari, C.A. & Wolf, P. London, John Libbey & Company Ltd., 2002, 181-202.
7. de Silva, M., MacArdle, B., McGowan, M., et al: Randomized comparative monotherapy trial of phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed childhood epilepsy. Lancet, 347(9003), 1996, 709-713.
8. Deonna, T.: Rolandic epilepsy: neuropsychology of the active epilepsy phase. Epileptic Disord., 2(Suppl 1), 2000, S59-S61.
9. Dulac, O., Steru, D., Rey, E., et al: Sodium valproate monotherapy in childhood epilepsy. Brain. Dev., 8(1), 1986, 47-52.
10. Genton, P.: When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. Brain Dev, 22(2), 2000, 75-80.
11. Hirsch, E., de Saint-Martin, A., Arzimanoglou, A.: New insights into the clinical management of partial epilepsies. Epilepsia, 41(Suppl 5), 2000, S13-S17.
12. Legarda, S.B., Booth, M.P., Fennell, E.B., et al: Altered cognitive functioning in children with idiopathic epilepsy receiving valproate monotherapy. J. Child. Neurol., 11(4), 1996, 321-330.
13. Lerman, P.: Seizures induced or aggravated by anticonvulsants. Epilepsia, 27, 1986, 706-710.
14. Loiseau, P., Duche, B., Cordova, S., et al: Prognosis of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a follow up study of 168 patients. Epilepsia, 29, 1988, 229-235.
15. Massa, R., de Saint-Martin, A., Carcangiu, R., et al: EEG criteria of complicated evolution in idiopathic rolandic epilepsy. Neurology, 57(6), 2001, 1071-1079.
16. Mitsudome, A., Ohfu, M., Yasumoto, S., et al: The effectiveness of clonazepam on the Rolandic discharges. Brain. Dev., 19(4), 1997, 274-278.
17. Perucca, E., Gram, L., Avanzini, G., Dulac, O.: Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. Epilepsia, 39(1), 1998, 5-17.
18. Peters, J.M., Camfield, C.S., Camfield, P.R.: Population study of benign rolandic epilepsy: is treatment needed? Neurology, 57(3), 2001, 537-539.
19. Piccirilli, M., D'Alessandro, P., Sciarma, T., et al: Attention problems in epilepsy: possible significance of the epileptogenic focus. Epilepsia, 35, 1994, 1091-1096.
20. Piccirilli, M., D'Alessandro, P., Tiacci, C., Ferroni, A.: Language lateralization in children with benign partial epilepsy. Epilepsia, 29, 1988, 19-25.
21. Prasad, A.N., Stefanelli, M., Nagarajan, L.: Seizure exacerbation and developmental regression with carbamazepine. Can. J. Neurol. Sci., 25(4), 1998, 287-294.
22. Prats, J.M., Garaizar, C., Garcia-Nieto, M.L., Madoz, P.: Antiepileptic drugs and atypical evolution of idiopathic partial epilepsy. Pediatr. Neurol., 18(5), 1998, 402-406.
23. Seidel, W.T., Mitchell, W.G.: Cognitive and behavioral effects of carbamazepine in children: data from benign rolandic epilepsy. J. Child. Neurol., 14(11), 1999, 716-723.
24. Spiel, G., Feucht, M.: [Valproic acid monotherapy in epilepsies in childhood and adolescence]. Padiatr. Padol., 22(3), 1987, 267-278.
25. Staden, U.E., Isaacs, E., Boyd, S.G., et al: Language dysfunction in children with Rolandic epilepsy. Neuropediatrics, 29, 1998, 242-248.
26. Stephani, U.: Typical semiology of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BCECTS). Epileptic Disord., 2(Suppl 1), 2000, S3-S4.
27. Weglage, J., Demsky, A., Pietsch, M., Kurlemann, G.: Neuropsychological, intellectual, and behavioral findings in patients with centrotemporal spikes with and without seizures. Dev. Med. Child. Neurol., 39, 1997, 646-651.
28. Wirrell, E.C., Camfield, P.R., Gordon, K.E., et al: Benign rolandic epilepsy: atypical features are very common. J. Child. Neurol., 10(6), 1995, 455-458.
29. Yung, A.W., Park, Y.D., Cohen, M.J., Garrison, T.N.: Cognitive and behavioral problems in children with centrotemporal spikes. Pediatr. Neurol., 23(5), 2000, 391-395.

Адрес за кореспонденция: Д-р Петя Ст. Димова, дм
Детска неврологична клиника, УСБАЛНП "Св. Наум"
Ул. "Л. Русев"№1, 1113 София
Тел: 70-40-05
e-mail: pdimova@omega.bg

Оригинални статии

GABAPENTIN (NEURONTIN), КАТО ДОБАВЪЧНА ТЕРАПИЯ ПРИ ДЕЦА С РЕФРАКТЕРНИ ЕПИЛЕПТИЧНИ ПАРЦИАЛНИ ПРИСТЪПИ

А. Найденов
Детска неврологична клиника, УСБАЛ по детски болести - София

SUMMARY

GABAPENTIN (NEURONTIN) AS ADD-ON THERAPY IN CHILDREN WITH REFRACTORY PARTIAL SEIZURES

A. Naydenov

Gabapentin (Neurotin) is a novel antiepileptic dug (AED) approved in the United States in 1993 as add-on therapy for adult and children with refractory partial epilepsy. The anticonvulsant mechanism is not entirely known. The efficacy and safety of Gabapentin (Neurotin) as add-on therapy for refractory partial seizures in 15 children, aged 3-16 years were evaluated over a 6-month period. All patients had partial seizures with or without secondary generalization. Children received Gabapentin (Neurotin) at 30 to 60 mg(kg) day (mean dose, 44 mg (kg) daily). Six children (40 %) had a greather than 50 % decrease in seizure frequency and five children (33,3 %) had a 25 % to 50 % decrease in seizure frequency. Of the 15 children who received the medication for 6 months, two children (13,3 %) were seizure free. Simple partial seizures showed > 50 reduction in seizure frequency of 50 %, complex partial seizures 33,3 %, and secondary generalized tonic-clonic seizures 37,5 %. Most common side effeets included somnolence (13,3 %), dizziness (6,7 %), irritability (6,7 %), headache (6,7 %). This 6-month study has demonstrared that Gabapentin (Neurotin) was well tolerated and appeared to show a efficacy in a large population of children with refractory partial and secondary generalized tonic-clonic seizures. A specific advantage with using Gabapentin (Neurotin) would appear to be its lack of significant interaction with other AED particularly in children receiving polytherapy.

Key words: partial epilepsy, Gabapentin (Neurotin), treatment, side effects

РЕЗЮМЕ

(Neurontin) е ново противоепилептично средство (ПЕС), одобрено в САЩ през 1993 г., като добавъчна терапия при възрастни и деца с рефрактерна парциална епилепсия. Механизмът на действие не е напълно изяснен. Оценен е терапевтичният ефект и безопастност на Gabapentin (Neurontin), като добавъчна терапия за 6-месечен период при 15 деца на възраст от 3 до 16 години с рефрактерни парциални пристъпи. Всички пациенти са с парциални пристъпи с или без вторична генерализация. Децата са лекувани с Gabapentin (Neurontin) в доза от 30 до 60 мг/кг дневно (средна доза 44 мг/кг дневно). 6 деца (40 %) имат над 50 % редукция на пристъпната честота, а 5 деца (33,3 %) - редукция от 25 % до 50 %. През наблюдавания период пълно овладяване на епилептичните пристъпи е налице при 2 деца (13,3 %). Парциалните епилептични пристъпи са с редукция над 50 % при половината от случаите, комплексните парциални пристъпи - при 33,3 % и ВГТКП - при 37,5 %. Най-честите странични реакции са сънливост (13,3 %), замаяност (6,7 %), раздразнителност (6,7 %), главоболие (6,7 %). Настоящето 6-месечно проучване показва, че Gabapentin (Neurontin) е с добра поносимост и ефикасност при повечето деца с парциални пристъпи и ВГТКП. Предимствата при употребата на Gabapentin (Neurontin) са свързани с липсата на взаимодействие с другите ПЕС, главно при деца, лекувани чрез политерапия.

Ключови думи: парциална епилепсия, Невротин, лечение, странични реакции

Приблизително 1 % от децата имат епилепсия, като епилептичните синдроми започват най-вече в кърмаческа възраст. Повечето от епилептичните пристъпи в детска възраст се купират чрез използване на едно противоепилептично средство (ПЕС). Въпреки това, над 25 % от децата продължават да получават епилептични пристъпи, които не са добре овладяни, или са придружени от значими странични реакции. Новите ПЕС като vigabatrin, lamotrigine, gabapentin, topiramate са ефективни в лечението на рефрактерни парциални пристъпи при възрастни и деца (1, 4, 7, 13, 14, 17). Gabapentin (Neurontin) е 1-(аминометил/ циклохексанацетатна киселина) е нов антиконвулсант. Приет за лечение на парциална епилепсия с или без генерализация в САЩ през 1993 г., с него понастоящем се лекуват два милиона пациенти.

Gabapentin (Neurontin) заема важно място сред новите ПЕС поради идеалната му фармакокинетика: бърза абсорбция (2-3 часа), не се свързва с плазмените протеини, не се метаболизира в черния дроб, отделя се непроменен чрез урината, не взаимодейства с другите ПЕС, отличава се с терапевтичен индекс над 10 (2, 5, 9, 15, 16). Механизмът на действие на Gabapentin (Neurontin) не е добре изяснен: потенцира инхибицията на гама-аминомаслената киселина (ГАМК), редуцира синтеза на глутамат; въздейства върху невротрансмитерите.

Настоящето проучване има за цел да проследи ефекта на Gabapentin (Neurontin) при деца с рефрактерни парциални пристъпи в продължение на 6 месеца.

КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

Медикаментът Gabapentin (Neurontin) е приложен при 15 деца (9 момчета и 6 момичета) на възраст от 3 до 16 г. (средна възраст 7,8) ((табл. 1). 7 деца (46,7 %) са с прости или комплексни парциални пристъпи, а 8 (53,3 %) имат вторично-генерализирани тонично-клонични припадъци (ВГТКП). Всички деца получават ежеседмични и ежемесечни пристъпи. При всички деца е провеждана политерапия с два или повече антиконвулсанти. Началото на епилепсията е до 3 г. при 9 деца (60 %), а до 7 г. - при 4 деца (26,7 %). При останалите 2 деца (13,3 %) настъпва в по-късна възраст (7-14 г.). Продължителността на епилепсията е над 5 години при 7 деца (46,7 %), над 7 години - при 6 деца (40 %) и над 10 години - при 2 деца (13,3 %). Епилепсията е симптоматична при 11 деца (73,3 %): състояние след перинатална асфиксия - 8 деца, 6 от които с хипоксично-исхемична енцефелапотия, състояние

след черепно мозъчна травма - 2 деца, състояние след мозъчен инсулт - 1 дете. Криптогенна епилепсия е установена при 4 деца (26,7 %). При неврологичното изследване с нормален неврологичен статус са 9 деца (60 %), централна квадрипареза се наблюдава при 4 деца (26,7 %), а централна хемипареза - при 2 деца (13,3 %). ЕЕГ изследвания са проведени преди лечението с Gabapentin (Neurontin) и в края на втория месец. С КАТ и магнитно-резонансна томография (МРТ) на главния мозък са изследвани всички 15 деца. Патологични промени са установени при 7 деца (46,7 %), мозъчна атрофия - при 4 (26,7 %), мултикистична енцефаломалация - при 1 дете (6,7 %), калцификати - при 1 дете (6,7 %), исхемия в капсула интерна - при 1 дете (6,7 %).

Табл. 1. Клинична характеристика на децата с парциална епилепсия

Клинична характеристика	n=15
Пол, n %	
момчета	9 (60)
момичета	6 (40)
Възраст (год.)	
средна	7,8
вариране	3 - 16
Възраст при началото на епилепсията (год.)	
средна	3,5
вариране	< 1 - 10,3
Продължителност на епилепсията (год.)	
средна	6,4
вариране	< 1 - 15,9

Лечението с Gabapentin (Neurontin) е проведено като добавъчна терапия към предшестващото лечение с ПЕС (табл. 2). По време на терапията с Gabapentin е спряно лечението с Clonazepam при 5 деца, с Topamax - при 2 деца, с Lamotrigine - при 1 дете, с Carbamarepin - при 1 дете.

Табл. 2. Антиконвулсивна терапия преди включване на Gabapentin (Neurontin)

	n
Valproat	4
Valproat + Clonazepam	2
Carbamazepin + Clonazepam	3
Carbamazepin + Valproat	2
Lamotrigine + Valproat	2
Topamax + Valproat	2

Лечението с Gabapentin (Neurontin) е приложено при 15 деца с рефрактерни парциални пристъпи в доза от 30 до 60 мг/дневно (средна доза 44 мг). Използвано е стъпаловидно титриране до поддържаща доза 30 мг/кг: първи ден - 10 мг/кг, втори ден - 20 мг/кг и трети ден - 30 мг/кг. По-нататък дозата е увеличена до 60 мг/кг в зависимост от поносимостта на антиконвулсанта и клиничния отговор на всеки пациент.

РЕЗУЛТАТИ

В проучването е отчетен много добър клиничен ефект на Gabapentin (Neurontin) при 8 деца (53,3 %) с преустановяване на пристъпите при 2 деца (13,3 %) и с редукция над 50 % при 6 деца (40 %). Епилептичните пристъпи са с редукция от 25 % до 50 % при 5 деца (33,3 %), като липса на терапевтичен ефект е отчетен при 2 деца (13,3 %). Терапевтичната ефективност е различна при парциалните пристъпи: простите парциални пристъпи преустановяват при 1/4 (25 %) и се редуцират над 50 % при 2/4 (50 %), с редукция над 50 % са 2/4 (50 %); с редукция под 50 % са 1/4 (25 %); комплексните парциални пристъпи са с редукция над 50 % при 1/3 (33,3 %), с редукция под 50 % - 1/3 (33,3 %) и липса на ефект - при 1/3 (33,3 %). ВГТКП спират при 1/8 (12,5 %), с редукция над 50 % са 3/8 (37,5 %), с редукция под 50 % са 3/8 (37,5 %) и без ефект са 1/8 (12,5 %).

При лечение с Gabapentin (Neurontin) в доза 40-60 мг/кг епилептичните пристъпи спират при 2 от общо 12 деца (16,7 %), редуцират се над 50 % при 5 от 12 деца (41,7 %). При лечение с доза 30-39,9 мг/кг с редукция над 50 % са 1 от общо 3 деца (33,3 %) и без клиничен ефект са 2 от общо 3 деца (66,7 %) (табл. 3).

Табл. 3. Клиничен ефект на Gabapentin (Neurontin) в зависимост от дозата

Gabapentin доза мг/кг	Спиране на пристъпите		Редукция над 50 %		Редукция 25%-50%		Без ефект		Всичко
	n	%	n	%	n	%	n	%	
30 - 39,9	-	-	1/3	33,3%	-	-	2/3	66,7%	3
40 - 49,9	1/5	20%	3/5	60,0 %	1/5	20%	-	-	5
50 - 60	1/7	14,3%	2/7	28,6 %	4/7	57,1 %	-	-	7

Отделно е проследен клиничният ефект с промените в ЕЕГ. Преди лечението с Gabapentin (Neurontin) 11 деца (73,7 %) имат ЕЕГ данни за фокална абнормност, като при 6 деца се формират вторично генерализирани комплекси. С генерализирана пароксизмална активност са 4 деца (26,7 %). След лечението - в края на втория месец - фокалната абнормност се повлиява при 9 деца (81,8 %), като при 4 (36,7 %) тя се редуцира, а при 5 деца (45,5 %) изчезва. С непроменена фокална абнормност остават 2 деца (18,2 %). Генерализираната пароксизмална активност се повлиява при 2 от общо 4 деца (50 %), като при 1 дете се редуцира, а при друго 1 дете изчезва. При останалите 2 деца (50 %) липсва повлияване на генерализираната епилептична абнормност. В края на 2-ия месец след лечението с Gabapentin (Neurontin) 7 деца са с дифузни иритативни промени, а 4 деца имат нормална ЕЕГ.

При 5 деца (33,3 %) се наблюдават следните странични реакции: сънливост - 2 деца (13,3 %), замаяност - 1 дете (6,7 %), раздразнителност - 1 дете (6,7 %), главоболие - 1 дете (6,7 %).

ОБСЪЖДАНЕ

Настоящето проучване показва много добър клиничен ефект на Gabapentin (Neurontin) при лечение на деца с терапевтично резистентни парциални пристъпи: пълно овладяване на пристъпите се постига в 13,3 %, а редукция на честотата над 50 % - при 40 % от случаите. През 6-месечния период на лечението не се установява увеличаване на епилептичните пристъпи или поява на нови. Подобни са и данните на други автори (2, 5, 9, 16). При 24-седмично мултицентрово отворено проучване, проведено при 273 деца с рефрактерна парциална епилепсия, R. Appleton et al. (2) установяват редукция над 50 % при 34 % от случаите. Подобни резултати съобщават D. Khurana et al. (10) при лечение на 32 деца с рефрактерна парциална епилепсия с Gabapentin (Neurontin) в доза от 10 до 50 мг/кг дневно. Епилептичните пристъпи преустановяват в 6,3 %, а редукция над 50 % се наблюдава в

34,4 %. Контролни проучвания установяват ефективността на Gabapentin, като добавъчна терапия и монотерапия при възрастни с рефрактерни парциални пристъпи с или без вторична генерализация (5, 11, 15, 17). Две отворени мултицентрови проучвания показват безопасността, поносимостта и ефикасността на Gabapentin (Neurontin), като добавъчна терапия при възрастни с рефрактерни парциални пристъпи. Авторите установяват в 46 % спиране на епилептичните пристъпи и редукция над 50 % от 71 % при 76 % от случаите.

Терапевтична ефективност на Gabapentin (Neurontin), като добавъчна терапия е установена и при деца с рефрактерна парцална епилепсия (2, 9, 10, 16).

Gabapentin (Neurontin) намира приложение и при лечение на доброкачествена епилепсия с центро-темпорални остриа. V. Trudeau et al. (19) при лечение на 60 деца с Роландова епилепсия постигат контрол в 93 % на епилептичните пристъпи.

Установена е много добра терапевтична ефективност на Gabapentin (Neurontin) при лечение на резистентни парциални пристъпи, дължащи се на мозъчни тумори, които не се овладяват с ПЕС. J. Perry et al. (17) постигат в 57 % купиране на такива рефрактерни пристъпи при пациенти с мозъчни тумори.

В настоящето проучване е потърсена връзка между клиничния ефект на Gabapentin (Neurontin) и различните видове парциални пристъпи. Пълно овладяване е постигнато в 25 % при децата с прости парциални пристъпи и в 12,5 % при децата с ВГТКП. Над 50 % редукция на пристъпната честота се наблюдава в 50 % при децата с прости парциални пристъпи, в 33,3 % - при децата с комплексни парциални пристъпи и в 37,5 % - при децата с ВГТКП. Нашите данни са близки до тези на други автори (2, 5, 9, 11, 20, 21). R. Appleton et al. (21) установяват при лечение на 237 деца с рефрактерна епилепсия средно редуциране на простите парциални пристъпи с 53 %, на комплексните - с 38 % и на ВГТКП - с 35 %.
В нашето проучване е потърсена връзка между дозата на Gabapentin (Neurontin) и терапевтичния ефект. Най-благоприятен ефект е установен при лечение с Gabapentin (Neurontin) в доза от 40 до 60 мг/кг дневно. Епилептичните пристъпи спират в 16,7 %, а над 50 % редукция на пристъпната честота се наблюдава в 41,7 %. Терапевтичен ефект не се установява в 66,7 % при лечение с доза от 30 до 39,9 мг/кг дневно.

Различни проучвания откриват корелация между дозата на Gabapentin (Neurontin) и терапевтичната му ефективност (1, 5, 11, 18, 21). Оптималната доза на Gabapentin (Neurontin) при деца варира от 30 до над 90 мг/кг дневно, като медикаментът е ефективен при по-високо дозиране (2, 3, 9, 16, 19).

Клирънсът на Gabapentin (Neurontin) е по-висок при деца, в сравнение с възрастни, поради по-високия креатининов клирънс, а това налага използването на по-високи дози. Максималната дневна доза на Gabapentin (Neurontin) в детска възраст не е установена. Използването на високи дози Gabapentin (Neurontin) за лечение на епилепсия не е гаранция за успех, но неадекватното дозиране на даден антиконвулсант се явява най-честата причина за неуспех.

По отношение на страничните реакции през наблюдавания период откриваме сходни данни в литературата (1, 2, 9, 10). Страничните реакции се появяват в първите 10 дни след започване на терапията, продължават 14 дни и не налагат преустановяване на лечението. Честотата на страничните реакции в настоящето проучване е по-ниска от тази при възрастни, лекувани с Gabapentin (Neurontin) (1, 15, 16, 20, 21). Нашите данни са в противоречие на тези от употребата на Topiramate, където страничните реакции се срещат над 50 % от 49 деца (14) и 47 % от 51 деца (13). Gabapentin (Neurontin) няма идиосинкратични или доза-зависими странични реакции, които се наблюдават при други нови ПЕС, например стеснение на зрителните полета при лечение с Vigabatrin или синдром на Stevens-Johnson при терапия с Lamotrigine (7, 8). Литературните данни сочат, че най-честите странични реакции при лечение с Gabapentin (Neurontin) са: сънливост, раздразнителност, замаяност, повишаване на теглото. Срещат се също така атаксия, нистагъм, тремор, оток на крайниците (2, 3, 5, 6, 12, 18). При деца под12-годишна възраст са наблюдавани агресивност и хиперактивност с честота под 10 %, главно при деца с предшестваща умствена изостаналост (10, 16).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящето проучване е установен много добър клиничен ефект при лечение с Gabapentin (Neurontin) на 15 деца с рефрактерна парциална епилепсия с или без вторична генерализация. Епилептичните пирстъпи спират в 13,3 % и се редуцират над 50 % при 40 % от случаите. Добър контрол е постигнат при прости, комплексни и вторично-генерализирани припадъци. Успоредно с добрия терапевтичен ефект се установява и подобряване на фокалната абнормност и генеразилизараната пароксизмална активност в ЕЕГ. Проучването показва, че дозите на Gabapentin (Neurontin) до 60 мг/кг дневно са ефикасни с добра поносимост. Честотата на страничните реакции през наблюдавания период е по-ниска от тази при възрастни, лекувани с Gabapentin (Neurontin). Страничните реакции се срещат в първите 10 дни от започване на терапията и не налагат спиране на антиконвулсанта. Поради краткото време на титриране (3 дни), липсата на лекарствени взаимодействия и добрата ефективност, Gabapentin (Neurontin) е подходящо средство на избор като добавъчна терапия за лечение на рефрактерна парциална епилепсия в детската възраст.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anhut, H., Ashman P. et al. Gabapentin (Neurontin) as add-on therapy in patients with partial seizures: a double-blind, placebo-conrolled study. Epilepsia, 35, 1994, 795-8O1.
2. Appleton, R., Fichtner K., Lamoreaux L. et al. Gabapentin as add-on therapy in children with refractory partial seizures: a 24-week, multicentre open-label study. Developmental Medicine and Child Neurology, 43, 2OO1, 269-273.
3. Bydoun, A. I., Fakhoury, Nasreddin Wets. Conversation to high dose gabapenrin monotherapy in patients with medically refractory partial epilepsy. Epilepsia, 39, 1998, 188-193.
4. Brodie, M.J. Monostars: an aid to chosing an antiepileptic drug as monotherapy. Epilepsia, 4O (suppl. 6), 1999, S17-22.
5. Bruni, J. Gabapentin as Adjuctive therapy for partial seizures. Epilepsia, 4O (suppl. 6), 1999, S27-S28.
6. De Toledo, J.C., Toledo C. et al. Changes in body weight with chronic, high-dose gabapentin therapy. Ther Drug Monit. 19, 1997, 394-396.
7. Eke, T., Talbot J.F., Lawdn M.C. Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin. British Medical Journal, 314, 1997, 18O-181.
8. Guberman, A.H., Besag F.M., Brodie M.J. et al. Lamotrigine-associatted rash: risk/benefit considerations in adults and children. Epilepsia, 4O, 1999, 985-991.
9. Holmes, G.L. Gabapentin for treatment of epilepsy in children. Seminars in Pediatic Neurology, 4 (3), 1997, 244-25O.
10. Khurana, D.S., Riviello J., Helmers S. et al. Efficacy of gabapentin therapy in children with refractory partial seizures. J. Pediatr., 128, 1996, 829-833.
11. Leidermann, D.B. Gabapentin as add-on therapy for refractory partial epilepsy: results of five placebo-controlled studies. Epilepsia, 33 (suppl. 5), 1994, S74-S76.
12. Martinez, O.A., Vega M., Philbrook B. et al. Acute, chronic, and dose related side effects with gabapentin. Epilepsia, 36 (suppl. 4), 1995, S71.
13. Mohamed, K., Appleton R.E., Rosenbloom L. Efficacy and tolerability of topiramate in childhood and adolescent epilepsy: a guideline. Seizure, 9, 2000, 137-141.
14. Moreland, E.C., Griesemer D.A., Holden K.R. Topiramate for intractable childhood epilepsy. Seizure, 8, 1999, 18-40.
15. Morrell, M. Dosing to efficacy with Neurontin. The steps trial. Epilepsia, 40 (suppl. 6), 1999, S23-S26.
16. Pellock, J., Appleton R. Use of new antiepileptic drugs in the treatment of

childhood epilepsy. Epilepsia, 40 (suppl. 6), 1999, S29-S38.
17. Perry, J.R., Sawka C. Add-on gabapentin for refractory seizures in patients with brain tumours. Can. J. Neurol. Sci. 23, 1996, 128-131.
18. Pina-Garza, J.E., Bukhari A.A. et al. Treatment of patients with refractory partial epilepsies with gabapentin: a retrospective analysis. Epilepsia, 36 (suppl. 4), 1995, S69.
19. Trudeau, V.L., Kilgore M.B., Poulter C.J. et al. A multicenter open-label extension study of Gabapentin (Neurontin) monotherapy in pediatric patients with BECTS. Epilepsia, 37 (suppl. 5), 1996, 84.
20. UK Gabapentin. Study Group. Gabapentin in partial epilepsy. Lancet, 335, 1990, 1114-1117.
21. US Gabapentin Study Group No 5. Gabapentin as add-on therapy in refractory partial epilepsy: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Neurology, 43, 1993, 2292-2298.

Адрес за кореспонденция:
Д-р Анатолий Найденов, дм
Неврологична клиника
УСБАЛ по Детски болести
бул. "Ив. Гешов" 11, София
тел. 952-38-40 /в.271/

Оригинални статии

ЗАВИСИМОСТИ МЕЖДУ ХЕМОРЕОЛОГИЧНИТЕ ПОКАЗАТЕЛИ И АСИМЕТРИИТЕ НА МОЗЪЧНИЯ КРЪВЕН ТОК ПРИ БОЛНИ С АСИМПТОМНА МОЗЪЧНОСЪДОВА БОЛЕСТ, ТРАНЗИТОРНИ МОЗЪЧНИ ИСХЕМИЧНИ АТАКИ И ЕДНОСТРАННИ МОЗЪЧНИ ИНФАРКТИ

И. Велчева, С. Янчева, Е. Титянова, В. Петруняшев
Катедра по неврология при МУ - София,
Специализирана болница за активно лечение по неврология и психиатрия "Св.Наум" ЕАД

SUMMARY

CORRELATIONS BETWEEN THE HEMORHEOLOGICAL VARIABLES AND THE ASYMMETRIES OF THE CEREBRAL BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH ASYMPTOMATIC CEREBROVASCULAR DISEASE, TRANSIENT ISCHEMIC ATTACKS AND UNILATERAL CEREBRAL INFARCTIONS

I.Velcheva, S.Yancheva, E.Titianova, V.Petruniashev

The aim of the study was to search relationship between the blood viscosity parameters and the presence of interhemispheric asymmetries of the mean hemispheric blood flow /mHBF/ and the regional cerebral blood flow /rCBF/ in patients with ischemic disorders of the cerebral circulation.

The study was carried out in 145 patients with ischemic cerebrovascular disease /CVD/ , 70 women and 75 men at mean age of 55,25 + 8,58 years.According to the type of the CVD the patients were distributed as follows: 53 with asymptomatic cerebrovascular disease /ACVD/, 44 with transient ischemic attacks /TIAs/ and 48 with unilateral cerebral infarctions /UCI/. Additional relative distribution was made according to the presence of pathological asymmetries of the rCBF in each of the investigated symmetrical cerebral zone with formation of two subgroups: with pathological asymmetries and without pathological asymmetries.

The hemorheological investigation revealed predominant increase of fibrinogen /FIB/ and plasma viscosity /PV/ and it is marked in the group with UCI.

A tendency for increase of PV in the patients with TIAs and UCI and pathological asymmetries was found; this elevation of PV was significant for the whole group with CVD /$p < 0,05$/.

The effect of FIB and PV on the CBF in the patients with ACVD, TIAs and UCI increased in the separate subgroups with and without pathological asymmetries; the correlations kept their direction and became more pronounced . In the subgroup with UCI without pathological asymmetries of CBF significant positive correlations between HT and rCBF for a wide range of cerebral zones was delineated.

Along with the preserved tendency for significant positive correlations in ACVD and significant negative correlations in TIAs for HT, FIB and rCBF , in the subgroup with pathological asymmetries of CBF a number of significant negative correlations of PV with mHBF and rCBF in the patients with UCI was observed.

The important role of PV to control the CBF was delineated.

Confirming the importance of the pathological interhemispheric asymmetries of the CBF in patients with different types of CVD , our study showed that this importance would increase when elucidating the role not only of the hemorheological factors but also of other related to these asymmetries factors.

Key words: cerebral blood flow asymmetries, cerebrovascular diseases, hemorheological factors

РЕЗЮМЕ

Целта на проучването е да се потърси зависимост между показателите на кръвния вискозитет и наличието на хемисферни асиметрии на средния /сХКТ/ и регионалния мозъчен кръвен ток /рМКТ/ при болни с исхемични нарушения на мозъчното кръвообращение.

Изследвани са 145 болни с исхемична мозъчносъдова болест /МСБ/ , 70 жени и 75 мъже на средна възраст 55,25 + 8,58 години.В зависимост от вида на МСБ болните са разпределени както следва: 53 с асимптомна мозъчносъдова болест /АМСБ/, 44 с транзиторни мозъчни исхемични атаки /ТИА/ и 48 с едностранни мозъчни инфаркти /ЕМИ/. Направено е и друго условно разделяне в зависимост от наличието или отсъствието на патологични асиметрии на рМКТ в отделните изследвани симетрични мозъчни зони с оформяне на две подгрупи: с и без патологични асиметрии.

Хемореологичното изследване разкрива повишение предимно на фибриногена /ФИБ/ и плазмения вискозитет /ПВ/ ,което е подчертано в групата с ЕМИ.

От хемореологичните показатели само ПВ показва тенденция за повишение при болните с ТИА и с ЕМИ, при които има патологични асиметрии в сравнение с тези без асиметрии; за цялата група с МС това повишение на ПВ е значимо /p < 0,05/.

Ефектът на ФИБ и ПВ върху МКТ, наблюдаван при болните с АМСБ, ТИА и ЕМИ нараства в отделните подгрупи с или без патологични асиметрии, като зависимостите запазват своя знак и стават по-отчетливи. В подгрупата с ЕМИ без патологични асиметрии на МКТ се открояват значими положителни корелации между хематокрита /ХТ/ и рМКТ за голям диапазон мозъчни зони.

Освен запазената тенденция на значими положителни корелации при АМСБ и значими отрицателни корелации при ТИА на ХТ и ФИБ с МКТ, в подгрупата с ЕМИ и наличие на патологични асиметрии на МКТ се наблюдава поредица от значими отрицателни корелации на ПВ със сХКТ и рМКТ.

Откроява се важната роля на ПВ за контролиране на МКТ.

Като потвърждава значението на патологичните интерхемисферни асиметрии на МКТ при болни с различни форми на МСБ нашето проучване показва, че това значение ще нарастне при изясняване ролята не само на хемореологичните, но и на други свързани с тези асиметрии фактори.

Ключови думи: асиметрии на мозъчния кръвен ток, мозъчносъдови заболявания, хемореологични фактори

Известно е,че изследването на регионалния мозъчен кръвен ток /рМКТ/ с еднофотонна емисионна компютърна томография /SPECT/ има диагностична и прогностична стойност при болни с транзиторни исхемични атаки /ТИА/ и с мозъчни инфаркти /4, 5, 6/. Промените в рМКТ може да се определят с изчисляване на интерхемисферните асиметрии в симетрични зони на двете хемисфери /16/. По този начин с измерване на рМКТ, на процента на асиметрии и на дилататорния отговор на ацетазоламид при 98% от изследваните със SPECT болни с първи епизод на остри преходни исхемични атаки са установени абнормни промени /10/. Показано е, че SPECT може да идентифицира болните с най-голям риск от посредващ инфаркт през първата седмица след преживяната ТИА /6/. С помощта на индекса на асиметрия на рМКТ е определяна прогностичната стойност на SPECT при болни с оклузии на средната мозъчна артерия в зависимост от продължителността на исхемията /8/. Диагностична и прогностична стойност имат и промените в скоростта на мозъчния кръвен ток в базалните мозъчни артерии, определяна с транскраниална доплерова сонография и особено на индексите на интерхемисферна асиметрия на скоростните невросонографни показатели при мозъчни инфаркти у новородени /11/ и при възрастни /3/.

Един от факторите,които повлияват МКТ е кръвният вискозитет с неговите детерминанти: хематокрит /ХТ/, фибриноген /ФИБ/, плазмен вискозитет /ПВ/, еритроцитна и левкоцитна агрегабилност и деформируемост. Установено е влиянието основно на ХТ и ПВ върху МКТ на страната на исхемичната лезия ,както и върху колатералното кръвообращение /1,9,13/. По-слабо проучен е ефектът на хемореологичните показатели върху асиметриите на МКТ.

Целта на проучването е да се потърси зависимост между показателите на кръвния вискозитет и наличието на хемисферни асиметрии на средния /сХКТ/ и регионалния мозъчен кръвен ток /рМКТ/ при болни с исхемични нарушения на мозъчното кръвообращение.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИКИ

Проучването е проведено при 145 болни с исхемична мозъчносъдова болест /МСБ/, 70 жени и 75 мъже на средна възраст 55,25+8,58 години. В зависимост от вида на МСБ болните са разпределени както следва: 53 с асимптомна МСБ /АМСБ/, 44 с транзиторни мозъчни исхемични атаки /ТИА/ и 48 с едностранни мозъчни инфаркти /ЕМИ/.

При всички болни е проведено клинично изследване със соматичен и неврологичен статус, изследване на кръвна захар и липиден профил, доплерова сонография на магистралните артерии на главата и базалните мозъчни артерии, компютърна томография на главния мозък.

Хемореологичното изследване включва определяне на ХТ, по центрофужен метод, на ПВ в mPa.s с капилярен вискозиметър и на ФИБ в g/l по коагулационен метод на Clauss. Резултатите от хемореологичното изследване са сравнени с контролна група от 80 здрави лица на възраст 51,4+6,3 години.

Регионарният мозъчен кръвен ток е измерван със SPECT /Tomomatic 32,Medimatic -Дания/ с инхалиране на 133 Xenon. На ниво ОМ+5 чрез симетричен ареален анализ са изчислявани среднит стойности и стандартните отклонения на сХКТ и рМКТ в ml/100g/min във фронталните /Ф/,фронто-темпоралните /Ф-Т/, темпоралните/Т/, темпоро-окципиталните /Т-О/ области и таламусите/Тал/. Изчислявани са патологичнит асиметрии над 10% на сХКТ и рМКТ /Vorstrup S.,A.Lassen,1985/.

Данните от проучването са обработени статистически с вариационен и корелационен анализи.

РЕЗУЛТАТИ

Хемореологичното изследване разкрива значимо повишение на ПВ и ФИБ при всички групи болни с МСБ в сравнение с контролите; за ХТ повишението е значимо само в групите с АМСБ и ЕМИ /таблица 1/.

Въпреки че сХКТ в лява и дясна хемисфера остава в нормални граници /табл.2/, при изследваните болни с АМСБ и ТИА е нарушено нормалното разпределение на рМКТ. В групата с АМСБ се наблюдава снижение на рМКТ, което е най-подчертано във Ф,Ф-Т и Т зони. При болните с ТИА снижението на рМКТ преобладава в Т и Т-О области. Значимо по-нисък /p<0,01/ е сХКТ на инфарктната хемисфера в сравнение с противоположната при болните с ЕМИ. Дифузно е снижен рМКТ, като редукцията хомолатерално на инфаркта е значима за темпоралния дял /p<0,01/, за Ф-Т зона и за таламусите /p<0,05/.

Патологичните асиметрии на рМКТ преобладават в Т,Ф-Т и Т-О зони при болните с АМСБ и ЕМИ и във Ф-Т и Т зони при ТИА /табл.3/.

При сравняване на средните стойности на хемореологичните показатели в подгрупите с или без патологични асиметрии при болните с с АМСБ, ТИА и ЕМИ не се установяват съществени разлики. Очертава се обаче тенденция за повишение на ПВ при болните с ТИА и с ЕМИ,при които има патологични асиметрии.За цялата група болни с МСБ ПВ е значимо повишен/p<0,05/ при болните с патологични асиметрии на сХКТ.

Проведеният корелационен анализ не разкрива значими зависимости между изследваните хемореологични показатели и сХКТ и в трите групи с МСБ. Намерените положителни корелации между ХТ и рМКТ при болните

с АМСБ са значими за Ф-Т област и Тал в дясно. Значими положителни са и зависимостите на ФИБ и рМКТ в ляво и дясно окципитално /табл.4/.

При болните с ТИА се наблюдава снижение на рМКТ при повишение на хемореологичните показатели.Установяват се обратни звисимости между ФИБ и рМКТ във Ф-Т област и в десния таламус, както и между ПВ и рМКТ в левия таламус/r=-0,31,p<0,05/.

Налице са положителни възходящи зависимости между ХТ и рМКТ в противоположната на мозъчния инфаркт хемисфера при болните с ЕМИ, като регресионните коефициенти са значими за Ф,Ф-Т,Т и Т-О области /табл.4/.

Проследяването на зависимостите между хемореологичните показатели и абсолютните стойности на асиметриите на сХКТ и рМКТ показва разнопосочни резултати.Повишението на стойностите на ФИБ е свързано с повишение на асиметриите на сХКТ/r=0,31,p<0,05/ и снижение на асиметриите на рМКТ в таламусите/r=-0,36,p<0,05/. В групата с ЕМИ единствената значима корелация отразява по-високи стойности на асиметриите на рМКТ във Ф област при повишение на ХТ/r=0,31,p<0,05/.

Ефектът на ФИБ и ПВ върху МКТ нараства в отделните подгрупи с или без патологични асиметрии,като зависимостите запазват своя знак и стават по-отчетливи.

При болните без патологични асиметрии на МКТ персистират значими положителни зависимости на ФИБ с рМКТ,които за болните с АМСБ са значими с рМКТ във Ф област и в Тал в ляво.Подобни значими положителни корелации се наблюдават и за ПВ и рМКТ в двете О области. За болните с ТИА зависимостите на ФИБ и ПВ са значими отрицателни. В подгрупата без патологични асиметрии на МКТ се откриват значими положителни корелации между ХТ и рМКТ за голям диапазон мозъчни зони /табл.5/.

Освен запазената тенденция на значими положителни при АМСБ и значими отрицателни при ТИА корелации на ХТ и ФИБ в подгрупата с наличие на патологични асиметрии на МКТ се наблюдава поредица от значими ЕМИ и отрицателни корелации на ПВ със сХКТ и рМКТ /табл. 6/.

ОБСЪЖДАНЕ

Резултатите от нашето проучване потвърждават влиянието на хемореологичните показатели върху абнормните промени на МКТ при болни с различни форми на МСБ : асимптомна, ТИА, ЕМИ /1,7/. Намерените значими зависимости между хемореологичните показатели и рМКТ се отнасят за мозъчните зони с най-голямо снижение на рМКТ и най-голяма честота на патологичните асиметрии.Подобно на други наши проучвания /1/ в групата с АМСБ те имат положителен знак и отразяват компенсаторна вазомоторна нагласа към промените на ХТ, ФИБ и ПВ с ускоряване на рМКТ при повишени стойности на хемореологичните показатели.Подобни са корелациите на ХТ с рМКТ група с ЕМИ и особено при болните без патологични асиметрии на рМКТ. Същите зависимости са наблюдавани при болни с ЕМИ и с нормални стойности на артериалното налягане /2/.

За разлика от АМСБ при болните с ТИА се наблюдава директен отрицателен ефект на хемореологичните показатели върху рМКТ,който не зависи от наличието или отсъствието на патологични асиметрии на МКТ. При тези болни в условията на нарушена, но все още относително запазена реактивност на мозъчните съдове се засилват взаимодействията между хемореологичните показатели и МКТ /1, 7/. Тези данни потвърждават значението на ХТ за повлияване на колатералното кръвообращение/3,13/.

Особено внимание заслужават зависимостите на ПВ с рМКТ при ЕМИ в подгрупата с патологични асиметрии, които показват значимо снижение на рМКТ при повишени стойности на ПВ. Друго наше проучване при същите болни е показало , че този ефект на ПВ върху МКТ е независим от промените на артериалното налягане /2/. Плазменият вискозитет е също хемореологичен показател с показан ефект върху индекса на вазомоторна реактивност на средните мозъчни артерии /15/. Важната роля на ПВ за контролиране на МКТ е потвърдена и с експериментални проучвания/14/. Тази роля би могла да се свърже с влиянието на нарушената протеинова синтеза, на проинфламаторните цитокини и на кръвновискозитетните авторегулаторни механизми при мозъчна исхемия /12/.

Табл. 1 СРЕДНИ СТОЙНОСТИ И СТАНДАРТНИ ОТКЛОНЕНИЯ Н ХЕМОРЕОЛОГИЧНИТЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ БОЛНИТЕ С ИСХЕМИЧНИ ПАРУШЕНИЯ П МОЗЪЧНОТО КРЪВООБРАЩЕНИЕ

Група	ХТ	ПВ mPa.s	ФИБ g/l
Контроли /n 80/	0.45 ± 0.03	1.31 ± 0.05	2.71 ± 0.49
АМСБ /n 53/	0.47 ± 0.04***	1.37 ± 0.08***	2.86 ± 0.47**
ПИПМ /n 44/	0.45 ± 0.04	1.39 ± 0.11***	2.96 ± 0.55**
ЕМИ /n=48/	0.47 + 0.05*	1.39 + 0.08***	3.12 + 0.09***

*p < 0.05 **p <0.01 ***p<0.001

Табл. 2. СРЕДНИ СТОЙНОСТИ И СТАНДАРТНИ ОТКЛОНЕНИЯ П сХКТ и рМКТ в ML/100G/MIN ПРИ БОЛНИТЕ С ИСХЕМИЧНИ ПАРУШЕНИЯ П МОЗЪЧНОТО КРЪВООБРАЩЕНИЕ

ПОКАЗАТЕЛИ	АМСБ		ПИПМК		ЕМИ	
	Л	Д	Л	Д	ИС	НС
сХКТ	61.49 + 8.77	61.39 + 10.12	61.7 + 9.12	65.43 + 9.39	55.72 + 10.22	61.35 + 16.96**
рМКТ – Ф	58.66 ± 14.42	61.72 ± 14.24	61.5 ± 14.26	64.5 ±16.12	65.17 ± 20.93	66.37 ± 16.14
рМКТ – Ф-Т	55.88 + 14.10	62.21 + 17.85	60.86 + 15.68	61.7 + 14.97	47.62 + 16.13	55.33 + 15.28
рМКТ – Т	52.39 ± 21.63	59.37 ± 17.27*	54.59 ± 13.94	56.36 ± 16.82	43.98 ± 16.53	53.06 ± 17.02 *
рМКТ - Т-	51.49 ± 11.77	55.61 ± 15.12*	51.39 ± 12.05	52.36 ±10.57	46.33 ± 17.20	51.75 ± 13.81**
рМКТ –	64.53 ± 17.43	64.60 ± 18.55	69.91 ± 15.62	70.45 ± 16.30	63.37 ± 16.40	65.21 ± 15.84
рМКТ - ТАЛ	88.39 ± 20.01	93.17 ± 17.39	92.36 ± 16.72	95.18 ± 20.56	77.10 ± 21.27	85.79 ± 19.38*

*p < 0.05, **p < 0.01

Табл. 3. СРЕДНИ СТОЙНОСТИ И СТАНДАРТНИ ОТКЛОНЕНИЯ Н ПАТОЛОГИЧНИТЕ АСИМЕТРИИ ПРИ БОЛНИТЕ С ИСХЕМИЧНИ ПАРУШЕНИЯ П МОЗЪЧНОТО КРЪВООБРАЩЕНИЕ

ВИД МСБ	АМСБ	ПИПМК	ЕМИ
Ф	26.11 ± 15.47	20.05 ± 12.34	27.40 ± 16.03
Ф-Т	30.91 + 15.39	33.77 + 21.62	38.88 + 21.63
Т	33.21 ± 20.49	30.23 ± 16.60	34.95 ± 22.77
Т-	27.91 + 15.87	23.68 +16.21	39.90 + 16.42
	23.00 ± 14.56	22.33 ± 9.03	29.53 ± 18.34
ТАЛ	21.73 ± 9.89	21.55 ± 8.71	29.71 ± 10.93
Хемисфера	27.65±15.27	25.27±14.09	33.40±10.97

Табл. 4. ЗНАЧИМИ ЗАВИСИМОСТИ МЕЖДУ ХЕМОРЕОЛОГИЧНИТЕ ПОКАЗАТЕЛИ И МОЗЪЧНИЯ КРЪВЕН ТОК ПРИ БОЛНИТЕ С ИСХЕМИЧНИ НАРУШЕНИЯ Н МОЗЪЧНОТО КРЪВООБРАЩЕНИЕ

ПОКАЗАТЕЛИ	АМСБ	ПИПМК	ЕМИ
ХТ – рМКТ Ф-Т Д	+0.30*	-	-
ХТ – рМКТ ТАЛ Д	+0.28*	-	-
ХТ – рМКТ Ф НС			+0.31*
ХТ – рМКТ ФТ ИС	-	-	+0.30*
ХТ – рМКТ Т НС			+0.30*
ХТ – рМКТ Т- ИС	-	-	+0.28*
ФИБ – рМКТ Л	+0.29*		-
ФИБ – рМКТ Д	+0.39*	-	-
ФИБ – рМКТ Т Д		0.35*	-
ФИБ – рМКТ ТАЛ Д	-	-0.41*	-
ПВ – рМКТ ТАЛ Л	-	-0.36*	-

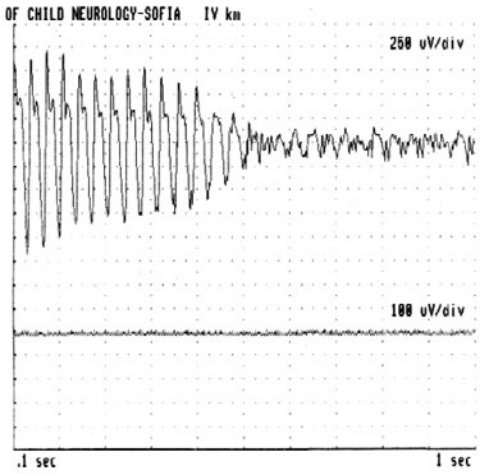
Табл. 5. ЗНАЧИМИ ЗАВИСИМОСТИ МЕЖДУ ХЕМОРЕОЛОГИЧНИТЕ ПОКАЗАТЕЛИ И МОЗЪЧНИЯ КРЪВЕН ТОК ПРИ БОЛНИТЕ БЕЗ ПАТОЛОГИЧНИ АСИМЕТРИИ

ПОКАЗАТЕЛИ	АМСБ	ПИПМК	ЕМИ
ХТ – рМКТ Ф ИС			+0.59***
ХТ – рМКТ Ф НС	-	-	+0.52***
ХТ – рМКТ Ф-Т ИС	-	-	+0.63***
ХТ – рМКТ Ф-Т НС	-	-	+0.73***
ХТ – рМКТ Т ИС	-	-	+0.60***
ХТ – рМКТ Т- НС	-	-	+0.63***
ХТ – рМКТ ИС	-	-	+0.65***
ФИБ – рМКТ Ф Д	+0.50*	-	-
ФИБ – рМКТ ТАЛ Д	+0.51***	-	-
ФИБ – рМКТ Ф-Т Д	-	0.50*	-
ФИБ – рМКТ Т Д	-	-0.41*	-
ФИБ – рМКТ ТАЛ Д	-	0.43*	
ПВ – рМКТ Т- Л	+0.55***	-	-
ПВ – рМКТ Т- Д	+0.45**		
ПВ – рМКТ ТАЛ Д	-	-0.58***	-

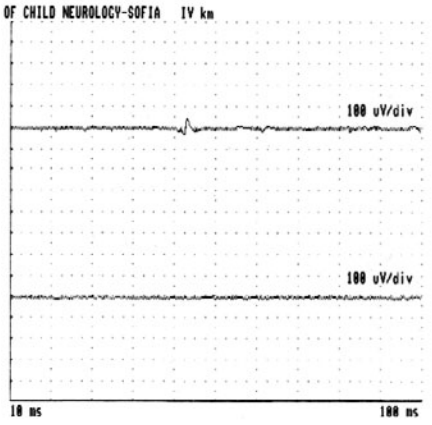
Табл. 6. ЗНАЧИМИ ЗАВИСИМОСТИ МЕЖДУ ХЕМОРЕОЛОГИЧНИТЕ ПОКАЗАТЕЛИ И МОЗЪЧНИЯ КРЪВЕН ТОК ПРИ БОЛНИТЕ С ПАТОЛОГИЧНИ АСИМЕТРИИ

ПОКАЗАТЕЛИ	АМСБ	ПИПМК	ЕМИ
ХТ – сХКТ Д	+0.52***		-
ХТ – рМКТ ТАЛ Л	-	-0.67***	-
ХТ – рМКТ Т НС			+0.55***
ХТ – рМКТ Т- ИС	-	-	+0.53***
ФИБ – рМКТ Д			-
ФИБ – рМКТ ТАЛ Л	+0.56***	+0.81***	-
ПВ – рМКТ Т Д	+0.48***	-0.65***	-
ПВ – сХКТ НС	-	-	-0.18***
ПВ – рМКТ Ф-Т ИС	-	-	-0.56***
ПВ – рМКТ Т- ИС	-	-	-0.47***
ПВ – рМКТ Т- ИС	-	-	-0.86***
ПВ – рМКТ ИС	-	-	-0.45**

Фиг. 1



Фиг. 2



Като потвърждава значението на патологичните интерхемисферни асиметрии на МКТ при болни с различни форми на МСБ нашето проучване показва,че това значение ще нарастне при изясняване ролята не само на хемореологичните ,но и на други свързани с тези асиметрии фактори.

ЛИТЕРАТУРА

1. Велчева,И., Хаджиев, Д. ,Янчева, С., Боева, Д., Петруняшев, В. Хемореологични промени и мозъчен кръвен ток при исхемични нарушения на мозъчното кръвообращение.Мозъчносъдови заболявания, 2, 1994, 1, 11 - 15.
2. Велчева, И., Янчева, С., Титянова, Е. Влияние на хемореологичните показатели и средното артериално налягане върху мозъчния кръвен ток при болни с транзиторни исхемични атаки и едностранни мозъчни инфаркти. Българска неврология, 2, 2002, 2, 49 - 53.
3. Титянова, Е., Велчева, И. Невросонографна оценка на асиметрията в скоростта на кръвния ток в магистралните и базалните мозъчни артерии при болни с мозъчносъдова болест. В: Основни проблеми в неврологията.ред. Е.Хаджипетрова, Пловдив, 1994, 57 - 59.
4. Янчева, С. Диагностична стойност на еднофотонната емисионна компютърна томография при исхемични нарушения на мозъчното кръвообращение. Докт. Дис., С., 1989.
5. Янчева, С., Лехнер, Х.,Хаджиев, Д. Невроизобразяващи методи. В: Цереброваскуларни рискови фактори. Ред. Д. Хаджиев, Х. Лехнер, С., МИ Арсо, 1998, 118 - 120.
6. Culebras, A., Kase, C. S.,Masdeu, J.C., Fox, A.J., Bryan, R. N., Grossman, C. B., Lee, D.H., Adams, H.P., Thies, W. Practice Guidelines for the Use of Imaging in Transient Ischemic Attacks and Acute Stroke. A Report of the Stroke Council, American Heart Association. Stroke, 28, 1997, 7, 1480 - 1497.
7. Grotta, J., Ackerman, R., Correia, J., Fallick, G., Chang, I. Whole blood viscosity parameters and cerebral blood flow . Stroke, 13, 1982, 296 - 301.
8. Iseda, T., Nakano, S., Yano, T., Sizuki, Y., Wakisaka, S. Time - threshhold curve determined by single photon emission CT in patients with acute middle cerebral artery occlusion. Am. J. Neuroradiol.,23, 2002, 4, 572 - 576.
9. Lenz, C., Frietsch, T., Futterer, C., van Ackern, K., Kuschinski, W., Waschke, K., F. Influence of blood viscosity on blood flow in the forebrain but not in the hindbrain after carotid occlusion in rats. J. Cereb. Blood Flow Metab. , 20 , 2000, 6, 947 - 955.
10. Marti - Fabregas, J., A., Catafau, A., M., Mari, C., Mendoza, G., Sanahuja, J.,Lieo, A., Mari - Vilalta, J., L. Eur. J. Nucl. Med. 28, 2001, 12, 1828 - 1835.
11. Nishimaki, S., Seki, K.,Yokota, S. Cerebral blood fow velocity in two

patients with neonatal cerebral infarction. Pediatr. Neurol, 24, 2001, 4, 320 - 323.
12. Reinhart, W. Molecular biology and self - regulatory mechanisms of blood viscosity: A review. Biorheology, 38, 2000, 203 - 212.
13. Titianova, E., Velcheva, I., Mateev, P. Effects of aging and hematocrit on cerebral blood flow velocity in patients with unilateral cerebral infarctions - a Doppler ultrasound evaluation. Angiology, 44, 1993, 2, 100 - 106.
14. Tomiyama, Y., Brian, J., E., Todd, M., M. Plasma viscosity and cerebral blood flow. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 279, 2000, 4, H1949 - H1954.
15. Velcheva, I., Antonova, N., Titianova ,E., Alexandrova, D., Damianov, P. Do blood viscosity parameters influence cerebral vasomotor reactivity? In: International Coference on Biorheology and School for young scientists, Sofia, 18 - 22 October 2000, 116 - 120.
16. Vorstrup, S., Lassen, N. CBF in patients with ischemic cerebrovascular disease studied with 133Xe inhalation and single - photon emission tomography. In: Cerebral blood flow and metabolism measurement. Eds. A Hartmann, S. Hoyer. Berlin - Heidelberg, Springer Verlag, 1985, 264 - 269.

Адрес за кореспонденция:
Доц. д - р И. Велчева
СБАЛНП "Св. Наум" ЕАД, ул."Л. Русев" 1
1113 София
тел.: 709 - 031
e-mail: ivelcheva@yahoo.com

Оригинални статии

РЕЗУЛТАТИ ОТ ТРАНСКРАНИАЛНО ДОПЛЕР СОНОГРАФСКО ИЗСЛЕДВАНЕ ПРИ 106 БОЛНИ СЪС СУБАРАХНОИДЕН КРЪВОИЗЛИВ

М. Клисурски
Катедра по неврология, МУ - София

SUMMARY

RESULTS FROM TRANSCRANIAL DOPPLER EXAMINATIONS OF 106 PATIENTS WITH SUBARACHNOID HEMORRHAGE

M.Klissurski

Distinguishing pathological changes related to hemodynamic disturbances after subarachnoid hemorrhage (SAH) is often based on additional information from transcranial Doppler (TCD) examinations. The purpose of the article is to present summarized clinical, TCD and CT data of 106 patients with SAH, and to determine the value of different TCD characteristics in defining DID as well as to discuss informational relevance of conventional monitoring of patients with SAH.

Key words: transcranial Doppler ultrasonorgaphy, subarachnoid hemorrhage, blood flow velocities, cerebral vasospasm, delayed ischemic deficit, Hunt & Hess and Fisher scale

РЕЗЮМЕ

Извършено е проучване на диагностичните възможности на конвенционалната ТДС чрез съпоставяне и анализ на клиничното протичане, Доплеровите и компютъртомографските данни при серия от 106 болни със САК, с оглед да бъдат оптимизирани диагностичният процес и терапевтичното поведение. Цел на статията е да се представят клиничните, ТДС, КТ и другите данни от 106 болни със САК, и да се дискутира информационната значимост на находките. Установена е информативната стойност на различни ТДС параметри при болните със САК за прогнозиране на КИНД и са дефинирани невросонографски критерии за ВС. Анализирани са взаимоотношенията между СХХ, СФ и невросонографските показатели. Направена е сравнителна преценка на информативността на използваните невросонографски параметри.

Ключови думи: транскраниална Доплерова сонография, субарахноиден кръвоизлив, скорост на кръвотока, церебрален вазоспазъм, късен исхемичен неврологичен дефицит, скала на Хънт и Нес и скала на Фишер

УВОД

Конвенционалната транскраниална Доплерова сонография (ТДС) е общоприет и рутинно прилаган метод за динамична оценка и мониториране на хемодинамичните нарушения при болни със субарахноиден кръвоизлив (САК)/2,3,6,10,15,16/. Информационната значимост на ТДС при тези болни може да бъде различна в зависимост от конкретната практика за диагноза и терапия. Въпросът за прогностичната значимост на метода (с вариабилна стойност между 50-90%) и възможността за профилактика на късния исхемичен неврологичен дефицит (КИНД) и други възникващи усложнения е актуален в практически план /7,12,15/. През последните години се натрупаха много данни за ролята на метода, често с дискутабилен характер, например относно корелацията между ТДС, клиничния статус и другите методи за изследване /4,5,8,9/. ТДС критерии за ВС бяха дефинирани при различни проучвания /2,6,10,11/, но все още липсва единен международен консенсус за ТДС дефиниция на ВС. За точна диагноза и оптимално лечение е необходимо да се определи кои хемодинамични критерии са най-информативни, тъй като силата на метода е най-голяма при отчитане на комплекс от параметри. Напоследък е важно определянето не само на сензитивността и специфичността, но на позитивната и негативна предикативна стойност, както и на вероятностните отношения, които не зависят от честотата на КИНД, сред конкретно изследваните болни /24/.

Във връзка с необходимостта за определяне на надеждността и валидността на ТДС при нашите условия, си поставихме за цел да проучим възможностите на метода за прогнозиране на КИНД и практическата полза от мониторирането при 106 болни със САК, в острата фаза на заболяването.

КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

Между 1995-2001 г. клинично са изследвани и проследени 106 болни (мъже 42, жени 64) с диагноза спонтанен САК, постъпили в клиниката по неврология при МБАЛ "Царица Йоанна" София. 74 (69,8%) от тях са били на възраст 41-60 години. Средната възраст на болните с КИНД (n = 38) е била 49,8 + 12,02 г., на тези без КИНД (n = 68) - 46,06 + 11,7. Диагнозата е потвърдена чрез КТ и/или ликворно изследване и уточнена чрез мозъчна ангиография (АГ), по Зелдингер. Многократно са регистрирани: RR, пулсовата честота, температурата, ди-

хателната честота, кръвни показатели. При болните в коматозно състояние, поставени на ИБВ, е изследвано индивидуално АКР и paCO2 или pCO2 в издишвания въздух. Използвани са следните методи: 1.) ТДС с апарат Schiller SV-75: чрез 2-MHz сонда е определяна най-високата средна, диастолична и систолична СКТ двустранно за СМА, ПМА, ЗМА, ВСА, ВА и АБ (при стремеж за максимално добър сигнал). Стойностите са осреднени след поне 15 сърдечни пулсации. Изследваното е многократно (поне петкратно; при постъпването и проследявани хемодинамично на 3-я, 7-я, 10-я, 14-я 17-я, 21-я ден и след 1 месец). На отделни болни ТДС бе извършвана всеки ден или след 21-я, до 30-я ден от началото на инцидента. Дълбочината на локализация (ръководства - 1,2,3) за СМА е 57,5 мм, за ПМА - 65 мм, ЗМА- 65 мм, АВ от 65-80 мм, а за АБ от 87,5 мм. Предварително са изследвани двете ВСА за наличие на екстракраниална съдова патология чрез 4 - MHz сонда, а индексът на Lindegaard (LI) е определян чрез 2-MHz сонда, - субмандибуларно, на дълбочина 40 мм. Определяне на индексите LI и PI, RI; Определяна е максималната дневна акцелерация на СКТ, асиметрията ляво/дядсно и развитието на скоростите във времето. 2.) Клинични методи - подробен неврологичен статус, кардиологичен статус; скала за оценка на болните според скалата на Hunt и Hess (СХХ); оценка на честотата, степента и характера на късния исхемичен неврологичен дефицит (КИНД); оценка на възникването на мозъчни инфаркти, свързани с КИНД. 3.) Невроизобразителни методи - компютърна томография на главен мозък - скала за КТ оценка по Fisher (СФ); Конвенционална мозъчна пан-ангиография (АГ). 4.) Лабораторни изследвания - ПКК, АКР, биохимия; ликворно изследване. 5.) Статистически методи: демографски и вариационен анализ, корелационен анализ, параметрични тестове за зависими и независими извадки (Student t-test) и непараметрични тестове (Xu-квадрат), ANOVA. Данните са представени като средни стойности и SD при междугруповите сравнения. При описателната характеристика на контролната група са представени допълнително стандартната грешка на средната (SEM) и минималната и максимална стойност. Минималното ниво на сигнификантност е p<0.05. Определянето на основните характеристики на метода (сензитивност Se = a/(a+c); специфичност Sp = d/(b+d); позитивна предикативна стойност PPV= a/(a+b); негативна предикативна стойност NPV = d/(c+d); позитивно вероятностно отношение LRP = Se/(1-Sp); негативно вероятностно отношение LRN = (1-Se)/Sp) е извършено с помощта на известната в статистиката четириклетъчна таблица, където a, в, c и d са отделните елементи на таблицата с дадена стойност. Относителният риск RR = a/(a+b) / c/(c+d), и доверителният интервал 95% CI = RRexp[±1,96vVar (lnRR)]) за дефиниране и прогнозиране на КИНД са определяни на базата на общоприетите дефиниции на клиничната епидемиология и биостатистика за това.

Прилаган е стандартен терапевтичен протокол, въпреки че при различните групи болни, в зависимост от тежестта на проявите и конкретния клиничен статус, са използвани различни медикаменти и подходи. Стремежът при всеки болен, е RR да се поддържа между 160/80 mm Hg, Ht - 40-30%, да се осъществява адекватна хидратация и седация. Лечението с nimodipine е провеждано I.V., обикновено от 4-я ден, в доза 2-4 mg/h, или при по-леките случаи per os, в доза 4 x 60 mg, или алтернативно с 2 x 5 mg Flunarizine. Пациентите са проследявани клинично за развитие на ВС и неврологичен дефицит чрез СХХ, както и мониторирани чрез ТДС за промяна в скоростните показатели.

За целите на нашето проучване са използвани ТДС данни на 125 лица (57 мъже и 68 жени), от 20 до 81 години (ср. 50,5 +18,7 SD), без данни за мозъчносъдова болест, съответни рискови фактори или клинично изявен неврологичен дефицит, за контролна група.

РЕЗУЛТАТИ

38 болни (35,9%) са развили някаква степен и форма на КИНД, при средно време на поява 6,8 + 3,4 ден и средна продължителност до 15,9 + 6,6 дни след началото САК. Продължителността на КИНД при 14 болни (14/38, 36,8%) е била между 24 часа и 7 дни, а повече от седем денонощия - при 21 болни (21/38, 55,2%). При 28 болни (26,4%) дефицитът е бил траен и след изписването и/или неврохирургичната операция. Първото ТДС изследване е извършено при 86 от болните (81%) в рамките на първите три денонощия. Клиничната оценка при постъпването според СХХ и според КТ - СФ е представена на фигура 1. При 57 (53,7%) от болните е проведено АГ изследване, като при 41 (38,7%) от тях са доказани аневризми или други съдови малформации.

За да определим възможностите на ТДС за прогнозиране на КИНД и практическата полза от мониторирането, изследвахме следните показатели и характеристики:

1. Скоростни показатели за СМА: Абсолютните максимални средни СКТ в групата със и без КИНД е съответно 127,6 +27,9 и 95,2 +22,3 см/сек. (p <0,05, t-test). Средната скорост при контролната група е била 63+11,2 см/сек.

Скорости на СМА при болни без и съответно с различна тежест на КИНД: Регистрираните максимални средни скорости на СМА при болните без дефицит (95,2 см/сек) и при тези със лек (n=9), умерен (n=19) и тежък КИНД (n=10) са съответно 118, 122 и 142 см/сек (p<0,05). Максималната СКТ при болните с тежък дефицит, респективно ВС, бе 162 см/сек, в сравнение с тази при болните с лек дефицит - 103 см/сек (p <0.001). Между максималните достигнати СКТ при болните с лек дефицит и умерен дефицит няма значима разлика (p>0,05), както и между болните с умерен и с тежък дефицит (p>0,05).

При мониторирането, 30 от 38 болни с КИНД са имали максимални СКТ над 120 см/сек (сензитивност от 78,9%), а 8 са останали под тази скорост (таблица 1 и 2).

Скоростни показатели преди поява на КИНД. При болните с КИНД, най-високите СКТ за СМА преди дефицита са били средно по-високи от най-високата СКТ за целия болничен престой и мониториране при болните без дефицит (162 см/сек срещу 144 см/сек, p <0,01). Само при 8 (11,7%) от 68 болни, от групата без КИНД, сме регистрирали скорости, по-големи от 120 см/сек (p <0,001, X2-тест). Така е определена ранната, обобщена специфичност (88%) и чувствителност(74%) за показателя - абсолютна достигната средна СКТ на СМА преди деня на поява на дефицит - както и позитивната (78%) и негативна предиктивна стойност (86%), позитивното (6,2) и негативно вероятностно отношение (0,3) за прогнозиране на КИНД (таблица 2). Изчисленият относителен риск (RR) за развитие на КИНД при ВС е 5,44 (95%CI 4,52-9,3). Различните ТСД показатели за СМА и характеристики на метода за прогнозиране КИНД са представени на таблица 1 и 2.

2. Различните ТДС скоростни категории за СМА и тежестта на САК според КТ скала на Fisher и скалата

на Hunt & Hess са представени на фигура 2. Вижда се, че от à-ва до ààà-та степен по СФ се увеличава броят на болните с КИНД, чиито СКТ на СМА са в диапазона 120 - 160 см/сек ($p<0,05$), както за малкото болни със скорости над 160 см/сек. Такава тенденция не се наблюдава между ààà-та и àV-та група, а намаление на броя на болните с високи СКТ и увеличение на тези с ниски скорости. Обратно, при СКТ под 120 см/сек, с нарастване на тежестта на САК от ààà-та към àV-та степен, се увеличава броят на болните с по-ниски скорости в СМА. Между àà-ра и ààà-та група няма статистически значима разлика за развитие на КИНД, в зависимост от тежестта на САК, както и между à-ва и àV-та. Аналогична е тенденцията (фигура 2) за нарастване на броя на болните с КИНД, със СКТ в диапазона 120-160 см/сек, и тежест на САК от à-ва до ààà-та степен според СХХ ($p<0,05$). Значима тенденция за нарастване броя на пациентите с СКТ над 120 см/сек се наблюдава между I-ва и III-та група, но не и при СКТ над 160 или под 120 см/сек при болните от IV-та и V-та степен по СХХ. Общо 78,9% от болните, класифицирани по СФ, са демонстрирали ТДС данни за ВС при критерии над 120 см/сек. Съответно 73,6% от болните, класифицирани по СХХ, са демонстрирали ВС при същите Доплерови критерии ($p>0,05$).

3. Максимално дневно ускорение на СКТ. Средната стойност на нарастване на средната СКТ на СМА за тридневния интервал на наблюдение (0-3 или 3-7, или 7-10, или 10-14-ти ден) при 26 изследвани болни с КИНД е била 20,7 +6,41 cm/s и съответно 9,54 +3,88 см/сек при 38 болни без дефицит ($p<0.001$, unpaired t-test). При първата група е наблюдавано максимално нарастване от 96 см/сек за тридневен интервал, за разлика от 20,6 см/сек при болните без дефицит ($p<0.001$). Максимално дневно нарастване преди появата на КИНД (>21 см/сек) е имало при 13 от 26 болни с КИНД (сензитивност от 50%) и само при 1 от 38 (2,63%) без КИНД, както е показано на таблица 2.

4. Индекс на вазоспазъм за СМА (хемисферен индекс на Lindegaard - LI). Най-висок максимален, както и среден LI наблюдавахме при болните от групата с КИНД. Средната му стойност от 3,56 +0,46 (n=29) е по-висока ($p<0.001$, t-test) от тази - 2,73 +0,5 - при болните без КИНД (n=40) (фигура 4). Индексите от двете групи са по-високи ($p<0.01$, t-test) от съответните при контролите на същата възраст - 1,78 +0,11 (n=45). Максималната стойност на LI при първата група е 5,29 срещу 3,59 при втората. На таблица 1 е представено разпределението на болните в зависимост от критерия за дефиниране на ВС LI>3. При 26 от 29 болни (89,7%) в групата с дефицит този индекс е надвишавал стойността от 3 за периода на мониторирането. Трима болни (10,3%) от тази група са имали LI < 3. Прави впечатление, че 17 от тези 29 болни (58,6%) са достигнали стойност, по-голяма от средната за цялата група 3,56 - преди появата на КИНД (X2, $p=0,018$). В групата без КИНД 26 от 40 болни (65%) са запазили съотношението между СКТ СМА/ВСА < 3, като само при 11 (27,5%) то е било над 3, а при 3 (7,5%) над 3,56.

При изчисляване на LI за интервала преди дефицита се открива малка, но значима разлика при 12 от 29 болни (41,3%) с КИНД (LIср. 3,18 +0,2), в сравнение с 40 болни без дефицит (2,73 +0,5) ($p<0.01$, t-test).

Чрез критерия за ВС LI > 3, ние определихме характеристиките на метода (26 от 29 болни с КИНД, спрямо 11 от 40 без дефицит, таблица 2). Ако се използва критерия LI >3,56, те са определени при 17 от 29 болни с КИНД, в сравнение с 3 от 29 болни без КИНД ($p=0,003$, X2 тест).

5. Асиметрия в средната СКТ между двете СМА. Средната стойност на максималната асиметрия в СКТ на СМА в групата без КИНД (n = 31) е 29,6 +15,3, а съответно за групата с КИНД (n = 31) е 31,2 +16,8 (p = 0.35, unpaired t-test). 13 от 31 (41,9%) от I-ва група са били с асиметрия над 30 см/сек, като 2 болни са показали стойности над 50 см/сек. Съответно 15 от 31 (48%) болни от групата с КИНД са демонстрирали разлика над 31 см/сек, а разлика над 50 см/сек е наблюдавана само при 5 от тези болни (таблица 2).

6. Индексите RI и PI. Сравнихме данните за RI и PI на 47 болни с предполагаемо ниско (без точно измерване) интракраниално налягане (ИКН) по СХХ от I-2-ра степен и по СФ от I-2 степен, без КИНД, и на 27 болни от групата с високо ИКН (4-5-та степен по СХХ и с 3-4-та степен по СФ, между I-10-я ден след САК, със и без КИНД, 7 от които в най-тежко клинично състояние). При болните от I-ва група средните RI (0,49 +0,1) и PI (0,73 +0,2) са по-ниски отколкото съответните (RI 0,77 +0,4 и PI 1,23 +0,5 $p<0.001$, t-test) за групата с интракраниална хипертензия (фигура 5). Индексите при контролите (31-60 г.) за RI са съответно 0,52 - 0,51 и за PI 0,85-0,73. Между контролите и болните от група А няма статистическа разлика за средния индекс RI, но се наблюдава малка разлика за PI ($p<0,03$).

ОБСЪЖДАНЕ

1.СКТ, определени чрез ТДС, нарастват пропорционално на намалението на съдовия диаметър /1,2/. СКТ над 120 см/с, съответстващи на съдов спазъм, регистрирахме при 26 от 38 болни с КИНД и при 8 без дефицит (общо 34 от 106 - 32%). Най-високата СКТ при болните с КИНД вариране от 98 до 168 см/сек (средно 127,6 см/сек), а при болните без дефицит - от 86 до 144 см/сек (средно 95 см/сек). Само 4 болни с КИНД са били със СКТ над 160 см/сек. Това можем да обясним с по-малкия брой изследвани с тежък САК и лимитиращите възможности на използваната техника. Въпреки разликата в получената максимална средна СКТ при нашите болни, статистическата значимост не е особено голяма ($p <0,05$). Средната скорост на СМА при контролите от 63 см/сек е различна ($p <0,01$) в сравнение с групата без и със КИНД. Това потвърждава сходни резултати /2,5,6,8,19,20/. Максималните СКТ са важни за прогнозирането на КИНД, макар вече да се смята, че те нямат абсолютна значимост /9,12,15,21/. Често те се регистрират и след появата на ВС, като по-съществено е да се наблюдава тяхната динамика в дните преди ВС. За патологични СКТ, дефиниращи ВС в СМА, повечето автори приемат отклонения над 120 cm/s, което първоначално е определяно чрез сравняване и корелация с ангиографски данни /2,3,5,8,9,15,21/. 34 от нашите болни (26 с КИНД, 68,4%) са постигнали СКТ над 120 до 160 см/сек, а само при 4 (3,8%) регистрирахме скорости над 160 см/сек. При нито един болен без КИНД не сме наблюдавали СКТ над 160 см/сек, което показва, че тази граница надеждно лимитира клиничния риск.

2.Средната скорост и SD, изчислени за СМА при болните от à-ва до V-та степен по СХХ са 108, 126, 132, 54, 38 см/сек. Статистическа разлика (t-test) наблюдавахме при à-ва спрямо ààà-та група, и àà-ра и ààà-та спрямо àV-та. Наблюдава се и лека тенденция за нарастване на средните СКТ при болните от à-ва до ààà-та степен по СХХ и значително намаление на средните показатели на СМА от àV-та към V-та степен. Няма разлика между

СКТ, наблюдавани във времето при болните от à, àà и ààà-та група по СХХ. Недостатък на този вид анализ е, че броят на болните с дадена степен по СХХ се променя от 1-я до 30-я ден на изследването и техните данни трябва да бъдат неколкократно включвани в различните групи според СХХ. Това становище е в подкрепа на данните /14/.

Аналогичен е анализът на максималните средни СКТ за СМА при болните от различните групи според СФ (фигура 3). Съответните средни СКТ са 89 (SD +19,1), 110 (+10,8), 124 (+8,5), 73,1 (+33,7) см/сек при болните от à-ва до àV-та степен. Значима разлика установихме между à-ва и àà-та група (p<0,001) и àà-ра и ààà-та (p=0,014), както между ààà-та спрямо àV група (p<0,0001).

3.В литературата се посочва, че не само абсолютната максимална СКТ има прогностично значение, но и размерът на дневното нарастване на СКТ при болните с висок риск за КИНД /9,12,21/. Така при дневно нарастване на СКТ в СМА > 21 cm/sec, определихме, че сензитивността на метода при нашите болни е 50 %. Това е недостатъчно за клинично прогнозиране. Обратно, специфичността от 97% е много висока и може да служи за прогнозиране, че при болните със САК няма да се развие КИНД, имайки пред вид само този показател. Изчисленият относителен риск (RR) за развитие на КИНД по този критерий е 3,78 (95%CI 3,57 - 11).

4.Изучавайки индекса на Lindegaard като критерий за ВС при нашия контингент определихме, че сензитивността от 90% намалява до 59 % ако включим в анализа само болните с LI > от средната стойност на показателя за групата с КИНД. Това не е достатъчно надеждно за клинично прогнозиране, докато специфичността от 90% до 73% и за двете категории на LI е много висока, и с по-голяма вероятност може да служи за отхвърляне възможността за КИНД. Относителният риск (RR) за развитие на КИНД в територията на СМА при критерий LI >3, има стойност 7,5 (CI 95% 4,71 - 9,18). При критерий LI > 3,56, този риск е 2,69 (95% CI 4,09-10,27). Последният макар и с по-малка стойност, поради различния брой на болните (n = 17, срещу 26), има значение за клиничното интерпретиране на резултатите от ТДС изследване и подкрепя подобни резултати /8,9,15,18,24/.

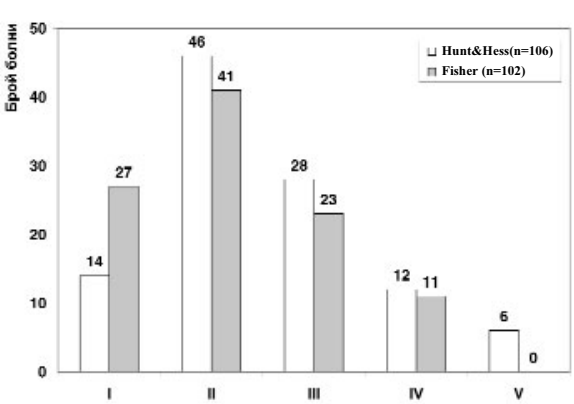
5.За изследване на зависимостта между максималната асиметрия в СКТ и възможността за развитие на КИНД в басейна на СМА с по-високите скорости, ние проучихме данните на 62 болни. Определена бе слаба сензитивност (48%), специфичност (58%) и съответни предикативни стойности. Относитерният риск 1,14, макар и с неголяма стойност, би могъл да има известно клинично значение при болни със значителна латерализация на кръвта. Относно възможността за поява на КИНД, при болните със САК, е съществено да се определи каква е асиметрията в СКТ при случаите с асиметрично количество кръв (в силвиевите бразди и други симетрични субарахноидални пространства), според КТ скали за тежестта на САК /4,5,7,8,12,18,24,27/. Въпреки липсващата статистическа значимост в средната асиметрия между групите, при нашите болни с КИНД имаше по-високи СКТ между двете страни отколкото при болните без дефицит, чиито скорости бяха по-ниски от Доплеровите критерии за ВС.Според нашите данни, за прогнозиране на КИНД чрез използване на критерия скоростната асиметрия >20%, по-важна е асиметрията при СКТ, двустранно над прага от 120-127 см/сек. Наблюдавахме 23 от 31 болни (74%) от групата с КИНД с такава асиметрия и СКТ на СМА над тази граница, докато при болните без дефицит такава разлика се срещаше само при 7 от 31 болни (25,8%) (p<0.001, X2).

6. При значително повишено интракраниално налягане (ИКН), нарастването на СКТ не винаги корелира надеждно с клиничното развитие на ВС и КИНД /13/. За прогнозиране на исхемичните усложнения при болните със САК е необходимо да се определят индексите RI и PI както и стойностите на ИКН. PI зависи от различни фактори, като значимо ниските му стойности са свързани с проксимално хемодинамично нарушение или дистална вазодилатация. Екстремното му нарастване се наблюдава при тежка интракраниална хипертензия /3,4,15,17/.

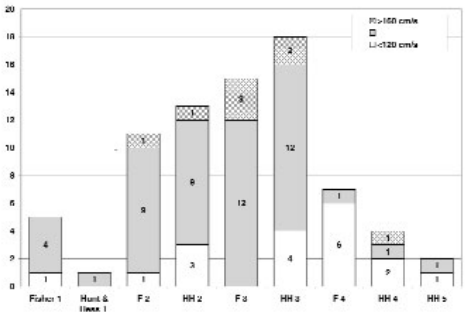
RI при 16 от 47 болни (34%) от група А без ПИКН е бил над 0,49. Само при 6 болни без КИНД и СКТ <120 см/сек е наблюдавано съчетание с висок RI >0,6. Тези 6 болни са били в тежки коматозни състояния и са изследвани чрез ТДС за кратко време от 1 до 4 дни, поради което не е наблюдаван дефицит и не са включени в групата с КИНД. Те представляват потенциален рисков контингент за развитие на КИНД, поради тежкия САК, и вероятно по-късно биха имали ТДС данни за ВС, ако не бяха починали бързо от тежкия САК.

Общо 22 от 27 (81,4%) от група Б с ПИКН са били с RI >0,6 като само 9 от тях (33,3%) са имали индекс над 0,77. 17 от 27 (62,9%) са били със СКТ по-малки от 80 см/сек. Само при 7 болни (6 с 4-та степен по СФ и 1 с 5-та по СХХ) е наблюдавано развитие на КИНД при СКТ за СМА, по-малки от 120 см/сек, като техните RI са били > 0,6. 13 болни от двете групи с високи RI и коматозни състояния (6 без дефицит и 7 със КИНД) не са показали ТДС данни за ВС, според първоначалния критерий (Vmax на СМА >120 см/сек). Другите 7 болни от група Б, с повишеното ИКН, при които наблюдавахме КИНД, представляват извадка с фалшиво негативен резултат за ВС според критерия от 120-160 см/сек. Ако ги добавим към 26-те болни с ТДС-ВС от таблица 1 и 2, можем да повишим чувствителността на метода за регистриране на ВС от 68% на 86,8%, което е висок резултат. При нашите болни не сме съпоставили ТДС данни с количественото определяне на ИКН. Смята се, че когато RI < 0,5 /13/, то измерените СКТ чрез ТДС реално отразяват тежестта на ВС след САК. Когато този индекс е по-голям от 0,6, снижените СКТ (>150 см/сек) представляват фалшиво негативен резултат за ВС във връзка със значимо повишено ИКН (над 20 mm Hg) при болните с тежък САК, които развиват КИНД. Ние подкрепяме тези данни /13/, тъй като при 81% от нашите болни с повишено ИКН наблюдавахме индекс RI >0,6. Интерпретирането на СКТ за наличие на ВС при такива пациенти трябва винаги да става в съпоставка с индексите

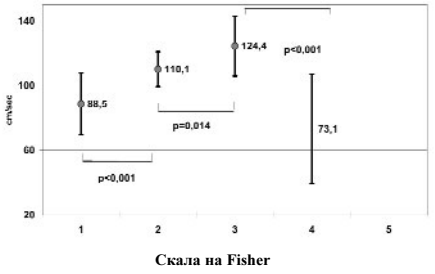
Фиг. 1



Фиг. 2

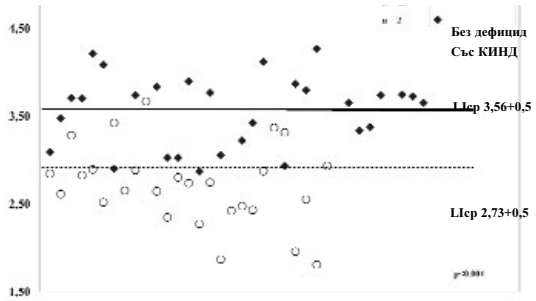


Фиг. 3

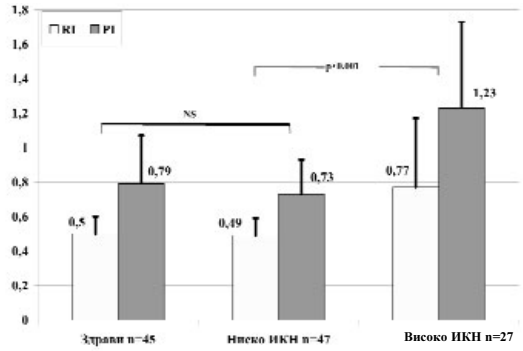


Скала на Fisher

Фиг. 4



Фиг. 5



RI и PI.

В заключение, хемодинамичните показатели от конвенционалната ТДС дават различна информация, но комплексният им анализ в съчетание с клиничните и невроизобразителни данни могат да увеличат информираността и възможностите на клинициста за прогнозиране и третиране на болните със САК.

Таблица 1. Разпределени на болни със и без КИНД при различни ТДС скоростни категории за СМА, максимално диевно ускорени (мах ДУ) и LI индекс.

СМА Усредна	КИНД (n=38)	(35,9%)	Без КИНД (n=68)	(64,1%)	Общ брой (n=106)	(100 %)
под 80 cm/s	3	2,8	23	21,7	26	21,53
до 120 cm/s	8	7,55	37	34,9	45	42,45
120-160 cm/s	26	24,5	8	7,55	34	32,08
над 160 cm/s	4	3,77	0	0	4	3,77
LI индекс	**(n=29)**	**(% от 29)**	**(n=40)**	**(% от 40)**	**(n=69)**	**(% от 69)**
Под 3	3	10,3	26	65	29	42
Над 3	26	89,7	11	27,5	37	53,6
Над 3,56	17	58,6	3	7,5	20	28,9
Мах ДУ	**(n=26)**	**(% от 26)**	**(n=38)**	**(% от 38)**	**(n=64)**	**(% от 64)**
Над 21 см/с	13	50	1	2,63	14	21,9
Под 21 см/с	13	50	37	97,3	50	78,1

Таблица 2. Характеристики на ТДС за дефинирал на ВС и прогнозирал развитието на КИНД при болни със САК при използван на различни показатели.

Категория Критерий	Se	Sp	PPV	NPV	LRP	LRN	RR
Общо >120 cm/c	0,79	0,88	0,79	0,88	6,71	0,24	6,71
< 80 см/сек	0,08	0,66	0,12	0,56	0,23	1,39	0,23
80-120 см/сек	0,21	0,46	0,18	0,51	0,39	1,73	0,39
120-160 см/сек	0,68	0,88	0,76	0,83	5,82	0,36	5,82
> 127 см/сек*	0,74	0,88	0,78	0,86	6,26	0,30	5,44
> 160 см/сек	0,11	1,00	1,00	0,67		0,89	
ДУ > 21 см/с	0,50	0,97	0,93	0,74	19,00	0,51	3,78
ДУ < 21 см/с	0,33	0,51	0,26	0,59	0,68	1,32	
LI > 3	0,90	0,73	0,70	0,91	3,26	0,14	7,50
LI > 3,56	0,59	0,90	0,85	0,68	5,67	0,46	2,69
СД > 30 см/с	0,18	0,58	0,51	0,53	1,15	0,89	1,14
СА < 30 см/с	0,34	0,63	0,47	0,50	0,93	1,04	-

*Обобщена СКТ за СМА при болни преди поява на КИНД. ДУ-диевно ускорени , СА- скоростна асиметрия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шотеков П.М. Транскраниална доплерова сонография. изд. "Венел", София, 1993.
2. Aaslid R, (ed): Transcranial Doppler Sonography. Vienna, Springer-Verlag, 1986.
3. Aaslid R. Haemodynamics of cerebrovascular spasm. Acta Neurochir [Suppl] (Wien) 1995; 72: 47-57.
4. Babikian VL, Wechsler LR, eds. Transcranial Doppler Ultrasonography. Mo: BC Decker-Mosby Year Books; St Louis 1993, pp 29-38.
5. Boecher-Schwartz HG, G Fries, W Muller-Forell, G Kassel, A Perneczky. Cerebral Blood Flow Velocities after Subarachnoid Hemorrhage in Relation to the Amount of Blood Clots in the Initial Computed Tomography. Acta Neurochir (Wien). 140: 1998; 573-578.
6. Compton JS, Redmond S, Symon L. Cerebral blood velocity in subarachnoid hemorrhage: a transcranial Doppler study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1987; 50:1499-1503.
7. Davis SM et al. Correlation between cerebral arterial velocities, blood flow and delayed ischemia after subarachnoid hemorrhage. Stroke. 1992:23:492-497.
8. Ekelund A, Saveland H, Romner B, Brandt L. Is transcranial Doppler sonography useful in detecting late cerebral ischaemia after aneurysmal subarachnoid haemorrhage? Br J Neurosurg 1996;10(1):19-25.
9. Grosset DG, J.Straiton, I.McDonald, M.Kockburn, R.Bullock. Use of transcranial Doppler sonography to predict development of a delayed ischemic deficit after subarachoid hemorrhage. J Neurosurg 78:183-187,1993.
10. Harders A. Neurological Applications of Transcranial Doppler Sonography. Wien/New York: Springer-Verlag, 1986.
11. Harders AG, Gilsbach JM: Time course of blood velocity changes related to vasospasm in the circle of Willis measured by transcranial Doppler ultrasound. J Neurosurg 66: 718-728, 1987.
12. Kirik T, Pamir MN, Ozek MM, Zirh T, Erzen C. A new, more dependable methodology for the use of transcranial Doppler ultrasonography in the management of subarachnoid hemorrhage. Acta Neurochir (Wien) 1996; 138(9): 1070-78.
13. Klingelhofer J., Sanders D., Holzgraffe M., Bischoff C, Conrand B. Cerebral vasospasm evaluated by transcranial Doppler ultrasonography at different intracranial pressures. J Neurosurg. 75:1991; 752-758.
14. Laumer R, Steinmeir R, Vogtmann T: Value of transcranial Dopppler sonography in patients treated with nimodipine. Adv Neurosurg. 1992; 20: 202-207
15. Lindegaard K.F. The role of Transcranial Doppler in management of patients with subarachnoid hemorrhage - a Review. Acta Neurochir (Wien). 72: 1999 [suppl], 59-71.
16. Manno EM, DR Gress, LH Schwamm, MN Diringer, CS Ogilvy. Effects of Induced Hypertension on Transcranial Doppler Ultrasound Velocities in Patients After Subarachnoid Hemorrhage. Stroke. 1998; 29: 422-428.
17. Newell D.W., Aaslid R., (eds). Transcranial Doppler Sonography. New York, Raven Press Publishers, 1992.
18. Romner B, Ljunggren B, Brandt L, Saveland H. Correlation of TC Doppler sonography findings with timing of aneurysm surgery. J Neurosurg 1990; 73: 72-76.
19. Seiler RW, Grolimund P, Aaslid R, Huber P, Nornes H: Cerebral vasospasm evaluated by transcranial ultrasound correlated with clinical grade and CT-visualized subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 64:594-600, 1986.
20. Sekhar LN, Wechsler LR, Yonas H, et al: Value of transcranial Doppler

examination in the diagnosis of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery 22:813-821, 1988.
21. Sloan MA. Detection of vasospasm following subarachnoid hemorrhage. In: Babikian VL, Wechsler LR, eds. Transcranial Doppler Ultrasonography. St Louis, BC Decker-Mosby; 1993, pp 105-127.
22. Sloan MA, Burch CM, Wozniac MA, Rothman MI, Rigamonti D, Permutt T, Numaguchi Y. Transcranial Doppler Detection of Vertebrobasilar Vasospasm Following Subarachniod Hemorrhage. Stroke 1994; 25:2187-2197.
23. Soulstiel JF, Bruk B, Shik B, Hadani M, Feinsod M. Transcranial Doppler in Vertebrobasilar Vasospasm after Subarachniod Hemorrhage. Neurosurgery. 1998; 43: 282-293.
24. Vora YY, Suarez-Almazor M, Steinke DE, Martin ML, Findlay JM. Role of Transcranial Doppler monitoring in the diagnosis of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 44, 1999; 1237-1248.
25. Wardlaw JM, Offin R, Teasdale GM, Teasdale EM. Is routine transcranial Doppler ultrasound monitoring useful in the management of subarachnoid hemorrhage? J Neurosurg. 88, 1998; (2): 272-276.
26. Wranze-Bielefeld E, Dauch WA, Bauer BL. Discrepancy between the results of transcranial Doppler and the clinical status of patients after subarachnoid haemorrhage. Adv Neurosurg. 1990; 19:276-280.
27. Zygmunt SC, TJ Delgado-Zygmunt. The haemodynamic effect of transcranial Doppler-guided high dose Nimodipine treatment in established vasospasm after subarachnoid haemorrhage. Acta Neurochigurgica (Wien). 1995; 135:179-185.

Адрес за кореспонденция:
Д-р М. Клисурски, главен асистент,
МБАЛ "Царица Йоанна", Клиника по неврология,
ул." Бяло море" No 8, София 1527
тел: (02) 43-44-559/597/516
e-mail: mklissurski@yahoo.com

Оригинални статии

СУБАКУТЕН СКЛЕРОЗИРАЩ ПАНЕНЦЕФАЛИТ- ЧЕСТОТА НА ЗАБОЛЯВАНЕТО, КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА И ДИАГНОСТИКА - АНАЛИЗ НА 25 ГОДИШЕН ПЕРИОД

В.Божинова, П.Димова, Л.Белопитова
Детска неврологична клиника, УСБАЛНП "Св.Наум"- София

SUMMARY

SUBACUTE SCLEROSING PANENCEPHALITIS- MORBIDITY, CLINICAL COURSE, AND DIAGNOSTICS- ANALYSIS IN 25 YEARS PERIOD

V.Bojinova, P.Dimova, L.Belopitova

Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) is a rare slow virus infection with onset in childhood caused by persistent defective measles virus in CNS. Higher risk for SSPE have children contacted with measles before 2 years of age. The measles vaccine decreased the world wide incidence of SSPE. The aim of the present study was to analyze: 1. The registered morbidity of SSPE in the Clinic of Child Neurology, University Hospital of Neurology and Psychiatry, Sofia for 25 years period (1978-2002); 2. The clinical course and 3. The early diagnostic features in such patients. SSPE was diagnosed in 40 children (29 boys and 11 girls, mean age 8,5 years), 28 of whom in the period 1978-1984, and 12- between 1995-2002. Thirty-nine of the children (97,5%) were no vaccinated against measles. The tendency of a new increase of the morbidity after 10 years disease-free period related to the measles epidemics before 10 years, and the incomplete immunization against measles. These results suggested the importance of the early natural measles infection as a factor for persistent neuroinfection and of the vaccination against measles for the SSPE prophylaxis. The most often onset of SSPE was between 8 and 11 years (52,2%), and the median latency period between natural measles infection and SSPE was 7,0 years. During the period 1995-2002 predominated children with an earlier onset of SSPE (mean age 8,4 years) in comparison with the period 1978-1984 (mean age 11,2 years). The initial clinical manifestation included intellectual deterioration (35%), extrapyramidal hyperkinesias (29%), epileptic seizures (15%), hemiparesis (10%), visual agnosia (10%). Eighth children had asymmetric atypical onset, 2 of whom (5%) with stroke-like course. Fulminate course were discovered in 4 children (10%), a chronic progressive course with pseudoremissions over 2 years - in 8 cases (20%). The early diagnosis of SSPE was based on the typical clinical course, the high antimeasles antibodies titters in CSF (100%), the increased gamma globulin with oligoclonal banding (100%), the periodic high amplitude slow waves activity in EEG (Radermecker's complexes), as well as on the MRI showd lesions in the gray and in white matter- bilateral symmetric in 45% (5/11), or asymmetric in other 37% (4/11), while CT revealed latter brain atrophy.

Key words: Subacute sclerosing panencephalitis, morbidity, atypical cases, MRI, CSF

РЕЗЮМЕ

Субакутният склерозиращ паненцефалит (SSPE) е рядка бавновирусна инфекция с начало в детска възраст, причинена от персистиращ дефектен морбилозен вирус в ЦНС. По-висок риск за SSPE имат децата, боледувалите от морбили преди 2 г. Приложението на противомор-

билна ваксина понижи значително заболеваемостта от SSPE в световен мащаб. Изследването цели: 1.Установяване на регистрираната заболяемостта от SSPE на базата на случаите от Детска неврологична клиника, УСБАЛНП-МУ, София за 25 годишен период (1978-2002 г.); 2. Анализиране на клиничната характеристика и 3. Възможностите за ранна диагностика. SSPE е диагностициран при 40 деца (29 момчета и 11 момичета на средна възраст 8,5 г), 28 от които от 1978 до1984 г. и 12 - от 1995 до 2002 г. Тенденцията за ново повишаване на честотата на SSPE (1995-2002 г) след 10 годишен период без заболяване (1985-1994 г.) е свързана с епидемии от морбили преди 10 г. и нередовната противоморбилна имунизация. От 40 случая 39 (97,5%) са неимунизирани и са боледували рано от морбили (средна възраст- 11 месеца). Тези резултати потвърждават значението на ранното боледуване от морбили като фактор за персистираща невроинфекция и на противоморбилната ваксина за профилактиката на SSPE. Началото на заболяването най-често е между 8 и 11 г. (52,5%), средно 7 ,0 г. след инфектирането. През периода 1995-2002 г. преобладават децата с по-ранно начало на заболяването (средна възраст 8,4 г.), в сравнение с периода 1978-1984 г. (средна възраст 11,2 г.). Начални клинични изяви на SSPE включват деменция (35%), екстрапирамидни хиперкинези (29%), епилептичен синдром (15%), хемипареза (10%), зрителна агнозия (10%), афазия (3%). С асиметрично, атипично начало на симптоматиката са 8 деца (20%), 2 от които (5%) с инсулто-подобно протичане. С остро протичане са 4 деца (10%), с хроничен ход с над 2 г. еволюция са 8 деца (20%). Ранната диагностика се основава на характерната клиниката, повишените антиморбилните антитела в серум и ликвор (100%), ликворни промени с ляв тип колоидна крива (100%), субфракционирани гама глобулини (100%), ЕЕГ с Радермекерови комплекси и мозъчната магнитно резонансна томография с двустранни симетрични (5/11или 45%) или асиметрични лезии в подкоровото бяло вещество (4/11 или 37%), докато КТ по-късно визуализира мозъчна атрофия.

Ключови думи: Субакутен склерозиращ паненцефалит (SSPE), заболяемост, атипични случаи, MRI, ликворни промени

Субакутният склерозиращ паненцефалит (SSPE), описан от Dawson (1933), е бавновирусна инфекция с начало в детска възраст, причинена от персистиращ вирус на морбили или рубеола. Характеризира се с прогресиращ ход в четири стадия: деменция и поведенчески отклонения; прибавяне на екстрапирамидни хиперкинези; изчезване на хиперкинезите на фона на силно изразена екстрапирамидна и пирамидна мускулна хипертония; тежки нарушения на трофиката и на автономните функции и летален изход 1,6 ,26. За персистиращата невроинфекция основно значение имат множество мутации на морбилозния вирус, обуславящи понижено разпознаване от имунната система, дефект в репликацията и освобождаването му от инфектираните клетки, поради нарушен синтез на М-протеина на външната му обвивка. При рано заболелите от морбили деца инфекцията хронифицира и поради имунната модулация на интрануклеарната експресия на вируса от циркулиращите, но недостатъчни майчини антитела 6,10,19,26. Откритието, че морбилозният вирус е причинител на SSPE през 1969 г. и масовото въвеждане на противоморбилната ваксина, понижиха значително заболеваемостта от този прогресиращ, фатален енцефалит в световен мащаб 10,16,19,20,26. Заболеваемостта от SSPE варира от 1/106 в САЩ до 20-100/106 в слаборазвити страни с ендемии от морбили 6,17. Латентният период от боледуване от морбили до клиничната проява на SSPE е средно 8 г.26, казуистики са случаите със SSPE, развили се от 3 месеца до 2 г. след морбили 13,15 , както и SSPE у възрастни 7,14. Основен фактор за вирусното персистиране и развитие на SSPE е ранното заболяване от морбили. По епидемиологични данни над 50% от болните със SSPE са боледували от морбили преди 2 г., а 75%- преди 4 годишна възраст 10. При заболяване под 1 г. има 16 пъти по-висок риск за SSPE, отколкото след 6 годишна възраст, а общо рискът за SSPE след боледуване от морбили е 28 пъти по-висок (4/100 000) в сравнение с риска за SSPE след ваксиниране (0,14/100 000) 17. През последните години в България заболеваемостта от SSPE се повишава във връзка с епидемии от морбили преди 10 г. и нередовна противоморбилна имунизация, като се наблюдават и атипични форми на заболяването.

Изследването има за цел да установяви честотата на регистрираната заболяемост, клиничното протичане, диагностиката и лечението на SSPE въз основа на данните на лекуваните деца в Детска неврологична клиника за 25 годишен период.

КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ НА ИЗСЕЛДВАНЕ

SSPE е диагностициран при 40 деца на средна възраст 8,5 г (29 момчета и 11 момичета) през периода 1978-2002 г. При всички пациенти е проследена динамиката в неврологичния статус, офталмологичния статус и ЕЕГ. Извършено е ликворно изследване, серологично изследване за морбилозен вирус в серум и ликвор, компютърна томография (КТ), а при 11 деца - и магнитно-резонансна томография (МРТ) на главен мозък.

РЕЗУЛТАТИ

1. Заболяемост. Данните за заболяемост от SSPE, според обръщаемост към Детска неврологична клиника на УСБАЛНП "Св.Наум", МУ-София, за 25 годишен период (1978-2002 г.) са представени на Фиг.1. За периода 1978-1984 г. са диагностицирани 28 деца със SSPE (средно 4 случая годишно), за 10 г. (1985-1994 г.) не са наблюдавани случаи, а през последните 7 г. (1995-2002 г) има ново повишаване на заболяването (12 случая).

Съотношение момчета: момичета е 2,6:1. Заболяването започва между 3 и 16 г., най-често между 8 и 11 г. (21 деца или 52,5%). През периода 1995-2002 г. преобладават децата с по-ранно начало на заболяването (средна възраст 8,4 г., като 4/12 или 33% са на възраст 4-5 г.), в сравнение с периода 1978-1984 г. (средна възраст 11,2 г., като 4/28 или 14,3% са от 3 до 5 г.) (Фигура 2).

Общо от 40-те случая 39 (97,5%) са неимунизирани и са боледували рано от морбили (средна възраст- 11 месеца). Всички 28 деца, заболели през периода 1978-1984 г. са неимунизирани (редовната имунизация започва от 1969 г. за навършилите 1 г). От 12-те болни със SSPE през периода 1995-2002 г. само едно дете е имунизирано, а 11 са неимунизирани, 3 от които са били освободени по медицински показания. Средният период от боледуването от морбили до изявата на заболяването е 7,0 г. (от 4 до 14 г.)

2. Клинична характеристика на SSPE. Началните клинични изяви на SSPE включват деменция (14 деца или 35%), екстрапирамидни хиперкинези (11 деца или 29%), епилептичен синдром (6 деца или 15%), хемипареза (4 деца или 10%), зрителна агнозия (4 деца или 10%), хориоретинит, неврит на n.opticus и афазия (по едно дете или 3%) (Фиг.3.). Екстрапирамидните хиперкинези, устано-

вени при 11 деца, са с характер на миоклонии (40%), бализъм (30%), хемипаркинсонов синдром (20%), торзионна дистония (10%), като се комбинират и променят по степен на изява в хода на проследяването и постепенно изчезват през ааа стадий, когато водеща е тежката екстрапирамидна ригидност. С атипично, асиметрично начало на огнищната неврологична симптоматика са 8 деца (20%), 2 от които (5%) с инсулто-подобно протичане. При едно дете миоклонично-астатичните епилептични пристъпи предшестват 7 месеца развитието на деменция. При диагностицирането в клинични условия болните обикновено са вече във аа стадий и симптоматиката на SSPE е разгъната, с изявявена деменция (21 деца или 53%), епилептични припадъци с характер на миоклонично-астатични и по-рядко генерализирани тонично-клонични пристъпи (12 деца или 29%), миоклонии и апраксия (по 8 деца или 20%), бализъм, паркинсонов синдром, включително по хемитип, зрителна агнозия, главоболие (в по 5 случая или 12%), афазия и атаксия (в по 4 случая или 9%). Автономната дисфункция с прояви на дизхидроза и тахикардия е чест симптом (10 деца или 24%), като през ааа и aV стадий в 100% са налице кахексия, кризи от централна хипервентилация, тахикардия, артериална хипертония. (Фиг.4.) С остро протичане са 4 деца (10%), хронични форми с над 2 г. еволюция са наблюдавани при 8 (20%), едно от които има 5 годишен псевдостационарен период.

3. Параклинични изследвания при болните със SSPE. При ликворните изследвания се установява характерните за SSPE промени: ляв тип колоидна крива (100%), субфракционирани гама глобулини (100%), повишени IgG-антитела (100%), хипервротеинорахия (19/40 или 47,5%) наличие на антиморбилните IgG антитела в титри над 1: 4 (100%).

В ЕЕГ се регистрират грубо дезорганизирана основна активност и типичните Радермекерови комплекси през а и аа стадий при всички болни, с постепенно изчезване на периодичната пароксизмална активност при напредване на заболяването.

Невроизобразяващи изследвания: КТ на главен мозък е нормална в началото при 38 деца, при 1 е с асиметрична корова атрофия, при 1- с обширни асиметрични хиподензни зони в бялото вещество двустранно. При по-нататъшно проследяване при всички пациенти се наблюдава корова атрофия и вътрешна хидроцефалия. МРТ, осъществена в началото на заболяването при 11 от децата през периода1996-2002 г., е с патологични отклонения при 9 деца (82%), а при 2 деца е без промени. Установяват се двустранни хиперинтензни при Т2 измерване лезии в подкоровото бяло вещество, симетрични при 5 (45%) или асиметрични при 4 (37%) (Фигури 5, 6, 7). Лечение с Isoprinosine е проведено при 8 болни- 2 с остро протичане, при едно с продължителност на заболяването 7 месеца, при 5 с хронично протичане над 2 г. (едно дете- 5 г.).

Представяме 3 наблюдения с относително рядко, атипично, асиметрично начало на симптоматиката и МРТ лезиите и остро или хронично протичане.

Наблюдение 1. SSPE с инсултообразно начало и остро протичане (А.Б.К., 10 г. ИЗ№551/ 2001 г.). Момче на 10 г., боледувало от морбили на 1 г., с "Детска церебрална парализа, левостранна централна латентна хемипарeза", лекостепенен интелектуален дефицит и посттравмена двустранна амблиопия при екстирпирани очни лещи, при което внезапно след събуждане от сън се констатира левостранна централна хемиплегия, главоболие. Неврологичен статус: Амблиопия, левостранна централна тежка хемипареза, по изразена в ръката при пирамидни рефлексни промени и в десни крайници- двустранна хиперрефлексия sin>dex, разширени рефлексогенни зони, положителни рефлекси от групата на Бабински двустранно. КТ на главен мозък е нормална, МРТ- с хиперинтензни при Т2 измерване обширна зона в бялото мозъчно вещество в дясно фронто- париетo-окципитално и малка зона в левия centrum semiovale (Фигура 5). Ликворно изследване- ляв тип колоидна крива, белтък 0,41г/л, субфракционирани гама глобулини с формиране на три М компонента. Повишени антиморбилни IgG-антитела в ликвор 1:16. КТ след 2 месеца- обща мозъчна атрофия и двустранни симетрични окципитални подкорови хиподензни зони. В хода на проследяването след привидна "ремисия" в края на първия месец и самостоятелна походка тип Верникe-Ман, развива апраксия на походката, тонусови промени по типа на spasmus mobillis и последващо значително повишаване мускулния тонус по ригиден тип двустранно; появяват се миоклонично-астатични пристъпи, автономна дисфункция с хиперхидроза, артериална хипертония, тахикардия, хипертермия. Exitus letalis настъпва 3 месеца след началото на заболяването.

Наблюдение 2. SSPE с асиметрично начало и хронично протичане. (М.М.П., 11 г.ИЗ №26 и 80/1997 г.) Момиче, неимунизирано против морбили, преболедувало от морбили на 1 г. и 10 мес. На 11 г. остро се развива акционен тремор в дясната ръка, прибавят се прогресиращи гностични, паметови нарушения и апраксични прояви с флуктуиращ ход за 4 месеца. Следва влошаване с изява на челен синдром (идеомоторна апраксия, моторна афазия, спрегнато отклонение на главата и погледа надясно), прибавя се екстрапирамидна симптоматика с начален spasmus mobillis, впоследствие с тежка мускулна ригидност и дистония, повече в десните крайници. Квадрипирамидната симптоматика е дискретна, по-манифестна в дясно. През 5-тия месец се прибавят миоклонии, балистични и хореоатетозни хиперкинези по хемитип в десните крайници. Изявяват се централни вегетативни нарушения, стволови дисфункции с дисфагия и инверсия на съня. Диагнозата "SSPE" се поставя на базата на клиничната картина и ликворните промени: ляв тип колоидна крива, лека протеинорахия (0.72 g/l), олигоклонално фрагментирани гамаглобулини и високи титри на антиморбилни IgG-антитела в ликвор (1:16, 1:32 в динамика) и в серум (1:512), ЕЕГ с типичните за SSPE Радермекерови пароксизми. През 4-тия месец МРТ при Т2W измерване разкрива обширна хиперинтензна десностранa фронтална лезия в сивото и бяло вещество (Фигура 6), докато КТ е нормална; през 6-тия месец при КТ се установява изразена мозъчна атрофия двустанно, предимно челно-париетално. Провежда се лечение с Isoprinosine, проследена е 5 г. и е в стационирано "вегетативно състояние".

Наблюдение 3. SSPE с асиметрично начало и привидни "ремисии" (Г.М.Я., 5 г. ИЗ № 358/1997). Момиче на 6 години, преболедувало от морбили на 6 месечна възраст, при което в пълно здраве се изявяват дистонни прояви в леви крайници, развива левостранен хемипаркинсонизъм, зрителна агнозия, апраксия, деменция с прояви на ехолалия и ехопраксия, тазово-резервоарна инконтиненция. Два месеца по-късно в десните крайници се развива spasmus mobillis, появяват се миоклонии и атонични феномени с характер на "поклони". Квадрипирамидната симптоматика е дискретна. Ликворното изследване е с типичната за SSPE лекостепенна протеинорахия (0.5 g/l), субфракционирани гамаглобулини с два М-компонента, увеличени IgG-антиморбилни антитела в ликвор (1:8 до

1:16) и в серум (1:256). ЕЕГ е с грубо абнормна високоволтажна основна активност и двустранно синхронни пароксизми от множествени острия-бавна вълна. КТ на мозъка показва дифузно понижена плътност двустранно перивентрикуларно, МРТ е с асиметрични подкорови хиперинтензни зони - обширна в дясно париетo-темпорооккципитално и по-малка в ляво окципито-темпорално; недостатъчна диференциация между сивото и бяло вещество (Фигура 7).

ОБСЪЖДАНЕ

Заболеваемостта от SSPE е от 1/106 при редовни имунизации за морбили до 20/106 и дори 100/106 в слабо развити страни, ендемични за морбили6,17,20. Диагностицираните 28 случая в нашата клиника за периода 1978-1984 г. (средно 4/годишно), са неимунизирани деца, необхванати от задължителната имунизация, на средна възраст 11,2 г., разболели се средно 7 г. (от 4 до 14 г.) след инфектирането с морбили. След въвеждането на противоморбилна имунизация в България от 1969 г. за децата на 1 г., се наблюдава значително снижаване на заболеваемостта от морбили, а впоследствие и от SSPE. В ДНК в продължение на 10 г.(1985-1994) заболяването не е наблюдавано. Тези резултати са очаквани, логични и доказват важната роля на противоморбилната имунизация за профилактика на морбили и съответно на персистиращата невроинфекция SSPE, проявяваща се средно 8 г. след инфектирането 5,25. Новото зачестяването на заболяването от 1995 до 2002 г. (12 случая за 7 г.) е свързано с епидемии от морбили през последните 10 г. и нередовната противоморбилна имунизация. Заболелите през този период деца са с по-ниска средна възраст (8,35 г.), по-често с по-кратък инкубационен период (3-4 г. при 33%) и ранно заболяване от морбили (между 6 м. и 2 г). Зачестяване на SSPE се наблюдава и след морбилозни епидемии в САЩ 9.

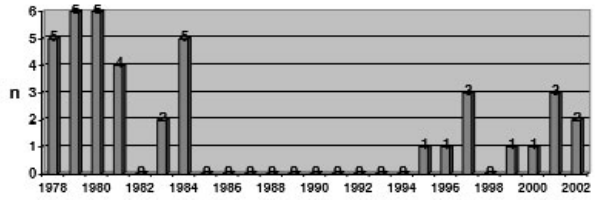
Клиничната характеристика на наблюдаваните от нас случаи е в съответствие с описаната в литературата. Известна е по-честата заболеваемост сред момчетата (2-4:1) 6, 12,26. Според нашите данни съотношението момчета:момичета е 2,6:1. След дълъг инкубационен период (средно 8 г.) се развитива прогресираща деменция (à стадий), прибавят се екстрапирамидни хиперкинези (àà стадий), изчезват хиперкинезите на фона на изразена екстрапирамидна и пирамидна мускулна хипертония (ààà стадий) и терминална тежка автономна дисфункции при вегетативно състояние (àV стадий) 6,26. И при нашите наблюдения водещ ранен синдром е деменцията (35%), но при 15% са налице начални епилептични припадъци, при 10%- хемипаретичен синдром (2 деца с псевдоинсултно, 2 деца с псевдотуморно протичане), при други 10% са налице зрителна агнозия, хориоретинит и неврит на зрителния нерв, типични за хроничната морбилозна инфекция 6,26. От екстрапирамидната симптоматика, изявяваща се през àà стадий, най-често са миоклоничните хиперкинези, но при 30% има хемибализъм, при 20%- хемипаркинсонов синдром. Като изключение паркинсоновият синдром може да бъда начална изява на SSPE при визуализирани лезии в базалните ядра 18,22,27. Описаните от нас атипични случаи с асиметрично начало на симптоматиката и асиметрични находки при МРТ2,8 са рядкост в литературата11,21. A.Kornberg и съавт.13 представят 2-годишно дете със SSPE с начална прогресираща хемипареза и фокален епилептичен синдром при едностранна хемисфериална коров лезия. Епилептичният синдром е първа проява на SSPE при 15 % от нашите болни (6/40), като при едно дете миоклонично-астатичните епилептични пристъпи предшестват 6 месеца развитието на деменцията и поставянето на диагнозата SSPE. Атипичните случаи с изявен начален епилептичен синдром, включително с абсансен статус са много редки 23. A.Kornberg и съавт. 13 подчертават, че при малки деца със SSPE водещи могат да бъдат епилептични припадъци и това трябва да се има предвид в диференциално-диагностичен аспект при терапевтично резистентен, особено фокален епилептичен синдром и прогресираща хемипареза. При поставянето на диагнозата "SSPE" епилептичен синдром се установява при 29% от нашите пациенти, успоредно с деменция, диспраксия и екстрапирамидна симптоматика. Главоболие, свързано с активен възпалителен процес се наблюдава през à и àà стадий на заболяването при 12% от нашите пациенти. Автономните дисфункции са нерядко налице още от àà стадий (24%), но са максимално изразени в IIIи IV стадия в 100% от случаите.

За поставяне на диагнозата SSPE решаваща е клиничната картина, наличието на характерните за заболяването ликворни промени с ляв тип колоидна крива (100%), субфракционирани гама-глобулини (100%), антиморбилни IgG-антитела в титри над 1: 4 (100%), ЕЕГ с абнормна основна активност и Радермекерови комплекси, както и МРТ с двустранни симетрични (45%) или асиметрични лезии в сивото или подкоровото бяло вещество (37%). КТ разкрива сравнително по-късно хиподензни лезии и мозъчна атрофия. Прогресията на МРТ-патологията при пациентите със SSPE има закономерен ход: разширяване на хиперинтензните лезии при T2W измерване, включително с появата на двустранни промени при случаите с начални едностранни лезии, и последваща поствъзпалителна мозъчна атрофия, визуализираща се при КТ 4,5,14,24. Периодичните, двустранно синхронни и симетрични комплекси (Радермекерови комплекси) са индикация за персистиране на възпалителния процес 23. За генерирането им са отговорни мезенцефалните структури 28, най-рано ангажирани от възпалителни промени. Над 60% от пациентите имат и мултифокална епилептиформена активност във всеки стадий от заболяването, най-често във фронталната, централна или окципитална област 12. Малкият брой болни, при които е приложен Isoprinosine (8) не ни дава основание за категорични изводи, но обнадеждаващ е фактът, че 5 от тях са с хронифициран ход и продължителност на заболяването между 2 и 5 г. Нямаме опит от съчетание на Isoprinosine с Interferon A интратекално3, или Interferon A с Ribavirine, за които има данни за по-голяма преживяемост 25.

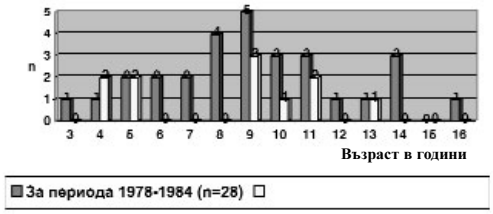
ИЗВОДИ

1. Динамиката на заболяемостта от SSPE доказва важната роля на ранното и масово приложение на противоморбилната ваксина за профилактиката на заболяването.
2. Описаните атипични форми на заболяването с асиметрично начало, псевдоинсултно и псевдотуморно протичане и асиметрични лезии при МРТ, наличието на ранен и терапевтично резистентен епилептичен синдром налагат широка диференциална диагноза в детската възраст.
3. За ранната диагностика на SSPE е важно съчетанието на клиничните характеристики със специфичните ликворни промени (ляв тип колоидна крива, увеличени и субфракционирани гама-глобулини, наличие на повишени титри на IgG-антиморбилни антитела), общо дезорганизирана ЕЕГ активност с Радермекерови комплекси, МРТ лезии в сивото и бяло мозъчно вещество.
4. Приложението на Isoprinosine води до удължаване на преживяемостта на болните.

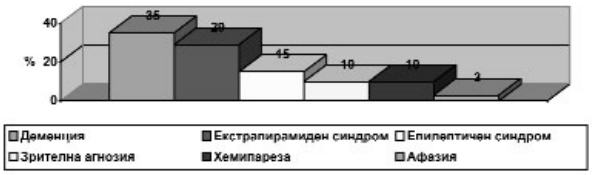
Фиг.1. Заболяемост от SSPE за периода 1978-2002 г. по данни



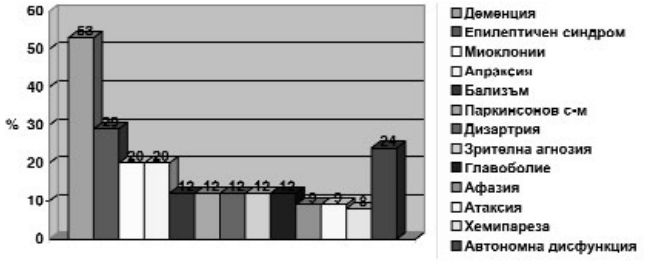
Фиг.2. Възрастово начало на болните със SSPE (n=40)



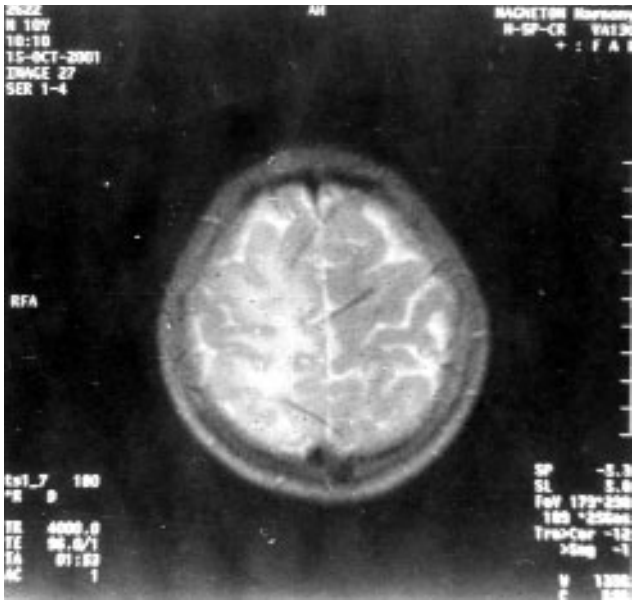
Фиг.3. Начални синдроми при SSPE (n=40)



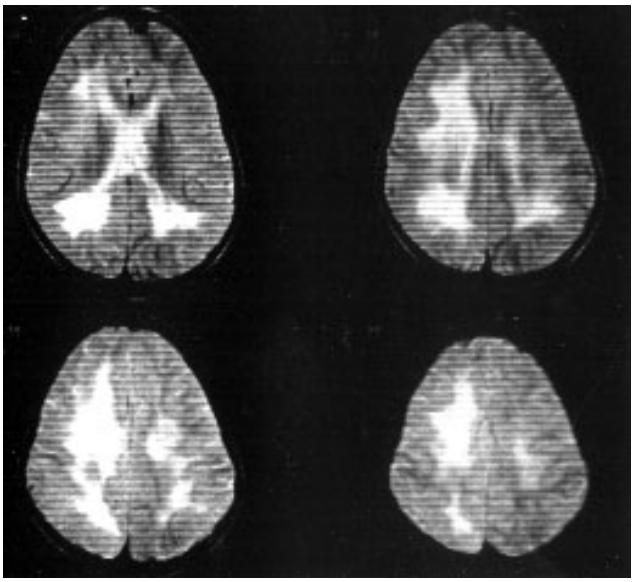
Фиг.4.Синдроми и симптоми при диагностицирането на SSPE (n=40)



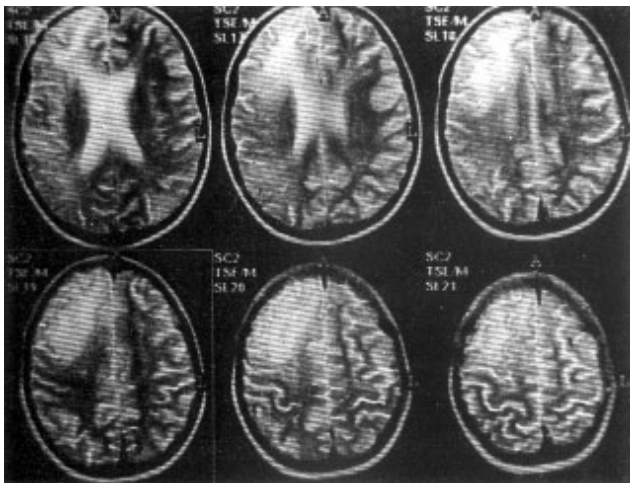
Фиг 5. МРТ на Наблюдение 1. При Т2 измерване- обширна хиперинтензна зона в бялото мозъчно вещество в дясно фронто- парието-окципитално и малка зона в левия centrum semiovale



Фиг.6. МРТ на Наблюдение 2. При Т2 измерване- обширна хиперинтензна десностранa фронтална лезия в сивото и бяло вещество



Фиг.7. МРТ на Наблюдение 3. При Т2 измерване - асиметрични подкорови хиперинтезни зони - обширна в дясно парието-темпоро-окципитално и по-малка в ляво окципито-темпорално



ЛИТЕРАТУРА

1. Божинов, С., Георгиев Ив., Нинов Н. Хиперкинетичен прогресиращ паненцефалит. В: Съвременни невроинфекции. П.р. С. Божинов, С., Медицина и физкултура, 1983, 180-185.
2. Божинова, В., Белопитова Л., Димова П., Гергелчева В. По въпроса за субакутния склерозиращ паненцефалит с атипично начало- клинико-компютъртомографски и ядреномагнитно-резонансно томографски корелации. Педиатрия, 1998;38 (1): 25-29.
3. Anlar B., Yalatz K., Oktem F. et al. Long-term follow-up of patients with subacute sclerosing panenceohalitis treated with intraventricular alpha interferon. Neurology 1997; 48: 526-528.
4. Bohlega, S., Kavi M.Z. Subacute sclerosing panencephalitis. Imaging and clinical correlation. J. Neuroimaging, , 1994; 4 (2): 71-76.
5. Brismar,J., Gascon G. G., von Steyern K. V. et al. Subacute sclerosing panencephalitis: evalution with CT and MRI. Am. J. Neuroradiol.1996;17 (4): 761-772.
6. Britt W.J. Slow wiruses. In: Feigin RD, Cherry JD eds. Textbook of Pediatric infectious Diseases. Philadelphia, WA Saunders Company; 1998: 1646-1665.
7. David, P., Elia M., Mariotti P. et al. Adult onset of subacute sclerosing panencephalitis: A case report. Riv. Neurol. 1990; 60 (2): 83-87.
8. Dimova, P., Bojinova V. Subacute sclerosing panencephalitis with atypical onset: clinical, computed tomographic and magnetic resonance imaging correlations. J.Child Neurol 2000; 15 (4): 258-261.
9. Dlugos D.J., Brooks-Kayal A.R. A 4-year-old with pica, progressive incoordination and decreased responsiveness. Semin.Pediatr.Neurol.1999; 6(3): 164-167.
10. Dunn R.A. Subacute sclerosing panencephalitis. Pediatr.Infect.Dis.J. 1991; 10:68-72.
11. Geller, T.J., Vern B. A., Sarwar M. Focal MRI findings in early SSPE. Pediatr. Neurol. 1987; 3(5): 310-312.

12. Gurses C., Ozturk A., Baykan B. et al. Correlation between clinical stages and EEG findings of subacute sclerosing panencephalitis. Clin Electroencephalogr.2000; 31(4): 201-206.
13. Kornberg, A.J., Harvey A. S., Shield L. K. Subacute sclerosing panencephalitis presenting as simple partial seisures. J. Child Neurol.1991; 6 (2): 146-149.
14. Kunika N.S., Yasaki S.,. Oshima J. et al. Serial changes of MRI and SPECT findings in a case of adult- onset SSPE. Rinsho-Shinkeigaku, 35, 1995 (11), 1214-1220.
15. Lackmann G.M., Hannen M., Madjlessi et al. Rapid progressie subacute sclerosing panencephalitis in 2-year old child with congenital athyreosis. Clin.Ifect.Dis. 2000; 31(1): 196-199.
16. The measles epidemic. The problems, barriers and reccomendations. The National Vaccine Advisory Committee, JAMA 1991; 266: 1547-1552.
17. Miller C., Farrington C.P., Harbert K. The epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis in England and Wales 1970-1989. Int.J.Epidemiol.1992; 21:998-1006.
18. Murata R., Matsuoka O., Nakajima S. Serial magnetic resonance imaging in subacute sclerosing panencephalitis. Jpn. J. Psychiatr. Neurol. 1987; 41(2): 277-282.
19. Park Y.S., Kohl S. Subacute sclerosing panencephalitis in an indentical twin. Pediatrics 1999; 104(6): 1390-1394.
20. Public-sector vaccination efforts in rsponce to resurgence of maesles among pre-scool children - United States, 1989-1991.
21. Salvan A.M., Confort-Gouny S., Cozzone P.J. et al. In vivo cerebral proton MRS in a case of subacute sclerosing panencephalitis. J.Neurol.Neurosurg. Psychiatr.1999; 66:547-555.
22. Sawaishi Y., Yano T., Watanabe Y., Takada G. Migratory basal ganglia Lesions in subacute sclerosing panencephalitis& clinical manifestations of axonal spread. J.Neurol.Sci. 1999; 168(2): 137-140.
23. Sousa G., Ribero J.A., Guilmares M.L. Different clinical and electroencephalographic patterns of SSPE. Boll. Lega Ital Epilessia, 79-80, 1992, 123-124.
24. Takahashi M., Abe K., Fujimura H. et al. A case of SSPE that showed watershed infarction-like change on MRI initialy and progressive to whole brain atrophy. Rinsho- Shinkeigaku, 31, 1991(5), 554-556.
25. Tomoda A. Shiraishi S., Hosoya M. et al. Combinned treatment with interferon -alpha and ribavirin for subacute sclerosing panencephalitis. Pediatr.Neurol. 2001; 24 (1): 54-59.
26. Weil M.L., Levine M. Infections of the Nervous system. Subacute sclerosing panencephalitis. In: Textbook of child neurology. Ed. J.H.Menkes. Williams &Wilkins, Baltimore, 1995, p.451-454.
27. Woodward K.G., Weinberg P.E., Lipton H.L.: Basal ganglia involvement in subacute sclerosing panencephalitis: CT and MRI demonstration. J. Comput. Assist. Tomogr.,12,1988 (3), 489-491.
28. Yagi S. The origin of myoclonus and periodic synchronous discharges in subacute sclerosing panencephalitis. Acta Pediatr.Jpn. 1992; 34: 310-315.

Адрес за кореспонденция:
Доц.В.Божинова,
УСБАЛНП "Св.Наум" Детска неврологична клиника,
София 1113, ул."Л.Русев" 1,
e-mail: tchamov@bulinfo.net

Кратки научни съобщения

ПАРАМИОТОНИЯ КОНГЕНИТА - СЪВРЕМЕННИ РАЗБИРАНИЯ И ПРЕДСТАВЯНЕ НА СЛУЧАЙ

Р.Божилова, В.Гергелчева, В.Божинова
Детска неврологична клиника
УСБАЛНП "Св. Наум", гр. София

SUMMARY

PARAMYOTONIA CONGENITA - CURRENT UNDERSTANDING AND A CASE REPORT

R. Bojilova, V. Guergueltcheva, V. Bojinova

Paramyotonia congenita is a hereditary sodium channelopathy and is clinically characterized by: 1/ paradoxical myotonia which appears during exercise and increases with continued exercise; 2/ severe worsening of the exercise-induced myotonia by cold; 3/ a predilection of the myotonia for the face, neck, and distal upper extremity muscles; 4/ weakness after prolonged exercise and exposure to cold in most cases. In some families patients have spontaneous attacks of weakness like those occurring in hyperkalaemic periodic paralysis. The condition is transmitted in a dominant fashion with complete penetrance. Mutations are detected in SCN4A gene on 17q23.

We present a case of a 12 years old girl with paramyotonia congenita. The methods include: clinical assessment, paraclinical examination, electroneurography, electromyography and molecular genetic analysis of the patient and her parents. History of the disease revealed: cold induced paradoxical myotonia from infancy, transient mild pareses of the hands induced by exercise and cold, and rare myoplegic attacks in the extremities with duration from hours to several days and starting from the morning. Electromyography revealed myotonic discharges and rare fibrillation-like potentials and electroneurography - a positive cooling test. Serum potassium levels in and outside a paralytic attack were normal. CK levels were two times increased. Molecular genetic analysis in the patient detected R1448P mutation in the SCN4A gene on 17q23. Diagnosis, differential diagnosis, etiology and pathophysiology of the disease are discussed as well as the recommended therapy and anaesthesia-related events.

Key words: paramyotonia congenita

РЕЗЮМЕ

Парамиотония конгенита е наследствена натриева каналопатия и клинично се характеризира с: 1/ парадоксална миотония, появяваща се при мускулно напрежение и усилваща се при поддържане на напрежението; 2/ значително влошаване на миотонията индуцирана от мускулно напрежение при студ; 3/ предилекция на миотонията за лицето, врата и дисталните мускули на горните крайници; 4/ при повечето случаи - слабост след продължително мускулно напрежение и излагане на студ. При някои фамилии пациентите имат спонтанни епизоди на слабост като тези при хиперкалиемичната периодична парализа. Заболяването се предава по автозомно- доминантен път с пълна пенетрантност. Установяват се мутации в SCN4A генът върху 17q23.

Представен е случай на 12 годишно момиче с парами-

отония конгенита. Проведени са клинично, параклинично, електроневрографско и електромиографско изследване, както и молекулярно-генетичен анализ на пациентката и родителите. Анамнестично бяха налице данни за: парадоксална миотония със студова зависимост от кърмаческа възраст, преходни леки парези на дисталните мускули на ръцете, провокиращи се от физическо напрежение и студ и редки миоплегични епизоди в крайниците с продължителност часове до дни, с начало от сутринта. Електромиографски се установиха миотонични разряди и редки подобни на фибрилации потенциали, а електроневрографски - положителна студова проба. Серумното ниво на калий в миоплегичен епизод и извън него беше в норма. КК беше двукратно повишена. С молекулярно-генетичен анализ при пациентката се установи мутацията R1448P в SCN4A гена върху 17q23. Обсъдени са диагностичните насоки, диференциалната диагноза, етиологията и патофизиологията на заболяването, както и препоръчваната терапия и анестезиологични проблеми.

Ключови думи: парамиотония конгенита

ВЪВЕДЕНИЕ

Наследствените нарушения на йонните канали /каналопатиите/ са група от заболявания, причинени от мутации в гени, кодиращи йонни канали. Функцията на йонните канали може да бъде зависима от промени във волтажа /волтажно зависима/ или от химични взаимодействия /лиганд зависима/. Заболяванията на йонните канали могат да засегнат всяка една тъкан, но болшинството от тях засягат скелетните мускули или централната нервна система. Заболявания на скелетните мускули са : натриевите каналопатии, причиняващи хиперкалиемична периодична парализа, парамиотония конгенита и калий зависимата миотония; калциевите каналопатии като хипокалиемичната периодична парализа, малигнената хипертермия и central core вродената миопатия; хлорни каналопатии са миотониите на Thomsen и Becker. Невронална натриева каналопатия причинява генерализирана епилепсия фебрилни гърчове плюс синдромът. Невронални калиеви каналопатии могат да причинят фамилните бенигнени неонатални конвулсии и епизодична атаксия тип 1. Невронални калциеви каналопатии могат да причинят епизодична атаксия тип 2, фамилната хемиплегична мигрена и спиноцеребеларна атаксия тип 6. Всички тези каналопатии имат изненадващо подобни клинични черти. В типичния случай те представляват пароксизмални атаки от парализа, миотония, мигрена или атаксия, провокирани от физиологични стресови моменти. Каналопатиите могат да причинят абнормно придобиване на функция /като миотония и епилепсия/ или абнормна загуба на функция /като слабост/.

Първите заболявания, при които патофизиологично е установено, че се касае за дефект в йонните канали са били недистрофичните миотонии и периодичните парализи (8). Основните симптоми при миотониите и периодичните парализи са съответно преходно появяващи се мускулни спазми и преходни епизоди на мускулна слабост. Миотонията се причинява от повишена възбудимост на сарколемата, а епизодите на слабост - от понижена възбудимост. И двата симптома се причиняват от деполяризация на мембраната на мускулните влакна. Леката деполяризация води до свръхвъзбудимост, т.е. миотония, а силната и продължителна деполяризация води до понижена възбудимост и мускулна слабост. Тези състояния са в толкова близки отношения, че съществуват заболявания, при които са налице и двата симптома.

Недистрофичните миотонии, които представляват хлорни и натриеви каналопатии включват: миотониите на Thomsen и Becker, парамиотония конгенита /ПК/ и калий зависимата миотония /КЗМ/. Периодичните парализи са редки заболявания, характеризиращи се с епизоди от вяла парализа. Съществуват първични и вторични форми. Първичните форми имат автозомно-доминатно унаследяване и се класифицират според промяната в концентрацията на серумния калий по време на атаките от слабост като: хипокалиемична, нормокалиемична и хиперкалиемична. Нормокалиемичната се приема от някои автори за форма на хиперкалиемичната периодична парализа. Вторичните форми на периодични парализи се проявяват във връзка с хипертиреоидизъм или при загуба или задръжка на калий. Малигнената хипертермия в тесен смисъл на думата не е мускулно заболяване, а представлява генетично определена способност на мускулите да повишават своя метаболизъм под влиянието на определени анестетици. Главният симптом е обща хипертермия, която ако не се лекува може да доведе до летален изход. Заболяването е генетично хетерогенно /табл.1/.

Мутации в SCN4A генът върху 17q23, кодиращ а-субединицата на натриевите канали в зрелите скелетни мускули могат да причинят три клинично разграничими синдрома: парамиотония конгенита /ПК/, калий зависима миотония /КЗМ/ и хиперкалиемична периодична парализа /ХиперПП/. Въпреки, че в някои фамилии симптомите на отделните заболявания понякога се припокриват, се предпочита те да се разглеждат отделно, тъй като съществуват фамилии с наличие само на единия тип симптоми. Още повече, че поради все още не напълно изяснени причини симптомите на мускулна слабост /парализи/ и мускулни спазми /миотония/ се повлияват от различни медикаменти.

СЛУЧАЙ НА ПАРАМИОТОНИЯ КОНГЕНИТА

Момиче на 12 години. Родена е от нормално протекла бременност и раждане в срок, без данни за асфиксия, като през първите 24 часа е била на O_2 терапия по неясна причина. От кърмаческа възраст са забелязани провокиращи се от студ спазми в лицевата мускулатура със затруднено отваряне на очите, по-рядко - преходни спазми в мускулите на ръцете. По-изразени са проявите зимно време, но персистират и през останалото време, като могат да се провокират от повтарящо се затваряне и стискане на очите /напр. при плач/. От 1 год. 6 мес. възраст около 1 -2 пъти годишно, обикновено при интеркурентни инфекции има епизоди, в които от сутринта е със слабост в 4 -те крайника, по-изразена за долни крайници и повече дистално, с невъзможна самостоятелна походка. Обикновено до вечерта мускулната сила се подобрява, като напълно се възстановява за 3 -4 до 7 дни. От няколко години съобщава и за епизоди на слабост в пръстите на ръцете, без предхождащи спазми, провокиращи се от студ в часове по физическо възпитание, с продължителност около 50 -60 мин., преминаващи обикновено при затопляне. При клиничното изследване детето е с атлетичен хабитус, с известна стегнатост на мускулатурата на подбедриците. Извън миоплегичен епизод в последните години се установява дискретна слабост на периаксиалната мускулатура. Сухожилно-

надкостните рефлекси са умерено живи. Персистират миотонични прояви в мм. орбикуларис окули, които се засилват при неколкократни мускулни контракции, налице са миотонични феномени при почукване на езика и на тенара. В миоплегичен епизод детето е с вяла квадрипареза, по- изразена в долни крайници и повече дистално, със сухожилно-надкостна хипо- до арефлексия и мускулна хипотония. Не е имала дихателни или гълтателни нарушения, както и промени в съзнанието. Подобрението в мускулната сила настъпва обикновено до вечерта, а пълно възстановяване - за 3 -4 до 7 дни. От параклиниката във и извън миоплегичен епизод стойностите на серумните електролити, вкл. калий са в норма, като все пак е налице тенденция за по- високи стойности на калиий в епизод - 5.02 ммол/л срещу 4.32 ммол/л извън епизод. В последните 4 години стойностите на КФК са трайно леко повишени - до 2 пъти. ЕМГ показва спонтанни миотонични разряди от всички изследвани мускули /фиг.1/, от м.тибиалис антериор се отведе и спонтанна активност от редки, подобни на фибрилации потенциали /фиг.2/. При миоплегичен епизод амплитудите на М-отговора на изследваните нерви на долен и горен крайник са със снижени амплитуди, ДЛВ и скоростите на провеждане са в норма. Извън епизод електроневрографията е в норма. Проведена беше студова проба извън епизод - изстудяване на предмишницата и ръката за 10 мин. във вода с температура 15 градуса със спадане на дисталната амплитуда на М- отговора по н. медианус от 20.7 мV на 1.7 мV., а по н. улнарис - от 17.5 мV на 10.0 мV. По време на пробата клинично се установи миотония в ръката за около 20 мин., последва пареза за пръстите на ръката, с пълно възстановяване за около 3 часа. Проведени бяха два курса монотерапия с фенитоин и карбамазепин без съществено повлияване на симптоматиката. Момичето е единствено дете в семейството. При бащата и майката липсват оплаквания, клинично и електромиографски са без отклонения. Проведен беше молекулярно генетичен анализ на семейството в биохимичната лаборатория на болницата "Питие Салпетриер" в Париж. При детето се установи наличие на мутацията R1448P в SCN4A гена, мутация характерна за ПК. При бащата и майката не се установи наличие на тази мутация.

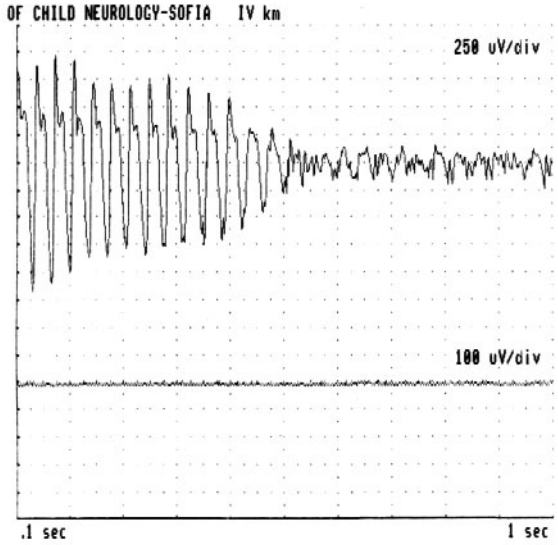
ОБСЪЖДАНЕ

Основните характеристики на ПК, описани за първи път от Eulenburg (1886), а по-късно потвърдени от Becker (1970) са следните (4, 2): 1/ парадоксална миотония, появяваща се при мускулно напрежение и усилваща се при поддържане на напрежението; 2/ значително влошаване на миотонията индуцирана от мускулно напрежение при студ; 3/ предилекция на миотонията за лицето, врата и дисталните мускули на горните крайници; 4/ при повечето случаи - слабост след продължително мускулно напрежение и излагане на студ. При някои фамилии пациентите имат спонтанни епизоди на слабост като тези при ХиперПП. Заболяването се предава по автозомно- доминантен път с пълна пенетрантност. Парамиотоничните епизоди са налице от раждането и по принцип персистират през целия живот. Ако са налице епизоди на слабост и хиперкалиемия, обикновено започват в юношеството. На топло, лесно може да се предизвика симптома на горния клепач /пациентът гледа нагоре за 10 сек., след това при рязко поглеждане надолу горният клепач изостава и се вижда бяла ивица над ириса/. На студено, лицето изглежда масковидно, а очите не могат да бъдат отворени няколко секунди. При работа на студено, пръстите на ръцете се стягат и пациента не може да ги движи няколко минути. Стягането се последва от слабост. След затопляне, ръцете могат да останат слаби за няколко часа. На топло, много пациенти нямат оплаквания. Мускулните болки или атрофии са нетипични за заболяването. При някои фамилии с ПК са описани по-различни симптоми: миотонични спазми при работа дори и на топло; индуцирани от студ спазми, но не и слабост; индуцирана от студ слабост, без предшестваща миотония; при някои фамилии са налице не само парамиотонични симптоми, но и независими от температурата паралитични атаки, подобни на тези при ХиперПП, атаките обикновено започват рано през деня и могат да продължат няколко часа, оралният прием на калий може да индуцира такъв миоплегичен епизод (15).

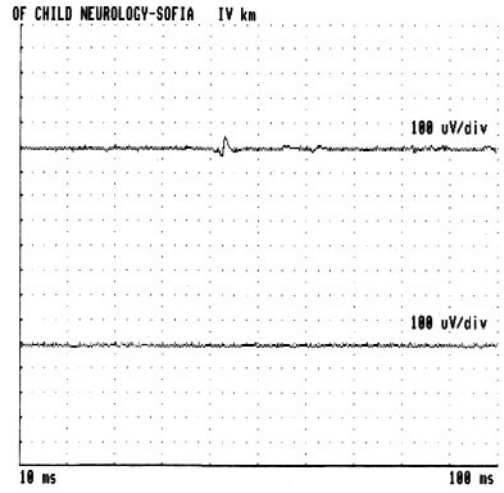
SCN4A генът, кодиращ а-субединицата на натриевите канали в зрелите скелетни мускули е клониран през 1990 год. Свързването на ХиперПП с неговият локус върху 17q23 (5) е първото доказателство за наличие на човешка натриева каналопатия. Скоро след това, три независими колектива показват, че ПК е свързана със същия локус (3, 7, 12). Третото заболяване, установено, че е свързано със същия локус е КЗМ. SCN4A генният продукт е 260 -kDa гликопротеин, съдържащ около 2000 аминокиселини и с различаващи се 4 домена с вътрешна хомоложност, всеки съдържащ 225-325 аминокиселини. Досега са известни 20 точкови мутации в различни части на SCN4A. Десет от тях водят до ПК. Повечето от тях засягат S4 трансмембранния сегмент, който се смята, че действа като волтажен сензор за каналната пропускливост. R1448P мутацията е описана за първи път от Wang et al. през 1995 год.(16) и представлява аминокиселинна замяна на аргинин с пролин. Авторите я установяват при 8 годишно момиче с ПК и сравняват клиничната й картина с пациенти с други две мутации в същата позиция - замяна на аргинин с цистеин и хистидин, както и произтичащите от това структурни промени в канала. Замяната с пролин при момичето е довела до най-тежка структурна промяна и клинична картина, момичето е било с изключително чувствителна на студ миотония, с фиксирани деформитети на глезените и ходене на пръсти, но с по-леки периодични парализи. През 1996 год. Lerche et al.(11) описват подробно патофизиологията на тази мутация.

Разбиранията за патогенезата на ПК се основават на електрофизиологични изследвания върху ексцизирани мускулни влакна. Те показват нормално провеждане на хлорните йони. Установеното специфично нарушение е не-инактивиращ компонент на натриевият поток (9, 10). И миотонията и слабостта се причиняват от един и същи механизъм - дълготрайна деполяризация на мембраните на мускулните влакна. Леката деполяризация /5-10 мV/ може да предразположи волтажно зависимите натриеви канали да се отворят отново спонтанно след акционния потенциал, което е основата за неволевата мускулна активация, усещана от пациента като мускулен спазъм. При силна деполяризация /20-30 мV/ нормално функциониращите натриеви канали приемат състояние на инактивация, т.е. мускулните клетки стават невъзбудими, което е в основата на мускулната слабост. Когато всички мускулни влакна са деполяризирани е налице пълна парализа /за щастие сърдечният мускул и диафрагмата остават незасегнати/.

Фиг. 1: Миотоничен разряд от м. тибиалис антериор



Фиг. 2: Подобен на фибрилация потенциал от м. тибиалис антериор



Диагнозата ПК се поставя при наличие на гореописаната клинична картина и обременена фамилна анамнеза. ЕМГ показва генерализирана спонтанна активност под формата на миотонични разряди и подобни на фибрилации потенциали, често дори и при нормална температура на мускула. Серумната КФК може да бъде повишена до 10 пъти над нормата. Диагнозата може да бъде подкрепена от студовата проба (6). Друг по-прецизен тест за миотония и слабост е определяне на изометричната сила и време за релаксация на дългите флексори на пръстите преди и след изстудяване (14).

За отдиференциране на ПК от другите две заболявания със същия локус - ХиперПП и КЗМ спомагат някои клинични различия. ХиперПП може да се прояви без миотония и с клинична или електромиографска миотония. Съществува и форма с парамиотония. Миотонията се проявява най-силно при внезапно силно движение и за разлика от парамиотонията намалява при повторни, последователни контракции. При наличие на миотония при ХиперПП, тя е много лека. Приемът на калий никога не води до миотония, а винаги до слабост. Слабостта е независима от ниски температури. КЗМ се диференцира от ПК /а също и от ХиперПП/ чрез факта, че пациентите никога не изпитват слабост. Степента на миотонията варира в зависимост от различните мутации и определя двете форми - fluctuans и permanens. Приемът на калий засилва миотонията и не предизвиква слабост.

За лечение на ПК се използват антиаритмични медикаменти като mexiletine, които се смятат ефективни за предотвратяване на мускулните спазми и слабост, индуцирани от физическа активност или ниски температури. Повечето от пациентите с ПК, обаче, нямат нужда от лечение и знаят най-добре как да се справят със симптомите си. В леките случаи се препоръчва 360 мг mexiletine (Mexitil Depot), един до два пъти дневно. Преди началото на антимиотоничната терапия с mexiletine се препоръчва изследване на сърдечния статус и изследване на серумните му концентрации поради тесния му терапевтичен спектър. При парамиотоничната ХиперПП комбинираното използване на mexiletine и hydrochlorothiazide може да предотврати спазмите и слабостта, индуцирани от студ и спонтанните атаки на хиперкалиемична периодична парализа (13, 14).

Общата анестезия при пациенти с някои мускулни заболявания може да доведе до усложнения, които наподобяват малигнена хипертермия. При ПК, както и при другите недистрофични миотонии и периодичните парализи succinylcholine като деполяризиращ миорелаксант може да предизвика силна миотонична реакция в отделни мускули /напр. м. масетер, по-рядко дихателни и други скелетни мускули/. Миотонията може да се задълбочи и от прилагане на калий и антихолинестеразни медикаменти, както и при бременност и хипотироидизъм. За лечение се използват мексилетин, лидокаин и техни производни. При прогресираща криза от малигнена хипертермия или при тежка миотонична реакция се прилага дантролен (1).

Представеният от нас случай съдържа достатъчно клинични характеристики, насочващи към ПК, подкрепени от ЕНГ и ЕМГ изследванията, както и от проведения молекулярно-генетичен анализ. Отсъствието на мутацията при някой от родителите може да се дължи на спонтанно възникнала мутация при детето или на мозаицизъм на герминативната линия. Определянето на специфичната мутация при пациентката позволява след време при желание от нейна страна да бъде обсъдена възможността за пренатална диагностика на нейното поколение. Описанието на клиничната картина при представения случай допринася за обогатяване разбирането на фенотипната експресия при това заболяване и изясняване степента на припокриването му с ХиперПП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baur C.P, Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. Anaesthesia-related events in neuromuscular disease. Acta Myologica, 2002; XXI, 3-11.
2. Becker P.E. Paramyotonia Congenita (Eulenburg). Fortschritte der Allgemeinen und Klinischen Humangenetic. Georg Thieme, Stuttgart, 1970.
3. Ebers G.C, George A.L.Jr, Barchi R.L. et al. Paramyotonia congenita and hyperkalemic periodic paralysis are linked to the adult muscle sodium channel gene. Ann. Neurol 1991, 30, 810-816.
4. Eulenburg A. Uber eine familiare durch 6 Generationen verfolgbare Form congenitaler Paramyotonie. Neurol. Zentralbl. 1886, 5, 265-272.
5. Fontaine B, Khurana T.S., Hoffman E.P. et al. Hyperkalemic periodic paralysis and the adult muscle sodium channel alpha-subunit gene. Science, 1990, 250, 1000-1003.
6. Jackson C.E, Barohn R.J, Ptacek L.J. Paramyotonia congenital: abnormal short exercise test, and improvement after mexiletine therapy. Muscle Nerve, 1994, 17, 763-768.
7. Koch M.C, Ricker K, Otto M. et al. Linkage data suggesting allelic heterogeneity for paramyotonia congenital and hyperkalemic periodic paralysis on chromosome 17. Hum. Genet., 1991, 88, 71-74.

8. Lehmann-Horn F, Engel AG, Ricker K, Rudel R The periodic paralysis and paramyotonia congenita. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds) Myology, 2nd edn. McGraw-Hill, New York, 1994, pp 1303-1334.
9. Lehmann-Horn F, Kuther G, Ricker K. et al. Adinamia episodica hereditaria with myotonia: a non-inactivating sodium current and the effect of extracellular pH. Muscle Nerve, 1987a, 10, 363-374.
10. Lehmann-Horn F, Rudel R and Ricker K Membrane defects in paramyotonia congenita (Eulenburg). Muscle Nerve, 1987b, 10, 633-641.
11. Lerhe H, Mitrovic N, Dubowitz V. and Lehmann-Horn F. Pathophysiology of paramyotonia congenital: the R1448P sodium channel mutation in adult human skeletal muscle. Ann. Neurol., 1996, 39, 599-608.
12. Ptacek L.J, George A.L.Jr,Griggs R.C. et al. Identification of a mutation in the gene causing hyperkalemic periodic paralysis. Cell, 1991, 67,1021-1027.
13. Ricker K, Haass A, Rudel R, Bohlen R, Mertens H.G. Successful treatment of paramyotonia congenita (Eulenburg). Muscle stiffness and weakness prevented by tocainide. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 1980, 43, 268-271.
14. Ricker K, Rohkamm R, Bohlen R. Adynamia episodica and paralysis periodica paramyotonica. Neurology, 1986, 36, 682-686.
15. Rudel R, Lehmann-Horn F. Muscle ion channel diseases: Non-dystrophic myotonias, periodic paralysis, and malignant hyperthermia. In : Neuromuscular disorders : clinical and molecular genetics. Emery A.E.H. (ed), John Wiley & Sons Ltd. Chichester, New York, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto. 1998, pp 365-420.
16. Wang J, Dubowitz V, Lehmann-Horn F et al. In vivo sodium channel structure/function studies: consecutive Arg1448 Changes to Cys, His, and Pro at the extracellular surface of IVS4. In: Ion channels and genetic diseases, The Rockfeller University Press, 1995, pp 77-88.

Адрес за кореспонденция:
Д-р Р.Божилова,
Д-р В.Гергелчева,
Доц. В.Божинова
Детска неврологична клиника
УСБАЛНП "Св. Наум",4-ти км,
гр. София 1113, тел. 70 40 05

IN MEMORIAM



В ПАМЕТ НА ПРОФЕСОР РАШО РАШЕВ
(08.02.1927 - 09.10.2002)

Уважаеми колеги,
На 09.10.2002 г. почина известният лекар-невролог проф. Рашо Рашев.
Проф. Р. Рашев е роден на 08 февруари 1927 г. в с. Попица, Врачанско. Завършил е гимназия в гр. Бяла Слатина през 1946 г. и медицина във ВМИ, София - през 1952 г. След завършването на висшето си медицинско образование е работил по разпределение като лекар в гр. Бяла Слатина. През 1957 г. след конкурс е избран за аистент в Катедрата по неврология към ИСУЛ. След това последователно е избран за доцент по неврология през 1969 г. и за професор - през 1984 г. Както кандидатската, така и докторската му дисертация са посветени на мозъчно-съдовите заболявания, като включват в себе си и една значителна експериментална част. Наред с многобройните си научни публикации, проф. Р. Рашев има участие в много ръководства и монографии. Освен това, той се наложи като талантлив преподавател и отличен клиницист, подготвил стотици неврологични кадри в цялата страна. В продължение на много години проф. Р. Рашев четеше лекции по невропсихология в Софийския университет. Под неговото научно ръководство са защитени редица дипломни работи и кандидатски дисертации. Успоредно с научно-преподавателската дейност, той винаги е участвал активно в обществения живот на Катедрата по неврология и ВМИ - София.

Прекланяме се пред личността и живота на нашия Учител, колега и приятел.

От Българското дружество по неврология