

Българска Неврология

Bulgarian Neurology

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



ТОМ 6 / БРОЙ 2
ЮЛИ, 2006

VOLUME 6 / NUMBER 2
JULY, 2006

СЪДЪРЖАНИЕ ОБЗОРИ

- ДЕФИЦИТ НА ВИТАМИН В12 ПРИ НАПРЕДНАЛА
ВЪЗРАСТ, КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ И ДЕМЕНЦИЯ
И. Димитров, Н. Делева 54
- NALTREXONE (REVIA) ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО
НА АЛКОХОЛНА ЗАВИСИМОСТА
Д. Волпичели, А. Алтерман, М. Хайшида, К. О Браян 59
- FLAMEXIN® (PIROXICAM-β-CYCLODEXTRIN)
ПРЕГЛЕД НА ФАРМАКОДИНАМИЧНИТЕ И
ФАРМАКОКИНЕТИЧНИТЕ СВОЙСТВА И НА
ТЕРАПЕВТИЧНИЯ ПОТЕНЦИАЛ ПРИ СЪСТОЯНИЯ,
СВЪРЗАНИ С БОЛКА
К. Лий, Д. Балфур 65
- МУСКУЛНА ДИСТРОФИЯ ПОЯС-КРАЙНИК ТИП 2А
(LGMD2A, КАЛПАИНОПАТИЯ)
*Б. Георгиева, А. Тодорова, И. Петрова, Й. Търнев,
И. Кременски, В. Митев* 73
- НЕВРОЛОГИЧНИ ПРОБЛЕМИ ПРИ КОМПЛЕКСНА
ТУБЕРОЗНА СКЛЕРОЗА
К. Генов, М. Кагурина 78
- ### ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ
- ИЗСЛЕДВАНЕ НА АВТОНОМНИЯ БАЛАНС ПРИ ЗДРАВИ
ЛИЦА ЧРЕЗ АНАЛИЗ НА ВАРИАБИЛНОСТТА НА
СЪРДЕЧНАТА ЧЕСТОТА
Н. Димитров, И. Велчева 81
- INCLUSION BODY МИОЗИТ И НАСЛЕДСТВЕНИ
INCLUSION BODY МИОПАТИИ
О. Кълев, С. Начев, Б. Бужов, А. Капурдов, И. Търнев 83
- ЧЕСТОТА НА ε АЛЕЛЪТ НА АПОЛИПОПРОТЕИН
Е ПРИ ПАЦИЕНТИ С ЛЕКИ
КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ
Л. Трайков, Н. Раух, А-С. Ригод 88

CONTENTS REVIEWS

- VITAMIN B12 DEFICIENCY IN ADVANCED AGE,
COGNITIVE DISTURBANCES AND DEMENTIA
I. Dimitrov, N. Deleva 54
- REVIA (NALTREXONE) IN THE TREATMENT
OF ALCOHOL DEPENDENCE
J. Volpicelli, A. Alterman, M. Hayshida, C. O'Brien 59
- FLAMEXIN® (PIROXICAM-β-CYCLODEXTRIN)
A REVIEW OF ITS PHARMACODYNAMIC AND
PHARMACOKINETIC PROPERTIES,
AND THERAPEUTIC POTENTIAL
IN PAIN STATES
K. Lee, D. Balfure 65
- LIMB – GIRDLE MUSCULAR DYSTROPHY TYPE 2A
(LGMD2A, CALPAINOPATHY)
*B. Georgieva, A. Todorova, I. Petrova, I. Tournev,
I. Kremenski, V. Mitev* 73
- NEUROLOGICAL PROBLEMS IN TUBEROUS
SCLEROSIS COMPLEX
K. Genov, M. Kadurina 78
- ### ORIGINAL PAPERS
- ASSESSMENT OF THE AUTONOMIC BALANCE IN
HEALTHY PERSONS BY POWER SPECTRAL ANALYSIS OF
HEART RATE VARIABILITY IN REST
N. Dimitrov, I. Velcheva 81
- INCLUSION BODY MYOSITIS AND HEREDITARY
INCLUSION BODY MYOPATHIES
O. Kalev, S. Nachev, B. Buzhov, A. Kapurdov, I. Tournev 83
- APOLIPOPROTEIN E ε4 ALLELE FREQUENCY
IN PATIENTS WITH MILD
COGNITIVE IMPAIRMENT
L. Traykov, N. Raoux, A-S. Rigaud 88

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.	Plovdiv
Belopitova L.	Sofia
Bojinov St.	Pleven
Vassileva T.	Plovdiv
Veleva St.	Sofia
Ganeva G.	Sofia
Georgiev D.	Sofia
Gerassimov B.	Sofia
Grigорова 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

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 до 3 страници. Възлага се от Регколлегията.

-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, констативен, 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. Текстове под фигурите се представят на отделен лист

Книгописът да се отпечата на отделен лист. Авторите да се подкрепят 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 книгката, страница / от-го/. Пример : Andersen, G., Vestergaard, K., Lauritzen, L. Effective treatment of post-stroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. Stroke, 25, 1994, 6, 1099-1104.

Книга : Автор /и/. Заглавие. Подзаглавни данни. Местопубликуване, издателство, година на издаване, страница /от-го/. 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/. Местопубликуване, година на издаване, страница / от-го/. Пример : Binnie, C., Jeavons, J.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 описанията 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. Стаменов

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 Word 7/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., Jeavons, J.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 „Queen Jovanna“:

Prof. P. Stamenov

**СЪДЪРЖАНИЕ
ОБЗОРИ**

ДЕФИЦИТ НА ВИТАМИН В12 ПРИ НАПРЕДНАЛА
ВЪЗРАСТ, КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ И ДЕМЕНЦИЯ
И. Димитров, Н. Делева 54

NALTREXONE (REVIA) ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО
НА АЛКОХОЛНА ЗАВИСИМОСТА
Д. Волтичели, А. Алтерман, М. Хайшида, К. О Браян .. 59

FLAMEXIN® (PIROXICAM-B-CYCLODEXTRIN)
ПРЕГЛЕД НА ФАРМАКОДИНАМИЧНИТЕ И
ФАРМАКОКИНЕТИЧНИТЕ СВОЙСТВА И НА
ТЕРАПЕВТИЧНИЯ ПОТЕНЦИАЛ ПРИ СЪСТОЯНИЯ,
СВЪРЗАНИ С БОЛКА
К. Ли, Д. Балфур 65

МУСКУЛНА ДИСТРОФИЯ ПОЯС-КРАЙНИК ТИП 2А
(LGMD2A, CALPAINOPATHY)
*Б. Георгиева, А. Тодорова, И. Петрова, Й. Търнев,
И. Кременски, В. Митев* 73

НЕВРОЛОГИЧНИ ПРОБЛЕМИ ПРИ КОМПЛЕКСНА
ТУБЕРОЗНА СКЛЕРОЗА
К. Генов, М. Кадурина 78

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

ИЗСЛЕДВАНЕ НА АВТОНОМНИЯ БАЛАНС ПРИ ЗДРАВИ
ЛИЦА ЧРЕЗ АНАЛИЗ НА ВАРИАБИЛНОСТТА НА
СЪРДЕЧНАТА ЧЕСТОТА
Н. Димитров, И. Велчева 81

INCLUSION BODY МИОЗИТ И НАСЛЕДСТВЕНИ
INCLUSION BODY МИОПАТИИ
О. Кълев, С. Начев, Б. Бужов, А. Капурдов, И. Търнев .. 83

ЧЕСТОТА НА $\epsilon 4$ АЛЕЛЪТ НА АПОЛИПОПРОТЕИН
Е ПРИ ПАЦИЕНТИ С ЛЕКИ КОГНИТИВНИ
НАРУШЕНИЯ
А. Трайков, Н. Раукс, А-С. Риго 88

ПРОУЧВАНЕ НА ЕФЕКТИВНОСТ И БЕЗОПАСНОСТ
НА GALANTAMINE (NIVALIN) ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО
НА ЛЕКА И УМЕРЕНА БОЛЕСТ НА АЛЦХАЙМЕР
*А. Трайков, П. Шотеков, Г. Николова, И. Райчев,
С. Янчева, Н. Делева, М. Райчева, Р. Русев,
Н. Чалъкова, П. Атанасова, Ш. Мехрабиан* 91

ВЪЗДЕЙСТВИЕ НА $\epsilon 4$ АЛЕЛЪТ НА
АПОЛИПОПРОТЕИН Е ВЪРХУ ЕФЕКТИВНОСТТА
ОТ ЛЕЧЕНИЕТО С TACRINE ПРИ БОЛЕСТТА НА
АЛЦХАЙМЕР
А. Трайков, Ж. Де Ротру, Ф. Латур, А-С. Риго 95

ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ ПРОГРЕСИВНА
СУПРАНУКЛЕАРНА ПАРАЛИЗА
*М. Петрова, А. Трайков, М. Райчева, О. Григорова,
С. Черникова, Я. Желев, Ш. Мехрабиан* 98

ДИСФАГИЯ И ДИСФОНΙΑ – НАЧАЛНА
МАНИФЕСТАЦИЯ НА БОЛЕСТ НА WILSON,
ДИАГНОСТИЦИРАНА КАТО МИАСТЕНИЯ ГРАВИС
*В. Михайлова, И. Търнев, Х. Желев, С. Сарафов,
И. Литвенко, П. Шотеков, Т. Тодоров* 101

ПРЕСИМПТОМАТИЧНА ДИАГНОЗА ПРИ БОЛЕСТ НА
WILSON И ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ
*В. Михайлова, Т. Тодоров, И. Търнев, Г. Георгиев,
Н. Кръстев, О. Косева, З. Кръстев, С. Черникова,
П. Шотеков, А. Савов, И. Кременски* 105

СЪОБЩЕНИЯ

XXIX-ТА БАЛКАНСКА МЕДИЦИНСКА СЕДМИЦА
29-30 СЕПТЕМВРИ 2006 109

СЪОБЩЕНИЕ НА РЕДАКЦИОННАТА КОЛЕГИЯ 110

**CONTENTS
REVIEWS**

VITAMIN B12 DEFICIENCY IN ADVANCED AGE,
COGNITIVE DISTURBANCES AND DEMENTIA
I. Dimitrov, N. Deleva 54

REVIA (NALTREXONE) IN THE TREATMENT
OF ALCOHOL DEPENDENCE
J. Volpicelli, A. Alterman, M. Hayshida, C. O'Brien 59

FLAMEXIN® (PIROXICAM-B-CYCLODEXTRIN)
A REVIEW OF ITS PHARMACODYNAMIC AND
PHARMACOKINETIC PROPERTIES,
AND THERAPEUTIC POTENTIAL
IN PAIN STATES
K. Lee, D. Balfure 65

LIMB – GIRDLE MUSCULAR DYSTROPHY TYPE 2A
(LGMD2A, CALPAINOPATHY)
*B. Georgieva, A. Todorova, I. Petrova, I. Tournev,
I. Kremensky, V. Mitev* 73

NEUROLOGICAL PROBLEMS IN TUBEROUS
SCLEROSIS COMPLEX
K. Genov, M. Kadurina, 78

ORIGINAL PAPERS

ASSESSMENT OF THE AUTONOMIC BALANCE IN
HEALTHY PERSONS BY POWER SPECTRAL ANALYSIS
OF HEART RATE VARIABILITY IN REST
N. Dimitrov, I. Velcheva 81

INCLUSION BODY MYOSITIS AND HEREDITARY
INCLUSION BODY MYOPATHIES
O. Kalev, S. Nachev, B. Buzhov, A. Kapurdov, I. Tournev .. 83

APOLIPOPROTEIN E $\epsilon 4$ ALLELE FREQUENCY
IN PATIENTS WITH MILD
COGNITIVE IMPAIRMENT
L. Traykov, N. Raoux, A-S. Rigaud 88

STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF
GALANTAMINE IN PATIENTS WITH MILD
TO MODERATE ALZHEIMER'S DISEASE.
*L. Traykov, P. Chotekov, G. Nikolova, I. Raychev,
S. Yancheva, N. Deleva, M. Raycheva, R. Roussev,
N. Chalakova, P. Atanasova, C. Mehrabian* 91

EFFECT OF THE APOLIPOPROTEIN
 $\epsilon 4$ ALLELE ON THE EFFICACY OF TACRINE
IN THE TREATMENT
OF ALZHEIMER'S DISEASE
L. Traykov, J. de Rotrou, F. Latour, A-S. Rigaud 95

CASE REPORT

COGNITIVE IMPAIRMENT IN A PATIENT WITH
PROGRESSIVE SUPRANUCLEAR PALSY
*M. Petrova, L. Traykov, M. Raycheva, O. Grigorova,
S. Cherninkova, Y. Jelev, S. Mehrabian* 98

DYSPHAGIA AND DYSPHONIA AS PRESENTING
SYMPTOMS IN WILSON'S DISEASE
MISDIAGNOSED AS MYASTHENIA GRAVIS
*V. Mihaylova, I. Tournev, H. Jelev, S. Sarafov,
I. Litvinenko, P. Shotekov, T. Todorov* 101

PRESYMPTOMATIC DIAGNOSIS AND THERAPY
IN WILSON'S DISEASE
*V. Mihaylova, T. Todorov, I. Tournev, G. Georgiev,
N. Krustev, O. Kosseva, Z. Krustev, S. Cherninkova,
P. Shotekov, A. Savov, I. Kremensky* 105

INFORMATION

XXIX BALKAN MEDICAL WEEK
SEPTEMBER 29-30, 2006 109

EDITOR'S ANNOUNCEMENT 110

Обзор ДЕФИЦИТ НА ВИТАМИН В12 ПРИ НАПРЕДНАЛА ВЪЗРАСТ, КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ И ДЕМЕНЦИЯ

Иван Николов Димитров, Надежда Сацова Делева

Първа клиника по нервни болести, МБАЛ „Света Марина” – Варна
Катедра по неврология, МУ – Варна

SUMMARY

VITAMIN B12 DEFICIENCY IN ADVANCED AGE, COGNITIVE DISTURBANCES AND DEMENTIA

I. Dimitrov, N. Deleva

Dementia has increasing social importance and high prevalence among the elderly. Despite the extensive research in the field of dementia, pathogenetic mechanisms of the disease are not fully understood. Deficiency of vitamin B12 (cobalamin) is among the factors whose relation to cognitive disturbances and dementia is subject to multiple studies. Vitamin B12 is ingested with food and participates as cofactor in two major biochemical processes in the cell. Its deficiency disturbs these processes, metabolites such as homocysteine and methylmalonic acid accumulate, which leads to oxidative stress, excitotoxicity, apoptosis of neurons. Assessment of these metabolites is more informative than the routinely used and affordable assessment of cobalamin serum levels in respect of tissue deficiency measurement. The possible relation between vitamin B12 deficiency, cognitive decline and dementia is subject to numerous studies. Some of them tend to prove such relation, while others reject it. Results of cobalamin replacement therapy in patients with B12 deficiency and dementia are also controversial. Future studies are needed to clarify the role of vitamin B12 deficiency in the pathogenesis of dementia, and to point out a possible therapeutic approach. Current guidelines include the assessment of cobalamin and certain metabolites in the serum of patients with cognitive decline. Appropriate prophylaxis should be done in such cases in order to protect the central nervous system and to avoid complications.

KEY WORDS: vitamin B12, cobalamin, homocysteine, dementia, cognitive decline.

РЕЗЮМЕ

Деменциите са социално значим проблем с висока честота сред възрастното население. Въпреки интензивните научни изследвания, патогенетичните механизми на тези заболявания все още не са напълно изучени. Един от факторите, чиято връзка с когнитивните нарушения и деменциите е обект на проучване, е дефицитът на витамин В12 (кобаламин). Последният се внася в организма с храната и участва вътреклетъчно като коензим в две основни биохимични реакции. При недостатъчната му наличност протичането на тези реакции се нарушава и се натрупват метаболити като хомоцистеин, метилмалонова киселина и др., което води до оксидативен стрес, ексцитотоксичност, апоптоза на неврони. Изследването на тези метаболити е значително по-информативно по отношение на реалния, тъканен дефицит на витамин В12, отколкото широко разпространеното и достъпно изследване на кобаламин в серума. Възможната причинно-следствена връзка между дефицита на витамин В12, когнитивните нарушения и деменциите се обсъжда в множество проучвания, в някои от които се

приема, а в други се отхвърля такава. Спорни са и резултатите от опитите за заместително лечение с витамин В12 при пациенти с дефицит на витамина и деменция. Бъдещи проучвания би следвало да доизяснят ролята на дефицита на витамин В12 в патогенезата на деменциите и възможното терапевтично поведение. На този етап се препоръчва, при възрастни лица с когнитивни нарушения, да се изследват нивата на кобаламин и на някои метаболити в серума, като при необходимост се провежда съответна профилактика с цел предпазване на ЦНС и предотвратяване на усложнения.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: витамин В12, кобаламин, хомоцистеин, деменция, когнитивни нарушения.

Деменциите са проблем, към който през последните години се установява нарастващо внимание в литературата. Те са сред водещите причини за инвалидизация и смъртност в развитите страни. Честотата им нараства експоненциално след 65-годишна възраст, като на всеки 5 години се удвоява, обхващайки повече от 6% от европейското население на възраст над 65 г. и повече от 20% от това над 90 г. Важността на деменциите като проблем се подчертава и от все още неизяснените патогенетични механизми, водещи до възникването им, както и от липсата на достатъчно ефикасни методи за терапевтично повлияване.

Усилията за изясняване патогенезата на деменциите са концентрирани върху многокомпонентните и зависими от множество фактори патологични биохимични каскади, свързани с амилоидогенезата и появата на чифтни хеликоидни филаменти, водещи до невронална загуба и дисфункция. Тези процеси са обект на интензивни изследвания, целящи да попълнят сложната верига от потенциални клетъчно-молекулярни фактори и механизми. Крайната цел е определяне на по-ефикасни методи за превенция, ранна диагностика и терапевтични подходи, насочени към въздействие в новоидентифицирани патогенетични локуси.

Изследването и интерпретирането на механизмите на възникването на болестта на Алцхаймер (БА), фронтотемпоралната деменция (ФТД) и други деменции в контекста на процесите на невродегенерация изисква отчитане на възможното участие на рискови фактори, в т.ч. свързаните с някои дисметаболически състояния.

В продължение на няколко десетилетия в литературата е налице постоянен интерес към дефицита на витамин В12 (В12) и породените от него биохимични отклонения при възрастни лица, както и към възможната му връзка с когнитивните нарушения и деменциите. Съществува и препоръка за изследване на В12 сред рутинните лабораторни процедури при диагностициране на деменция. Интересът към изследването на В12 се поддържа от съобщаваните данни за серумните му нива при пациенти с деменция, сочещи наличие на отклонения с различна честота и в различна степен. Проучват се

възможностите за участие на нарушената биохимична система при дефицит на В12 като рисков фактор за развитието на невродегенерация и деменция. Интерес представляват данните за обратимост на процеса в определени случаи, която би дала възможност, чрез изготвянето на адекватни схеми за профилактика и заместително лечение, да се ограничи развитието както на когнитивни нарушения, така и на групи неврологични и соматични заболявания при възрастното население.

РОЛЯ НА ВИТАМИН В12 В КЛЕТЪЧНИЯ МЕТАБОЛИЗЪМ

Витамин В12 (кобаламин) играе важна роля в клетъчния метаболизъм. Известно е, че той не се синтезира в човешкия организъм и е необходимо да бъде внасян в адекватни количества с храната. Абсорбцията му се осъществява в дисталните отдели на тънкото черво, в комплекс с протеин, означаван като вътрешен фактор на Castle. След абсорбирането в ентероцита, комплексът се разгражда и освободеният В12 се свързва с транспортен протеин - транскобаламин, като новообразуваният комплекс навлиза в кръвообращението. Известни са комплекси на В12 с 3 типа транскобаламини, но само един от тях (ТСII) е способен да го внася в клетките, където той е необходим. Комплексът В12-ТСII (холотранскобаламин) се разпознава от специфични рецептори, налични върху всички клетки в организма.

Вътреклетъчно В12 участва като коензим в 2 биохимични реакции: метилирането на хомоцистеин (Нсу) до метионин и превръщането на метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА. Първата реакция е част от метиониновия цикъл и се осъществява чрез ензима метионин-синтаза, с последваща синтеза на S-адезилметионин, най-важният донор на метилови групи в организма. Отдавайки метиловата си група, той се превръща в S-адезилхомоцистеин (SAH), който от своя страна се хидролизира до Нсу и адеозин. Втората реакция при човека, в която В12 участва като коензим, е превръщането на метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА, катализирано от ензима L-метиномалонил-СоА мутаза. В нормални условия сукцинил-КоА се метаболизира допълнително с освобождаване на енергия или участва в синтезата на порфирины.

В първия случай дефицитът на В12 прекъсва цикъла, води до натрупване на Нсу и SAH и повишаване на серумните им нива. Натрупването на метаболитите предизвиква оксидативен стрес, ексцитотоксичност и усилена апоптоза на невроните.

Съществуват различни хипотези за увреждащото действие на метаболитите, чиито нива се повишават при дефицит на В12, имащо за краен резултат невродегенерация и невронална смърт. Според една от тях увреждащото действие на Нсу се дължи на хомоцистеиновата киселина (НА), продукт на неговото окисление. Тя действа като агонист на NMDA – рецепторите, които имат важна роля в паметовите процеси и чиято свръхактивация води до повишаване на вътреклетъчния калций, освобождаване на протеази и загиване на клетката. Доказано е, че НА предизвиква вътривневно натрупване на амилоид бета-пептид-42 (Abeta42), който има мощен цитотоксичен ефект и вероятно има отношение към цялостното невротоксично действие на НА. Натрупване на Abeta42, но екстрацелуларно, под формата на плаки, е характерно за БА. Възможно е хипометилирането, предизвикано от дефицита на В12, да е причина за възникване на генни мутации, водещи до увеличена експресия на амилоид прекурсорния протеин (APP), съ-

ответно до увеличена продукция и отлагане на амилоид бета-пептид.

Във втория случай, при дефицит на В12, метилмалонил-КоА се натрупва и лесно се превръща в метилмалоннова киселина (ММА) чрез ензим - хидролаза. Обсъжда се възможността именно MMA да е отговорна за неврологичните прояви при дефицит на В12.

Предложена е хипотеза, според която оксидативният стрес в мозъка стимулира окислението на междинна форма на В12 (cob[II]alamin), генерирана при метионин-синтазната реакция, нарушавайки метаболизма на Нсу. Оксидативният стрес възпрепятства интраневроналната редукция на В12 до метаболитно активното му състояние.

ДЕФИЦИТ НА ВИТАМИН В12 В КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА

Проявите на дефицит настъпват бавно, в продължение на години, поради ниската дневна нужда от внасяне на витамин с храната и високата му наличност в организма, най-вече в черния дроб – 3 до 5 mg или 50 до 90% от запасите. Сред най-важните причини за понижаване на серумните нива могат да бъдат неадекватният прием (малнотриция, вегетарианство, алкохолизъм), непълноценната абсорбция (различни заболявания на стомашно-чревния тракт като атрофичен гастрит, инфекция с *Helicobacter pylori*, резекция), неадекватната утилизация (дефицит на ТСII и др.), недостатъчните запаси (тежки чернодробни заболявания), както и някои лекарствени взаимодействия (антибиотици, метформин, витамин С, H2-блокери и др.).

През последните тридесет години различни изследователи съобщават, че честотата на дефицит на В12 при възрастното население е висока, въпреки че в някои случаи значимостта на тези данни е подлагана на съмнение поради липсата на анемия или други клинични прояви при изследваните лица.

В клиничната практика за наличността на В12 в организма се съди най-често по широко достъпното изследване на нивото му в серума. Този показател обаче не е достатъчно специфичен. Допуска се, че около 50% от лицата с ниско серумно ниво на В12 нямат тъканен дефицит, който би бил по-съществен поради вътреклетъчната роля на кобаламин в метаболизма. Още повече, с напредване на възрастта нараства честотата на граничните, субнормални стойности, което затруднява интерпретацията на резултатите.

Връзката между Нсу и сърдечно-съдовите заболявания е известна, а понижаването на общия плазмен Нсу чрез приемане с храната на кофактори, необходими за метаболизирането му, доказано понижава риска от сърдечно-съдови усложнения. Тъй като повишеният общ хомоцистеин (tНсу) се свързва с увеличен риск от атеротромбози, обяснимо е повишението му при пациенти със съдова деменция. Повишени стойности са открити обаче и при хистологично потвърдена БА. Приема се, че Нсу благоприятства окислителни увреждания на ендотела и невроните при тези заболявания.

Въпреки че редица автори обсъждат tНсу като рисков фактор за развитието на мозъчен инсулт и деменция, механизмът все още не е известен. Проучване върху 259 лица с лабораторно и магнитно-резонансно изследване доказва, че tНсу е рисков фактор за лезии на бялото вещество. Те, от своя страна, биха могли да водят до повишен риск както за мозъчен инсулт, така и за деменция.

Нсу и ММА се считат за по-точни показатели на В12 дефицит, но е възможно нивата им в серума да не отразяват реалните им концентрации в критични области на ЦНС. Въпреки това, абнормни стойности на тези метаболити се срещат с еднаква честота и в еднакъв диапазон при пациенти с и без невропсихиатрични заболявания. Това не подкрепя хипотезата, че реакциите, катализирани от L-метилмалонил-СoА-мутазата или метионин-синтазата самостоятелно са отговорни за развитието на тази патология, а дава основание да се допусне, че вероятно тя е обусловена от едновременно намалена активност на двата ензима или на трети, неизвестен кобаламин-зависим ензим.

КЛИНИЧНА ЗНАЧИМОСТ НА СУБНОРМАЛНИТЕ СЕРУМНИ НИВА НА ВИТАМИН В12

Специално внимание е отделено на определянето на граничните стойности на серумното ниво на В12 и тяхната оценка при възрастни лица и пациенти с деменция. С цел определяне на клиничната значимост на субнормалните серумни нива на В12, са изследвани лабораторно и невропсихологично 94 възрастни пациенти, 43 със субнормални (< 150 pmol/L) и 51 с нормални серумни концентрации на В12. Установено е значимо по-високо средно серумно ниво на Нсу при пациентите в сравнение с контролната група (76% срещу 40%). Осемдесет и осем процента от пациентите и 76% от контролите са имали повишен поне на един от следните показатели: Нсу, MCV, хиперсегментирани неутрофили, най-чувствителен от които е Нсу. Осемдесет и три процента от възрастните пациенти от двете групи са показали ниски нива на ТСП. Потвърдена е висока честота на биохимични и/или хематологични абнормности при възрастни пациенти с ниво на В12 в серума < 150 pmol/L, като се приема, че субнормални стойности при тази върастова група най-често показват и тъканен В12 дефицит. Вероятно поради общо понижения ТСП, хематологичните прояви на този дефицит се установяват още при субнормални серумни нива на В12 (150-250 pmol/L). В този интервал, за доказване на В12 дефицит би могло да играе роля изследването на Нсу, но то е с ниска специфичност, главно поради високата честота на бъбречни увреждания при възрастните пациенти.

Проблемът със субнормалните стойности на В12 в серума и определянето на граница на нормата се разглежда и при изследване на 548 лица от кохортата на Framingham Study с цел да се определи дали увеличената честота на нисък кобаламин в серума на възрастни лица отразява реален дефицит. Концентрации <258 pmol/L са намерени в 40,5% от изследваните, а при по-млади контроли – в 17,9%. При тези нива на В12, при пациентите са отчетени и повишени ММА (11,3%), Нсу (5,7%), ММА+Нсу (3,8%), в комбинация с намалени брой еритроцити и MCV. Степента на повишаване на ММА и Нсу при лица със серумни нива на В12 между 47-147 pmol/L е сравнима с тази при нива 148-258 pmol/L. Най-малко 5% от лицата с неоспорим В12 дефицит обаче са имали стойности в серума между 160 и 350 pmol/L. Тези резултати са позволили на авторите да предложат за долна граница на нормата при възрастни лица да се приеме 258 pmol/L (350 pg/mL), за да се елиминира объркването, породено от граничните резултати. Хематологични и неврологични прояви биха се наблюдавали при всички възрастни пациенти с В12 под посочените нива. Важен за клиничната практика е изводът, че тъй като ММА се увеличава при дефицит на кобаламин, но не и на ФК, а Нсу

се увеличава в двата случая, съчетаното им изследване би помогнало за диференциална диагноза между тези състояния.

СЕРУМНИ НИВА НА ВИТАМИН В12 ПРИ ДЕМЕНЦИЯ

Ниската информативност на изолираното изследване на серумните нива на В12 се доказва в поредица проучвания със значителен контингент. При кохортата от 545 лица на възраст над 74 години, от които 392 недементни и 153 дементни (94 с БА, 38 със СД и 21 с други типове деменции), е изследвано нивото на кобаламин в серума, като за долна граница е възприета стойност <150 pmol/L. Деменция е диагностицирана в съответствие с критериите на DSM-III-R, с изключение на СД, за която е използвана скалата на Nachinski. В групата на недементните серумните нива на кобаламин намаляват статистически значимо с увеличаване на възрастта, което не се наблюдава при дементните. Ниски нива на кобаламин са установени при 15,5% от недементните и при 14,4% от дементните, като най-висока е била честотата при подгрупата с БА – 18,1%. Прави впечатление съобщената от авторите зависимост пациентите с деменция, живущи в специализирани домове, да имат значимо по-високи нива на кобаламин, но и повече хранения дневно в сравнение с живущите самостоятелно. Резултатите от това проучване демонстрират, че серумните нива на В12 намаляват при нормалното стареене, но не и при деменция или БА. Авторите допускат зависимостта между нивото на кобаламин и когнитивните функции да се изяви по-добре при изследването на ликворните, а не на серумните нива. Проследяване на последните би било полезно при пациенти с БА, живущи самостоятелно.

Известна връзка между В12 и когнитивните нарушения е установена при проучване върху 643 възрастни лица, покриващи критериите на NINCDS-ADRDA за вероятна или възможна БА. При 37 участници (5,7%) са открити стойности на В12 ≤ 200 pg/ml. Оказва се, че всички те се значително по-възрастни и с по-лоши резултати при невропсихологичните тестове, но без разлика в патерна на когнитивните и поведенческите нарушения в сравнение с лицата с нормални нива на кобаламин. Изведена е съществена закономерност, а именно че при БА ниските нива на В12 в серума са сравними с тези при възрастни хора изобщо, но са асоциирани с цялостно по-изразени когнитивни нарушения.

При проследяване на случайна извадка от 370 недементни, на възраст 75 и повече г., в продължение на 3 г., с цел откриване на нови случаи на БА, са разгледани серумните нива не само на В12, но и на ФК. Лицата с нива на В12 ≤ 150 pmol/L, ФК ≤ 10 pmol/L или двете едновременно са имали два пъти по-висок риск за развитие на БА. Подобни резултати са установени и при нива В12 ≤ 250 pmol/L и ФК ≤ 12 pmol/L. Според това проучване е възможно В12 и ФК да участват в патогенезата на БА. Категорична асоциация е установена само при разглеждане на двата витамина, особено сред когнитивно интактни лица, като според авторите проследяването на серумните кобаламин и ФК при възрастни би могло да има значение за превенцията на БА.

Предвид недостатъчната точност на информацията, получавана при изследване на серумното ниво на В12, според някои автори е уместно да се изследва и холопранскобаламин - активната фракция на серумния кобаламин. Проучване върху 51 пациенти с патологоанатомич-

но доказана БА и 65 контроли е проведено с цел да се установи възможна връзка между холотранскобаламин и БА. При отчитане на общия серумен кобаламин не са установени съществени различия между пациентите и контролите, но такива са доказани по отношение на холотранскобаламина – по-нисък при БА. Тези резултати, както и честото установяване на нарушен статус на В12 при БА, позволяват на изследователите да препоръчат при цялостно изследване на пациенти с когнитивни нарушения да се има предвид и нивото на холотранскобаламин.

БИОХИМИЧНИ МАРКЕРИ ЗА СЪСТОЯНИЕТО НА В12 НА ТЪКАННО НИВО

По-точна представа за състоянието на В12 на тъканно ниво би могла да се получи чрез изследване на биохимични маркери като Нсу и ММА в серума, както и съобразно традиционните маркери за тъканен дефицит на В12 - анемия, макроцитоза (повишен MCV) и хиперсегментация на неутрофилите. От биохимичните маркери в практиката по-достъпен за изследване е Нсу (течна хроматография), докато ММА се изследва с газова хроматография, което обуславя и по-рядкото ѝ използване.

Обект на множество проучвания, серумното ниво на хомоцистеина се приема като потенциален рисков фактор за развитие на БА, наред с напредналата възраст, фамилната анамнеза и ApoE генотипа.

В проучване, обхващащо 406 пациенти с клинично доказан В12-дефицит, са изследвани нивата в серума на ММА и Нсу и се отчита, че при 98,4% от участниците е повишена ММА, а при 95,9% - Нсу. Като В12-дефицит авторите определят ниското серумно ниво на В12, придружено от мегалобластна анемия или съответна неврологична/психиатрична симптоматика, които са показали значимо или пълно обратно развитие при заместително лечение. Проучването потвърждава, че ниските серумни нива на В12 имат ниска диагностична специфичност, за разлика от концентрациите на серумните метаболити – ММА и Нсу, както и че нормални нива на двата метаболита отхвърлят В12 дефицит.

Значението на хиперхомоцистеинемията при пациенти с когнитивни нарушения се подчертава в проучване върху 248 лица на възраст 55-75 г., родени в Африка и живущи във Великобритания, включващо изследване на Нсу, ФК и подробен невропсихологичен статус. Когнитивни нарушения са открити при 27% от участниците. Установена е значима корелация между повишени стойности на Нсу в серума и когнитивните нарушения, но при пациенти с ниско ниво на обучение. Резултатите подкрепят тезата, че дори хиперхомоцистеинемията да не е фактор, предизвикващ когнитивни нарушения или деменция, е възможно тя да е допълнителен и независим маркер за съществуващ риск, който би трябвало да се има предвид в подобни бъдещи проучвания.

Повишените нива на tHcy се асоциират с по-слабо представяне при невропсихологични тестове и могат да се окажат потенциален преклиничен маркер за БА. При проучване върху 200 здрави жени между 56 и 67 г. е доказано, че хиперхомоцистеинемията (>13 micromol/l) е асоциирана с паметови промени и вероятно играе роля в процеси, протичащи рано в развитието на деменцията.

Корелациите между tHcy и когнитивните функции са проучени и чрез проследяване на 2096 участници във Framingham Offspring Study, които в началото не са имали деменция или мозъчен инсулт, разделени в 3 възрастови групи (40-49 г., 50-59 г., 60-82 г.). Установено е, че по-

добни корелации са налице, но само при лицата над 60 г., което подчертава значението на ранната превенция.

При кохортата от 816 лица (434 жени и 382 мъже) на средна възраст 74 г., в продължение на 4 г. е проучена връзката между повишените нива на tHcy в плазмата, В12, ФК и риска от деменция и БА. Деменция са развили 112 души от кохортата, 70 от които – БА. Установено е, че повишеният Нсу и понижаната ФК са независими рискови фактори за развитие на деменция, докато за В12 подобна корелация не е доказана.

ДЕФИЦИТ НА ВИТАМИН В12 ПРИ ЛЕКИ КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ (МСІ)

Интерес в литературата представлява и изучаването на връзката между В12, Нсу и леките когнитивни нарушения, в процеса на мащабни и задълбочени анализи на когнитивните, биохимични и патоморфологични аспекти на деменциите, леките когнитивни нарушения и нормалното стареене, за установяване критични зони на сходство и/или различия.

В проучване, продължаващо 3 години, се търси връзката между Нсу и развитието на БА при пациенти с леки когнитивни нарушения – 68 мъже на средна възраст 65 г. и 68 жени на средна възраст 64 г. Изследвани са Нсу, В12, ФК, тироидни хормони и MMSE. Конверсия МСІ – БА е отчетена при 26% от мъжете и 36% от жените, общо при 31% от участниците. Получени са статистически значими резултати: 33% от мъжете с Нсу >20 micromol/l са развили БА, от тези с Нсу между 20 и 17 micromol/l – 50%, а при Нсу <17 micromol/l – нито един. От жените с Нсу >16 micromol/l БА са развили 45%, а от тези с Нсу <16 micromol/l – 21%. Резултатите не се припокриват с тези от други проучвания, сочещи корелация между хиперхомоцистеинемията и БА, но биха могли да насочат към възможен протективен ефект на ниските и нормалните нива на Нсу върху конверсията на МСІ към БА.

При 433 лица (136 с деменция, 218 с МСІ и 79 контроли) е проучено дали понижаните В12 и ФК и повишеният Нсу предшества или са следствие от деменцията. Установено е, че ниските стойности на ФК и повишеният Нсу са значимо свързани с МСІ и БА. Авторите изказват предположението, че вероятно субклиничният дефицит на ФК и хиперхомоцистеинемията предхождат началото на деменцията.

Спорният характер на асоциацията между нивата на В12, свързаните с него метаболити и когнитивните нарушения, се потвърждава и от наличието на проучвания, отхвърлящи подобни хипотези.

При изследване на 1249 пациенти, преминали през гериатрична клиника за 17 месеца, БА е диагностицирана при 121 пациенти, други деменции – при 60, а МСІ – при 273. При анализиране на серумните нива на В12, ФК и Нсу при посочените групи и при останалите пациенти без деменция не са намерени значими разлики.

В проучване, обхващащо 499 активни лица на възраст между 70 и 79 г., са изследвани когнитивните функции, както и серумните концентрации на витамини В12 и В6, ФК, Нсу. Изследванията са повторени след 7 г. Първоначално когнитивните функции са били на по-ниско ниво при лицата с повишен Нсу или понижани ФК или витамин В6. Рискът за развитие на когнитивни нарушения след 7 г. обаче е бил значимо по-висок само при лица с ниски нива на ФК в началото, а не при такива с отклонения в нивата на В12 или Нсу.

При проследяване на 79 пациенти с БА и 156 контро-

ли от села с арабско население в Израел, с определяне на плазмени нива на tHcy, B12 и ФК, не са открити различия при B12 и ФК между пациентите и контролите. Нивата на tHcy са били значимо по-високи при БА. Не е открита връзка между нивата на tHcy, B12 и ФК при пациенти или контроли, а високите нива на tHcy според авторите насочват единствено към необходимостта от профилактика с B12 и ФК в региона.

Някои проучвания, целящи да установят дали серумните концентрации предсказват когнитивни нарушения в напреднала възраст, предлагат друга гледна точка върху проблема. В едно от тях при 599 лица са изследвани Hcy, B12, ФК при навършване на 85 г. и 89 г. възраст, като ежегодно са провеждани и невропсихологични тестове. Доказано е, че повишеният Hcy и понижена ФК са асоциирани с когнитивни нарушения при възрастни лица, но не предсказват тяхната степен. Според авторите е по-вероятно тези стойности да са следствие от заболяването, а не да са сред причините за развитието му.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Въпреки множеството проучвания, някои от които мащабни, предлагащи или отхвърлящи принципно сходни хипотези, ролята на B12 и на свързаните с неговия дефицит метаболити в патогенезата на БА и групи деменции все още не е напълно изяснена. Дефицит на B12 се доказва при значителен брой възрастни хора – клинично здрави или с различни заболявания, но в значителна част от проучванията този дефицит не се свързва еднозначно с възникването на деменция. Нови проучвания върху проблема би следвало да доведат до по-задълбочено и категорично изясняване ролята на дефицита на B12 и произтичащото от него повишаване на някои токсични метаболити, участващи в патогенетичните механизми при деменции, включително БА.

При възрастни лица със съмнение за когнитивни нарушения се препоръчва, на този етап, да се изследва B12 в серума и при нужда да се провежда съответна профилактика с цел предпазване на ЦНС и предотвратяване на различни по характер усложнения. Допълнително отчитане и на метаболити като Hcy и ММА, както и на ФК, разглеждани като потенциални рискови фактори и биохимични маркери, би повишило достоверността на преценката за наличие на B12 дефицит.

ЛИТЕРАТУРА

1. Василева Е, Даскалов М, Тотева Н. Хомоцистеин при болни с исхемичен мозъчен инсулт. Българска неврология 5 А.Д.; 5(5):287-289.
2. Георгиева Р, Иванова В, Мантов Ст. Хемопатии в старческа възраст. Българска медицина 1996; 4(3-4):30-33.
3. Трайков А, Шотеков П, Янчева С. Национален консенсус за ранна диагностика и лечение на болестта на Алцхаймер и съдовата деменция. Българска неврология, психиатрия и неврохирургия 2002; 1(2):21-26.
4. Allen RH, Stabler SP, Savage DG, Lindenbaum J. Metabolic abnormalities in cobalamin (vitamin B12) and folate deficiency. FASEB J 1993; 7(14):1344-1353.
5. Annerbo S, Wahlund LO, Lokk J. The relation between homocysteine levels and development of Alzheimer's disease in mild cognitive impairment patients. Dement Geriatr Cogn Disord 2005; 20(4):209-214.
6. Ariogul S, Cankurtaran M, Dagli N, Khalil M, Yavuz B. Vitamin B12, folate, homocysteine and dementia: are they really related? Arch Gerontol Geriatr 2005; 40(2):139-146.
7. Basun H, Fratiglioni L, Winblad B. Cobalamin levels are not reduced in Alzheimer's disease: results from a population-based study. J Am Geriatr Soc 1994; 42(2):132-136.

8. Clark MS, Guthrie JR, Dennerstein L. Hyperhomocysteinemia is associated with lower performance on memory tasks in post-menopausal women. Dement Geriatr Cogn Disord 2005; 20(2-3):57-62.
9. Dharmarajan TS, Adiga GU, Norkus EP. Vitamin B12 deficiency. Recognizing subtle symptoms in older adults. Geriatrics 2003; 58(3):30-38.
10. Elias MF, Sullivan LM, D'Agostino RB et al. Homocysteine and cognitive performance in the Framingham offspring study: age is important. Am J Epidemiol 2005; 162(7):644-653.
11. Elin RJ, Winter WE. Methylmalonic acid: a test whose time has come? Arch Pathol Lab Med 2001; 125(6):824-827.
12. Hasegawa T, Ukai W, Jo DG et al. Homocysteic acid induces intraneuronal accumulation of neurotoxic Aβeta42: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. J Neurosci Res 2005; 80(6):869-876.
13. Kado DM, Karlamangla AS, Huang MH et al. Homocysteine versus the vitamins folate, B6, and B12 as predictors of cognitive function and decline in older high-functioning adults: MacArthur Studies of Successful Aging. Am J Med 2005; 118(2):161-167.
14. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2001; 56(9):1143-1153.
15. Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PW, Stabler SP, Allen RH. Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. Am J Clin Nutr 1994; 60(1):2-11.
16. Lipton SA, Kim WK, Choi YB et al. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. Proc Natl Acad Sci U S A 1997; 94(11):5923-5928.
17. McCaddon A, Regland B, Hudson P, Davies G. Functional vitamin B(12) deficiency and Alzheimer disease. Neurology 2002; 58(9):1395-1399.
18. Metz J, Bell AH, Flicker L et al. The significance of subnormal serum vitamin B12 concentration in older people: a case control study. J Am Geriatr Soc 1996; 44(11):1355-1361.
19. Miller AL. The methionine-homocysteine cycle and its effects on cognitive diseases. Altern Med Rev 2003; 8(1):7-19.
20. Mizrahi EH, Bowirrat A, Jacobsen DW et al. Plasma homocysteine, vitamin B12 and folate in Alzheimer's patients and healthy Arabs in Israel. J Neurol Sci 2004; 227(1):109-113.
21. Mooijaart SP, Gussekloo J, Frolich M et al. Homocysteine, vitamin B-12, and folic acid and the risk of cognitive decline in old age: the Leiden 85-Plus study. Am J Clin Nutr 2005; 82(4):866-871.
22. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cattaruzza T, Cazzato G, Bava A. Vitamin B12 and folate depletion in cognition: a review. Neurol India 2004; 52(3):310-318.
23. Quadri P, Fragiaco C, Pezzati R, Zanda E, Tettamanti M, Lucca U. Homocysteine and B vitamins in mild cognitive impairment and dementia. Clin Chem Lab Med 2005; 43(10):1096-1100.
24. Ravaglia G, Forti P, Maioli F et al. Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. Am J Clin Nutr 2005; 82(3):636-643.
25. Refsum H, Smith AD. Low vitamin B-12 status in confirmed Alzheimer's disease as revealed by serum holotranscobalamin. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74(7):959-961.
26. Royden Jones H. Netter's Neurology. First Edition ed. 2005.
27. Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. Am J Med 1994; 96(3):239-246.
28. Stabler SP. Screening the older population for cobalamin (vitamin B12) deficiency. J Am Geriatr Soc 1995; 43(11):1290-1297.
29. Stewart R, Asonganyi B, Sherwood R. Plasma homocysteine and cognitive impairment in an older British African-Caribbean population. J Am Geriatr Soc 2002; 50(7):1227-1232.
30. van der Flier WM, Scheltens P. Epidemiology and risk factors of dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76 Suppl 5:v2-v7.
31. Wang HX, Wahlin A, Basun H, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L. Vitamin B(12) and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. Neurology 2001; 56(9):1188-1194.
32. West RL, Lee JM, Maroun LE. Hypomethylation of the amyloid precursor protein gene in the brain of an Alzheimer's disease patient. J Mol Neurosci 1995; 6(2):141-146.
33. Whyte EM, Mulsant BH, Butters MA et al. Cognitive and behavioral correlates of low vitamin B12 levels in elderly patients with progressive dementia. Am J Geriatr Psychiatry 2002; 10(3):321-327.
34. Wright CB, Paik MC, Brown TR et al. Total homocysteine is associated with white matter hyperintensity volume: the Northern Manhattan Study. Stroke 2005; 36(6):1207-1211.

Адрес за кореспонденция:

9010 Варна

ул. Христо Смирненски 1

МБАЛ „Света Марина“, Първа клиника по нервни болести

Тел./Факс: 052/306101

E-mail: indimitrov@yahoo.com

Оригинална преводна статия REVIA (NALTREXONE) ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО НА АЛКОХОЛНА ЗАВИСИМОСТ

J. Volpicelli, A. Alterman, M. Hayshida, C. O'Brien

ABSTRACT

REVIA (NALTREXONE) IN THE TREATMENT OF ALCOHOL DEPENDENCE

*Joseph. A Volpicelli, Arthur Alterman, Motoi Hayashida,
Charles O' Brian*

Seventy male alcohol-dependent patients participated in a 12-week, double blind, placebo-controlled trial of Revia (naltrexone hydrochloride) (50 mg/d) as an adjunct to treatment following alcohol detoxification. Subjects taking Revia (naltrexone) reported significantly less alcohol craving and days in which any alcohol was consumed. During the 12-week study, only 23% of the Revia (naltrexone) treated subjects met the criteria for a relapse, whereas 54.3% of the placebo-treated subjects relapsed. The primary effect of Revia (naltrexone) was seen in patients who drank any alcohol while attending outpatient treatment. Nineteen (95%) of the 20 placebo-treated patients relapsed after they sampled alcohol, while only eight (50%) of 16 naltrexone treated subjects exposed to alcohol met relapse criteria. Revia (naltrexone) was not associated with mood changes or other psychiatric symptoms. Significant side effects (nausea) occurred in 2 naltrexone-treated subjects, and 1 Revia (naltrexone) treated subject complained of increased pain from arthritis. These results suggest that Revia (naltrexone) is safe and effective adjunct to treatment in alcohol-dependent subjects, particularly in preventing alcohol relapse.

РЕЗЮМЕ

Седмдесет зависими от алкохол мъже участваха в 12-седмично, двойно сляпо, плацебо-контролирано проучване на Naltrexone hydrochloride (50 mg/den) в допълнение на лечението след алкохолна детоксикация. Тези, приемали Naltrexone(ReVia) съобщиха значително по-малка алкохолна абстиненция и дни, през които не са консумирали никакъв алкохол. За периода на 12-седмичното проучване само 23% от лекуваните с Naltrexone пациенти направиха рецидив, докато 54,3 % от третираните с плацебо пациенти рецидивираха. Първичният ефект от Naltrexone(ReVia) беше наблюдаван при пациентите, които консумираха алкохол по време на амбулаторното лечение. Деведнаесет (95%) от 20-те плацебо-контролирани пациенти имаха рецидив след опитване на алкохол, докато само осем (50%) от 16-те лекувани с Naltrexone(ReVia) пациенти покриха критериите за рецидив. Naltrexone(ReVia) не беше свързан с промени в настроението или други психопатологични симптоми. Значими странични ефекти (гадене) се проявиха при две от лекуваните с Naltrexone(ReVia) лица, а един от лекуваните с Naltrexone(ReVia) се оплака от увеличаване на артритните болки. Тези резултати предполагат, че Naltrexone(ReVia) може да бъде безопасно и ефективно допълнение към лечението на зависими от алкохол лица, особено за профилактика на рецидивите на алкохолизъм. (Arch Gen Psychiatry. 1992; 49:876-880).

Психосоциалните програми за лечение на алкохолната зависимост са имали само умерен успех. Докато програмите за детоксикация от алкохол могат безопасно да по-

могат на почти всички пациенти да спрат алкохола, то друг е въпросът да се помогне на пациентите да останат въздържатели. Например, обзорите на резултатите от лечението на програмите за рехабилитация на алкохолици (1,2) съобщават, че както интензивните болнични грижи, така и институционализирането имат около 50% честота на рецидив през първите 3 мес. след започването на лечението. Високата честота на рецидивите е насочила търсенията на фармакологични средства, които могат да действат в допълнение на програмите за психосоциална рехабилитация на алкохолици.

И така, фармакологичните допълнения към рехабилитационните терапевтични програми за алкохолизъм са включвали дисулфирам, литий и медикаменти, подтискащи обратния захват на серотонина. Дисулфирамът блокира алкохолния метаболизъм, предизвиквайки натрупване на ацеталдехид и последваща токсична реакция. При това, пациентите, които прекъснат алкохолната консумация изпитват неприятни симптоми, като напр. гадене. Очакването на физическо страдание се предполага да предпази пациентите от консумация на алкохол. Установено е, че дисулфирамът има ограничено клинично приложение, както е доказано от няколко добре контролирани клинични проучвания, при които не са доказани значими разлики в терапевтичните резултати при пациентите, получавали дисулфирам и плацебо. (3,4) Дисулфирамът може да бъде ефективен при високо мотивирани подгрупи от зависими от алкохола пациенти. (5) При тези пациенти дисулфирам намалява общия брой на дните с пиене и количеството на изпития алкохол.

Литият също се използва за лечение на алкохолна зависимост. Много съпътстващи нарушения на настроението могат да повишат желанието за консумация на алкохол (напр. т. нар. хипотеза за „самолечение“). (5) Според това, ако медикаментозното лечение облекчава нарушенията на настроението, то ще намали мотивацията за употреба на алкохол. Подкрепа на това мнение е предоставена от данните, показващи, че литият е намалил пиенето при подгрупа на зависими от алкохол лица, които са имали съпътстващи нарушения в настроението. (6,7) Последващите изследвания обаче са показали, че литият може би не е ефективно допълнение при включване в плацебо-контролирани, двойно-слепи проучвания. Например, при едно скорошно многоцентрово двойно-сляпо проучване с 457 зависими от алкохол мъже литият не е успял да подобри лечебния резултат както при депресивните, така и при недепресивните пациенти. (8) Може обаче да има подгрупа от силно мотивирани пациенти и инцидентно пиещи, които могат да имат полза от приемането на литий.

Медикаментите, които усилват серотонинергичната активност също са изследвани за възможни полезни ефекти при лечението на зависимост от алкохол. Няколко изследвания върху животински модели са показали, че серотониновите агонисти намаляват приема на алкохол въпреки, че има значителни спорове дали ефектите на серотониновите агонисти са специфични за алкохола или подтискат всякакъв апетит. (9) Проучвания с не-алкохолзависими злоупотребяващи с алкохол са показали, че инхибиторът на обратния захват на серотонина ци-

талопрям намалява броя на дните с пиене и общото количество консумиран алкохол.(10) Ефикасността на серотониновите средства при зависими от алкохол пациенти трябва да бъде изследвана с двойно-слепи проучвания.

Биохимичните и поведенчески изследвания показват взаимодействие между алкохола и опиатите, предлагайки нови фармакологични подходи за лечението на алкохолизма. Няколко проучвания върху животни са показали, че опиоидните антагонисти, naltrexone(ReVia) (11-13) или naloxone (14,15) намаляват приема на алкохол. Например, след изпитване на неизбежен стрес плъховете граматично повишават влечението си към алкохол. Това постстресово повишаване на алкохолната консумация се блокира от подкожно инжектиране на 10 мг/кг. naltrexone.(12) Освен това, приемът на алкохол при плъхове се увеличава след приложение на малки дози опиати, като морфин.(16) Тези данни предполагат, че приемът на алкохол се влияе от промени в активността на опиоидните рецептори, и че опиети антагонисти, като naltrexone(ReVia) могат да бъдат полезно допълнение при лечението на зависимостта от алкохол.(17)

Настоящата статия е съобщение, в което тази хипотеза е оценена при зависими от алкохол мъже чрез оценяване на ефективността на naltrexone(ReVia) hydrochloride за намаляване на алкохолното влечение и приема на алкохол с използване на различни субективни и обективни измервания. По-специално ние изследвахме следните хипотези:

(1) naltrexone(ReVia) намалява влечението към алкохол; (2) naltrexone(ReVia) намалява приема на алкохол според себеоценката, измерванията на издишания въздух и данните от чернодробните ензими; (3) naltrexone(ReVia) намалява клинично значимите епизоди на консумация на алкохол (степенна на рецидивите по дефиницията на това проучване); и (4) naltrexone(ReVia) няма странични ефекти върху настроението.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ ИЗСЛЕДВАНИ ЛИЦА

Седмдесет изследвани (всичките мъже ветерани), които покриваха следните критерии бяха включени в това двойно-слепо, плацебо-контролирано проучване. Изследваните бяха (1) на възраст от 21 до 65 години; (2) покриваха поне пет от деветте критерии на DSM-III-R за алкохолна зависимост, включително признаци на алкохолна абстиненция с достатъчен интензитет за да наложи медицинска детоксикация (тези критерии бяха оценявани на базата на интервю с психиатър); (3) оценка повече от 5 по Мичиганския тест за алкохолна скрийнинг; и (4) бяха способни да разбират изискванията на проучването и попълването на формулярите за себеоценка. Изключващите критерии обхващаха наличие на голямо психиатрично заболяване, свързано с психоза или деменция по време на оценката или оценка от психиатър като опасен за себе си или околните, анамнеза за нестабилно тежко заболяване, използване на наркотици през последните 30 дни, положителен скрийнинг-тест за опиати, амфетамини, кокаин или барбитурати и имащи лабораторни данни за значителна чернодробна недостатъчност с повишени билирубинови нива. Проучването беше оценено и одобрено от Комитета по изследвания върху хора на Филаделфийския Медицински център на ветераните и всички изследвани дадоха писмено информирано съгласие след като напълно разбраха изследването.

МЕТОДИКА

Изследваните бяха новоприети алкохол-зависими пациенти, провеждащи амбулаторно лечение в отделението за злоупотреба с вещества на Филаделфийския Медицински център на ветераните. Освен получаването на naltrexone(ReVia) или плацебо за 12 седмици всички изследвани провеждаха стандартно рехабилитационно лечение в От-

Табл 2. Причини за отпадане в групите с placebo и ReVia

	Плацебо	Naltrexone
Възраст, г.	43,3±9,0	43,5±9,3
Раса %		
Афроамериканци	82,8	74,2
Кавказка	17,2	23,8
Южноамериканска	0	2
Работещи %	34,2	48,9
Женени %	45,7	42,8
Годни алкохолизъм	19,4 ± 9,5	20,4 ± 8,6
AST U/L	65,2 ± 69,0	45,4 ± 35,8
GGT U/L	180,1 ± 243,8	139,9 ± 266,5
Начално влечение към алкохол	3,08 ± 2,69	2,54 ± 2,06
Начални дни с пиене	0,06 ± 0,13	0,02 ± 0,07
BPRS	24,3 ± 6,7	23,1 ± 7,0
SCL-90		
Общо	69,8 ± 63,7	49,2 ± 47,9
Соматично	0,58 ± 0,57	0,49 ± 0,54
Обсесивно-компулс.	0,87 ± 0,86	0,61 ± 0,68
Интерперсонална чувств.	0,73 ± 0,79	0,53 ± 0,60
Депресия	0,89 ± 0,85	0,64 ± 0,60
Тревожност	0,83 ± 0,81	0,55 ± 0,60
Враждебност	0,57 ± 0,78	0,43 ± 0,72
Фобийна тревожност	0,62 ± 0,74	0,24 ± 0,53
Параноидни идеи	0,93 ± 0,95	0,61 ± 0,75
Психотичност	0,65 ± 0,69	0,39 ± 0,61

делението за злоупотреба с вещества. Първият месец от рехабилитацията при всички пациенти се състои от ежедневни контакти в отделението с частична хоспитализация тип дневен стационар. Пациентите прекарват 6 часа лечение през деня, което обхваща групова терапия, индивидуални консултации за проблеми, свързани със зависимостта от алкохол, образователни занятия, рекреация, здравна просвета, общи здравословни мерки, провеждани от медицински сестри или помощник-лекари. След 1 мес. ежедневно лечение пациентите се включват в следлечебна програма, която обхваща участие в групова терапия два пъти седмично за 11 мес.

Новодетоксикувани пациенти или пациенти, чието последно пиене е било през последните 21 дни бяха изследвани по горните критерии. Ако те покриваха горепосочените изисквания, те биваха информирани за проучването и им се даваше възможност за доброволно участие. Съгласилите се след това бяха рандомизирани в група на naltrexone(ReVia) или плацебо посредством проста процедура за рандомизация. Всички пациенти първоначално преминаха едноседмично лечение с плацебо. След първоначалната седмица с плацебо те получаваха naltrexone(ReVia) или плацебо според рандомизацията. Пациентите, които се върнаха за първата визита след рандомизацията се считаха като участници в изследването. Това доведе до включване на 35 изследвани с плацебо и 35 с naltrexone(ReVia).

Изследването лекарство беше или naltrexone(ReVia) 50 мг, или идентично изглеждащи плацебо-таблетки. Всички пациенти бяха инструктирани да приемат една

таблетка дневно през устата и да продължават това през целия тримесечен период на изследването.

Всички изследвани бяха прегледани седмично от помощник-изследовател, който извършваше анализ на издишания въздух и изследваше критериите за влечение към алкохол, консумация на алкохол и настроеността. Влечението към алкохол беше оценявано обикновено според степенята, в която желаят алкохол от 0 до 9, като 0 беше еквивалент на липса на желание, а 9 на толкова силно влечение, че изследваният да не може да се въздържа от пиене при наличие на такова. Собствените съобщения за алкохолна консумация бяха получавани от въпросници за алкохолната консумация, един прилаган от изследователя инструмент, оценяващ честотата и количеството на консумирания алкохол през предходната седмица. Накрая, 90-точков списък на симптомите (SCL-90) (18) беше използван за измерване на настроението и психопатологичното състояние.

Всяка четвърта седмица през 3-месечното медикаментозно лечение изследовател-психиатър (J.R.V. или M.H.) интервюираше изследваните за странични ефекти от текущия медицински и психичен статус. Това включваше попълване на Съкратена скала за психиатрична оценка (BPRS).(19) Изследователят-психиатър назначаваше също уринно изследване за медикаменти и лекуваше всички спешни състояния, които можеха да се развият, като напр. нови физикални или емоционални симптоми.

Главната променлива, която ние предвидихме, че ще е чувствителна към ефектите на naltrexone(ReVia) беше връщането към клинично значима алкохолна консумация.

Табл. 2. Причини за отпадане в групите с плацебо и ReVia

Но на пациент	Седмица	Причини
Плацебо		
7	6	рецидив
16	3	рецидив
20	4	рецидив
23	5	спрял лечение по семейни причини
24	3	рецидив
44	2	рецидив
55	8	рецидив
56	6	рецидив
58	3	непроследен
70	3	непроследен
79	3	рецидив
84	6	рецидив
93	7	непроследен
97	8	рецидив
99	2	рецидив
Naltrexone		
17	9	непроследен
25	2	намерил си работа
27	4	намерил си работа
35	9	гадене – страничен ефект
41	6	рецидив
49	2	рецидив
52	2	непроследен
61	5	гадене – страничен ефект
79	3	рецидив
89	8	рецидив
96	4	рецидив

За целите на проучването ние дефинирахме клинично значима алкохолна консумация или алкохолна рецидив както следва: (1) съобщаване на пиене през 5 или повече дни от седмицата; (2) съобщаване на 5 или повече питиета на пиене; (3) явяване на контролен преглед с алкохолна концентрация в кръвта над 100 мг/дл.

РЕЗУЛТАТИ СОЦИО-ДЕМОГРАФСКИ

Двата модела не се различават демографски. Както показва таблица №1 например, при плацебо- и naltrexone(ReVia) - третираната група няма значими разлики по отношение на социо-демографските или клинични характеристики. Групите са със сходна възраст (43.3 vs 43.5 години съответно), раса (82.8% бели vs 74.2% афро-американци), трудова заетост (34.2% vs 48.9% с пълно работно време), или семейно положение (45.7% vs 49.4% женени). При започване на проучването няма значима разлика в показателите за характера на употребата на алкохол при двете групи. Както се вижда на таблица №1, няма значими разлики между naltrexone(ReVia) – и плацебо-третираните групи по отношение броя на годините със злоупотреба с алкохол, стойностите на чернодробните ензими в началото за aspartate aminotransferase (AST) или g-глутамилтрансфераза (GGT), необходимостта от употреба на алкохол в началото или средния брой дни с употреба на алкохол по време на седмицата лечение с плацебо.

Оценката за психичното състояние посредством BPRS и SCL-90 точкване показват тенденция при групата третирана с плацебо към по-сериозни увреди от тези при naltrexone(ReVia)-третираната група. Както се вижда на таблица №1, обаче, единствената статистически значима разлика между двете групи е при подкатегорията за фобийна тревожност при SCL-90. За да сме

Табл. 3. Средни стойности на AST и GGT за групите с ReVia и плацебо в края на проучването

	Placebo	Naltrexone	P
AST, U/L	50,4 ± 77,9	23,6 ± 9,6	NS
GGT, U/L	127,3 ± 221,7	51,4 ± 36,6	.08

сигурни, че тези начални разлики не пречат на резултатите от проучването, измерването на всички некатегорични резултати са повторени с помощта на начална оценка на фобийната тревожност като подтип. Не се наблюдават реални различия в крайните резултати, съобщени при употребата на тази процедура за контрол на началните разлики във фобийната тревожност.

ПРИКЛЮЧВАНЕ НА ПРОУЧВАНЕТО

От общо 35 пациенти в плацебо-третираната група, 14 (40%) не са завършили проучването, докато при naltrexone(ReVia)-третираната група 11 (31%) от 35 пациенти не са успели да завършат проучването. Въпреки че тази разлика е в полза на naltrexone(ReVia)-третираната група, не е показателна според χ^2 теста ($\chi^2 < 1.0$). Пациентите, които не са успели да завършат проучването в последствие са интервюирани, за да се определят причините за прекратяването на участието им в проучването. Причините за преждевременното прекратяване на участието са посочени в таблица №2 и показват, че 11 (79%) от общо 14 незавършили проучването в плацебо-третираната група са отпаднали поради подновена употреба на алкохол, както е очертано в това проучва-

не. За разлика от тях, само петима (45%) от 11 незавършили проучването в naltrexone(ReVia)-третираната група са отпаднали поради същата причина.

При последвалите резултати, използвахме техники за анализ при приключване на проучването, за да анализираме влечението към алкохол, данните за чернодробните ензими и психо-патологичното състояние, т.е. статусът на зависимата променлива или през седмица 12 или при момента на събиране на последните данни, момента на приключване на проучването. Ако след началния период не са получени повече данни, пациентът не се включва в анализа на данните за съответната променлива.

ВЛЕЧЕНИЕ КЪМ АЛКОХОЛ

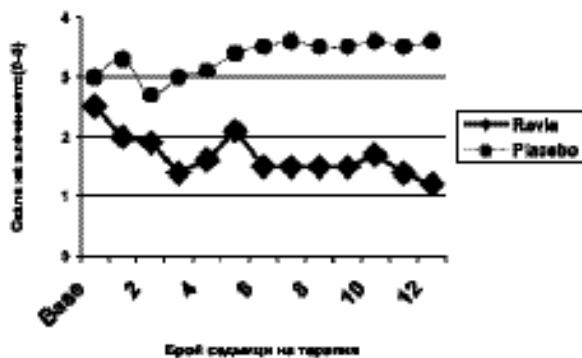
Ефектът на naltrexone(ReVia) върху влечението към алкохол е представено на Фигура №1. Фигура №1 показва, че оценката на влечението към алкохол по време на дванадесетте седмици на лечение е по-ниска при naltrexone(ReVia)-третираната група. Контролирането на началната нужда от употреба на алкохол с помощта на анализ на ковариациите с началната нужда от употреба на алкохол като ковариация, средната необходимост от употреба на алкохол по време на дванадесетте седмици на проучването е значително по-ниска за naltrexone(ReVia) – третираната група (1.41 vs 3.42; $F[1,67] = 8.38, P < .01$).

КРЪВНИ ПРОБИ/ БИОХИМИЧЕН АНАЛИЗ

Нивата на чернодробните ензими (AST и GGT), чиито повишения често са паралелни с употребата на алкохол, са получени през четириседмичен интервал. Като е показано на таблица №3, нивата на AST и GGT при naltrexone(ReVia) – третираната група са по-ниски в сравнение с тези при плацебо-третираната група и са в нормалните граници. Въпреки че разликите между naltrexone(ReVia) – и плацебо-третираната група в последствие са в полза на naltrexone-третираната група, те не са статистически значими за контрол на първоначалните данни за чернодробния ензим ($F [1,56] = 2.35$, не е значимо за нивото на AST; $F [1,56] = 3.17, P = .08$ за нивата на GGT).

УПОТРЕБА НА АЛКОХОЛ

При сравняване на средния брой дни с употреба на алкохол за всяка седмица се вижда, че пациентите, получавали плацебо, са употребявали алкохол през средно 8.3% от дните по време на проучването (0.57 дни на седмица),



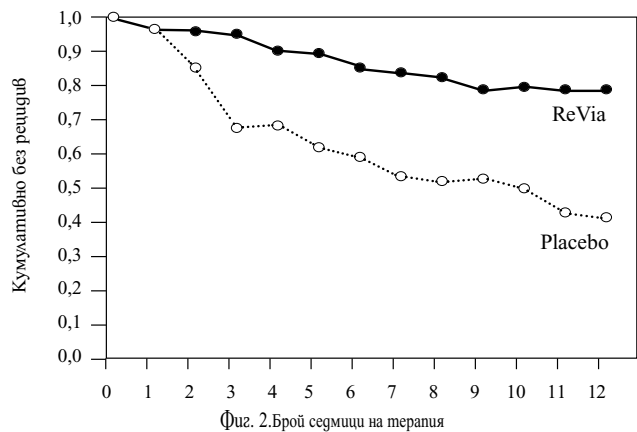
Фиг. 1.

докато пациентите лекувани с naltrexone(ReVia) са употребявали алкохол през 1.6% от дните по време на проучването (0.11 дни на седмица). При анализ на ковари-

ациите при контролирането на употребата на алкохол през началната една седмица лечение с плацебо се вижда, че разликата е статистически значима ($F[1,6 V] = 6.31, P < .025$). Лечението с naltrexone(ReVia) не предотвратява опитването на алкохол, тъй като 16 (46%) от 35 пациенти в групата лекувана с naltrexone(ReVia) признават, че са употребили поне една алкохолна напитка, докато 20 (57%) от 35 пациенти в групата с плацебо са пили ($\chi^2 [1] = 1.15$, без статистическа значимост). Най-значимият ефект на naltrexone(ReVia) обаче е намаляването на последвалата употреба на алкохол, ако такава настъпи. Сред пациентите, които са опитвали алкохол, групата с плацебо употребявала алкохол средно през 14% от дните на проучването (0.98 дни с употреба на алкохол на седмица), докато групата, лекувана с naltrexone(ReVia) е употребявала алкохол през средно 3.6% от дните на проучването (0.25 дни с употреба на алкохол на седмица). При контролирането на изходните параметри на употребата на алкохол, тази разлика е статистически значима ($F[1,33] = 6.3, P < .05$). Докато процентът на дните с употреба на алкохол може да изглежда нисък

Табл. 4. Оценка на психичното състояние при групите с ReVia и плацебо в края на проучването.

	Placebo	Naltrexone
BPRS	21,6 ± 6,6	19,9 ± 6,1
SCL-90		
Общо	48,1 ± 55,2	34,3 ± 52,1
Соматично	0,37 ± 0,55	0,39 ± 0,46
Обсесивно-компулс.	0,58 ± 0,79	0,32 ± 0,63
Интерперсонална чувств.	0,53 ± 0,73	0,35 ± 0,63
Депресия	0,60 ± 0,72	0,43 ± 0,68
Тревожност	0,49 ± 0,62	0,38 ± 0,71
Враждебност	0,44 ± 0,69	0,30 ± 0,67
Фобийна тревожност	0,45 ± 0,64	0,28 ± 0,78
Параноидни идеи	0,70 ± 0,79	0,39 ± 0,76
Психотичност	0,50 ± 0,61	0,34 ± 0,65



Фиг. 2. Брой седмици на терапия

(напр. <15% от дните на проучването, дори в групата с плацебо), важно е да се отбележи, че консумацията на алкохол често е предхождана от седмици на въздържание, последвана от запойно пиене. След такова запойно пиене, пациентите обикновено се оттеглят от проучването, връщат се за амбулаторна детоксикация или се отстраняват от проучването, за да бъдат хоспитализирани и да се включат в лечебни програми.

РЕЦИДИВ

Друг начин за анализ на данните е да се направи справка при случаи на клинично значимо влошаване на състоя-

нието, което определяме като „рецидив“. Процентът пациенти в групата, лекувана с naltrexone(ReVia), които се влошили, е значително по-малък от този в групата, лекувана с плацебо. Деветнадесет (54%) от 35 пациенти, лекувани с плацебо се влошили, докато само 8 (23%) от 35 пациенти, лекувани с naltrexone(ReVia) са се влошили. Разликата е статистически значима ($\chi^2 [1] = 8.51$, $P < .01$).

Резултатите могат също така да бъдат представени под формата на анализ на надживяването, където рецидивът е крайният етап. Кривите на Каплан-Мейер, които показват разпределението на времето до рецидива (Фигура 2) показват значителна разлика между групата, лекувана с плацебо и тази, лекувана с naltrexone(ReVia). Сравнението на кривите на надживяването според Мантел-Хензел показва с $\chi^2 (1) = 7.94$, $P < .01$.²⁰ Средно времето до рецидива е около 8 седмици в групата, лекувана с плацебо и повече (вероятно много повече) от 12 седмици при групата, лекувана с naltrexone, тъй като само 23% от пациентите, лекувани с naltrexone(ReVia) са се върнали към употребата на алкохол преди края на проучването.

Вероятно най-граматичния ефект на naltrexone(ReVia) е предотвратяването на рецидива при пациенти, които са докладвали употреба на алкохол. От двадесетте пациенти от групата, лекувана с плацебо, които са опитвали алкохол, 19 (95%) отговарят на критериите за рецидива, докато само 8 (50%) от шестнадесетте доказано употребили алкохол в групата, лекувана с naltrexone(ReVia) се върнали към употребата на алкохол. Тази разлика е статистически значима ($\chi^2 [1] = 10.5$, $P < .01$, подобрение/поправка на Йейтс).

ПСИХОПАТОЛОГИЧНО СЪСТОЯНИЕ И НАСТРОЕНИЕ

Лечението с naltrexone(ReVia) няма ефект върху психопатологичното състояние, оценено с помощта на клинично-стандартизиран BPRS. Както е показано на таблица №4, крайната оценка на групата, лекувана с naltrexone(ReVia) е 19.9, докато оценката на групата с плацебо е 21.6. За контролните начални BPRS оценки, разликата между групите не е статистически значима, което показва, че naltrexone(ReVia) няма нежелан ефект върху психопатричните симптоми, измерени с BPRS.

Подобно на това, резултатите от самостоятелно попълнените данни в SCL-90 показват, че за контролирането при изходните стойности на SCL-90 няма статистически значими разлики между групата, лекувана с плацебо и тази с naltrexone(ReVia) по отношение на общата оценка (48.1 vs 34.3). Показателите за индивидуалните оценки на факторите показват подобен модел; по принцип, оценките на факторите са по-ниски при пациентите, лекувани с naltrexone(ReVia), но не и със статистически значима разлика от тези на групата, лекувана с плацебо.

ОБСЪЖДАНЕ

Идеалното допълнение към лечението на алкохолизма трябва да притежава следните три качества: (1) трябва да намалява желанието за употреба на алкохол, така че мотивацията за консумация да намалее; (2) трябва да блокира подсилващите качества на алкохола, за да може при евентуална консумация, да не се наблюдава усилване на приятното чувство (положително подсилване), нито намаляване на неприятните чувства (отрицателно подсилване), като по този начин води до ниска мотивация за продължаване консумацията на алкохол или липса на та-

кава; и (3) лекарственото средство трябва да бъде без сериозни физически или емоционални последици. До сега, фармакологичните допълнения към лечението на алкохолизма са били далеч от идеални и са показали малка клинична полза в двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания.

Представените по-горе резултати показват, че naltrexone(ReVia) се явява ефективна добавка към лечението на алкохолната зависимост. При този модел, naltrexone(ReVia) намалява желанието за употреба на алкохол, средния брой дни с употреба на алкохол и степента на рецидива. Той изглежда изключително ефективен за намаляване употребата на алкохол при пациенти, които поне веднъж са подновявали употребата на алкохол; т.е. naltrexone помага за спирането на възобновяването на употребата на големи количества алкохол, характерно наблюдавани при пациентите, лекувани с плацебо. Освен това, naltrexone(ReVia) се понася добре, с малко странични ефекти и без вредни върху настроението и психопатологичното състояние. Наскоро О'Мали и колежите и,⁽²¹⁾ използвайки процедури, подобни на описаните тук, отбелязват подобни резултати в предварителен доклад.

Изследване на пациентите, които са консумирали поне една алкохолна напитка помага да се обясни благотворния ефект на naltrexone(ReVia). В групата, лекувана с плацебо, повече от 95% от пациентите, които са опитвали алкохол отговаряли на критериите за рецидив и употребявали клинично значими количества алкохол. Това съответства и на общите клинични наблюдения, че пациентите с алкохолна зависимост, които опитват алкохол често „губят контрол“ над употребата му. За сравнение, само 50% от пациентите, лекувани с naltrexone(ReVia), които употребявали алкохол, отговаряли на критериите за рецидив. Критериите за рецидив използвани тук са условно дефинирани в опит да бъде разграничена каквато и да е употреба на алкохол от клинично значимата употреба (в големи количества). Докато naltrexone(ReVia) не предотвратява значимо опитването на алкохол, резултатите демонстрират, че naltrexone(ReVia) може да намали клинично значимата употреба на алкохол и рецидив.

Какво количество naltrexone(ReVia) има ползотворен ефект? Както беше дискутирано по-рано, Рейд и колежите му⁽¹⁶⁾, показват, че малка доза опити увеличава употребата на алкохол при пълхове. Ако употребата на алкохол увеличава и активността на опиоидната система, може да се предполага, че опиоидергичния ефект на първото алкохолно пиене „зарежда“ пациента за по-нататъшна употреба на алкохол. Ако, обаче, опиоидните рецептори са ефективно блокирани от naltrexone(ReVia), то тогава, първото алкохолно пиене няма да увеличи опиоидната активност и в следствие няма да предизвика по-нататъшна употреба на алкохол. Така, лечението с naltrexone(ReVia) е особено полезно при пациенти, които е вероятно да употребят алкохол. Naltrexone(ReVia) може да помогне за прекъсване на порочния кръг, в който едно алкохолно пиене стимулира желанието за следващо.

Проучването имаше няколко ограничения, които трябва да се имат предвид преди да се направи заключение, че naltrexone (ReVia) е ефективно лечение за алкохолна зависимост. Първо, ефектът от лечението е оценен само за три месеца. Докато naltrexone(ReVia) може да помогне за намаляване първоначалната степен на рецидив, данните не дават информация за дълготрайната ефективност на naltrexone(ReVia). След up regulation на опиоидните рецептори (22) е показана при изследвания при животни, възможно е компенсаторните процеси да ограни-

чат дълготрайната употреба на naltrexone (ReVia). Изследванията при животни предполагат, обаче, че при поява на up regulation, то тя трябва да се е появила по време на дванадесет седмичното проучване. След като не е регистрирана загуба на ефективността на naltrexone (ReVia) по време на проучването, това насърчава идеята, че up regulation може да не е значим проблем. Второ, не трябва да се забравя, че всички пациенти, взели участие в проучването, са били част от успоредно провеждана груповата терапия за алкохолна зависимост. Така, важно условие за включване в проучването е употребата на naltrexone в подпомагаща и терапевтична среда. Трето, зависимите променливи, които водят до статистически значими групови ефекти, зависят от самостоятелните сведения на пациентите. Употребата на допълнителни данни от групите, значими за пациентите би засилило валидността на тези изводи. И накрая, преди да правим обобщения въз основа на ограничени модел представен тук, резултатите трябва да бъдат потвърдени с помощта на по-голям брой пациенти от различни популации. Тъй като пациентите с алкохолна зависимост представляват хетерогенна група, малко е вероятно една единствена фармакологична добавка да е ефективна при всички пациенти с този проблем.

Това изследване е подкрепено от субсидия DA05186 на Националния институт за злоупотреба с наркотични средства, субсидия AA0751701A1 на Националния институт за злоупотреба с алкохол и алкохолизъм и Penn Veteran Affairs Addisvtion Research Center, Philadelphia, Pa.

Както плацебото, така и количествата naltrexone, използвани в проучването са любезно предоставени от Dupont Pharmaceuticals, Wilmington, Del.

Статистическите консултации са осигурени от д-р Лари Р. Муни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Miller WR, Hester RK. The effectiveness of alcoholism treatment methods: what research reveals. In: Miller WR, Heather N, eds. Treating Addictive Behaviors: Process of Change. New York, NY: Plenum Press; 1986:121-174.
2. Nathan PE. Outcomes of treatment for alcoholism: current data. Ann BehavMed. 1986;8:40-46.
3. Disulfiram treatment of alcoholism: a Veterans Administration cooperative study JAMA. 1986;256:1449-1455.
4. Fuller RK, Roth HP. Disulfiram for the treatment of alcoholism: an evaluation in 128 men. Ann Intern Med. 1979;90:901-904.
5. O'Sullivan K. Depression and its treatment in alcoholics: a review. Can J Psychiatry. 1984;5:379-384. *

6. Merry J, Reynolds CM, Bailey J, Coppen A. Prophylactic treatment of alcoholism by lithium carbonate: a controlled study. Lancet. 1976;481-482.
7. Fawcett J, Clark DC, Gibbons RD, Aagesen CA, Pisani VD, Tiikin JM, Sellers D, Stutzman D. Evaluation of lithium therapy for alcoholism.) Gin Psychiatry. 1984;45:494-499.
8. Dorus W, Ostrow DC, Anton R, Cushman P, Collins JF, Schaefer M, Charles HL, Desai P, Hayashida M, Malkerker U, Willenbring O, Fiscelta R, Sather MR. Lithium treatment of depressed and nondepressed alcoholics. JAMA. 1989;262:1646-1652.
9. Aivarado R, Contreras S, Segovia-Ijiquelme N, Mardones J. Effects of serotonin uptake blockers and or 5-hydroxytryptophan on the voluntary consumption of ethanol, water and solid food by UChA and UChB rats. Alcohol. 1990;7:315-319.
10. Naranjo CA, Sellers EM, Sullivan JT, Woodley DV, Kadlec K, Sykora K. The serotonin uptake inhibitor citalopram attenuates ethanol intake. Clin Pharmacol Ther. 1987;41:266-274.
11. Myers RD, Borg S, Mossberg R. Antagonism by naltrexone of voluntary alcohol selection in the chronically drinking macaque monkey. Alcohol. 1986;3:383-388.
12. Volpicelli JR, Davis MA, Olgin JE. Naltrexone blocks the post-shock increase of ethanol consumption. Life Sci. 1986;38:841-847.
13. Altschuler HL, Phillips PE, Fetthandler DA. Alteration of ethanol self-administration by naltrexone. Life Sci. 1980;26:679-688.
14. Marfaing-Iallet P, Miceli D, Le Magnen J. Decrease in ethanol consumption by naloxone in naive and dependent rats. Pharmacol Biochem Behav. 1983;18:337-339.
15. Samson HH, Doyle TF. Oral ethanol self-administration in the rat: effect of naloxone. Pharmacol Biochem Behav. 1985;22:91-99.
16. Hubbell CL, Abelson ML, Burkhardt CA, Herlands SE, Reid LD. Constant infusions of morphine and intakes of sweetened ethanol solution among rats. Alcohol. 1988;5:409-415.
17. Volpicelli JR. Uncontrollable events and alcohol drinking. Br J Addict. 1987;82:385-396.
18. Derogatis LR, Lipman RS, Rickels K, Uhlenhuth EH, Covi L. The Hopkins Symptom Checklist (HSCL): a self-report symptom inventory. Behav Sci. 1974;19:1-15.
19. Overall JE, Gorman DE. The Brief Psychiatric Rating Scale in psychopharmacologic research. Psychol Res. 1961;10:799-812.
20. Miller RG jr. Survival Analysis. New York, NY: John Wiley & Sons Inc 1981.
21. O'Malley SS, Jaffe A, Chang G, Witte G, Schottenfeld RS, Rounsaville BJ. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence: preliminary findings. In: Naranjo CA, Sellers EM, eds. Novel Pharmacological Interventions for Alcoholism. New York, NY: Springer-Verlag NY Inc; 1991:148-157.
22. Yobum B. Pharmacodynamic supersensitivity and opioid receptor upregulation in the mouse.) Pharmacol Exp Ther. 1986;238:997-1003.

Адрес за кореспонденция:

ТП Торекс - Киези.

София, 1330, ул. Гюешево № 83, Бизнес Парк Сердика, офис 411,

тел./факс: 920 12 05

Преводен обзор FLAMEXIN® (PIROXICAM-β-CYCLODEXTRIN) ПРЕГЛЕД НА ФАРМАКОДИНАМИЧНИТЕ И ФАРМАКОКИНЕТИЧНИТЕ СВОЙСТВА И НА ТЕРАПЕВТИЧНИЯ ПОТЕНЦИАЛ ПРИ СЪСТОЯНИЯ, СВЪРЗАНИ С БОЛКА

К. Роба Лиѝ и Джулия А. Балфур

ABSTRACT

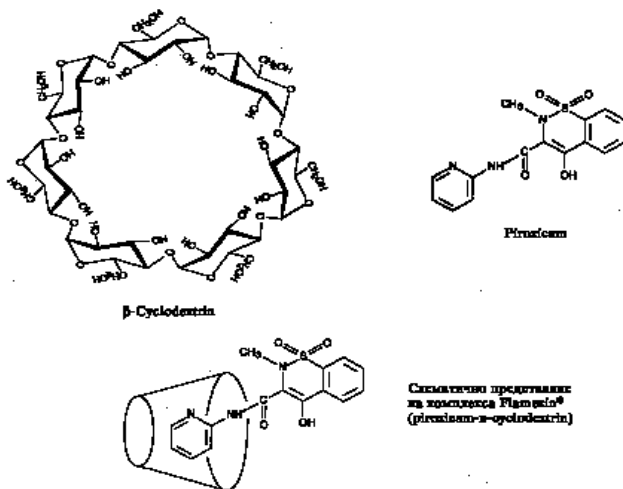
FLAMEXIN® (PIROXICAM-β-CYCLODEXTRIN)
A REVIEW OF ITS PHARMACODYNAMIC AND
PHARMACOKINETIC PROPERTIES, AND
THERAPEUTIC POTENTIAL IN PAIN STATES

R. Lee, J. Balfour

Flamexin® (Piroxicam-β-Cyclodextrin) is a complex of the established nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) piroxicam and an inert cyclic macromolecule, β-cyclodextrine. In clinical trials with patients with pain arising from different conditions, it was as effective an analgesic as standard piroxicam, and showed a faster onset of action on the first day of treatment. In studies Flamexin® (Piroxicam-β-Cyclodextrin) shows less gastro intestinal mucosal toxicity than standard piroxicam, as assessed by endoscopy and faecal blood loss.

РЕЗЮМЕ

Flamexin® (Piroxicam-β-cyclodextrin) е 1:2.5 молекулярен комплекс, съставен от piroxicam – нестероидно противовоспалително средство (НСПВС) от типа на oxicam – и цикличния олигозахарид β-cyclodextrin (Фиг. 1). Молекулата на cyclodextrin може да се разглежда като капсула с молекулни размери, позволяващи образуването на комплекс с молекулата на друго вещество.[1] Комплексът се поддържа от физически сили, а не от ковалентни връзки.[1] Участието на cyclodextrin в комплекса позволява модифициране на физическите и химическите свойства на лекарството, а оттук и на неговите фармакокинетични и фармакодинамични свойства.[1,2]



Фиг. 1. Химична структура на β-cyclodextrin и piroxicam и схематично представяне на комплекса Flamexin® (piroxicam-β-cyclodextrin)

Свързването на много слабо разтворимо във вода лекарство като piroxicam в комплекс с β-cyclodextrin повишава степенята на разпадане и разтворимостта на последното.[1] Това подобрява степенята на абсорбция на piroxicam и намалява и времето за контакт с лигавицата на горните отдели на стомашно-чревния тракт. Значението на тези находки е обсъдено от гледна точка на терапевтичната ефикасност и гастроинтестиналната поносимост на piroxicam. Комплексът Flamexin® (piroxicam-β-cyclodextrin) се разгражда в червата. Когато се дава през устата, интактната молекула носител – β-cyclodextrin – има несъществуваща абсорбция [3] и не дава фармакологични ефекти[1,4] Циклогекстрините са резистентни спрямо ензими, хидролизиращи скорбялата, но бактериите в дебелото черво са в състояние да ги метаболизират до глюкоза и малто-олигозахариди.[1]

1. ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА

Piroxicam – едно утвърдено НСПВС – притежава фармакологична активност, подобна на тази на групите НСПВС, и проявява противовоспалителни, аналгетични и антипиретични свойства.[5] Очаква се комплексът piroxicam-β-cyclodextrin да има подобни фармакологични ефекти, затова тук се прави преглед на данните, сравняващи неговите ефекти с тези на piroxicam.

1.1 ПРОТИВОВЪЗПАЛИТЕЛНИ И АНАЛГЕТИЧНИ ЕФЕКТИ

НСПВС притежават противовоспалителни, аналгетични и антипиретични свойства, които вероятно се медиират чрез редица механизми. Най-добре проучен е ефектът им върху простагландиновия синтез. НСПВС инхибират ензима циклооксигеназа, който превръща арахидоновата киселина в ендопероксидази, които на свой ред се превръщат в простагландини, тромбоксан A2 и простаглицлин.

Аналгетичните ефекти на НСПВС се медиират както чрез периферни, така и чрез централни механизми.[23] Инхибирането на централната простагландинова формация и активирането на низходящите серотонинергични пътища могат да участват в централното действие на тези лекарства.[24] За разлика от това ендогенните опиоиди изглеждат не участват в това действие.[24]

НСПВС показват различна способност да инхибират циклооксигеназата и функцията на неутрофилите и да причинява аналгезия посредством централни ефекти. За разлика от аспирина, който е необратим инхибитор на циклооксигеназата, piroxicam е конкурентен обратим инхибитор на този ензим подобно на групи НСПВС като например ibuprofen.[5] Piroxicam инхибира и функцията на неутрофили-

Таблица I. Резюме на кръстосани проучвания, сравняващи средните фармакокинетични параметри на Flamexin® (piroxicam-β-cyclodextrin) с тези на референтния препарат на piroxicam (PIR) след перорален прием от доброволци

Източник	Брой доброволци (възраст в години) (mg/L • h)	Доза (mg) и препарат	t _{max} [гуаназон] (h)	C _{max} (mg/L)	AUC _{0-∞}	t _{1/2p} (h)	MRT _{0-∞} (h)	Vd (L/kg)	
Проучвания на еднократна доза, приета на гладно от доброволци									
Acerbi et al.[31]	12 (33-38)	Flamexin 20 таблетку	1.4	2.7	150	51		0.17	
Acerbi et al.[32]	12 (71-84)	Flamexin 20 таблетку	1.4	3.4	223	49.5		0.11	
Acerbi et al.[32]	12 (24-39)	Flamexin 20 таблетку	1 ^a *	2.6*	161	52.4	73.8	0.14	
		PIR 20 капсули	5 ^a	2.2	160	53	75.1	0.15	
		Flamexin 20 гранули	0.5 ^a	2.9	191	63.4	88	0.14	
Woodcock et al.[27]	12 (21-40)	PIR 20 капсули	2 ^c	2.9	201	63.2	89	0.14	
		Проучване на еднократна доза, приета след нахранване							
		Flamexin 20 таблетку	4.6	2.1	125	45.2	69		
Woodcock et al.[27]	18 (18-40)	Flamexin 20 гранули	4.3*	2.0	113	40.6	65		
		PIR 20 капсули	5.7	2.0	121	42.2	67		
Проучване на многократна доза^b									
Woodcock et al.[27]	12 (26-40)	Flamexin 20 sd таблетку	1 ^a [0.5-6]	2.0	113	40.6	65		
		PIR 20 sd гранули	2 ^a [1-6]	2.6	163		71		
		Flamexin 20 od x 14d таблетку	0.5 ^a [0.25-12]	9.7	600		70		
		PIR 20 od x 14d капсули	2.0 ^a [0.5-4]	9.2	615		76		

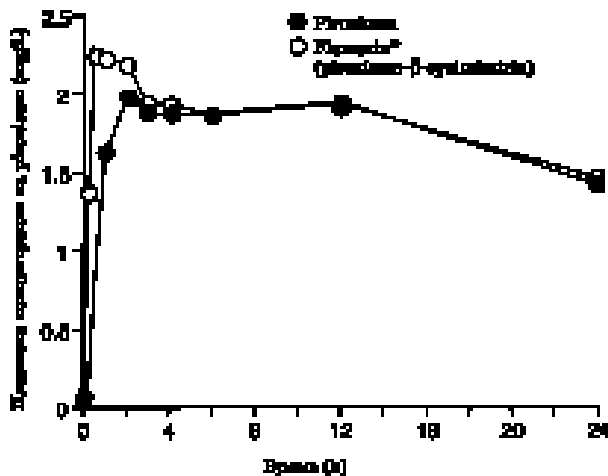
^a Медуана.^b В дните на вземане кръвни проби лекарствата се приемат на гладно от доброволци.[33]

Съкращения и символ: AUC_{0-∞} = област под кривата плазмена концентрация на лекарството-време, екстраполирана до безкрайност; C_{max} = максимална плазмена концентрация; d = ден; MRT_{0-∞} = средно телесно съпротивление, екстраполирано до безкрайност; od = дневно; sd = еднократна доза; t_{1/2p} = краен елиминационен полуживот; t_{max} = време за постигане на максимална плазмена концентрация; Vd = видим обем на разпределение; * показва значимо по-висока C_{max} или по-ниско t_{max} в сравнение с референтния препарат на piroxicam (p < 0.05).

me.[22] Piroxicam 20 mg значително превъзхожда aspirin 650 mg в моделирано състояние на зъбна болка; смята се, че аналгезията в този модел на остра болка се постига предимно чрез механизми, различни от инхибирането на простагландиновия синтез.[21]

2. ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ СВОЙСТВА

Фармакокинетичните параметри на Flamexin® са сравнени с тези на piroxicam при здрави доброволци на възраст от 18 до 40 години след прием както на еднократна, така и многократна доза per os, а също



Фиг. 2. Средни плазмени концентрации на piroxicam до 24 часа след прием на еднократна доза капсули със стандартен piroxicam 20 mg или Flamexin® (piroxicam-β-cyclodextrin) таблетку 20 mg на гладно от доброволци.[34]

така на гладно и след нахранване. Фармакокинетични данни има и за лица в напреднала възраст. Липсват данни за пациенти с увредена чернодробна или бъбречна функция. Все пак фармакокинетиката на piroxicam изглежда независима от бъбречната функция[25]. Комплексът Flamexin® се разгражда в червата; [1] следователно методите на течната хроматография с висок КПД, използвани за определяне на плазмените концентрации на piroxicam, се използват и за Flamexin®.[25,26]

2.1 АБСОРБЦИЯ И ПЛАЗМЕНИ КОНЦЕНТРАЦИИ

Подобно на другите НСПВС piroxicam е слабо разтворим във вода, но с Flamexin® се повишава степента му на разтваряне. Това увеличава разтворимостта му приблизително 5 пъти (150 срещу 30 mg/L), [27] следователно образуването на комплекса ще увеличи абсорбцията на лекарството. Това може да намери приложение в клиниката заради по-бързото настъпване на аналгетичен ефект и по-добрата гастринтестинална поносимост.

2.1.1 АБСОРБЦИЯ СЛЕД ПРИЕМ НА ЕДНОКРАТНА ДОЗА ОТ ЗДРАВИ ДОБРОВОЛЦИ НА ГЛАДНО

Върхови плазмени концентрации на piroxicam (C_{max}) се получават след перорален прием на Flamexin® 20 mg под формата на таблетку или гранули от здрави млади доброволци (Таблица I). Подобни стойности за C_{max} са получени и след прием на стандартен piroxicam 20 mg под формата на капсули (2.2 до 2.9 mg/L). В тези проучвания обаче абсорбцията е по-бърза при прием на таблетку и гранули

Таблица II. Резюме на изпитванията, сравняващи аналгетичната ефикасност на Flamexin®(piroxicam-β-cyclodextrin) с тази на други НСПВС при перорален прием, освен ако не е указано друго, от пациенти с остра болка в резултат на остеоартрит и други ревматични заболявания.

Източник	Период за "извеждане" на НСПВС (дни)	Доза (mg) [брой оценени пациенти]	Форма на дозата	Постановка и времетраене на проучването (седмици)	Аналгетична ефикасност
Сравнение с други оксикамови НСПВС					
Abate et al.[45]	7	Flamexin 20 od [20] T 20 od [20]	Таблетки Таблетки	db, 4	Flamexin >T 1-4h w1-4 (болка при пасивни движения през нощта Flamexin ≡ T 6-12h, w1-4 (спонтанни и активни движения))
Bonardelli et al.[46]	14	Flamexin 20 nocte pc T 20 nocte pc [15]	NR	sb, 8	Flamexin ≡ T
Ghirardini et al.[47]	10	Flamexin 20 [20] DR 20 [20]	Гранули Капсули	nb, sd	Flamexin > DR 0.5-4h
Сравнение с НСПВС от други класове					
Casale et al.[48]	30	Flamex. 20 mane [11] KT 30 bid IM [11]	Гранули Инжекции	nb, 1.5	Flamexin ≥ KT 0.5-4h u d2-10
Davioli et al.[49]	30	Flamexin 20 nocte pc ET 200 bid pc [15]	Таблетки Таблетки	nb, 1	Flamexin >ET 0.5-6h Flamexin ≥ ET d2, 5, 7
Gospodinoff [50] et al	NR	Flamexin 20 od [20] MF 100 bid [20]	Таблетки Капсули	nb, 1-3	Flamexin ≥ MF 2-24h (не се съобщава статистически анализ)
La Montagna et al.[51]	30	Flamexin 20 mane pc [20] NAB 1000 mane pc [20]	Таблетки Таблетки	sb, 4	Flamexin >NAB 24h Flamexin ≡ NAB w1, 2, 4
Portioli et al.[52]	7	Flamexin 20 mane pc [14] ET 200 bid pc [14]	Таблетки Таблетки	nb, 1.5	Flamexin >ET 0.5-1 или 2h
Riccieri et al.[52]	30	Flamexin 20 mane pc [20] DF 100 mane pc [20]	Таблетки Таблетка със забавено отделяне	sb, 4	Flamexin ≡ ET d2, 5, 10 Flamexin >DF 1-24h Flamexin ≡ DF w1, 2, 4
Rossetti et al.[54]	30	Flamexin 20 ,mane pc [50] DY 500 tid [50]	Таблетки Таблетки	nb, 5d	Flamexin >DY 0-12h, d2, 3, 5
Tamburro et al.[55]	10-15	Flamexin 20 [20] DF 75 IM [20] KP 100 IM [20]	Гранули Инжекции Инжекции	sb, sd	Flamexin ≡ KP ≡ DF

a Пациентите са изключвани, ако са приемали НСПВС в заявения преди проучването брой дни.

b Проучването включва и пациенти с болка от страна на опорно-двигателния апарат/ставите или с травматичен произход.
Съкращения и символи: bid = два пъти дневно; d = дни; db = двойно-сляпо; DF = diclofenac; DR = droxicam; DY = dirugone; ET = etodolac; h = час; IM = мускулно; KR = ketoprofen; KT = ketorolac; mane = сутрин; MF = meclofenamic acid; NAB = nabumetone; nb = не-сляпо; nocte = вечер; NR = несъобщено; od = дневно; pc = по време или след хранене; sb = единично-сляпо; sd = еднократна доза; T = tepoxicam; tid = три пъти дневно; w = седмица ≡ показва еквивалентна ефикасност; ≥ показва тенденция към по-голяма ефикасност; > показва значимо по-голяма ефикасност (p < 0.05).

Flamexin®, отколкото на капсули piroxicam (Таблица II).

Плазмените концентрации на piroxicam 1/4 час и 1/2 час след дозата например са съответно 10 и 3 пъти по-високи при прием на таблетки Flamexin® в сравнение със стандартните капсули piroxicam в кръстосано проучване.[32] Стах и времето до Стах (tmax) също са значимо по-високи в това проучване (Таблица I; Фиг. 2).

2.1.2 ЕФЕКТ НА ХРАНАТА И ПРИЕМА НА МНОГОКРАТНИ ДОЗИ

При пряко сравняване плазмените концентрации на piroxicam 1/4 час, 1/2 час и 2 часа след прием на таблетка Flamexin® са 4, 2 и 1.4 пъти по-високи в

сравнение на тези при прием на стандартен piroxicam от доброволци след хранене с меню, съдържащо 35 g мазти и 18 g белтъчини. Същевременно след прием на гранули Flamexin® плазмените концентрации са 12, 4 и 1.3 пъти по-високи, отколкото след прием на стандартен piroxicam.

2.2 РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ, ОБМЯНА И ЕЛИМИНИРАНЕ

Тъй като β-cyclodextrin е само молекула носител, която се отделя от piroxicam преди абсорбцията, се очаква Flamexin® да покаже фармакокинетични параметри след абсорбцията, подобни на тези на piroxicam.

Piroxicam е силно свързан с плазмените протеини. Разпределя се в синовиалната течност и възпалени-

Таблица III. Резюме на изпитванията, сравняващи аналгетичната ефикасност на Flamexin с тази на други НСПВС при перорален прием, освен ако не е указано друго, от пациенти със следоперативна болка или болка от остри заболявания на опорно-двигателния апарат.

Източник	Показание	Доза (mg) [брой оценени пациенти]	Форма на дозата	Постановка и времетраене на проучването (дни)	Обща аналгетична ефикасност
Следоперативна болка					
Michelacci et al.[35]	Ортопедични операции	Flamexin 20 od [12] PIR 20 od IM [12]	Гранули Инжекции	db, sd в деня след операцията	Flamexin \equiv PIR 0-24h
Simone & Oliani[56]	Ортопедични операции	Flamexin 20 od [25] ^a T 20 od IM [24] ^a	Гранули Инжекции	db, sd	Flamexin \equiv T 0-4h Flamexin > T 6 u 12 h
Zezaet al.[57]	Ортопедични травми или операции	Flamexin 20 od [28] PIR 20 od IM [28]	Гранули Инжекции	db, 3	Flamexin \equiv PIR 0-12h, d1-2
Остри заболявания на опорно-двигателния апарат					
Di Mateo et al.[58]	Ротаторен тендинит (рамо)	Flamexin 20 od [20] NP 500 bid [20]	Гранули Гранули	sb, 10	Flamexin >NP 1-2h Flamexin \equiv NP 2-12h, d2-10
Galassoet al.[59]	Разтягане на сухожилие (глезен, коляно)	Flamexin 20 mane pc [24] T 20 mane pc [25]	Таблетки Таблетки	sb, 10	Flamexin >T 0.5-6h 1-6a гоза Flamexin \equiv T d2, 5 u 10
Tamburro & Galasso[60]	Разни	Flamexin 20 od PR [15] PIR 20 od PR [15]	Свещички Свещички	NR, 7-15d	Flamexin >PIR 0-6h Flamexin \geq PIR d7 u 15
Tamburro & Galasso[61]	Разни	Flamexin 20 od [20] TP 300 bid [20]	Гранули Гранули	sb, 5	Flamexin >TP 0.5-1h, 4-6h Flamexin >TP d5
Zarottiet al.[62]	Разни	Flamexin 20 od [20] PIR 20 od [21] Flamexin 20 od PR [10] PIR 20 od PR [10]	Таблетки Таблетки Свещички Свещички	db, 3-34d db, 7-22d	Flamexin >PIR 0.5-1h Flamexin \equiv PIR 1-6h, d3-34 Flamexin >PIR 1h Flamexin \equiv PIR 2-6h, d7-22

а 9 Фладексин и 14 Т реципиенти се нуждаели от допълнителни аналгетици до 6 часа след дозата и са изключени от по-нататъшния анализ.

Съкращения и символи: bid = два пъти дневно; d = ден (дни); db = двойно-сляпо; h = час; IM = мускулно; mane = сутрин; NP = парохеп; NR = несъобщено; od = дневно; pc = по време или след хранене; PIR = piroxicam; PR = per rectum; sb = единично-сляпо; sd = еднократна доза; T = tepoxicam; TP = tiarprofenic acid; \equiv показва еквивалентна ефикасност; \geq показва тенденция към по-голяма ефикасност; > показва значимо по-голяма ефикасност ($p < 0.05$).

те тъкани, а концентрациите в тези тъкани се свързват в по-голяма степен с терапевтичния ефект при ревматичните заболявания, отколкото плазмените концентрации.[36]

Основният път за елиминиране на piroxicam е обмяната, като само следи (2% до 5%) от непромененото лекарство се екскретира в урината.[37]

3. ТЕРАПЕВТИЧЕН ПОТЕНЦИАЛ

Flamexin[®] е особено подходящ за лечение на хронични възпалителни състояния поради мощните си противвъзпалителни свойства и дългия полуживот, който позволява еднократен дневен прием. Терапевтичната ефикасност на Flamexin[®] е проучена при пациенти с ревматични състояния, както и при редица други болкови състояния, включително следоперативна болка, първична дисменорея, болка от екстракция на зъб и главоболие.

Аналгетичният ефект трудно се оценява поради субективния характер на болката и високия процент на плацебо отговори.

Много проучвания сравняват острия аналгетичен ефект след първата доза, както и ефектите в течение на няколко дни или седмици. Приложен перорал-

но, Flamexin[®] показва аналгетична ефикасност при 966 пациенти с болка от различен произход.[37] Flamexin[®] 20 mg значимо редуцира интензитета на болката до 30-та минута след първата доза, с максимален ефект след >6 часа. 86% от 496 пациенти с артритна болка, 90% от 162 пациенти с травматична или следоперативна болка, 94% от 162 пациенти с главоболие и 97% от 146 пациенти със зъбна или лицево-челюстна болка съобщават за пълнен или почти пълнен контрол върху изпитваната от тях болка към края на периода на лечение (медиана 8 дни, диапазон от 1 до 21 дни).

3.1. СРАВНЕНИЯ С ДРУГИ НСПВС

Flamexin[®] е сравняван с други оксикамови НСПВС и с НСПВС от други класове по отношение на лечението на пациенти с болка от артрит и други ревматични заболявания (Таблица II). Когато се сравнява с оксикамовото НСПВС tepoxicam 20 mg, Flamexin[®] 20 mg се оказва по-ефективно средство за облекчаване на болката през първите 4 часа след приема, както и на болката в резултат на пасивни движения и на нощната болка в течение на период от 4 седмици, но по отношение на облекчаването на

болката от спонтанни и активни движения двете лекарства показват еднаква ефективност.[45] Flamexin® 20 mg под формата на гранули показва по-бързо настъпване на действието в сравнение с dioxisam 20 mg във вид на капсули в първите 4 часа след приема.

При сравнения с не-оксикамови НСПВС в различни проучвания на пациенти с артрит Flamexin® 20 mg в еднократна дневна доза показва обща аналгетична ефикасност, еквивалентна на тази на nabumetone 1000 mg[51] и diclofenac 100 mg със забавено освобождаване[53] – и двете лекарства приемани веднъж дневно, и е еквивалентен[52] или показва тенденция към по-голяма ефикасност[49] в сравнение с etodolac 200 mg, приеман два пъти дневно (Таблица II). Flamexin® 20 mg, приеман веднъж дневно, е по-ефективен от dipyronе 500 mg, приеман 3 пъти дневно,[54] и има по-голяма обща аналгетична ефикасност в сравнение с mеclofenamic acid 100 mg, приема на два пъти дневно.[50] Mеclofenamic acid 50 mg до 100 mg обаче се приема обикновено 3 или 4 пъти дневно, следователно сравнението е в полза на Flamexin®.

В тези проучвания настъпването на аналгетичния ефект от първата доза Flamexin® 20 mg, приемана р.о. сутрин след нахранване под формата на таблетка, става по-бързо в сравнение с настъпването на ефекта от nabumetone 1000 mg, etodolac 200 mg или dipyronе 500 mg, приемани по р.о. (всички препарати са в таблетна форма).[49,51,52,54] Както би могло да се очаква, настъпването на аналгетичния ефект на Flamexin® 20 mg под формата на таблетка е по-бързо от това на diclofenac 100 mg под формата на таблетка със забавено освобождаване, като и двата препарата са приемани сутрин след нахранване.[53]

В 2 проучвания, сравняващи ефикасността на Flamexin® 20 mg, приеман перорално под формата на гранули, в сравнение с изходните препарати с НСПВС, Flamexin® показва в рамките на 12-часов период еквивалентна аналгетична ефикасност с тази на diclofenac 75 mg и ketorofen 100 mg (и двете лекарства са прилагани под формата на дълбоки мускулни инжекции).[55] както и тенденция към по-голяма ефикасност в сравнение с ketorolac 30 mg, прилаган два пъти дневно под формата на дълбоки мускулни инжекции.[48] Ketorolac обаче обикновено се прилага в от 10 до 30 mg 3 или 4 пъти дневно.

3.2 ДРУГИ СЪСТОЯНИЯ, СВЪРЗАНИ С БОЛКА

3.2.1 СЛЕДОПЕРАТИВНА БОЛКА И БОЛКА В РЕЗУЛТАТ НА ОСТРИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ОПОРНО-ДВИГАТЕЛНИЯ АПАРАТ

При пациенти, претърпели ортопедични операции, Flamexin® 20 mg под формата на гранули за перорален прием притежава еквивалентна аналгетична ефикасност спрямо тази на rіgоxіsаm 20 mg за 24-часов период и спрямо tероxіsаm 20 mg за 4-часов период, като и двете лекарства са прилагани чрез дълбоки мускулни инжекции (Таблица III). Flamexin® превъзхожда tероxіsаm на 6-ия и 12-ия час съгласно оценката на наблюдател (сума от разликите в интензитета на болката: 8.74 срещу 7.43), а средната продължителност на аналгетичния ефект е съответно 9.6 и 7.8 часа за двете лекарства.[53] Тези

проучвания използват двойно-сляп метод в поставка с двойно кодиране.

При пациенти с болка в резултат на остри заболявания на опорно-двигателния апарат аналгезията настъпва значимо по-бързо в първия 1/2 час до 1 час след прилагането на първата доза Flamexin® 20 mg под формата на таблетка в сравнение със стандартните таблетки rіgоxіsаm 20 mg (Таблица III).[60,62] Аналгетичната ефикасност на Flamexin® обаче е еквивалентна на тази на rіgоxіsаm през следващите дни на проучването.

Flamexin® 20 mg е по-ефективен и от tероxіsаm 20 mg, паргохен 500 mg и tіаргоfеnіс асід 300 mg за облекчаване на болката в първите няколко часа след приема на първата доза (Таблица III).[58,59,61] След многократни дози Flamexin® 20 mg превъзхожда по аналгетичната си ефикасност tіаргоfеnіс асід 300 mg два пъти дневно и е еквивалентен на паргохен 500 mg два пъти дневно.[58,61] При пациенти с разтягане на сухожилия подобрението на функционалното ограничение е подобно след лечение с Flamexin® 20 mg или tероxіsаm 20 mg дневно в продължение на 10 дни.[59]

3.2.2 ПЪРВИЧНА ДИСМЕНОРЕЯ, БОЛКА ОТ ЕКСТРАКЦИЯ НА ЗЪБ И ГЛАВОБОЛИЕ

Рандомизирани сравнителни клинични изпитвания на аналгетичния ефект на Flamexin® при пациенти с първична дисменорея, болка от екстракция на зъб или главоболие са резюмирани в Таблица IV.

В малки сравнителни проучвания при пациенти с първична дисменорея общият аналгетичен ефект на Flamexin® 20 mg дневно превъзхожда този на kеtоrоfеn 50 mg 3 пъти дневно, паргохен sodium 550 mg веднъж дневно или паргохен 250 mg два пъти дневно.

При пациенти с болка от екстракция на зъб или периодонтит аналгетичният ефект на Flamexin® 20 mg настъпва по-бързо от този на стандартния rіgоxіsаm 20 mg.[69] еквивалентен е на ефекта от paracetamol (асетаминорфен) 500 mg[69].] Лечението с Flamexin® 20 mg дневно в продължение на 2 дни преди екстракцията на зъб дава по-добър аналгетичен ефект, отколкото започването на лечение непосредствено след нея.[67] Напълно според очакванията времетраенето на аналгетичния ефект на еднократна доза Flamexin® е по-голямо в сравнение с това на еднократни дози paracetamol или mеclofenamic acid (Таблица IV).

При лечението на главоболие и мигрена без аура Flamexin® 20 mg е еквивалентен на indomethacin 50 mg по отношение на общата си ефикасност при облекчаване на пристъп и показва тенденция за по-голяма ефикасност в сравнение с паргохен 250 mg и паргохен sodium 550 mg (Таблица IV). При сравняване със стандартните капсули или разтворими таблетки rіgоxіsаm аналгетичният ефект на Flamexin® е значимо по-голям 15 минути след приема на дозата, както и по отношение на цялостното облекчаване на болката.[71] В тези проучвания аналгетичният ефект на Flamexin® е еквивалентен на този на indomethacin и parohexen sodium.

4. ПОНОСИМОСТ

4.1. ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНА ПОНОСИМОСТ

Както при други НСПВС, неблагоприятните ре-

Таблица IV. Резюме на рандомизираните сравнителни клинични изпитвания, сравняващи аналгетичната ефикасност на Flamexin с тази на плацебо и други НСПВС при перорален прием, освен ако не е указано друго, от пациенти с първична дисменорея, остра болка от екстракция на зъб или главоболие.

Източник	Показание	Доза (mg) [брой оценими пациенти]	Форма на дозата	Постановка и времетраене на проучването (дни)	Обща аналгетична ефикасност
Първична дисменорея					
Costaet al.[63]	Дисменорея – лечението е започнато при появата на симптомите	Flamexin 20 mane [6] Плацебо [6] Flamexin 20 od PR [7] NPS 550a od PR [7]	Гранули Свещички Свещички	Db, 2-6 db, 2-6	Flamexin >плацебо 1-3h Flamexin ≥ плацебо d2-6 Flamexin >NPS 1-8h u d2-3
Архивни данни[64]	Дисменорея – лечението е започнато 2 дни преди началото на менструацията	Flamexin 20 mane pc[25] ^a Плацебо [131]	Таблетки	db, со, 4-5	Flamexin > плацебо
Gualdiet al.[65]	Дисменорея – лечението е започнато 2 дни преди началото на менструацията	Flamexin 20 od [15] KP 50 tid [15]	Таблетки Кансули	nb, 5-7	Flamexin >KP
Zinelliet al.[66]	Дисменорея – лечението е започнато при появата на менструацията	Flamexin 20 od Плацебо [14] Flamexin 20 od NP 250 bida [9]	Таблетки Гранули Гранули	db, со, 3-6 db, со, 3-6	Flamexin >плацебо Flamexin >NP
Болка от екстракция на зъб или периодонтит					
Bruno al.[67]	След екстракция	Flamexin b 20 od [15] Flamexin c 20 od [15] Плацебо [15]	Таблетки Таблетки	nb, 3 5 ^c 5	Flamexin ^c >PBCb 0-18h Flamexin ^c >плацебо 0-72h Flamexin b >плацебо 6-66h
Архивни данни[68]	След екстракция (3-ти молар)	Flamexin 20 [74] PIR 20 [76] PCT 500 [72] Плацебо [76]	Таблетки Кансули Таблетки	mc, db, sd	Flamexin ≡ PCT 0.5-3h Flamexin >PIR 0.5-1h Flamexin ≡ PIR 1.5-4h Всички > плацебо 1-4h
Dolci et al.[69]	След екстракция (3-ти молар)	Flamexin 20 [8] PIR 20 [8] PCT 500 [8] Плацебо [8]	Таблетки Таблетки Свещички Свещички	db, sd db, 7-22d	Flamexin ≡ PCT 0-1h Flamexin, PCT ≥ PIR 0-1h Flamexin ? PCT? PIR 1.5-4h
Marcucci et al.[70]	Остър периодонтит	Flamexin 20 [10] MF 100 [10]	NR	nb, sd	MF > PBC 0.5h Flamexin ≡ MF 2-4h Flamexin >MF 6h
Главоболие					
Giacovazzo et al.[71]	Първично главоболие	Flamexin 20 [12] PIR 20 [12] PIR 20 [12]	Таблетки Кансули Разтворими таблетки	db, sd	Flamexin >PIR на 15-та min Flamexin >PIR общо PIRtab ≥ PIRcap
Giacovazzo et al.[72]	Главоболие от напрежение, мигрена, смесено главоболие	Flamexin 20 за пристъп NP 250 за пристъп Плацебо [30]	Гранули NR	db, со, sd	Flamexin ≥ NP 0-3h
Granella et al.[73]	Мигрена без аура	Flamexin 20 за пристъп [15] IND 50 за пристъп [15]	Таблетки Таблетки	nb, 3 пристъпа	Flamexin ≡ IND 0-6h
Micieliet al.[74]	Мигрена без аура	Flamexin 20 за пристъп [15] NPS 550 за пристъп [15]	Таблетки Таблетки	nb, 3 пристъпа	Flamexin ≡ NPS в началото Flamexin ≥ NPS общо

a Обичайната доза парохеп или парохеп sodium за лечение на първична дисменорея е 500 или 550 mg, последвани от 250 mg или 275 mg 3-4 пъти дневно според нуждите; b Лечението започва след екстракция на зъб; c Лечението започва 2 дни преди екстракция на зъб; d Публикуваната статия (Dolci et al.[69]) е част от голямото непубликувано проучване, цитирано като "архивни данни".[68]

Съкращения и символи: bid = два пъти дневно; со = кръстосани d = дни; db = двойно-сляпо; h = час; IND = indomethacin; KP = ketoprofen; mane = сутрин; mc = многоцентриво; MF = meclofenamic acid; nb = не-сляпо; NP = парохеп; NPS = парохеп sodium; NR = несъобщено; od = дневно; pc = след хранене; PCT = paracetamol (acetaminophen); PIR = piroxicam; PR = per rectum; sd = еднократна доза; tid = три пъти дневно; ≡ показва еквивалентна ефикасност; ≥ показва тенденция към по-голяма ефикасност; > показва значимо по-голяма ефикасност (p < 0.05).

акции спрямо Flatexin® засягат главно стомашно-чревния тракт. Flatexin® може да причини по-малко увреждания на стомаха и дванесетопръстника в сравнение с piroxicam – чрез намаляване на времето за контакт с лигавицата на стомаха и дванесетопръстника в резултат на подобрена абсорбция. Резултатите от фармакодинамичните проучвания на здрави доброволци предполагат възможна тенденция за по-слабо токсични ефекти на Flatexin® върху гастродуоденалната лигавица. В голямо проучване във фаза IV с участието на 9105 пациенти с ревматични заболявания, лекувани с Flatexin® 20 mg дневно в продължение на 50 дни- тежки неблагоприятни реакции (гастроинтестинално кървене, язва на стомаха и дванесетопръстника и анафилактичен шок) се наблюдават при 19 пациенти (0.2%).

В голямо двойно-сляпо проучване с продължителност 3 месеца Flatexin® е свързан с по-малко неблагоприятни гастроинтестинални реакции в сравнение с piroxicam при 203 пациенти с ревматично заболяване (16 срещу 24 реакции).[39] Най-честите реакции са епигастрална болка и парене зад гръдната кост. Осем реципиенти на piroxicam и петима на piroxicam-β-cyclodextrin се оттеглят от участие поради гастроинтестинални реакции ; при нито един от пациентите не е провеждана ендоскопия.

Обсъдените по-горе проучвания свързват честотата на неблагоприятните гастроинтестинални реакции със съобщените от пациентите субективни симптоми.[11] Но едно 8-седмично проучване използва ендоскопия за оценка на гастродуоденални лезии при 30 пациенти с остеоартрит, получаващи Flatexin® 20 mg дневно или tepoxicam 20 mg дневно (Таблица II).[46] Общият среден сбор от точки за хеморагични лезии в горните отдели на стомашно-чревния тракт е 0.07 за реципиентите на Flatexin® срещу 0.67 за реципиентите на tepoxicam ($p=0.01$), а за ерозивни лезии – 0.27 срещу 0.93 ($p=0.02$). Един реципиент на Flatexin® и трима реципиенти на tepoxicam имат гастроинтестинални симптоми.

5. ДОЗИРАНЕ И ПРИЕМ

Препоръчителната доза Flatexin® за лечение на болка и възпаление е 20 mg в еднократен дневен прием на таблетки или гранули.[28 Flatexin® 20 mg дневно е използван и за лечение на заболявания на опорно-двигателния апарат, следоперативна болка и първична дисменорея.

Както при всички НСПВС, употребата на Flatexin® е свързана със стомашни язви.[28] затова лекарството трябва да се избягва при пациенти с активна пептична язва и да се използва внимателно при такива с анамнеза за заболявания на горните отдели на стомашно-чревния тракт. Употребата на Flatexin® е противопоказана при пациенти с известна свръхчувствителност към piroxicam и при такива с тежка чернодробна, бъбречна или сърдечна недостатъчност.

ЛИТЕРАТУРА

- Szejtli I. Cyclodextrins: properties and applications. Drug Invest 1990; 2 Suppl. 4: 11-21
- Rainsford KD. NSAID gastropathy: novel physicochemical approaches for reducing gastric mucosal injury by drug complexation with cyclodextrins. Drug Invest 1990; 2 Suppl. 4: 3-10
- Gerlbczy A, Fónagy A, Keresztes P, et al. Absorption, distribution, excretion and metabolism of orally administered 14C-β-cyclodextrin in rat. Arzneimittel Forschung 1985; 35: 1042-7
- Cadel S, Bongrani S. Toxicological profile of piroxicam-β cyclodextrin. Drug Invest 1990; 2 Suppl. 4: 37-41
- Brogden RN, Hccl RC, Speight TM, et al. Piroxicam: a reappraisal of its pharmacology and therapeutic efficacy. Drugs 1984; 28:292-323

- Cadel S, Bongrani S. β-Cyclodextrin complexation improves absorption and gastric tolerability of piroxicam. Acta Physiol Hung 1990; 75 Suppl: 45-6
- Lister RE, Acerbi D, Cadel S. Supermolecular inclusion of piroxicam with β-cyclodextrin: a review of its pharmacological properties in laboratory animals. Eur J Rheumatol Inflamm 1993; 12 (4): 6-11
- Dolci G, Gatto R, Malagnino V. Effetto analgesico piroxicam β-cyclodextrina sui dol ore dentale indolito. Studio controllato in doppio cieco. Odontostomatol Implantoprotesi 1989 (I Suppl.): 3-6
- Rainsford KD. Mechanisms of gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Scand J Gastroenterol 1989; 24Suppl. 163:9-16
- Wallace JL. Pathogenesis of nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy: recent advances. Eur J Gastroenterol Hepatol 1993; 5: 403-7
- Hayllar J, Macpherson A, Bjarnason I. Gastroprotection and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Rationale and clinical implications. Drug Saf 1992; 7: 86-105
- Levi S, Shaw-Smith C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: how do they damage the gut? Br J Rheumatol 1994; 33: 605-12
- Nuutinen LS, Laitinen JO, Saloniemi TE. A risk-benefit appraisal of injectable NSAIDs in the management of postoperative pain. Drug Saf 1993; 9: 380-93
- Aabakken L. NSAID-associated gastrointestinal damage: methodological considerations and a review of the experience with enteric coated naproxen. Eur J Rheumatol Inflamm 1992; 12 (2): 9-20
- Nervetti A, Ambanelli U, Ugolotti G. Assessment of gastric mucosal damage by a new inclusion complex of piroxicam with β-cyclodextrin: a functional study by a scintigraphic method. J Drug Deliv 1991; 4 Suppl. I: 39-42
- Patoia L, Clausi G, Farroni F, et al. Comparison of faecal blood loss, upper gastrointestinal mucosal integrity and symptoms after piroxicam β-cyclodextrin, piroxicam and placebo administration. Eur J Clin Pharmacol 1989; 36: 599-604
- Santucci L, Fiorucci S, Chiuchitl S, et al. Placebo-controlled comparison of piroxicam-β-cyclodextrin and indomethacin on gastric potential difference and mucosal injury in humans. Dig Dis Sci 1992; 37: 1825-32
- Warrington S, Debbas N, Farthing M, et al. Piroxicam-β-cyclodextrin: effects on gastrointestinal blood loss and gastric mucosal appearance in healthy men. Int J Tissue React 1991; 13 (5): 243-8
- Warrington S. Effects of piroxicam-β-cyclodextrin on the gastrointestinal tract. Eur J Rheumatol Inflamm 1993; 12 (4): 29-37
- Data on file, Creemers MCW, Van Riel PLCM, et al. Gastrointestinal toxicity during non-steroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: increased fecal blood loss, and evidence for gastric adaptation in a 48-week clinical trial. Chiesi Farmaceutici S.p.A, 1993.
- McCormack K, Brune K. Dissociation between the anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a survey of their analgesic efficacy. Drugs 1991; 41: 533-47
- Abramson S, Weissmann G. The mechanism of action of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clin Exp Rheumatol 1989; 7 Suppl. 3: 163-70
- Urquhart E. Central analgesic activity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in animal and human pain models. Semin Arthritis Rheum 1993; 23: 198-205
- Bannwarth B, Demotes-Mainard F, Schreyerbeke T, et al. Where are peripheral analgesics acting [leader]. Ann Rheum Dis 1993; 52: 1-4
- Oikkola KT, Brunetto AV, Mattila MJ. Pharmacokinetics of oxycicam non-steroidal anti-inflammatory agents. Clin Pharmacol Ther 1994; 26: 107-20
- Richardson CJ, Ross SG, Bloka K, et al. High-performance liquid chromatographic analysis of piroxicam and its major metabolite 5'-hydroxypiroxicam in human plasma and urine. J Chromatogr 1986; 382: 382-8
- Woodcock BG, Acerbi D, Merz PG, et al. Supermolecular inclusion of piroxicam with β-cyclodextrin: pharmacokinetic properties in man. Eur J Rheumatol Inflamm 1993; 12: 12-28
- Piroxicam-β-cyclodextrin prescribing information. Chiesi Farmaceutici SpA, Parma, Italy, 1993.
- Acerbi D. Pharmacokinetic profile of piroxicam-β-cyclodextrin. Drug Invest 1990; 2 Suppl. 4: 42-9
- Acerbi D, Bovis G, Carli F, et al. Biopharmaceutical optimization of P-cyclodextrin inclusion compounds. Drug Invest 1990; 2 Suppl. 4: 29-36
- Acerbi D, Bonati C, Boscarino G, et al. Pharmacokinetic study on piroxicam at the steady-state in elderly subjects and young adults after administration of piroxicam β-cyclodextrin. Int J Clin Pharmacol Res 1988; 8: 175-80
- Acerbi D, Lebacqz Jr E, Rondelli I, et al. Rapid oral absorption profile of piroxicam from its P-cyclodextrin complex. Drug Invest 1990; 2 Suppl. 4: 50-5
- Oral bioavailability of CHF 1194, an inclusion complex of piroxicam and P-cyclodextrin, in healthy subjects under single dose and steady-state conditions [editorial]. Eur J Clin Pharmacol. In press
- Data on file, Biopharma S.A. Bioavailability comparison study of CHF1194 fast-disintegration tablets and Feldene capsules (20mg piroxicam) in 12 healthy volunteers. Study reference 88.129. Data on file. Chiesi Farmaceutici S.p.A, Italy, 1988.
- Michelacci M, Boscarino G, Acerbi D, et al. Analgesic effect and pharmacokinetics of a piroxicam β-cyclodextrin oral formulation in post-surgical pain. A controlled study vs. an injectable piroxicam formulation. Clin Trials J 1990; 27(3): 176-86
- Netter P, Bannwarth B, Royer-Morrot M-J. Recent findings on the pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in synovial fluid. Clin Pharmacol Ther 1989; 17: 145-62
- Woolf TF, Radulovic LL. Oxycicams: metabolic disposition in man and animals. Drug Metab Rev 1989; 21: 255-76
- Bufalino L, Oliani C, Gardini F, et al. Studio multicentrico sugli effetti di piroxicam-β-ciclodestrina nel trattamento degli stati dolorosi acuti a diversa etiologia. Basi Raz Ter 1990; 20: 227-39
- Ambanelli U, Nervetti A, Colombo B, et al. Piroxicam-β-cyclodextrin in the treatment of rheumatic diseases: a prospective study. Curr Ther Res 1990; 48: 58-68
- Giungi F. Tollerabilità ed efficacia di un trattamento a base di piroxicam β-ciclodestrina in patologie osteoartrosiche con elevata risposta algica studio controllato contro piroxicam. Med Praxis 1987; 8 (2): 1-12
- Manzini CU, Mascia MT, Oliani C, et al. Analgesic activity of piroxicam-β-cyclodextrin complex (granulate formulation) in the treatment of osteoarthritic pain [in Italian]. Arch Med Interna 1989; 41: 189-99
- Minisola G, Dardano B. Valutazione dell'attività analgesica e della tollerabilità del piroxicam nel dolore cronico da cervicartrosi e da lombartrosi. Clin Ter 1989; 131: 73-82
- Reginster JY, Franchimont P. Piroxicam-β-cyclodextrin in the treatment of acute pain of rheumatic disease. Eur J Rheumatol

- Inflamm 1990; 12 (4): 38-46
44. Data on file, Nardelli P, Marino G, et al. Piroxicam-p-cyclo dextrin in the treatment of rheumatic pain. A controlled trial vs piroxicam capsules. Data on file. Chiesi Farmaceutici S.p.A, 1990.
 45. Abate G, Zito M, Guarino F, et al. Il dolore osteoartritico: ter apia con oxiam-derivati. Eur Rev Med Pharmacol Sci 1990; 12: 273-81
 46. Bonardelli P, Oliani C, Preti PAM, et al. Efficacy and gastroin testinal tolerability of beta-cyclodextrin-piroxicam and ten oxiam in the treatment of chronic osteoarthritis. Clin Ther 1990; 12: 547-55
 47. Ghirardini M, Betelemme L, Fatti F. Studio di confronto tra droxicam e b-ciclodestrina-piroxicam nel trattamento dell'osteoartrosi e del reumatismo extra-articolare. Reumatologo 1993; 14: 145-7
 48. Casale G, Oricchio P, Alfonsi A. Attivita antalgica del com plesso P-ciclodestrina-Piroxicam nelle forme croniche. Arch Med Interna 1991; 43: 157-64
 49. Davoli L, Ciotti G, Biondi M, et al. Piroxicam-beta-cyclo dextrin in the treatment of low-back pain. Curr Ther Res 1989; 46: 940-7
 50. Gospodinoff A, Minisola G. b-Ciclodestrina-piroxicam vs meclofenamato sodico nel dolore osteoartrosico. Algos 1990; 7 (4): 49-55
 51. La Montagna G, Parenti M, Oliani C, et al. Beta ciclodestrina-piroxicam nel trattamento delle fasi attive della patologia osteoartrosica. Eur Rev Med Pharmacol Sci 1990; 12: 265-72
 52. Portioli RI, Casoli P, Tumiati B. Il complesso piroxicam-beta ciclodestrina nel trattamento dell'osteoartrosi e del reumatismo extra-articolare: studio clinico controllato. Reumatologo 1989; 10: 104-7
 53. Ricciari V, Spadaro A, Zoppini A. Utilizzo del complesso beta ciclodestrina piroxicam nella patologia osteoartrosica: studio controllato vs diclofenac sodico. Arch Med [nterna 1990; 42: 189-99
 54. Rossctti A, Musiani L, Bonati PL, et al. Trattamento del dolore ost-coartrosic'o con PBC. Studio clinico controllato verso metamizolo. Algos 1988; 5 (4): 30-5
 55. Tamburro P, Galasso G. Studio clinico controllato sull'effetto antalgico del complesso piroxicam-octa-ciclodestrina nel dolore acuto muscolo-scheletrico c/o articolare. Reumatologo 1989; 10: 237-41
 56. Simone C, Oliani C. Beta-cyclodextrin-piroxicam: efficacy and tolerability in the treatment of pain after hone and joint surgery. Curr Ther Res 1990; 47: 541-7
 57. Zezza AR, Cosco Mazzuca R, Giuntini C, et al. Valutazione dell' effetto analgesico del piroxicam-beta-ciclodestrina pCI' os nel trattamento del dolore traumatologico e post-operatorio in ortopedia. Studio controllato vs piroxicam iniettabile. Orto ped Traumatol Oggi 1988; 8: 255-61
 58. Di Matteo L, Fratelli V, Oliani C, et al. Shoulder rotator cuff tendinitis: efficacy and tolerability of piroxicam-beta cyclodextrin complex I in Italian I. Arch Med Interna 1989; 41 : 26 1- 72
 59. Galasso G, Tamburro I', Vecchiel L. Analgesic activity of beta cyclodextrin-piroxicam and tenoxicam in acute soft tissue injuries. Adv Ther 1990; 7: 43-50
 60. Tamburro I', Galasso G. Efficacia e tollerabilità del piroxicam beta-ciclodestrina nel trattamento del dolore muscolo scheletrico. Reumatologo 1989; 10: 104-7
 61. Tamburro I', Galasso G. A controlled trial of b-cyclodextrin piroxicam versus tiaprofenic acid in the treatment of painful states from inflammation or trauma or periarticular soft-tissues I in Italian I. Arch Med Interna 1990; 42: 73-82
 62. Zarotti P, Boscarino G, Serra G, et al. Trattamento del dolore muscolo-scheletrico a diversa etiologia con complesso piroxicam beta-ciclodestrina. Ortoped Traumatol Oggi 1988; 8:305-12
 63. Costa S, Mioli M, Ravaoli R, et al. Prostaglandin synthetase inhibitor piroxicam beta-cyclodextrin in the treatment of primary dysmenorrhea. Curr Ther Res 1987; 42: 156-64
 64. Data on file, Di Renzo GC, Gori F, et al. Efficacy and tolerability of piroxicam-beta-cyclodextrin in the treatment of primary dysmenorrhea. Report 20.00/CT/01/90. Data on file. Chiesi Farmaceutici S.I).A, 1990.
 65. Gualdi F, Pagliani A, Dessanti L, et al. Trattamento della dismenorrea primaria con il complesso piroxicam-beta ciclodestrina. Giont Ost Gin 1989; 11: 77-82
 66. Zinelli G, Dessanti L, Ventura A, et al. Il trattamento farmacologico della dismenorrea primaria: studio clinico con trollato con piroxicam beta-ciclodestrina. Giont Ost Gin 1986; 8: 679-87
 67. Bruno E, Porcellini A, Farronato GP. et al. [I dolore post-es tratti vo, trattamento analgesico con piroxicam. Dental Cadmos 1987; 14: 61-8
 68. Data on file, Umile A, Monici Preli PA. et al. Double-blind parallel comparison of single oral doses of piroxicam-b cyclodextrin, piroxicam, paracetamol and placebo with mod erale to severe pain following oral surgery (3rd molar extraction). Clinical trial no. 20.00/CT/06/91. Chiesi Farmaceutici S.p.A., 1993.
 69. Dolci G, Ripari M, Pacifici L, et al. Analgesic efficacy and tolerability of piroxicam- b-cyclodextrin in comparison with piroxicam, paracetamol and placebo in the treatment of post surgical dental pain [in [talian I. Minerva Stomatol 1993; 42: 235-41
 70. Marcucci M, Panelli G, Cambini S. Clinical experience in the treatment of dental pain. Clin J Paio 1991; 7 Suppl. I: S72-6
 71. Giacobovazzo M, Martelletti I', Zaurito V, et al. Elletto antalgico aClito del complesso piroxicam-beta-ciclodestrina nel trattamento della cefalea. G Neuropsicofarmacol 1989; 11: 31-55
 72. Giacobovazzo M, Martelletti P, Zaurito Y. Piroxicam-beta -ciclodestrina nel trattamento della cefalea: effetto antalgico aClito e prevenzione dell'insorgenza delle crisi ccfalalgiche. G Neuropsicofarmacol 1990; 12: 27 -33
 73. Granella F, Dadatti A, Bizzi I', et al. Trattamento dell'emicrania comune con il complesso piroxicam-beta-ciclodestrina. G Neuropsicofarmacol 1989; 11: 253-8
 74. Micieli C, Iannacchero R, Tassorelli C, et al. Effetto antalgico del complesso piroxicam-beta-ciclodestrina nel trattamento dell'emicrania comune. G Neuropsicofarmacol 1989; 11: 170-3
 75. Lemmel EM. Gastrointestinal tolerability of piroxicam- b-cyclo dextrin in the treatment of painful joint and spine complaints due to osteoarthritis or inflammatory rheumatism [abstract no. V91 Klinische Phannakologie aktuell 1993 (2): 39
 76. Data on file, Dreiser RL, Umile A, et al. Piroxicam-beta-cyclo dextrin in the treatment of rheumatic disease. A multicentric, long-term (6 months), open study in Belgium, France and The Netherlands. Clinic., I trial no. 20.00/CT/09/90. Chiesi Farmaceutici S.p.A, 1993. Piroxicam prescribing information. Pfizer Ltd, UK, 1993.
 78. Del Favero A. Anti-inflammatory analgesics and drugs used in rheumatoid arthritis and gout. In: Dukcs MNG, Beeley L, editors. Side effects of drugs annual. v. 12. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.Y., 1988: 91-100
 79. Laporte J-R, Carne X, Vidal X, et al. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previouls use of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lancet 1991; 337: 85-9
 80. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. Ann Intern Med 1991; 115: 787-96
 81. Savage RL, Moller PW, Ballantyne CL et al. Variation in the risk of peptic ulcer complications with nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. Arthritis Rheum 1993; 36: 84-90
 82. Kaufman DW, Kelly JP, Sheehan JE, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use in relation to major upper gastrointestinal bleeding. Clin Pharmacol Ther 1993; 53: 485-94
 83. Garcia Rodriguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lancet 1994; 343: 769-72
 84. Langman MJS, Weil J, Wainwright P, et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lancet 1994; 343: 1075-8
 85. Hawkey CJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcers, Facts and figures multiply but do they add up. Br. J 1990; 300: 278-84
 86. Barradell LB, Whittington R, Bentleld P. Misoprostol: pharmacoeconomics or its use as prophylaxis against gastroduodenal damage induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Pharmacoeconomics 1993; 3: 140-70
 87. Friedel HA, Langtry HD, Buckley MM. Nabumetone: a reap praisal of its pharmacology and therapeutic use in rheumatic diseases. Drugs 1993; 45: 13 1 -56
 88. Balfour IA, Buckley MM-T. Etodolac: a reappraisal of its pharmacology and therapeutic use in rheumatic diseases and pain states. Drugs 1991; 42: 274-99
 89. Lanza FL. Gastrointestinal toxicity of newer NSAIDs. Am J Gastroenterol 1993; 88: 131 R-23
 90. Skeith KI, Wright M, Davis P. Differences in NSAID tolerability profiles: fact or fiction? Drug Saf 1994; 10: 183-95
 91. Rees Willet L, Carson IL, Strom BL. Epidemiology of gastrointestinal damage associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Drug Saf 1994; 10: 170-8 1

Адрес за кореспонденция:

ТТ Торекс - Киези.

София, 1330, ул. Гюешево № 83, Бизнес Парк Сергика,

офис 411,

тел./факс: 920 12 05

Обзор МУСКУЛНА ДИСТРОФИЯ ПОЯС – КРАЙНИК ТИП 2А (LGMD2A, КАЛПАИНОПАТИЯ)

Б. Георгиева^{1,2}, А. Тодорова²; И. Петрова³, И. Търнев³, И. Кременски², В. Митев¹

¹Катедра по Химия и Биохимия, Медицински факултет, МУ – София;

²Лаборатория по Молекулярна Патология, СБАЛАГ „Майчин дом“ ЕАД, МУ – София;

³Клиника по Неврология, Александровска болница, МУ – София.

SUMMARY

LIMB – GIRDLE MUSCULAR DYSTROPHY TYPE 2A (LGMD2A, CALPAINOPATHY)

*B. Georgieva, A. Todorova, I. Petrova, I. Tournev,
I. Kremenski, V. Mitev*

Limb-girdle muscular dystrophy type 2A (LGMD2A) is the most common autosomal recessive LGMD form. LGMD2A is caused by mutations in the CAPN3 gene, which encodes the protein calpain 3 (p94) - a skeletal muscle specific nonlysosomal, neutral, cytosolic, calcium-dependent, cysteine protease.

Calpain 3 contains four domains (I-IV) - domain II is responsible for the proteolytic function, domain IV is a calcium-binding domain, and the remaining domains I and III are with still unknown function. Calpain 3 contains three unique sequence inserts: NS, IS1 and IS2 which perhaps determine the muscle specificity.

At present, more than 130 mutations scattered along the whole CAPN3 gene sequence have been described.

Clinically, LGMD2A is characterized by symmetrical and selective progressive atrophy of the pelvic, scapular and trunk muscles, elevated serum creatin kinase. There are no mental or facial disturbances.

When the diagnosis of LGMD2A is suspected, a large variety of diagnostic tests should be applied including immunohistochemical examination of muscle biopsy, western-blot of calpain 3, and direct mutation analysis as a last diagnostic tool.

The aim of this review is to summarize the recent advances in LGMD2A according to the molecular biology point of view.

KEY WORDS: limb-girdle muscular dystrophy type 2A, calpainopathy, LGMD2A, calpain 3, CAPN3 gene, molecular basis.

РЕЗЮМЕ

Мускулната дистрофия пояс-крайник тип 2А (Limb-girdle muscular dystrophy type 2A; LGMD2A; калпаинопатия) е най-честата от всички автозомно рецесивни пояс-крайник форми. Дължи се на мутации в CAPN3 гена, който кодира белтъка калпаин 3 (p94) - мускулно специфична нелизозомна, неутрална, цитоплазматична, калций-зависима, цистеинова протеаза.

Калпаин 3 е изграден от четири домена (I-IV) – домен II е с протеолитична функция, домен IV е калций-свързващ, а домени I и III са с неустановени функции. Калпаин 3 съдържа три уникални вмъкнати последователности - NS, IS1 и IS2, които вероятно определят мускулната му специфичност.

До момента, са описани над от 130 молекулни дефекта пръснати по цялата дължина на CAPN3 гена.

Клинично калпаинопатията се характеризира със симетрична и селективна прогресираща атрофия на мускулите на таза, раменния пояс и туловището, серумните нива на ензима креатинфосфокиназа са повишени. Лицевата мускулатура не се засяга, а умственото разви-

тие е нормално.

За диагностициране на калпаинопатия е необходимо да се извършат широк набор изследвания, включително имунохистохимичен анализ на мускулна биопсия, Western-блот на белтъка калпаин 3, и директен мутационен анализ, като последен диагностичен тест.

Целта на настоящия обзор е да очертае съвременното ниво на познание в областта на калпаинопатията от гледна точка на молекулярната биология.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: мускулна дистрофия пояс-крайник тип 2А, калпаинопатия, LGMD2A, калпаин 3, CAPN3 ген, молекулни основи.

ВЪВЕДЕНИЕ

Мускулните дистрофии (МД) обхващат голяма група от патологични състояния, засягащи опорно-двигателната система. Тази група включва наследствени социално значими заболявания, които водят до трайна инвалидизация и често имат летален изход. Болестният фенотип се дължи на различни молекулни дефекти в голям набор от генетични локуси (гени). Описани са X-свързани, автозомно доминантни и автозомно рецесивни форми. Някои типове МД се дължат на засягане на широк спектър белтъци, локализиращи в различни части на мускулната фибрилла - белтъци от мембраната на мускулната клетка, от извънклетъчния матрикс, от саркомера, от цитозола, от ядрото и белтъци свързани с гликозилирането (Фигура 1).

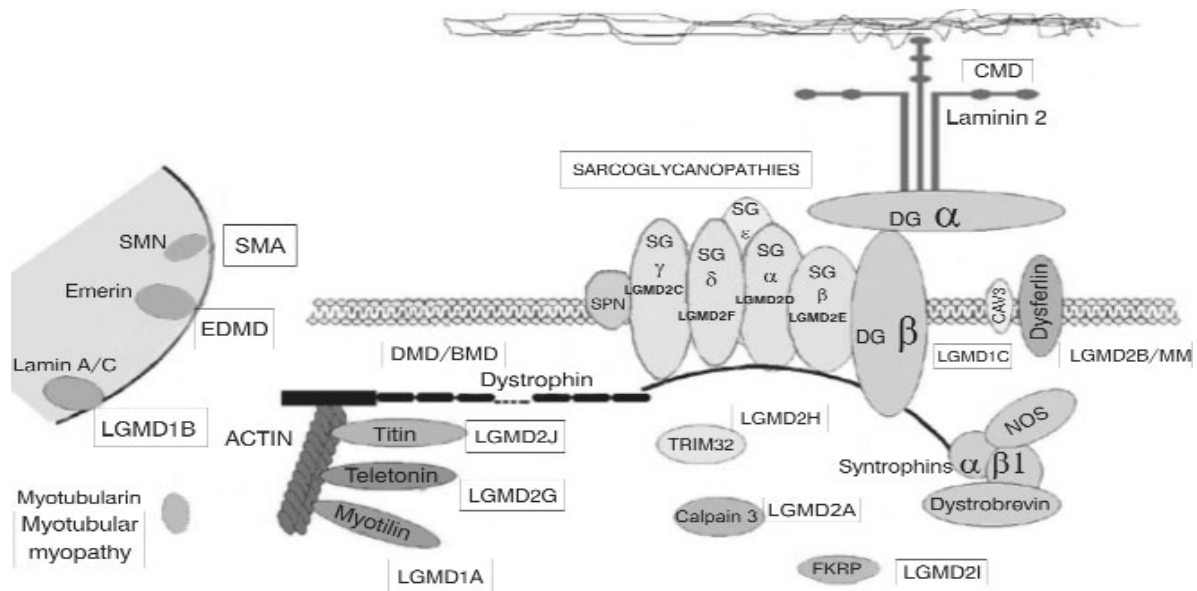
Нарушението на нормалната мускулна функция и изневидима на болестния фенотип в болшинството от случаите се дължи на засягане на трансмембранните, цитоплазмените или извънклетъчните белтъчни структури на дистрофин-гликопротеиновия комплекс (ДГК).

МУСКУЛНИ ДИСТРОФИИ ТИП ПОЯС-КРАЙНИК

Мускулните дистрофии тип пояс-крайник (LGMD; limb-girdle muscular dystrophy) са клинично и генетично хетерогенна група наследствени прогресиращи миопатии, при които се засягат симетрично мускулите на таза, раменете и крайниците, а лицевата мускулатура е запазена, серумните нива на ензима креатинфосфокиназа са повишени и мускулната биопсия показва дистрофични промени (4). Според номенклатурата, автозомно рецесивните форми се обозначават като LGMD2, а автозомно доминантните като LGMD1 (5). До момента са идентифицирани 18 LGMD локуса: 7 от тях са LGMD1 форми и 11 са LGMD2 форми (Таблица 1).

За 3 от LGMD1 формите и за всички 11 LGMD2 форми са известни гените, които водят до изневидима на болестен фенотип при наличие на молекулни дефекти в съответния ген.

Имунохистохимичният анализ на мускулна биопсия на пациенти с първична миогенна увреда би могъл да насочи генетичния анализ към тъсене на молекулни дефекти в съответния ген (27).



Фигура 1: Схематично представяне на белтъците от сарколемата, саркомера, цитозола и ядрото, които участват в процеса на мускулната дегенерация при някои невромускулни заболявания (39).

BMD - Becker muscular dystrophy, Бекер мускулна дистрофия; CAV3 - кавеолин 3; CMD - Congenital muscular dystrophy, Вродена мускулна дистрофия; DG - дистрогликани; EDMD - Emery-Dreifuss muscular dystrophy, Емери-Дрейфус мускулна дистрофия; FKRP - Fucutin-related protein, Фукутин-свързан протеин; LGMD - Limb-girdle muscular dystrophy, Пояс-крайник мускулна дистрофия; MM - миопатия на Myoshi; NOS - Nitric oxide synthase, Азотен оксид синтаза; SG - саркогликани; SMA - Spinal muscular atrophy, Спинална мускулна атрофия; SPN - Sarcospan, Саркоспан.

Таблица 1: Мускулни дистрофии тип пояс-крайник описани до момента, белтъците засегнати при съответната LGMD-форма и генната локализация (44).

LGMD форма	Засегнат белтък	Генна локализация	ОМIM номер на заболяването
Автомозно доминантни			
LGMD1A	Миотилин	5q31	159000
LGMD1B	Ламин А/С	1q21	159001
LGMD1C	Кавеолин 3	3p25	607801
LGMD1D	?	7q	603511
LGMD1E	?	6q23	602067
LGMD1F	?	7q32.1-32.2	608423
LGMD1G	?	4q21	60115
Автомозно рецесивни			
Саркогликанопатии:			
LGMD2C	γ- саркогликан	13q12	253700
LGMD2D	α- саркогликан	17q12	608099
LGMD2E	β- саркогликан	4q12	604286
LGMD2F	δ- саркогликан	5q33	606685
Не-саркогликанопатии:			
LGMD2A	Калпаин 3	15q15.1	253600
LGMD2B	Дисферлин	2p13	253601
LGMD2G	Телетонин	17q11-12	601954
LGMD2H	TRIM32 (Tripartite motif-containing protein 32)	9q31-34	254110
LGMD2I	FKRP (Фукутин-свързан протеин)	19q13	607155
LGMD2J	Титин	2q24	608807
LGMD2K	POMT1 (O-mannosyltransferase-1)	9q34.1	609308

МУСКУЛНА ДИСТРОФИЯ ПОЯС-КРАЙНИК ТИП 2А (КАЛПАИНОПАТИЯ, LGMD2A)
КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА КАЛПАИНОПАТИЯТА
 Мускулната дистрофия пояс-крайник тип 2А (Limb-girdle muscular dystrophy type 2A; LGMD2A, ОМIM 253600) клинично принадлежи към хетерогенната група

на автоматозно рецесивните прогресивни мускулни дистрофии, незасягащи саркогликанов компонент от мембранныя дистрофин-асоцииран гликопротеинов комплекс. Началото на заболяването варира в широки граници – от 2 до 40 годишна възраст, но обикновено дебютът е през втората или третата декада от живота. Първи-

те симптоми се изразяват в затруднение при тичане и ходене, чести падания и затруднено изправяне от клекнато положение (16). Наблюдава се симетрична и селективна прогресираща атрофия на проксималните мускули на крайниците, раменния и тазовия пояс. Лицевите мускули не се засягат, а умственото развитие е нормално. Наблюдава се постепенна инвалидизация и пациентите спират да ходят обикновено през втората-петата декада, но някои остават подвижни дори след шестата декада. Прогнозата при пациентите с LGMD2A е неблагоприятна. Продължителността на живота варира в широки граници, но болшинството от пациентите умира на средна възраст.

Клиничната изява е по-тежка при мъже, отколкото при жени (9). Наблюдава се голяма интер- и интраfamilна вариабилност във фенотипната изява (7, 9, 14, 16, 31, 41).

Поради сходство в клиниката LGMD2A може да се събере с други заболявания, като спинална мускулна атрофия, МД тип Бекер, изявено носителство при жени на МД тип Дюшен, хроничен полимиозит, различни скануло-перонеални синдроми, метаболитна миопатия и др. (17, 27, 40).

ХИСТОПАТОЛОГИЧНА НАХОДКА ПРИ КАЛПАИНОПАТИЯ

При LGMD2A мускулната биопсия показва първичен дистрофичен процес без специфични структурни промени. Наблюдават се некротични и регенериращи мускулни влакна и увеличение на ендомизиалния колаген. В ранните етапи на болестта структурните промени на мускулното влакно са ограничени, а в напреднал стадий се наблюдават значителни изменения в диаметъра на мускулното влакно, множество вътрешни ядра и преобладаване на лобулирани влакна тип 1 (16).

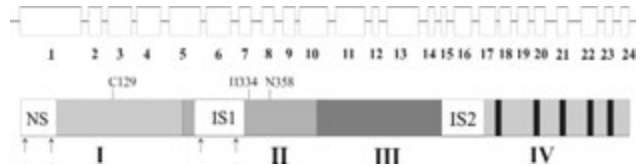
При имунохистохимичен анализ на мускулната биопсия се установява непроменен имунофлуоресцентен сигнал за саркогликановите компоненти, дистрофин и дисферлин. Имуноблотингът дава негативен или патологично променен сигнал за калпаин 3 (12), но в някои случаи няма дефицит на калпаин 3 (13, 14). Няма корелация между количествата калпаин 3 и тежестта на изявения фенотип (1).

Намалени количества калпаин 3 могат да се открият и при други типове мускулни дистрофии - при LGMD2B, LGMD2I и LGMD2J, което налага внимателна интерпретация на резултатите от Western-blot анализа. При имуноблотинга относителната нестабилност на калпаин 3 може да доведе до затруднение в интерпретацията на резултатите, особено когато профилът е близо до нормата (1).

ОРГАНИЗАЦИЯ НА ГЕНА ЗА КАЛПАИН 3

Генът, чието засягане води до мускулна дистрофия пояс-крайник тип 2A е локализиран в регион от 1 cM на хромозома 15 в интервала 15q15.1-15.3 (3). Детайлната характеристика на гените от този регион, доведе до идентифицирането на гена кодиращ калпаин 3 (8, 29). За първи път Richard и съпр. (29) описват молекулни дефекти в гена кодиращ калпаин 3 при пациенти с LGMD2A.

Човешкият калпаин 3 ген (CAPN3) заема регион от 52.8 kb геномна ДНК и е изграден от 24 екзона разделени с интронни последователности (Фигура 2). Генът се експресира предимно в скелетната мускулатура като 3.5 kb транскрипт, който се транслира в 94 kDa протеин, известен като калпаин 3 или p94.



Фигура 2 : Схема на гена CAPN3 и белтъка калпаин 3 (19, 29).

С бели правоъгълници номерирани от 1 до 24 са представени кодиращите последователности в гена; С римски цифри (I-IV) са показани четирите домена на белтъка; NS, IS1 и IS2 са трите уникални мускулно-специфични последователности; С черни правоъгълници са представени петте калций-свързващи места в домен IV; Със стрелки са отбелязани автолитичните места на сръзване; Показани са и трите аминокиселинни остатъка формиращи каталитичния център на белтъка (C129, H334 и N358).

СТРУКТУРА НА БЕЛТЪКА КАЛПАИН 3

Белтъкът калпаин 3 е изграден от 821 аминокиселинни остатъка (молекулна маса 94 kDa), формиращи четири белтъчни домена (Фигура 2). Домени I и III са с неустановени функции, домен II е с протеолитична функция, домен IV е калмодулин-подобен калций-зависим и съдържа пет места за свързване с калциеви йони. Домени I и II също съдържат по едно място за свързване с калциеви йони, различно по структура от тези в домен IV (22).

За разлика от убиквитиновите калпаини, p94 съдържа три уникални вмъкнати последователности - NS, IS1 и IS2, за които се предполага, че са отговорни за мускулната специфичност (34).

В последователностите NS и IS1 са разположени места на автопротеолиза (10, 20). IS1 последователността възпрепятства достъпа на субстрати и инхибитори до каталитичния център (10, 37). Последователността IS2 съдържа ядрен транслокационен сигнал (PVKKKK-TKP), както и място за свързване с титин.

Предполага се, че калпаин 3 се активира след интрамолекулна автопротеолиза в NS и IS1, и свързване на калциеви йони в съответните места в домени I и II. Така се осъществява пространственото сближаване на домени I и II, правилното ориентиране на Cys129, His334 и Asp358 от каталитичния център и цялостно оформяне на цепнатината на активния център.

За разлика от убиквитиновите калпаини, калпаин 3 не се свързва с малката регулаторна калпаин-свързващата 30 kDa субединица, поради което не се инхибира от калпаин. Автокаталитична активност на калпаин 3 in vitro се изяснява, както в отсъствие на калциеви йони в средата (20, 33), така и в присъствието на калциеви йони (13), което поставя под въпрос необходимостта от калциеви йони за автолизата на белтъка.

ФУНКЦИЯ НА БЕЛТЪКА КАЛПАИН 3

Белтъкът калпаин 3 (Caprin 3; CAPN3; p94; nCL-1; MIM 114240) представлява вътреклетъчна, цитоплазматична, калций-зависима, неутрална, нелизономна, цистеинова протеаза и е единственият описан мускулно специфичен член на калпаиновото семейство (33). Намира се както в цитозола, така и в ядрото, което предполага че той изпълнява различни функции в цитоскелета, ядрената мембрана и вътре в ядрото (2). Калпаин 3 участва в ограничена протеолиза на белтъци ангажирани в процесите на цитоскелетна реорганизация, сигнална трансдукция, регулация на клетъчния цикъл, диференциацията на мускулната клетка, апоптоза и некроза, ембрионално развитие и др. (35). Счита се, че p94 е и регулатор на конвенционалната калпаинова система (24).

Създадените молекулни модели на калпаин 3 доказват, че LGMD2A е резултат от загубата или намалена субстрат-протеолитичната активност на белтъка, а не от загуба на автолитичните или титин-свързващите функции (19, 23). С това се доказват нов молекулен механизъм за възникване на мускулна дистрофия и изява на болестен фенотип, а именно загубата на протеолитична функция.

Въпреки натрупаните знания за калпаин 3, неговите функции, регулация и физиологични субстрати не са напълно изяснени, поради което е трудно на молекулярно ниво да се установят механизмите, по които дефицитът на този протеолитичен ензим води до дистрофичен процес и изява на болестен фенотип.

ИЗОФОРМИ НА БЕЛЪКА КАЛПАИН 3

В скелетната мускулатура са описани различни калпаин 3 изоформи, които се образуват в резултат от алтернативен сплайсинг и при тях липсва част или цялата IS1 и/или IS2 последователности. Трите уникални последователности вероятно имат независими функции и различното им комбиниране при алтернативния сплайсинг на калпаин 3 придава специфични характеристики на отделните изоформи (24). Калпаин 3 участва в диференциацията на мускулната клетка (36) и транскрипцията на различните изоформи се регулира по време на мускулната диференциация (18).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НА КАЛПАИН 3 С ДРУГИ МУСКУЛНИ БЕЛЪТЦИ

Калпаин 3 е стабилен в интактен мускул, което най-вероятно се дължи на взаимодействието на p94 с титин (конектин). Калпаин 3 взаимодейства чрез аминокрая на IS2 последователността в два района с белтъка титин - в аминокрая и в карбокси-края на титина, които са части от Z-диска и респективно M-линията на саркомера (21, 34) (Фигура 3). Последователностите NS и IS1 също участват в свързването на титина с p94 (18, 23).

Смята се, че взаимодействието на калпаин 3 с титина има отношение към тъканно-специфичната миофибрилогенеза (21, 28, 34). При дефицит на p94 не се инхиби-

ра миобластното сливане, а се наблюдава дезорганизация на саркомерите - липсват зрели Z-дискове и α -актининът е дифузно разпределен (28), задържа се заместването на немускулен миозин с неговата мускулно-специфична изоформа, и се нарушава поддръжане на A-илицата от саркомера (21).

До момента, в *in vitro* условия са описани разнообразни субстрати на калпаин 3, които представляват цитоскелетни компоненти, актин-свързващи белтъци или пък са белтъци свързани с фокалната адхезия, което обаче е възможно да не се явяват физиологични субстрати *in vivo*. Вероятно калпаин 3-опосредстваната протеолиза се явява като отговор на вътрешни и/или външни стимули за мускулната клетка, което прави калпаин 3 мускулен цитоскелетен регулатор (37).

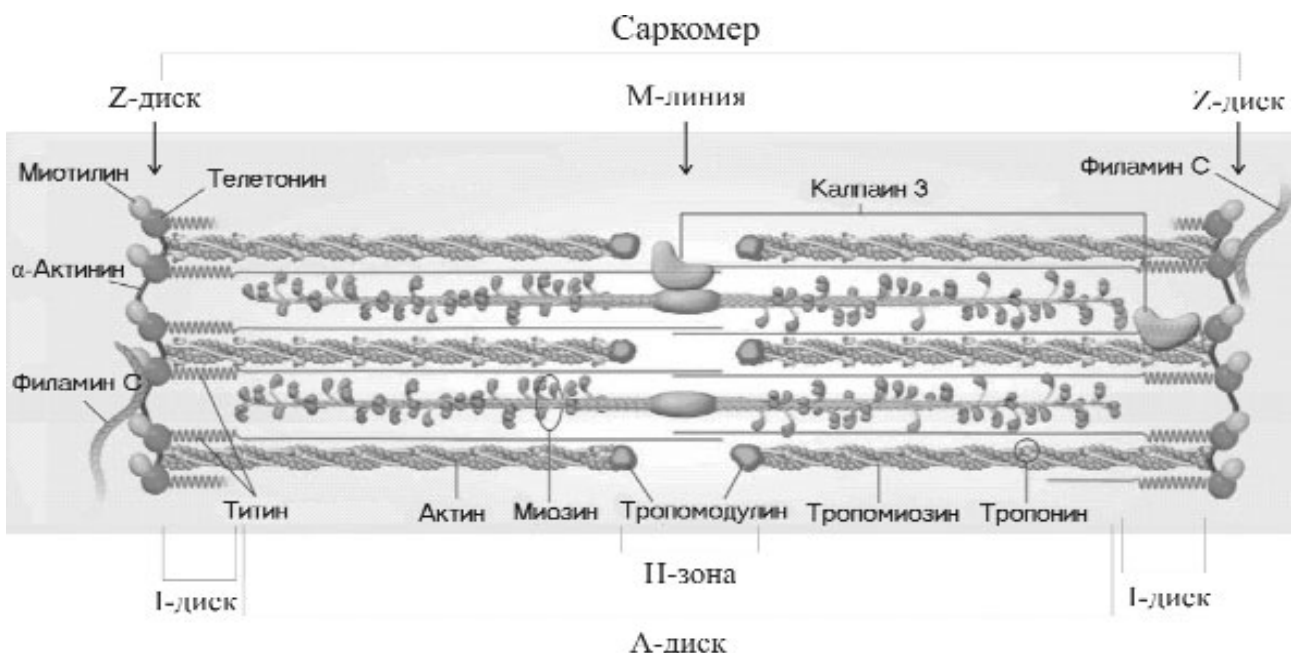
ЕПИДЕМИОЛОГИЯ НА КАЛПАИНОПАТИЯТА

Калпаинопатията се счита за най-честата от всички автозомно рецесивни LGMD- форми. Епидемиологичните данни сочат, че LGMD2A съставлява от 10% до 50% от случаите на LGMD с автозомно рецесивен тип на унаследяване при относително хетерогенни популации и близо 90% при повечето изолирани инбредни популации (11, 13, 16, 17, 32, 38).

Калпаинопатията е разпространена в различни географски области и се среща при пациенти от различни етнически групи. Докладвани са пациенти от 19 европейски, включително и България, САЩ, Канада, Бразилия, Аржентина, Австралия, Турция, Ливан, Израел, Сирия, Алжир, Мароко, Египет, Сенегал, Виетнам, Китай, Япония (43).

Калпаинопатията заема 39% от автозомно рецесивните LGMD-форми във Франция, Израел, Ливан, Швейцария и САЩ (30), 25-30% в Италия (13, 14), 26% в Япония (7), 33% в Бразилия (25), 50% в Турция (11) и Русия (26), 80% при Баските (38).

В Североизточна Италия калпаинопатията се среща при 1:100000 души, което съответства а честота на носителство 1:160 (15).



Фигура 3: Схематично представяне на белтъците изграждащи мускулната фибрилла (42).

МОЛЕКУЛНИ ДЕФЕКТИ В КАЛПАИН 3 ГЕНА

До момента, в калпаин 3 гена са описани над 130 патологични молекулни дефекти от всякакъв характер, повечето от които са единични нуклеотидни замени (43). Около 70% от дефектите са missense мутации, а останалите дефекти са от различен характер - малки делеции, инсерции или делеция/инсерция водещи до изместване рамката на четене и преждевременно генериране на стоп-кодон, nonsense мутации и мутации нарушаващи сплайсинга (31). Рядко се наблюдават дефекти, засягащи по-обширна част от гена (големи делеции) (31).

Мутациите в CAPN3 гена са разпространени по цялата му дължина, което затруднява бързата диагностика на калпаинопатията на молекулярно-генетично ниво. При пациенти от различни страни по-често се срещат молекулни дефекти в четири екзона (екзони 1, 4, 5 и 11) (9, 14). Най-рядко се срещат молекулни дефекти в екзони 9, 18, 23 и 24, а в екзони 12 и 14 до сега не са описани мутации (43).

Большинството от докладваните мутации са частни, но някои са широко разпространени и се откриват при пациенти от различни страни, например мутацията с.550delA (11, 14, 17, 26, 31). Други пък са чести при отделни инбридни популации поради ефекта на родоначалника - например мутацията p.R769Q се среща при всички Амиши с калпаинопатия (31), с.2362 AG>ACATCT при 76% от Баските LGMD2A пациенти (38), с.IVS6-IG>A при над 60% от пациентите от остров Реюньон (31).

В около 13% (31) или 22% (32) от случаите с калпаинопатия, втора мутация не е намерена при анализ на кодиращия район на калпаин 3 гена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Калпаинопатията е една от автозомно рецесивните пояс-крайник форми, която е най-трудна за диагностициране. Това произтича от голямата вариабилност във фенотипната изява, наличието на голям брой молекулни дефекти пренаснати по дължината на CAPN3 гена, както и на технологичните проблеми при анализ на белтъка калпаин 3.

За диагностициране на LGMD2A се използва клинично фенотипизиране, анамнестични данни, генеалогично проследяване, определяне серумното ниво на креатинфосфокиназа, електромиографски данни, данни от имунохистохимичен анализ на мускулна биопсия, Western-blot анализ на белтъка калпаин 3 и директен мутационен анализ, като последен и най-сигурен тест за потвърждаване на диагнозата.

ЛИТЕРАТУРА

- Anderson, L.V., Davison, K., Moss, J.A., Richard, I., Fardeau, M., Tome, F.M., Hubner, C., Lasa, A., Colomer, J., Beckmann, J.S. Characterization of monoclonal antibodies to calpain 3 and expression in muscle from patients with limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Am J Pathol*, 153, 1998, 4, 1169-1179.
- Baghdiqian, S., Martin, M., Richard, I., Pons, F., Astier, C., Bourg, N., Hay, R.T., Chemaly, R., Halaby, G., Loiselet, J., Anderson, L.V., Lopez de Munain, A., Fardeau, M., Mangeat, P., Beckmann, J.S., Lefranc, G. Calpain 3 deficiency is associated with myonuclear apoptosis and profound perturbation of the I κ B α /NF- κ B pathway in limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Nature Med*, 5, 1999, 5, 503-511.
- Beckmann, J.S., Richard, I., Hillaire, D., Broux, O., Antignac, C., Bois, E., Cann, H., Cottingham, R.W. Jr., Feingold, N., Feingold, J., Kalil, J., Lathrop, M., Marcadet, A., Masset, M., Mignard, C., Passos-Bueno, M.R., Pellerain, N., Zatz, M., Dausset, J., Fardeau, M., Cohen, D. A gene for limb-girdle muscular dystrophy maps to chromosome 15 by linkage. *C R Acad Sci III*, 312, 1991, 4, 141-148.
- Bushby, K.M.D. Diagnostic criteria for the limb girdle muscular dystrophies: report of the ENMC consortium on limb-girdle muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord*, 5, 1995, 1, 71-74.
- Bushby, K.M.D. and Beckmann, J.C. The limb-girdle muscular dystrophies, and proposal for a new nomenclature - Report on the 30th and 31st ENMC international workshop. *Neuromuscul Disord*, 5, 1995, 4, 337-344.

- Carafoli, E. and Molinari, M. (1998). Calpain: a protease in search of a function? *Biochem Biophys Res Commun*, 247, 1998, 2, 193-203.
- Chae, J., Minami, N., Jin, Y., Nakagawa, M., Murayama, K., Igarashi, F., Nonaka, I. Calpain 3 gene mutations: genetic and clinico-pathologic findings in limb-girdle muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*, 11, 2001, 6-7, 547-555.
- Chiannikulchai, N., Pasturaud, P., Richard, I., Auffray, C., Beckmann, J.S. A primary expression map of the chromosome 15q15 region containing the recessive form of limb-girdle muscular dystrophy (LGMD2A) gene. *Hum Mol Genet*, 4, 1995, 4, 717-725.
- de Paula, F., Vainzof, M., Passos-Bueno, M.R., de Cassia, M., Pavanetto, R., Matioli, S.R., Anderson, L.V.B., Nigro, V., Zatz, M. Clinical variability in calpainopathy: What makes the difference? *Eur J Hum Genet*, 10, 2002, 12, 825-832.
- Diaz, B.G., Moldoveanu, T., Kuiper, M.J., Campbell, R.L., Davies, P.L. Insertion sequence 1 of muscle-specific calpain, p94, acts as an internal propeptide. *J Biol Chem*, 279, 2004, 26, 27656-27666.
- Dincer, P., Leturcq, F., Richard, I., Piccolo, F., Yalnizoglu, D., de Toma, C., Akcoren, Z., Broux, O., Debrugrave, N., Brenguier, L., Roudaut, C., Urtizberea, A., Jung, D., Tan, E., Janpierre, M., Campbell, K.P., Kaplan, J., Beckmann, J.S., Topaloglu, H. A biochemical, genetic and clinical survey of autosomal recessive limb girdle muscular dystrophy in Turkey. *Ann Neurol*, 42, 1997, 2, 222-229.
- Emery A.E.H. *Neuromuscular Disorders: Clinical and Molecular Genetics*, Chapter 6: Limb-girdle muscular dystrophies. Chichester (UK): John Wiley & Sons, 1998, 123-156.
- Fanin, M., Nascimbeni, A.C., Fulizio, L., Trevisan, C.P., Meznaric-Petrusa, M., Angelini, C. Loss of calpain-3 autocatalytic activity in LGMD2A patients with normal protein expression. *Am J Pathol*, 163, 2003, 5, 1929-1936.
- Fanin, M., Fulizio, L., Nascimbeni, A.C., Spinazzi, M., Piluso, G., Ventriglia, V.M., Ruzza, G., Siciliano, G., Trevisan, C.P., Politano, L., Nigro, V., Angelini, C. Molecular diagnosis in LGMD2A: mutation analysis or protein testing? *Hum Mutat*, 24, 2004, 1, 52-62.
- Fanin, M., Nascimbeni, A.C., Fulizio, L., Angelini, C. The frequency of limb girdle muscular dystrophy 2A in northeastern Italy. *Neuromuscul Disord*, 15, 2005, 3, 218-224.
- Fardeau, M., Eymard, B., Mignard, C., Tome, F.M., Richard, I., Beckmann, J.S. Chromosome 15-linked linked limb-girdle muscular dystrophy: clinical phenotypes in Reunion Island and French metropolitan communities. *Neuromuscul Disord*, 6, 1996, 6, 447-453.
- Georgieva, B. / Todorova, A., Tournev, I., Mitev, V., Plageras, P., Kremensky, I. 550delA mutation in the calpain 3 (CAPN3) gene: DMD/BMD, SMA, or LGMD2A - clinically misdiagnosed cases. *Am J Med Genet*, 136A, 2005, 4, 399-400.
- Herasse, M., Ono, Y., Fougereuse, F., Kimura, E., Stockholm, D., Beley, C., Montarras, D., Pinset, C., Sorimachi, H., Suzuki, K., Beckmann, J.S., Richard, I. (1999). Expression and functional characteristics of calpain 3 isoforms generated through tissue-specific transcriptional and posttranscriptional events. *Mol Cell Biol*, 19, 1999, 6, 4047-4055.
- Jia, Z., Petrounevitche, V., Wong, A., Moldoveanu, T., Davies, P.L., Elce, J.S., Beckmann, J.S. Mutations in calpain 3 associated with limb girdle muscular dystrophy: analysis by molecular modeling and by mutation in m-calpain. *Biophys J*, 80, 2001, 6, 2590-2596.
- Kimbara, K., Ishiura, S., Tomioka, S., Sorimachi, H., Jeong, S.Y., Amano, S., Kawasaki, H., Kolmerer, B., Kimura, S., Labeit, S., Suzuki, K. Purification of native p94, a muscle-specific calpain, and characterization of its autolysis. *Biochem J*, 335, 1998, Pt3, 589-596.
- Kramerova, I., Kudryashova, E., Tidball, J.G., Spencer, M.J. Null mutation of calpain 3 (p94) in mice causes abnormal sarcomere formation in vivo and in vitro. *Hum Mol Genet*, 13, 2004, 13, 1373-1388.
- Moldoveanu, T., Hosfield, C.M., Lim, D., Elce, J.S., Jia, Z., Davies, P.L. A Ca²⁺ switch aligns the active site of calpain. *Cell*, 108, 2002, 5, 649-660.
- Ono, Y., Shimada, H., Sorimachi, H., Richard, I., Saido, T.C., Beckmann, J.S., Ishiura, S., Suzuki, K. Functional defects of a muscle-specific calpain, p94, caused by mutations associated with limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *J Biol Chem*, 273, 1998, 27, 17073-17078.
- Ono, Y., Kakinuma, K., Torii, F., Irie, A., Nakagawa, K., Labeit, S., Abe, K., Suzuki, K., Sorimachi, H. Possible regulation of the conventional calpain system by skeletal muscle-specific calpain, p94/calpain 3. *J Biol Chem*, 279, 2004, 4, 2761-2771.
- Passos-Bueno, M.R., Moreira, E.S., Marie, S.K., Bashir, R., Vasquez, L., Love, D.R., Vainzof, M., Iughetti, P., Oliveira, J.R., Bakker, E., Strachan, T., Bushby, K., Zatz, M. Main clinical features of the three mapped autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophies and estimated proportion of each form in 13 Brazilian families. *J Med Genet*, 33, 1996, 2, 97-102.
- Pogoda, T.V., Krakhmaleva, I.N., Lipatova, N.A., Shakhovskaya, N.I., Shishkin, S.S., Limborska, S.A. High incidence of 550delA mutation of CAPN3 in LGMD2 patients from Russia. *Hum Mutat*, 15, 2002, 5, 295.
- Pogue, R., Anderson, L.V., Pyle, A., Sewry, C., Pollitt, C., Johnson, M.A., Davison, K., Moss, J.A., Mercuri, E., Muntoni, F., Bushby, K.M. Strategy for mutation analysis in the autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord*, 11, 2001, 1, 80-87.
- Poussard, S., Duvert, M., Balcerzak, D., Ramassamy, S., Brustis, J.J., Cottin, P., Ducastring, A. Evidence for implication of muscle-specific calpain (p94) in myofibrillar integrity. *Cell Growth Differ*, 7, 1996, 11, 1461-1469.
- Richard, I., Broux, O., Allamand, V., Fougereuse, F., Chiannikulchai, N., Bourg, N., Brenguier, L., Devaud, C., Pasturaud, P., Roudaut, C., Hillarie, D., Passos-Bueno, M.R., Zatz, M., Tischfield, J., Fardeau, M., Jackson, C.E., Cohen, D., Beckmann, J.S. Mutations in the proteolytic enzyme calpain 3 cause limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Cell*, 81, 1995, 1, 27-40.
- Richard, I., Brenguier, L., Dincer, P., Roudaut, C., Bady, B., Burgunder, J.M., Chemaly, R., Garcia, C.A., Halaby, G., Jackson, C.E., Kurnit, D.M., Lefranc, G., Legum, C., Loiselet, J., Merlini, L., Nivelon-Chevallier, A., Ollagnon-Roman, E., Restagno, G., Topaloglu, H., Beckmann, J.S. Multiple independent molecular etiology for limb-girdle muscular dystrophy type 2A patients from various geographical origins. *Am J Hum Genet*, 60, 1997, 5, 1128-1138.
- Richard, I., Roudaut, C., Saenz, A., Pogue, R., Grimbergen, J.E., Anderson, L.V., Beley, C., Cobo, A.M., de Diego, C., Eymard, B., Gallano, P., Ginjjar, H.B., Lasa, A., Pollitt, C., Topaloglu, H., Urtizberea, J.A., de Visser, M., van

- der Kooi, A., Bushby, K., Bakker, E., Lopez de Munain, A., Fardeau, M., Beckmann, J.S. Calpainopathy—a survey of mutations and polymorphisms. *Am J Hum Genet*, 64, 1999, 6, 1524-1540.
32. Saenz, A., Leturcq, F., Cobo, A.M., Poza, J.J., Ferrer, X., Otaegui, D., Camano, P., Urtasun, M., Vilchez, J., Gutierrez-Rivas, E., Emparanza, J., Merlini, L., Paisan, C., Goicoechea, M., Blazquez, L., Eymard, B., Lochmuller, H., Walter, M., Bonnemann, C., Figarella-Branger, D., Kaplan, J.C., Urtizberea, J.A., Marti-Masso, J.F., Lopez de Munain, A. LGMD2A: genotype-phenotype correlations based on a large mutational survey on the calpain 3 gene. *Brain*, 128, 2005, Pt 4, 732-742.
 33. Sorimachi, H., Toyama-Sorimachi, N., Saïdo, T.C., Kawasaki, H., Sugita, H., Miyasaka, M., Arahata, K., Ishiura, S., Suzuki, K. Muscle-specific calpain, p94, is degraded by autolysis immediately after translation, resulting in disappearance from muscle. *J Biol Chem*, 268, 1993, 14, 10593-10605.
 34. Sorimachi, H., Kimura, S., Kinbara, K., Kazama, J., Takahashi, M., Yajima, H., Ishiura, S., Sasagawa, N., Nonaka, I., Sugita, H., Maruyama, K., Suzuki, K. Structure and physiological function of ubiquitous and tissue-specific calpain species. Muscle-specific calpain, p94, interacts with connectin/titin. *Adv Biophys*, 33, 1996, 101-122.
 35. Sorimachi, H., Ono, Y., Suzuki, K. Skeletal muscle-specific calpain, p94, and connectin/titin: their physiological functions and relationship to limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Adv Exp Med Biol*, 481, 2000, 383-395.
 36. Spencer, M.J., Guyon, J.R., Sorimachi, H., Potts, A., Richard, I., Herasse, M., Chamberlain, J., Dalkilic, I., Kunkel, L.M., Beckmann, J.S. Stable expression of calpain 3 from a muscle transgene in vivo: immature muscle in transgenic mice suggests a role for calpain 3 in muscle maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99, 2002, 13, 8874-8879.
 37. Taveau, M., Bourg, N., Sillon, G., Roudaut, C., Bartoli, M., Richard, I. Calpain 3 is activated through autolysis within the active site and lyses sarcomeric and sarcolemmal components. *Mol Cell Biol*, 23, 2003, 24, 9127-9135.
 38. Urtasun, M., Saenz, A., Roudaut, C., Poza, J.J., Urtizberea, J.A., Cobo, A.M., Richard, I., Garcia Bragado, F., Leturcq, F., Kaplan, J.C., Marti Masso, J.F., Beckmann, J.S., Lopez de Munain, A. Limb-girdle muscular dystrophy in Guipuzcoa (Basque Country, Spain). *Brain*, 121, 1998, 9, 1735-1747.
 39. Vainzof, M., Zatz, M. Protein defects in neuromuscular diseases. *Braz J Med Biol Res*, 36, 2003, 5, 543-555.
 40. van der Kooi, A.J., Barth, P.G., Busch, H.F., de Haan, R., Ginjaar, H.B., van Essen, A.J., van Hooff, L.J., Howeler, C.J., Jennekens, F.G., Jongen, P., Oosterhuis, H.J., Padberg, G.W., Spaans, F., Wintzen, A.R., Wokke, J.H., Bakker, E., van Ommen, G.J., Bolhuis, P.A., de Visser, M. The clinical spectrum of limb girdle muscular dystrophy. A survey in The Netherlands. *Brain*, 119, 1996, 5, 1471-1480.
 41. Zatz, M., de Paula, F., Starling, A., Vainzof, M. The 10 autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord*, 13, 2003, 7-8, 532-544.
 42. Zatz, M., Starling, A. Calpains and disease. *N Engl J Med*, 352, 2005, 23, 2413-2423.
- Електронни източници
 43. Leiden Muscular Dystrophy pages©: www.dmd.nl
 44. National Center for Biotechnology Information: www.ncbi.nlm.nih.gov

Адрес за кореспонденция:

Билана Георгиева

Катедра Химия и Биохимия

Секция Биохимия

Медицински факултет

Медицински Университет – София

Ул. Зграве 2

1431 София

Тел.: 9172 771

Факс: 719 109

E-mail: gueorguievab@yahoo.com

Обзор НЕВРОЛОГИЧНИ ПРОБЛЕМИ ПРИ КОМПЛЕКСНА ТУБЕРОЗНА СКЛЕРОЗА

К. Генов, М. Кадурина*

Клиника по неврология, Клиника по дерматология и венерология*
Военномедицинска академия, София

SUMMARY

NEUROLOGICAL PROBLEMS IN TUBEROUS SCLEROSIS COMPLEX

K. Genov, M. Kadurina,

The neuropathologic lesions of tuberous sclerosis complex consist of tubers, subependymal nodules, and subependymal giant cell astrocytomas. Tubers are pervasive, occurring in a large percentage of patients with tuberous sclerosis complex, most commonly in the frontal, temporal and parietal cortices.

Epilepsy is a common occurrence in tuberous sclerosis complex, estimated to occur in 70 to 90% of affected individuals who come to medical attention. The seizure type most commonly described in association with tuberous sclerosis complex in infancy is infantile spasms. Although infantile spasms typically disappear spontaneously over a period of weeks to months, they can evolve into other seizure types, such as symptomatic generalized epilepsy, partial epilepsy, and mixtures of seizure types, such as complex partial, generalized tonic-clonic, myoclonic, and atonic seizures.

In addition to autism and mental retardation, hyperactivity, aggressive behavior, and sleep disturbances have been described.

KEY WORDS: tuberous sclerosis complex, neuropathology, epilepsy, autism, mental retardation.

РЕЗЮМЕ

Невропатологичните лезии при комплексната туберозна склероза се изразяват с наличието на тубери, субependимни възли и астроцитомии от субependимни гигантски клетки. Множеството тубери, явяващи се в голяма

процент от болните, са локализирани най-често в челните, темпоралните и париеталните отдели.

Епилепсията е често срещана при болните от комплексна туберозна склероза, като честотата и е приблизително 70 до 90% от засегнатите индивиди, които са станали обект на медицинско проучване. Припадъците, асоциирани с туберозната склероза в ранното детство са по типа на инфантилните спазми. Въпреки, че инфантилните спазми обикновено изчезват спонтанно за период от няколко седмици до няколко месеца, те могат да се разгърнат в друг вид припадък, като например генерализирана симптоматична епилепсия, генерализирани тонично-клонични, миоклонични и атонични припадъци.

Освен аутизъм и умствено изоставане са описани хиперактивност, агресивно поведение и разстройство на съня.

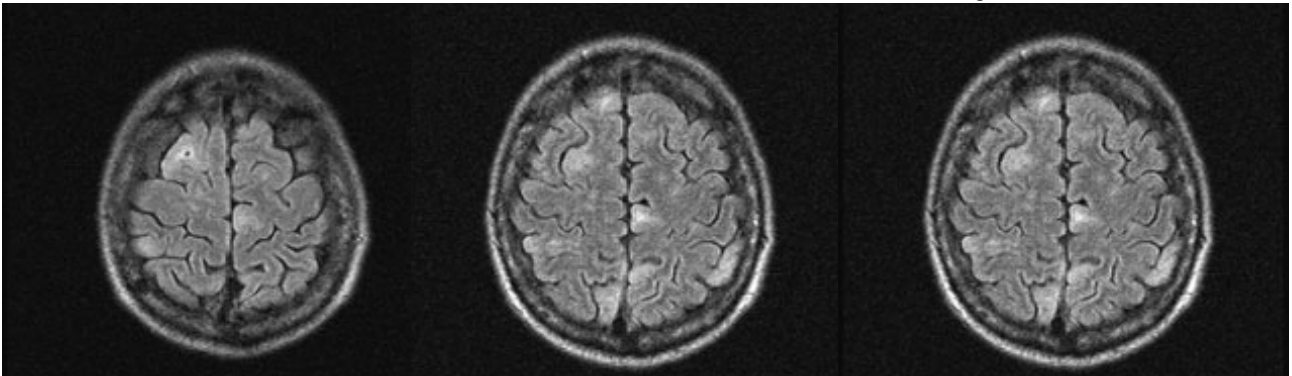
КЛЮЧОВИ ДУМИ: комплексна туберозна склероза, невропатология, епилепсия, аутизъм, умствено изоставане.

Едва през 20 век бяха очертани неврологичните аспекти на комплексната туберозна склероза, въпреки описан случай през 19 век от von Recklinghausen на дете с множествени кардиоогенни тумори и церебрална склероза, както и дадената десетилетия по-късно от Bourneville характеристика на заболяването, определящи го като неврологично усложнение с тубери в церебралния кортекс и тумори на бъбреците (1). Болните с комплексна туберозна склероза, особено тези с мозъчно засягане, показват клинични характеристики на епилепсия, когнитивни промени, както и тежки разстройства на

поведението, често от аутистичен характер (2). По-надолу ще опишем неврологичните аспекти на заболяването комплексна туберозна склероза, следвайки тяхната патофизиология основаваща се на невробиологичните им характеристики, а също и възможностите за лечение.

НЕВРОПАТОЛОГИЯ НА КОМПЛЕКСНАТА ТУБЕРОЗНА СКЛЕРОЗА

Невропатологичните лезии при комплексната туберозна склероза се изразяват с наличието на тубери, субependимни възли и астроцитомни от субependимни гигантски клетки (2,4). Множеството тубери, явяващи се в голям процент от болните, са локализирани най-често в челните, темпоралните и париеталните отдели (фиг.1,2,3). От своя страна, те съдържат различни по



Фиг. 1-2-3 Субependимални нодули, разположени асиметрично двустранно в кората, подкорово и дълбоко бяло мозъчно вещество.

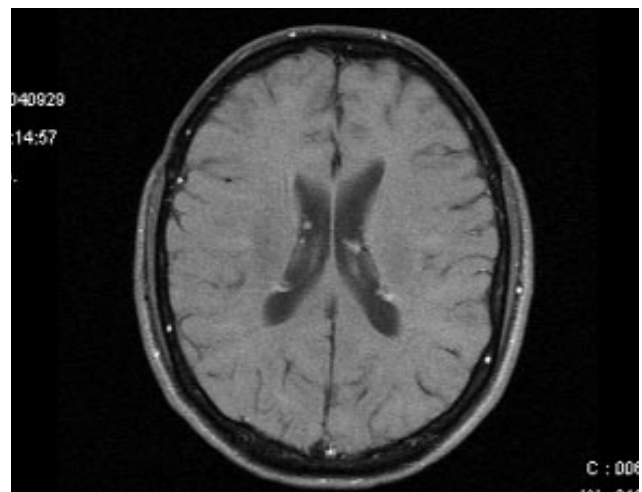
вид клетки, най-вече гигантски клетки, дисморфични неврони, нормално изглеждащи неврони и астроцити. Туберите съдържат също и участъци на дезорганизирано кортикално разслояване, със заличаване характеристиките на бялото и сивото мозъчно вещество, което пък сочи развитието на разпад на мозъчната организация (3).

Субependимните възли са добре отграничени лезии, които най-често се срещат в областта на латералните вентрикули и по-рядко между акведукта и четвъртият вентрикул. Тези възли могат да се разширяват към околните мозъчни структури и да претърпяват малигнена мозъчна трансформация (5). Астроцитомните субependимни гигантски клетки имат подобна на субependимните възли клетъчна характеристика, включваща гигантски клетки, като също биват по-често откривани по повърхностите около страничните вентрикули. Те могат да се трансформират в малигнени и да причинят остра обструкция на вентрикуларната система, водеща до белезите на повишено интракраниално налягане, принадлежащи или промени в мисловния процес.

Въпреки, че субependимните възли и астроцитомните субependимни гигантски клетки могат добре да бъдат видяни чрез КАТ изследване, МРТ в повечето случаи се оказва по-чувствителен метод за откриване на промени в бялото мозъчно вещество (2,3).

В допълнение към безспорно абнормните лезии при комплексната туберозна склероза, има данни за често срещани едва доловими аномалии в, на пръв поглед нормално изглеждащи мозъчни региони. ЯМР техники анализират сигналите от бялото и сивото мозъчно вещество при сравняването на индивиди с комплексна туберозна склероза и контролна група (5). Те показват редукция на обема на сивото вещество в определени мозъчни региони, включващи средния темпорален лоб, задната

част на гирус цингули, базалните ганглии и таламуса. Над тези региони, количеството на сивото вещество при болните с туберозна склероза е намаляло с 18% в сравнение с обема на същите региони при контролната група, като това снижение е в обратнопропорционална зависимост от броя на туберите (2,4). Количествата на бялото мозъчно вещество също са били снижени в главните интрахемисферални пътища, като например в десния голем лонгитудинален фасцикулус и билатералните окципитофронтални фасцикули. Не е ясно дали тези промени са директен резултат от наличните абнормни клетки в тези места и/или от последващата липса на нормална невронална миграция в липсващите структури. Скорошно откритие показва взаимодействието на хамартина с езрин-радиксин-миозин групата на актин-свързващите протеини, спомагащо за взаимодействието клетка-клетка,

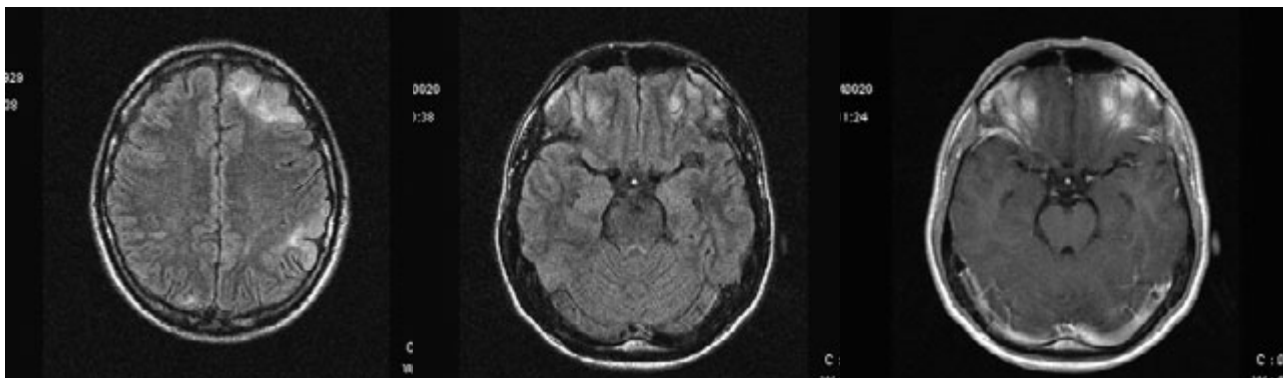


Фиг. 4 Астроцитомни субependимни гигантски клетки разположени около страничните вентрикули

клетъчната адхезия и клетъчната миграция (3). Така може да се обясни защо загубата на хамартина или нарушената туберинова функция може да компроментира невралната миграция. Бъдещи проучвания ще изясняват ролята на невропатологията в патогенезата и тежестта на специфичните неврологични усложнения, включващи принадлежци, ментална ретардация и други разстройства на поведението.

КОМПЛЕКСНА ТУБЕРОЗНА СКЛЕРОЗА И ЕПИЛЕПСИЯ

Епилепсията е често срещана при болните от комплексна туберозна склероза, като честотата ѝ е приблизително 70 до 90% от засегнатите индивиди, които са



Фиг. 5-6-7 Туберозни лезии в различни части на мозъка

станали обект на медицинско проучване (6). Припадъците, асоциирани с туберозната склероза в ранното детство са по типа на инфантилните спазми. Констелацията им при деца се състои в миоклонични припадъци, чиято ЕЕГ характеристика е на хипсаритмия или вариантите ѝ, които са свързани с лоша прогноза. Въпреки, че инфантилните спазми обикновено изчезват спонтанно за период от няколко седмици до няколко месеца, те могат да се разгърнат в друг вид припадък, като например генерализирана симптоматична епилепсия, парциална епилепсия и смесени видове припадъци, като комплексни парциални, генерализирани тонично-клонични, миоклонични и атонични припадъци (6,7). Тези припадъци понякога трудно се подават на медикаментозно лечение.

Въпреки, че инфантилните спазми се асоциират с лоша прогноза по отношение на изхода, епилепсията като цяло в сравнение с други хронични заболявания е независим рисков фактор за по-висока честота на неврологичните проблеми. Установено е, че в популацията на деца с епилепсия, честотата на депресиите е 4 пъти по-висока в сравнение с техни връстници от контролни групи (6). Други неврологични проблеми, свързани с епилепсия започнала в детска възраст, включват проблеми с вниманието, чувство на мъчителен страх и безпокойство, както и увеличен риск от развитие на психични нарушения в по-зряла възраст. Изследванията показват, че случаите на разстройства в поведението, са по-чести при деца с припадъци и явни централно нервни увреди. Така с наличието на множествени мозъчни тубери, епилепсия и умствено изоставане, болните с комплексна туберозна склероза са с висок риск за развитие на психични проблеми (6,7).

ДРУГИ НЕВРОЛОГИЧНИ ПРОБЛЕМИ

В допълнение към аутизма и умственото изоставане са описани хиперактивност, агресивно поведение и разстройство на съня. Хиперактивността може да се прояви при 59 до 86% от пациентите, а агресивното поведение се наблюдава в 13% от болните с комплексна туберозна склероза (8,9,10). Няколко проучвания върху проблемите в поведението при индивиди с туберозна склероза показваха наличие на предшестващи инфантилни спазми и аутизъм, като в едно от тези проучвания 69% от децата на възраст -5 години имаха проблеми с поведението, които нарушаваха нормалния живот в семействата им (9). В голяма фамилия с открит маркер за туберозна склероза в 16 хромозома, е открита по-висока честота на тревожните разстройства сред засегнатите членове на семейството. Тези индивиди нямат умствено изоставане и при тях се проявяват основно умерени физически симптоми (най-вече кожни промени).

Предполага се, че това семейство, с лица без умствено изоставане и с този хромозомен маркер, представят фенотип с умерени физически симптоми и нарастващ риск от психиатрични проблеми, особено тревожни разстройства (10). Бъдещи генетични проучвания в комбинация с невропатологични зависимости ще хвърлят светлина върху патофизиологията на поведенческите симптоми при деца с комплексна туберозна склероза, включващи хиперактивност, агресия и разстройства на съня.

ЛЕЧЕНИЕ НА НЕВРОЛОГИЧНИТЕ ПРОБЛЕМИ

ЕПИЛЕПСИЯ

Лечението на инфантилните спазми, които се явяват при комплексната туберозна склероза, обикновено е насочено към употребата на кортикостероиди и антиепилептични медикаменти. Хирургичното лечение е използвано при по-фокални симптоматични кортикални лезии (11,13). Въпреки, че позитрон емисионното томографско скениране на глюкозния метаболитизъм, използващо изотоп на серотониновия метаболитизъм е метод за улавяне на хипометаболитните региони в мозъка, кореспондиращи на туберите, то показва възможност и за диференциране на епилептогенните от неепилептогенните тубери (12,13,15). Приложението на този диагностичен метод може да увеличи успеха от хирургичното лечение, особено когато отделен тубер или епилептогенен фокус се идентифицира като източник на припадъци и може да се резецира. При тези пациенти, при които медикаментозното лечение не е дало резултат, а също и не желаят да бъдат подложени на фокална резекция, корпус калозотомията е метод на избор за контрол на тоничните и атоничните припадъци (14,16). В едно проучване на 10 деца с комплексна туберозна склероза, стимулацията на *p.vagus* се оказва ефективна за контролиране на трудно лечимите парциални пристъпи (15,18).

Магнитнорезонансната спектроскопия е нов изобразителен метод, който може да улесни разбирането на биохимията на туберите, тяхната роля в епилептогенезата, както и да даде насоки за лечението им. В проучване на 4 деца с комплексна туберозна склероза и епилепсия, при магнитнорезонансна спектроскопия на кортикални тубери е отбелязано значимо снижение в съотношението N-ацетиласпартат/креатин, както и сигнификантно увеличение на съотношението миоинозитол/креатин (12,19). Снижението на съотношението N-ацетиласпартат/креатин се смята, че е логично поради редуциране броя на невроните в туберите, както и увеличеният миоинозитол се предполага, че е метаболитен

маркер на глиални клетки, получени при глиозата и демиелинизацията на туберите (11,17). Магнитнорезонансните спектроскопски проучвания показват кореспонденция между намаленото съотношение на N-ацетиласпартамат/креатин и точната хирургична намеса в до 90% от популациите с темпорална епилепсия (20). Въпреки, че резултатът от магнитнорезонансната спектроскопия може да ограничи възможностите за хирургична намеса при болни от комплексна туберозна склероза с обширни лезии, тази методика може да се използва в проучвания за по-пълно разкриване патогенезата на заболяването и за развитие на нови лечебни стратегии (16,20).

ЛИТЕРАТУРА

- Benvenuto, G., Li, S., Brown, S. J., et al. The tuberous sclerosis 1 (TSC 1) gene product hamartin suppresses cell growth and augments the expression of the TSC 2 product tuberin by inhibiting its ubiquitination. *Oncogene* 2000; 19: 6303-6316.
- Ridler, K., Bullmore, E. T., DeVries, P. J., Suckling, J., et al. Widespread anatomical abnormalities of grey and white matter structure in tuberous sclerosis. *Psychol. Med.* 2001; 31: 1437-1446.
- Lamb, R. F., Roy, C., Diefenbach, T. J., et al. The TSC1 tumour suppressor hamartin regulates cell adhesion through ERM proteins and the GTPase Rho. *Nat. Cell. Biol.* 2000; 2: 281-287.
- Crino, P. B., Miyata, H., Vinters, H. V. Neurodevelopmental disorders as a cause of seizures: Neuropathologic, genetic, and mechanistic considerations. *Brain Pathol.* 2002; 12: 212-233.
- Kyin, R., Hua, Y., Baybis, M., et al. Differential cellular expression of neurotrophins in cortical tubers of the tuberous sclerosis complex. *Anat. Pathol.* 2001; 159: 1541-1544.
- Xn. B., Michalski, B., Racine, R. J., Fahnstock, M. Continuous infusion of neurotrophin -3 triggers sprouting, decreases the levels of TRKA and TRKC, and inhibits epileptogenesis and activity-dependent axonal growth in adult rats. *Neuroscience*. 2002; 115: 1295-1308.
- Nelson, K. B., Grether, J. K., Croen, L. A., et al. Neuropeptides and neurotrophins in neonatal blood of children with autism or mental retardation. *Ann. Neurol.* 2001; 49: 597-606.
- Curatoro, P., Verdecchia, M., Bombardieri, R. Tuberous sclerosis complex. A review of neurological aspects. *Eur. J. Pediatr. Neurol.* 2002; 6: 15-23.
- O'Callaghan, F. J., Noakes, M., Osborne, J. P. Renal angiomyolipomata and learning difficulty in tuberous sclerosis complex, letter. *J. Med. Genet.* 2000; 37: 156-157.
- Dabora, S. L., Jozwiak, S., Franz, D. N., et al. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 68: 64-80.
- Bolton, P. F., Park, R. J., Higgins, J. N. P., et al. Neuro-epileptic determinants of autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. *Brain.* 2002; 125: 1247-1255.
- Weber, A. W., Egelhoff, J. C., McKellop, J. M., Franz, D. N. Autism and the cerebellum: Evidence from tuberous sclerosis. *J. Autism. Der. Disord.* 2000; 30: 511-517.
- Joinson, C., O'Callaghan, F. J., Osbourne, J. P., et al. Learning disability and epilepsy in an epidemiological sample of individuals with tuberous sclerosis complex. *Psychol. Med.* 2003; 33: 335-344.
- Hardus, P., Verduin, W. M., Engelsman, M., et al. Visual field loss associated with vigabatrin: Quantification and relation to dosage. *Epilepsia.* 2001; 42: 262-267.
- Parain, D., Penniello, M. J., Berquen, P., et al. Vagal nerve stimulation in tuberous sclerosis complex patients. *Pediatr. Neurol.* 2001; 25: 213-216.
- Muzuno, S., Takahashi, Y., Kato, Z., et al. Magnetic resonance spectroscopy of tubers in patients with tuberous sclerosis. *Acta. Neurol. Scand.* 2000; 102: 175-178.
- Handen, B. I., Johnson, C. R., Lubersky, M. Efficacy of methylphenidate among children with autism and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *J. Autism. Der. Disord.* 2000; 30: 245-255.
- Posey, D. J., McDougle, C. J. Pharmacotherapeutic management of autism. *Exp. Opin. Pharmacother.* 2001; 2: 587-600.
- Physician's Desk Reference. Montvale. N. J. Thomson P.D.R., 2003.
- Romanelli, P., Wemer, H., Najjar, S., Devinsky, O. Bilateral resective epilepsy surgery in a child with tuberous sclerosis. Case report. *Neurosurgery*, 2001; 49: 732-735.

Адрес за кореспонденция:

Д-р К. Генев, д.м.

Бул. "Г. Софийски" №3

Военномедицинска академия, София

Неврологична клиника

сл. тел. 922 59 14

Оригинални статии

ИЗСЛЕДВАНЕ НА АВТОНОМНИЯ БАЛАНС ПРИ ЗДРАВИ ЛИЦА ЧРЕЗ АНАЛИЗ НА ВАРИАБИЛНОСТТА НА СЪРДЕЧНАТА ЧЕСТОТА

Н. Димитров, И. Велчева

Катедра по неврология, МУ – София

Университетска специализирана болница по неврология и психиатрия "Свети Наум", София

SUMMARY

ASSESSMENT OF THE AUTONOMIC BALANCE IN HEALTHY PERSONS BY POWER SPECTRAL ANALYSIS OF HEART RATE VARIABILITY IN REST

N. Dimitrov, I. Velcheva

The purpose of the study is to assess the autonomic balance in healthy persons by power spectral analysis of heart rate variability at rest.

Twenty healthy volunteers (10 women and 10 men at mean age $39,4 \pm 6,2$ years) were investigated. Non-invasive monitoring of heart rate for 5 minutes at rest by ECG system was performed in a laboratory at standard conditions. The parameters in time domain and power spectral data were measured and then calculated by developed by us software program, using fast Fourier transformation and than the results were analyzed.

The autonomic balance in the investigated group shows prevalence of the sympathetic components, which corresponds to shorter mean R – R intervals and to prevalence of low frequency spectral components, in comparison to high frequency components. The total power and the mean standard deviation of R – R intervals are relatively high and this corresponds to high total variability, which is normally found in healthy persons. The results of our investigation show, that

monitoring and analysis of heart rate at rest are reliable, easy to perform non-invasive method for diagnosis of autonomic heart dysfunction. However the data from the investigation of the healthy persons at rest are not sufficient for their independent use in evaluation of autonomic balance.

KEY WORDS: autonomic balance, heart rate variability, power spectral analysis.

РЕЗЮМЕ

Целта на проучването е да се оцени състоянието на автономния баланс при здрави лица чрез данните от мощностния спектър на спонтанната кратковременна вариабилност на сърдечната честота при покой.

Изследвани са 20 клинично здрави доброволци (10 жени и 10 мъже на средна възраст $39,4 \pm 6,2$ години). При стандартни условия е проведено неинвазивно мониториране за 5 мин. в покой на сърдечния ритъм чрез ЕКГ система. Посредством разработената от нас програма са измервани и изчислявани параметрите във времевата област и мощностните спектрални данни чрез метода на бързи трансформации на Фурие, и получените резултати са анализирани.

Автономният баланс в изследваната група е с преоб-

лагаване на симпатиковите компоненти, за което говорят по-късия среден R-R интервал и превеса на нискочестотните компоненти на спектъра спрямо високочестотните. Средната стойност за общата мощност на получения спектър и средното отклонение на R-R интервала са относително високи, което съответства на висока обща вариабилност, каквато нормално се наблюдава при здрави лица.

Резултатите от нашето проучване показват, че мониторирането и анализът на сърдечната честота в покой са достатъчно информативен, лесен за изпълнение, неинвазивен метод за диагностика на сърдечната автономна дисфункция. Данните от изследването на здрави лица в покой обаче не са достатъчни за самостоятелно им използване за оценка на автономния баланс.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: автономен баланс, вариабилност на сърдечната честота, мощностен спектър

Сърдечната автономна дисфункция е често усложнение на редица неврологични заболявания, като диабетната полиневропатия, хемисферните мозъчни инсулти, мул-

ООД- Биона кардио мини детектира R- зъбците, измерва R- R интервалите, визуализира получената спектрограма, ресамплира данните на 8 Hz и изчислява параметрите във времевата област и мощностните спектрални данни чрез метода на бързи трансформации на Фурие. Анализирани са средният R- R интервал, средната сърдечна честота, средното отклонение на R- R интервала, нискочестотните компоненти на спектъра (0,04-0,15 Hz), високочестотните (0,15- 0,40 Hz) компоненти, отношението на нискочестотните към високочестотните компоненти и общата мощност на спектъра.

РЕЗУЛТАТИ

Показателите от мощностния спектрален анализ на вариабилността на сърдечната честота на изследваните 20 клинично здрави лица са представени на таблица 1.

Средната стойност на нискочестотната мощност на спектъра е 774,08 ms² високочестотната е 273,57 ms² а съотношението на ниско- към високочестотна мощност е 2,83. Стойността на общата мощност е

Таблица 1: Средни стойности на мощностните спектрални данни и параметрите във времевата област при здрави лица.

	Ниско- честотна мощност	Високо- честотна мощност	Обща мощност	Ниско/ високо- честотна мощност	Ср R-R	Ср СЧ	SDNN
Здрави лица n=20	774,08 ms ²	273,57 ms ²	3050,39 ms ²	2,83	0,71 ms	86,53 уг./мин	89,03 ms

Ср. СЧ- средна сърдечна честота, Ср R-R- среден R-R интервал, SDNN- средно отклонение на R-R интервала

тисистемната атрофия, паркинсоновата болест, множествената склероза и др. Намерените автономни нарушения корелират с тежестта на тези заболявания и с тяхната прогноза (1,2,3,11). Ранната диагноза на сърдечните автономни дисфункции при тях се извършва с помощта на автономни тестове, част от които изискват скъпа техника, сътрудничество от страна на пациентите и са трудни за изпълнение и стандартизация (5,6). Ето защо през последните години методите за анализ на вариабилността на сърдечния ритъм са предпочитани за ранно откриване на сърдечна автономна дисфункция в неврологията, кардиологията и педиатрията (3,4,11). Честотният спектър на спонтанните флукуации на сърдечния ритъм се изчислява с помощта на различни методи като бързи трансформации на Фурие, авторегресивен анализ, тригонометричен анализ и др. (4,10)

Цел на настоящото проучване е чрез данните от мощностния спектър на спонтанната кратковременна вариабилност на сърдечната честота при покой да се изследва състоянието на автономния баланс при здрави лица.

ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ

Изследвани са 20 клинично здрави доброволци (10 жени и 10 мъже на средна възраст 39,4 ± 6,2 години).

При стандартни условия в кабинета по невросонография и автономна регулация на мозъчната хемодинамика в СБАЛ по неврология и психиатрия "Свети Наум" ЕАД се проведе неинвазивно мониториране на сърдечния ритъм чрез 3- канална ЕКГ система, снабдена с аналогово- цифров преобразувател. Данните са дигитализирани на 250 Hz, след което са съхранявани в персонален компютър. Разработената програма от фирма Биотроника

3050,39 ms². Средният R-R интервал е 0,71 ms, което съответства на пулсова честота от 86,53 уг./минута в изследваната група. Средното отклонение на R-R интервала е 89,03 ms.

ОБСЪЖДАНЕ

Приема се, че нискочестотните компоненти на спектъра (0,04- 0,15 Hz) са считани за продукт на симпатикови и парасимпатикови влияния, докато високочестотните (0,15- 0,40 Hz) компоненти са приемани изключително за парасимпатикови (4,8,10). Отношението на нискочестотните към високочестотните компоненти е израз на т. нар. симпто- вагален баланс и общата мощност на спектъра отразява реактивността на системата като цяло (8,9,10). Резултатите от изследваната група здрави лица показват превес на нискочестотните компоненти на спектъра, което е наблюдавано и в други проучвания (7,8,9). Средната стойност за общата мощност на получения спектър и средното отклонение на R-R интервала са относително високи. Тези данни съответстват на висока обща вариабилност, каквато се наблюдава при здрави лица, за разлика от болни с доказана автономна дисфункция на централно и периферно ниво (2,3,4,10,11).

Относително по-късият среден R-R интервал, съответстващ на по-висока пулсова честота и превесът на нискочестотните компоненти на спектъра показват, че автономният баланс в изследваната от нас група е с преобладаване на симпатиковите компоненти. Потвърждаването на тези данни за общата популация налага изследване на по- голям брой лица.

Резултатите от нашето проучване показват, че мониторирането и анализът на сърдечната честота в покой са достатъчно информативен, лесен за изпълнение,

евтин неинвазивен метод за диагностика на сърдечната автономна дисфункция. Данните от изследването на здрави лица в покой обаче не са достатъчни за самостоятелното им използване за диагноза на автономния баланс. Допълнителното провеждане на ортостатичен тест, тест с дълбоко дишане, прием на Валсалва и други автономни тестове могат да повишат чувствителността на метода. Това ще създаде възможност за използването му за ранна диагностиката на автономната дисфункция и за оценка на терапевтичното ѝ повлияване при болни с неврологични заболявания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Велчева, И., Титянова, Е., Дамянов, П., Запрянова, А., Христова, К., Сърдечностъдови автономни нарушения при мозъчностъдови заболявания. Българска неврология. 3, 2003, 1, 4- 6.
2. Велчева, И., Димитров, Н. Кардиоваскуларни автономни нарушения при паркинсонизъм. Медицинска наука. 2005, 1- 2, 5- 9.
3. Велчева, И., Димитров, Н., Дамянов, П. Кардиоваскуларни автономни нарушения при множествена склероза. Мозъчностъдови заболявания, 2005, 1, 36- 39.
4. Марчев С. Вариабилност на сърдечната честота. Българска

5. кардиология. 1997, 2, 55-60.
6. Low PA, Pfeifer MA. Standardization of autonomic function. In: Low PA, (eds). Clinical autonomic disorders. Lippincott-Raven. Philadelphia, 1997, 287 - 307.
7. Low PA. Laboratory evaluation of autonomic function. In: Low PA (eds). Clinical autonomic disorders. Lippincott-Raven. Philadelphia, 1997, 179-208.
8. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. Circulation. 1991, 84, 482-493.
9. Miyashita T, Ogawa H, Arai Y, Ashidagawa M, Uchiyama M, Koide Y, Andoh T, Yamada Y. Spectral analyses of electroencephalography and heart rate variability during sleep in normal subjects. Autonomic neuroscience: basic and clinical. 2003, 103, 114- 120.
10. Ori Z, Monir G, Weiss J, Sayhouni X, Singer DH. Heart rate variability. Frequency domain analysis. Cardiol Clin. 1992, 10, 499-537.
11. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Circulation 1996, 93, 1043-1065.
12. Vinik A, Maser R, Mitchell B, Freeman R. Diabetic Autonomic Neuropathy. Diabetes Care 2003, 26,1553-1579.

Адрес за кореспонденция:

д-р Н. Димов

СБААНП „Свети Наум“ София

Оригинални статии

INCLUSION BODY МИОЗИТ И НАСЛЕДСТВЕНИ *INCLUSION BODY* МИОПАТИИ

О. Кълев¹, С. Начев¹, Б. Бужов², А. Капурдов¹, И. Търнев²

¹Лаборатория по Невропатология, Център по Клинична Патология, УМБАЛ “Александровска” – София

²Неврологична Клиника, УМБАЛ “Александровска” - София

SUMMARY

INCLUSION BODY MYOSITIS AND HEREDITARY *INCLUSION BODY* MYOPATHIES

O. Kalev, S. Nachev, B. Buzhov, A. Kapurdov, I. Tournev

Inclusion body myositis is the most frequently occurring inflammatory myopathy in patients older than 50 years. Hereditary Inclusion body myopathies could be clinically identical with Inclusion body myositis. In this paper we represent 9 cases of Inclusion body myositis and myopathies histopathologically verified in the Neuropathological Laboratory at University Hospital “Alexandrovska” during the last two years. Frozen and formalin fixed materials are used. Histological specimens are stained with H&E, Gomori trichrome, NADH (for oxidative enzymes), PAS, antibodies against Common Leukocyte Antigen, CD8, Spectrin, Dystrophin, alpha-Sarcoglycan, slow Myosin. Inclusion body myositis was confirmed in 5 patients. Rimmed vacuoles, inflammatory infiltration, invasion of CD8+ T-lymphocytes in vital muscle fibers, combinations of myopathic and neurogenic changes were found. In one of these 5 cases differential diagnosis with polymyositis is necessary. Hereditary Inclusion body myopathy was diagnosed in four patients. Histological picture is Inclusion body myositis – like but inflammatory infiltrates are absent. In one of these 4 patients clinical data about obscure muscular disease of the daughter are available, an other patient has a brother with ill-defined myopathy, the remaining two patients are sisters, there are data about a muscular disease with similar symptoms in their third sister (not tested). Suspected clinical diagnosis preceding biopsy in four of the represented patients was muscular dystrophy, in two patients – spinal muscular atrophy, in one patient – amyotrophic lateral sclerosis. In two patients only – inflammatory myopathy was suspected. Often clinical manifestation imitates muscular dystrophy, sometimes it is domi-

nated by signs of neurogenic muscular injury.

KEY WORDS: inclusion body myositis, hereditary inclusion body myopathies, polymyositis, rimmed vacuoles;

РЕЗЮМЕ

Inclusion body миозитът е най-честата възпалятелна миопатия у пациенти над 50 годишна възраст. Клиничните прояви на наследствените inclusion body миопатии може да са идентични с тези на миозита. В настоящата статия ние представяме хистопатологично диагностицираните 9 случая на inclusion body миозит и миопатии в Лабораторията по Невропатология на УБ “Александровска” от последните две години. Използван е дълбоко замразен материал, както и фиксирани във формалин материал. Хистологичните препарати са оцветени с Х.Е., трихром по Гомори, NADH (за оксидативни ензими), ПАС, антитела срещу общ левкоцитен антиген, CD8, спектрин, дистрофин, алфа-саркогликан, бавен миозин. При пет пациенти се потвърди диагнозата Inclusion body миозит. Намирам се rimmed вакуоли, възпалятелни инфилтрати и инвазия на CD8+ Т-лимфоцити във витални мускулни влакна, комбинация от миопатии и неврогенни изменения. При един от тези пет случая се налага диференциална диагноза с полимиозит. При четири пациентки се диагностицира наследствена Inclusion body миопатия. Хистологичната картина е като при Inclusion body миозита, но липсват възпалятелни инфилтрати. При една от четирите пациентки има данни за неясно мускулно заболяване у дъщерята, втората пациентка има брат с неуточнена миопатия, останалите две пациентки са сестри с данни за мускулно заболяване със сходна клинична картина и у третата им, неизследвана сестра. При четирима от представените пациенти предполагаемата клинична диагноза преди биопсично-

то изследване е мускулна дистрофия, при двама - спинална мускулна атрофия, при един - амиотрофична латерална склероза и само при двама от пациентите са предположава възпалителна миопатия. Често клиничната картина имитира мускулна дистрофия, понякога доминират данни за неврогенно мускулно засягане.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: *inclusion body* миозит, наследствени inclusion body миопатии, полимиозит, rimmed вакуоли.

Диагностицирането на Inclusion body миозита - най-честата възпалителна миопатия у пациенти над 50 годишна възраст остава предизвикателство за невролозите. Използваме непреведения термин inclusion body миозит поради липса на български еквивалент придобил популярност. Началото на това заболяване е по-неусетно, прогресията – по-бавна от тези на полимиозита и дерматомиозита. Над 50% от пациентите са по-възрастни от 50 години. Често мускулното засягане е тип пояско-крайник, но за разлика от полимиозита и дерматомиозита е несиметрично. Характерно е засягането на флексорите на китката и пръстите. Повишаването на стойностите на креатинфосфокиназата (КФК) е около 10-кратно за разлика от около 50-кратното при полимиозита. Липсва повлияване от кортикостероидна терапия.

Наследствените inclusion body миопатии са хетерогенна група от заболявания с рецесивно или доминантно унаследяване. Най-общите диагностични критерии (1) са: а) първична мускулна слабост в крайниците (офтальмоплегия или лицева слабост са също възможни); б) начало при подрастващи или в ранна зряла възраст (по-ранно начало също е описано); в) най-малко двама засегнати

членове на едно семейство (достатъчен е и типичен фенотип в определена етническа група); г) наличие на rimmed (обточени, обрамчени) вакуоли и 15 до 21 nm дебели тубулофиламентни включвания в миофибрилите; г) липса на възпаление.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

От постъпилите в Лабораторията по Невропатология на УБ "Александровска" – София 46 мускулни биопсии за 2004 и 2005 година са избрани общо 9 пациента с горепосочените диагнози. Основният материал от изправената нативна мускулна тъкан е замразен в изопентан (2 methyl butane, MERCK) преохладен в течен азот. Малка част от материала е фиксирана в 4% воден разтвор на формалдехид и след обработка с различни концентрации на спирт и ксилол, включена в парафинов блок. От съхранявания в хладилник (-70°C) замразен материал са оформени срезове с дебелина 7 µm на замразяващ микротом и са монтирани върху предметни стъкла. Освен стандартното оцветяване с Хематоксилин&Еозин (ХЕ) са осъществени следните хистохимични оцветявания: трихром по Gomori за визуализация на rimmed вакуоли, никотинамид динуклеотид (NADH) за оксидативни ензими, перхидогна киселина + реактив на Шиф (ПАС) реакция за гликогенови натрупвания. Имунохистохимично с антители срещу Дистрофин, алфа-Саркогликан, контролния белтък Спектрин и бавен Миозин (всички от Novocastra-UK) е изследвана експресията на съответните белтъци. От фиксирания материал с антители срещу общ левкоцитен антиген (Leukocyte Common Antigen – LCA) и CD8 (DAKO) се визуализираха възпалителните инфилтрати,

Таблица 1

	Възраст/ Пол	Клинични данни	КФК	ЕМГ	Предполагаема клинична Дг.	Невропатологична находка
Пациент 1	21 год. мъж	Слабост в крайниците от 9 мес. след вирус инфекц., атроф. на бедра и подбедрици L>D	124	Миогенна уврега L>D	Полимиозит	Rimmed вакуоли, LCA+ възпалителни инфилтрати, вкл. във витални муск. влакна, "мишени", въловати атрофични влакна
Пациент 2	21 год. мъж	Прогресираща, симетрична муск. слабост, болезненост и атрофия на прокс. и дист. муск. на долни крайн. от 1 г., епи-принадък преди 1,5 год.	1200		Полимиозит	Възпалителни инфилтрати, множ. некротични влакна, несигурни rimmed вакуоли, таргетни структури при оцв. с NADH, въловати атрофични влакна
Пациент 3	48 год. мъж	От ~20 г. прогр. слабост в бедрена муск. и загуба на муск. маса, от няколко мес. и в предна група мускули на предмишницата	672		Прогресираща мускулна дистрофия пояско-крайник	Rimmed вакуоли, възпалителни инфилтрати в некр. и витални муск. влакна, изразена фиброза и липоматоза
Пациент 4	45 год. жена	От юношеска възраст-наруш. в походката, Дг: неврална муск. атрофия, следва стационариране на оплакв. от 1 г. нови оплаквания		Генерализирана миогенна уврега	Дистална миопатия; мускулна дистрофия	Възпалителни инф. във витални муск. влакна, CD8 + Глимф. Несигурни rimmed вакуоли, фиброза, централно просветляване при оцв. с NADH
Пациент 5	71 год. мъж	?	242	Проксимална преднокоренч. уврега, аксон. уврега от n. peroneus+ tibialis	Амиотрофична латерална склероза	Rimmed вакуоли, CD8+ Г лимф. във витални муск. кл., неврогенно уврежд. фиброза

вкл. CD8+ Т-лимфоцити. Преди биопсичното изследване на всеки от пациентите е снета анамнеза, неврологичен статус, изследвани са лабораторни показатели (серумно ниво на КФК), извършено е ЕМГ изследване.

РЕЗУЛТАТИ

При 5 от представените пациенти се потвърди възпалителна миопатия (Виж табл. 1).

Възпалителни инфилтрати, вкл. и във витални мускулни влакна (Сн.1) и различно количество rimmed вакуоли се откриват при петте пациенти. В биопсичния материал на всеки от тези 5 пациенти се наблюдават вариации в калибъра на мускулните влакна, хипертрофични и атрофични влакна – миопатни изменения (Сн.2). Не се попада на регенераторни влакна в нито един от изследваните материали. При пациенти 1, 2 и 5 се намират и белези на неврогенно увреждане (Сн.3) – ъгловати, атрофични влакна, таргетoidни структури, начално групирани. При пациенти 3 и 4 се визуализират само миопатни увреждания. Ендо- и пери-миозиална фиброза са налице при пациенти 2, 3 и 4.

При други четири пациентки се потвърди наследствена inclusion body миопатия (Виж табл. 2):

В някои от наличните единични некротични мускулни

кулни влакна, единични влакна със завихрянния на миофибрилите, субсарколемални ензимни натрупвания и участъци с липсваща ензимна активност в някои мускулни клетки.

Rimmed вакуолите представляват малки, оптически празни пространства (субсарколемално или централно разположени, единични или множествени в една мускулна клетка) с тъмно сини гранули в периферията при класическото оцветяване с Х.Е. на хистологични препарати от замразен материал (Сн.4). За по-добрата им визуализация се използва оцветяването с трихром по Гомори (Сн.5), при което гранулите в периферията на вакуолите са червено оцветени. Червено оцветени материали могат да се видят и в центъра на вакуолите. Rimmed вакуолите не се визуализират на фиксиран материал.

Експресията на контролния белтък спектрин, дистрофин и поне един саркогликан (най-често алфа-саркогликан или гама-саркогликан) е без патологични отклонения при всичките 9 пациенти.

ОБСЪЖДАНЕ

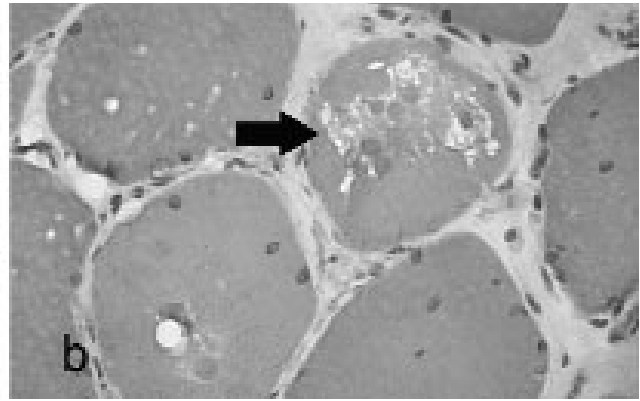
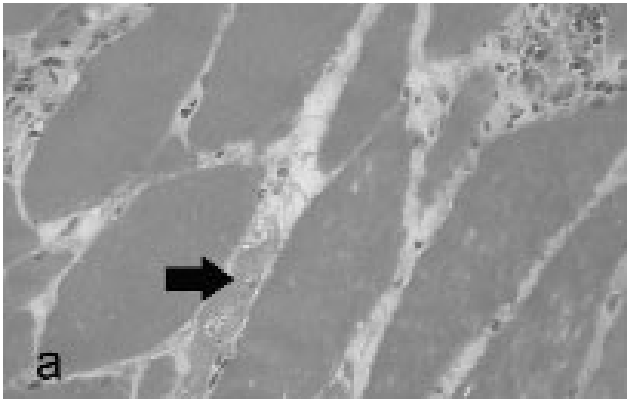
Хистопатологичната триада от критерии за поставянето на диагнозата inclusion body миозит се състои от: 1) rimmed вакуоли, 2) групи от атрофични мускулни

Таблица 2

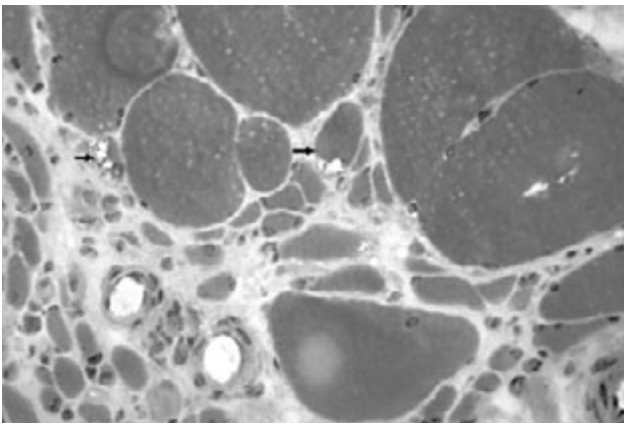
	Възраст/ Пол	Клинични данни	Фамилност	ЕМГ/ КФК	Обсерв. клиничнаДг.	Невропатологична находка
Пациент 6	34 г./ жена	От 17 год. възраст изтъняване на муск. на подбедр. L>D от 1996 г. засягане и на бедрена муск.	Дъщеря с неясно муск. заболяване	Миогенна увреда/ 286 U/l	Дистална миопатия брой интернализ. ядра	Rimmed вакуоли, атрофични издължени муск. влакна, единични некротични и регенериращи кл., “мишени”, повишен
Пациент 7	26 г./ жена	Проксимална слабост в десния крак от 1 г., последвала деформация на стъпалото;	Брат с муск. дистрофия пояс -крайник (неясно как потвърдена) от 6 годишна възраст	Миогенна увреда, по-изразена прокси- мално в краката /506 U/l	Мускулна дистрофия пояс- крайник	Rimmed вакуоли, изразени вариации в калибъра на муск. кл., единични и малки групи атрофични, ъгловати влакна, единични некрот. кл., регенераторни муск. кл., повиш. колич. интернализирани ядра асиметричен миопатен синдром
Пациент 8	62 г./	Лесна уморяемост и прогресираща проксимална слабост в краката D>L от 2-3 г., сега са засегнати и ръцете	Сестра на пациент 9, трета, неизследвана, най-възрастна сестра с подобни оплаквания	Единични миогенни потенциали /350 U/l (норма-180)	Спинална мускулна атрофия (отхвърлена след ЕМГ изследване)	Rimmed вакуоли, изразени вариации в калибъра на муск. кл., регенераторни кл., атрофични ъгловати кл., единични некротични муск. кл.
Пациент 9	68 г./	?	Сестра на пациент 8	?	?	Идентична с тази на пациент 8

клетки и при четирите пациентки се открива инвазия от фагиращи клетки (Сн.4). Не се намират никакви възпалителни инфилтрати извън некротичните клетки. И при четирите пациентки е налице комбинация от миопатни и неврогенни изменения. При пациент 6, 7 и 8 засягането е асиметрично в началото, за пациент 9 липсва информация. Оцветяването за оксидативни ензими с NADH при пациенти 8 и 9 прави видими лобулирани мус-

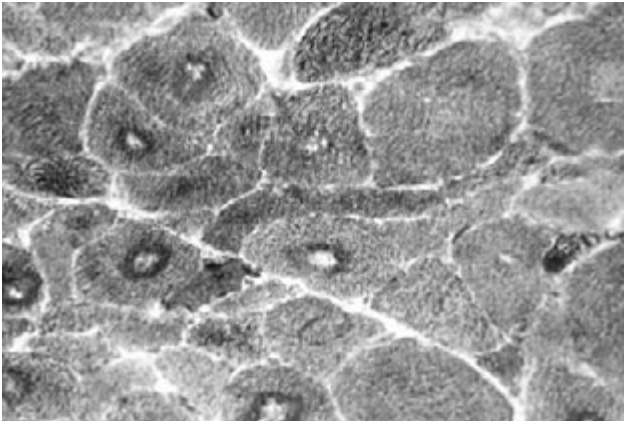
влакна и 3) ендомиозиален възпалителен инфилтрат. За inclusion body миозита и наследствените inclusion body миопатии е много характерна комбинацията от миопатни и неврогенни мускулни изменения (5). При пациент 4 се наблюдават само миопатни изменения. Налице е инвазия на възпалителни клетки във витални мускулни влакна. Откриват се и единични rimmed вакуоли. Поради наличието само на миопатни изменения и не много



Сн.1 а (Пациент 5) атрофично мускулно влакно с rimmed вакуоли (стрелка), възпалителни инфилтрати в ендомизиума и в некротични мускулно влакно (горе дясно и ляво); б (Пациент 4) инвазия на възпалителни клетки във витално мускулно влакно (стрелка); оцв. ХЕ, ув. x 250;



Сн. 2 (Пациент 3) миопатни изменения- атрофични и хипертрофични влакна, повишено количество интернализирани ядра, ендомизиална фиброза "разцепено" влакно в горен десен ъгъл; две атрофични влакна с rimmed вакуоли субсарколемално (стрелки); оцв. ХЕ, ув. x 200;

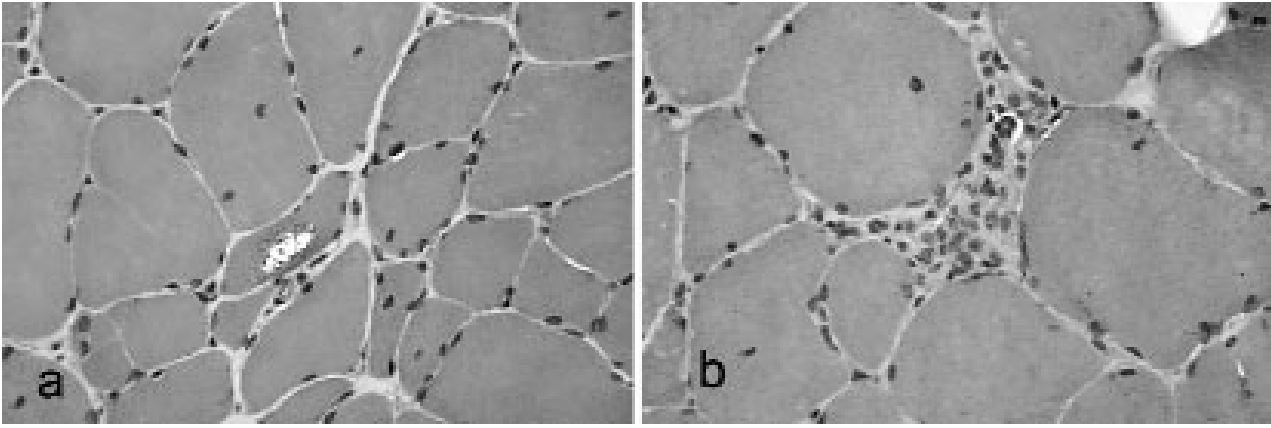


Сн.3 (Пациент 1) неврогенни лезии – издължени, по-тъмно оцветени, ъгловати атрофични мускулни влакна, множество клетки с централно оптически празно пространство, оброчно от тъмно син пръстен = "мишени"; оцв. NADH, ув. x200;

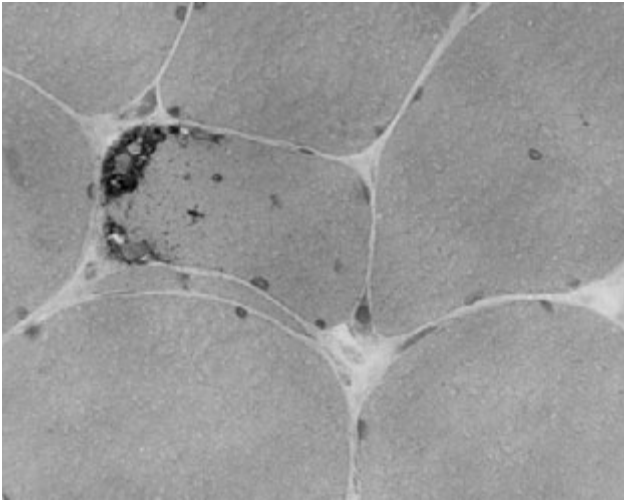
убедителни rimmed вакуоли, при тази пациентка е наложителна диференциална диагноза с мускулна дистрофия с насложени възпалителни изменения, както и с полимиозит. Категорично би могъл да се потвърди inclusion body миозит след електронна микроскопия. За патогномонични се приемат тубулофилментозните включвания с дебелина 15-21 nm намиращи се във вакуолите. В rimmed вакуолите са описани натрупвания на убиквитин, бета-амилоид, прионов протеин (PrP). Наличието

на PrP е повод за спекулации относно връзка на inclusion body миозита с прионовите заболявания (2). Тази връзка е опровергана (4,6) след доказване на нормалната, целуларна форма на PrP не само в rimmed вакуолите, а и в регенераторните влакна, както и при други невромускулни заболявания. Липсват сигурни доказателства за натрупване на патологичната изоформа на PrP при човешки невромускулни заболявания.

Клиничните данни при повечето пациенти са непълни, което силно затруднява невропатологичното изследване. При голяма част от пациентите представените в статията данни са предоставени след допълнителен контакт с клиниката. Диагностицираните 9 случая демонстрират хиподиагностиката на inclusion body миозита и наследствените inclusion body миопатии в клиниката. При четирима от представените пациенти предполагаемата клинична диагноза преди биопсичното изследване е мускулна дистрофия, при двама - спинална мускулна атрофия, при един - амиотрофична латерална склероза и само при двамата най-млади пациенти (Пациенти 1 и 2) са предполагаеми възпалителна миопатия. Често клиничната картина имитира мускулна дистрофия, понякога доминират данни за неврогенно мускулно засягане. При наследствените inclusion body миопатии са потвърдени множество генетични увреждания, потвърждават се нови и това води до една сложна и бързо променяща се класификация на тези заболявания (1). Спорна остава ролята на възпалението при inclusion body миозита – някои автори приемат възпалението за първично, а други за допълнително явление след действието на неизвестен първичен фактор (2,3). Мускулната биопсия при тези заболявания е достатъчна за точна диагноза. Желателно е тя да бъде изследвана в специализирана и добре оборудвана лаборатория. Трима от представените пациенти са доказателство за това. При пациент 2 предшестваща мускулна биопсия от делтоидеуса от май 2004 г. не показва патологични изменения, пациентът е биопсиран отново при нас през декември 2004 г. Пациент 6 е биопсиран през 1998 със заключение: "Картината е най-близка до генервационен тип мускулна атрофия". При братя на пациент 7 е поставена след биопсия (неизвестно къде) диагноза: мускулна дистрофия пояс-крайник. Максимална информация и коректна диагноза може да се извлече от мускулната биопсия само във високо специализирани лаборатории, в противен случай се извършва инвазивна процедура без тя да е оправдана. Все още патогенезата и лечението на Inclusion body миозита и наследствените Inclusion body миопатии остават предизвикателство за съвременната медицина.



Сн.4 (Пациент 7) а мускулна клетка с централно разположена rimmed вакуола, оброчена с тъмно сини гранули, липсват възпалителни инфилтрати; в възпалителни инфилтрати в некротична мускулна клетка; оцв. ХЕ, ув. x200;



Сн. 5 (Пациент 6) Гранулите около субсарколемаалната rimmed вакуола са червено оцветени; оцв. Трихром по Gomori, ув. x400;

Благодарности:

Авторите изказват благодарност на Professor Herbert Budka и неговия екип от Klinisches Institut für Neurologie "Obersteiner" на Medizinische Universität Wien за невропатологичната диагноза на единия случай на наследствена inclusion body миопатия.

Голяма част от необходимите реактиви за хистопатологична диагностика са набавени благодарение на изследователски проект №33/ 2005 г., финансиран от Ректората на Медицинския Университет - София

ЛИТЕРАТУРА

1. Argov Z., Soffer D.: Hereditary inclusion body myopathies. In: Structural and molecular basis of skeletal muscle disease; edited by G. Karpati, ISN Neuropath. Press, Basel 2002, pp.: 274-276
2. Askanas V., Engel W.K. Inclusion-body myositis: newest concepts of pathogenesis and relation to aging and Alzheimer disease. J Neuropathol Exp Neurol 2001; 60: 1-14
3. Karpati G., Hohlfeld R. Biologically stressed muscle fibers in sporadic IBM: a clue for the enigmatic etiology? Neurology 2000; 54:1020-1021
4. Kovacs G.G., Kalev O., Gelpi E. et al. The prion protein in human neuromuscular diseases. J Pathol 2004; 204: 241-247
5. Weller R.O., Cumming W.J.K., Mahon M. and Ellison D.W.: Diseases of muscle. In: Greenfield's Neuropathology; edited by D.I. Graham & P.L. Lantos, seventh edition, Arnold, London 2002, pp.: 677-765
6. Zanusso G., Vattemi G., Ferrari S. et al. Increased expression of the normal cellular isoform of prion protein in inclusion-body myositis, inflammatory myopathies and denervation atrophy. Brain Pathol 2001; 11: 182-189

Адрес за кореспонденция:

София 1431, УМБАЛ "Александровска",
 Център по Клинична Патология,
 Лаборатория по Невропатология,
 д-р Огнян Кълев, тел.: 02/ 9230 251,
 E-mail: ogikalev@yahoo.com

Оригинални статии

ЧЕСТОТА НА $\epsilon 4$ АЛЕЛЪТ НА АПОЛИПОПРОТЕИН Е ПРИ ПАЦИЕНТИ С ЛЕКИ КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ

Л. Трайков^{1,2}, Н. Раукс², А.-С. Руго³

¹Катедра по неврология - МУ, София

²INSERM Unit 330, Bordeaux, France

³Болница Брока, Париж, Франция

SUMMARY

APOLIPOPROTEIN E $\epsilon 4$ ALLELE FREQUENCY IN PATIENTS WITH MILD COGNITIVE IMPAIRMENT.

L. Traykov, N. Raoux, A.-S. Rigaud

Recent study suggested that onset of Alzheimer's disease (AD) is commonly preceded by an interim phase known as mild cognitive impairment (MCI). Persons who experience this condition are at increased risk for the development of AD. The Apolipoprotein E (ApoE) $\epsilon 4$ allele was shown to be a risk factor for AD. Its role in MCI is not quite well studied. The objective of this study was to compare the ApoE $\epsilon 4$ allele frequency in patients with AD and MCI.

Study patients were selected among subjects who sought consultation at the Broca Geriatric Day Care Hospital in Paris, because of memory problems or other symptoms of cognitive deterioration. We investigated 155 patients with AD, 45 with MCI and 54 normal controls (NC). ApoE phenotyping was performed in all subjects by an agarose isoelectric focusing immunoblot method.

The $\epsilon 4$ allele frequency showed significant differences between AD and NC ($\chi^2=19.1$; $p<0.0001$), as well between MCI and NC $\chi^2 =13.01$; $p<0.001$). The $\epsilon 4$ frequency in the AD group did not differ significantly from that in MCI. Patients containing at least one $\epsilon 4$ allele were more frequent among the AD (55.5%) and MCI (51.1%) groups than among NC (16.7%). From the odds ratios values, it can be argued that ApoE $\epsilon 4$ allele-bearing individuals were associated with a greater risk of being diagnosed as having AD or MCI.

In conclusion, we have confirmed that the ApoE $\epsilon 4$ allele occurs frequently in late-onset AD and we have found similar association in patients with mild cognitive impairment. These patients could be at risk of developing AD by an $\epsilon 4$ -dependent pathway. The findings should contribute to the assessment of dementia risk profile in the elderly.

KEY WORDS: Alzheimer's disease, Apolipoprotein E, mild cognitive impairment, early diagnosis.

РЕЗЮМЕ

Проучванията в последните години свидетелстват, че началото на болестта на Алцхаймер е предшествано от междинна фаза означена като леко когнитивно нарушение (ЛКН, mild cognitive impairment, MCI). Лицата страдащи от ЛКН са с повишен риск от развитието на БА. Наличието на $\epsilon 4$ алела на Аполипопротеин Е (АпоЕ) е свързано също с увеличен риск от поява на БА. Все още не достатъчно добре е проучена ролята на $\epsilon 4$ алела за появата на ЛКН. Целта на проучването е сравняване на честотата на АпоЕ $\epsilon 4$ алела при пациенти с БА и ЛКН.

Изследваните болни са подбрани сред лицата консултирани в дневния стационар на болницата Брока, (Париж), по повод на паметови проблеми или други симптоми на когнитивно нарушение. Изследвани са 155 пациенти с БА, 45 с ЛКН и 54 клинично здрави лица. АпоЕ фенотипът е определян чрез метода на изоелектрофокализация върху кръвна плазма

Проучването на честотата на $\epsilon 4$ алелът показва значима разлика между БА и здравите контроли ($\chi^2=19.1$; $p<0.0001$), както и между ЛКН и здравите контроли ($\chi^2 =13.01$; $p<0.001$). Честотата на $\epsilon 4$ алелът в групата с БА не се различава значимо от тази в групата с ЛКН. Лицата, носители на поне един $\epsilon 4$ алел, се срещат значително по-често сред болните страдащи от БА (55.5%) и ЛКН (51.1%), отколкото сред здравите лица (16.7%). От стойностите на odds ratios може да бъде направено заключението, че лицата, носители на $\epsilon 4$ алела, са свързани с по-големия риск да бъдат диагностицирани като имащи БА или ЛКН.

В заключение, ние потвърждаваме, че $\epsilon 4$ алела на АпоЕ се среща значимо по-често при БА с късно начало и установяваме подобна асоциация и при пациенти с леко когнитивно нарушение. При тези пациенти, наличието на $\epsilon 4$ алела би повишил значимо риска от развитието на БА. Тези резултати биха могли да допринесат за оценката на профила на риска за поява на деменция при възрастни лица.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Аполипопротеин Е, болест на Алцхаймер, леки когнитивни нарушения, ранна диагноза.

ВЪВЕДЕНИЕ

Развитието на медикаментозното лечение при болестта на Алцхаймер (БА), подчертава необходимостта от ранна диагностика (1). При дегенеративните деменции се приема, че невропатологичните лезии се появяват и прогресират за известен период без наличието на когнитивни или поведенчески отклонения. За да може ефективно да се въздейства, или да се говори за профилактично въздействие, то дементният синдром трябва да бъде разпознат максимално рано.

Проучванията в последните години свидетелстват за наличието на континуум на функциите между нормалното стареене и най-ранните признаци на БА. Това преходно състояние е означено като леко когнитивно нарушение (ЛКН, mild cognitive impairment, MCI) (2). Леко когнитивно нарушение характеризира лица, които имат паметови нарушения, по-изразени от очакваните за съответната възраст, при съхранено общо когнитивно функциониране и нормални ежедневни дейности. Поради това тези лица не отговарят на диагностичните критерии за БА. Когато се проследят лонгитудинално, те показват тенденция за прогресиране към клинично вероятна БА с честота 10-15% за една година (2, 3). Този процент надхвърля неколккратно заболяемостта, наблюдавана при здрави възрастни лица в общата популация. Леко когнитивно нарушение е обект на интензивни клинични изследвания както и на някои мултицентрови терапевтични проучвания (4).

Проучванията в насока ранна диагноза на БА показваха също, че наличието на $\epsilon 4$ алела на Аполипопротеин Е (АпоЕ) е свързано с увеличен риск от поява на болестта (5). АпоЕ е кодиран от три алела $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ и $\epsilon 4$, които водят до 6 възможни генотипа. Честотата на АпоЕ $\epsilon 4$ алела е значимо по-висока сред пациентите със спорадична и фа-

милна форма с късно начало на БА, отколкото сред здрави лица сравними по пол и възраст. Все още не достатъчно добре е проучена асоциацията на $\epsilon 4$ алела с лекото когнитивно нарушение.

Целта на проучването е изследване на честота на фенотиповете и алелите на ApoE при болни с начална БА и при негементни възрастни лица с леко когнитивно нарушение с вероятно дегенеративна етиология. Хипотезата е, че ApoE $\epsilon 4$ алелът участва в еднаква степен в патогенезата на дегенеративния процес, проявяващ се с дементен синдром или с изолиран лек когнитивен дефицит и, че наличието му би могло да служи като допълнителен елемент за ранната диагностика.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ

Проучването е проведено в болницата Брока (Париж, Франция) при 155 дементно болни страдащи от БА, 45 негементни болни страдащи от АКН и при 54 клинично здрави лица.

Диагнозата е поставяна въз основа на подробна анамнеза, соматичен и неврологичен преглед, лабораторни изследвания и компютърна томография (СТ) и/или магнитно резонансна томография (МРТ) на мозъка. Диагностичната процедура е описана подробно в предишни наши проучвания (2).

Болните страдащи от БА са диагностицирани въз основа на DSM-IV (6) критериите за "Деменция от Алцхаймеров тип" и NINCDS/ADRDA (7) критериите за вероятна болест на Алцхаймер.

Диагнозата АКН е поставяна въз основа на диагностичните критерии, предложени от Mayo Clinic Alzheimer's Disease Center (2) и адаптирани специално за настоящото проучване:

- оплаквания от нарушение в паметта, които се потвърждават и от друго лице;
- нормални ежедневни дейности;
- нормален когнитивен капацитет;
- документирано нарушение на паметта;
- липса на деменция. Специално внимание се обръща на изключването от тази група на болни с голям депресивен епизод или мозъчностъдова болест.

Данните от честотата на ApoE алелите в двете групи болни са сравнявани с тези на контролна група съставена от клинично здрави лица, които отговарят по пол, възраст и образователен ценз на пациентите. Те не съобщават данни, нито имат симптоми за каквото и да е неврологично или психиатрично заболяване и невропсихологичното изследване не показва нарушение на когнитивните им функции.

ApoE фенотипът е определян чрез метода на изоелектрофокализация върху кръвна плазма (8). За целта на проучването се приема, че фенотипът отразява генотипа. Определянето на фенотипа е извършвано на сяло по отношение на клиничната диагноза и обратното.

Разликите между групите във възрастта, образованието, резултатите от MMS и от скалата за оценка на ежедневните инструментални дейности са оценявани с помощта на ANOVA (one-way вариационен анализ). При наличие на значим ефект при ANOVA, разликите между групите са анализирани post-hoc двете по двете с Student-Newman-Keuls тест ($p < 0.05$). Честотата на алелите е определяна чрез анализ на честотата на фенотиповете. Тяхното разпределение е оценявано чрез Pearsons χ^2 тест и Fisher's exact тест при необходимост. За ажустирание на евентуалния ефект на възрастта и пола, е използвана политомична логистична регресия, при която

групата от здрави лица е считана за референтна.

РЕЗУЛТАТИ

Характеристиките на включените групи са представени на таблица 1. Образованието е оценявано както в предишните проучвания с тристепенна скала.

Резултатите от проведеня вариационен анализ не показват значими разлики между групите по отношение

Таблица 1: Характеристики на включените групи

Характеристики	БА (n=155)	АКН (n=45)	Контроли (n=54)
Пол (Ж/М)	110/45	24/21	42/12
Възраст	78.8 (6.2)	78.7 (6.9)	79.2 (6.3)
Образование/3	1.9 (0.7)	2.0 (0.7)	2.0 (0.8)
ЕИД/8	5.0 (1.9)	7.8 (0.4)	7.9 (0.2)
MMS/30	19.7 (4.8)	28.4 (1.2)	28.9 (1.2)
ПКЕ/100	25.9 (9.4)	53.9 (9.1)	66.8 (12.9)

БА = Болест на Алцхаймер; АКН = леко когнитивно нарушение; ЕИД = ежедневни инструментални дейности; MMS = Mini Mental State; ПКЕ = Профил на когнитивна ефективност. Данните са средни аритметични (\pm SD).

на възрастта и образователния ценз. Анализът post-hoc (Student-Newman-Keuls тест, $p < 0.05$) на резултатите от невропсихологичните тестове установява значими разлики между трите групи по отношение на ПКЕ, показвайки, че батерията е достатъчно чувствителна за разграничаването на болните от здрави лица, докато резултатът от MMS не показва значими разлики между болните с АКН и контролната група.

Разпределението на фенотиповете и алелите на ApoE при болните и при здравите лица е представено на таблица 2. Анализът на фенотиповете показва значима разлика в разпределението между контролната група и тези на пациентите с БА ($\chi^2=30.35$, $p < 0.0001$) и АКН ($\chi^2=15.91$, $p < 0.01$). Фенотипът E4/E4 се среща значително по-често при болните с БА (22 от 155 болни; 14.2%) и АКН (5 от 45 болни; 11%), отколкото при здравите лица (0 от 54).

Проучването на честотата на $\epsilon 4$ алелът показва значима разлика между контролната група и групите на болните с БА ($\chi^2=19.1$; $p < 0.0001$) и АКН ($\chi^2=13.01$; $p < 0.001$). Лицата, носители на поне един $\epsilon 4$ алел, се срещат значително по-често сред болните страдащи от

Таблица 2: Честота на алелите и фенотиповете на ApoE

Фенотипове	БА (n=155)	АКН (n=45)	Контроли (n=54)
E2/E2 n (%)	0	0	1 (1.8)
E2/E3 n (%)	6 (3.9)	4 (8.9)	12 (22.2)
E3/E3 n (%)	63 (40.6)	18 (40)	32 (59.4)
E3/E4 n (%)	62 (40)	17 (37.8)	8 (14.8)
E4/E2 n (%)	2 (1.3)	1 (2.2)	1 (1.8)
E4/E4 n (%)	22 (14.2)	5 (11.1)	0
Алели			
$\epsilon 2$ n (%)	8 (2.6)	5 (5.6)	15 (13.9)
$\epsilon 3$ n (%)	194 (62.6)	57 (63.3)	84 (77.8)
$\epsilon 4$ n (%)	108 (34.8)	28 (31.1)	9 (8.3)

БА = Болест на Алцхаймер; АКН = леко когнитивно нарушение

БА (55.5%) и ЛКН (51.1%), отколкото сред здравите лица (16.7%).

Сравнителното проучване върху честотата на фенотиповете и алелите на ApoE между болните с БА и тези с ЛКН, не показва значими разлики между двете групи.

С цел по-пълно изясняване на ролята на ε4 алела на ApoE като допълнителен елемент за ранната диагностика на деменнтните състояния, е проведена политомична логистична регресия, при която групата от здрави лица е счистана за референтна.

Както се вижда от резултатите на таблица 3, odds ratios за болните носители на поне един ApoE ε4 алел не се различават значително между отделните групи. От

Таблица 3. Odds Ratio за пациентите носители на един или два ApoE ε4 алела

Група	Odds Ratio*	95% Confidence Interval
БА	8.8	3.7-21.0
ЛКН	7.0	2.5-19.0

БА = Болест на Алцхаймер; ЛКН = леко когнитивно нарушение
*Ажустирани по възраст и пол. Групата от здрави лица е приемана за референтна.

стойностите на odds ratios може да бъде направено заключението, че лицата, носители на ε4 алела, са систематично свързани с по-големия риск да бъдат диагностицирани като имащи БА или ЛКН.

ОБСЪЖДАНЕ

Резултатите от това проучване показват много по-голямо асоцииране на ApoE ε4 алела с БА и лекото когнитивно нарушение, отколкото с клинично здравите лица. Установената честота на ApoE алелите в групата болни с БА, изчислена въз основа на честотата на фенотиповете, е много близка до тази, съобщена от Harrington и съвм. (9) в популация от патологично верифицирани случаи с БА (ε2- 0.03; ε3 - 0.64; ε4 -ε4 0.33) и ясно показва увеличен риск за появата на БА при носителите на ε4 алела. При негеменнтните болни с когнитивно нарушение (ЛКН), се установява разпределение на ApoE алелите, тясно свързано с това на групата с БА. Честотата на ε4 алела в двете групи е значимо по-висока отколкото в контролната група.

Генетични изследвания при БА не са нови, но най-много доказателства за генетичния характер на заболяването за сега са намерени сред семействата с пресенилна форма на БА. Колкото по-ранно е началото на болестта в пробанда, толкова по-висока е вероятността за поява на болестта в неговите родственици, но дори и в семейства с много късно начало (след 80 годишна възраст) рискът за роднините от първа степен е 2,6 пъти по-висок в сравнение със семейства, в които няма данни за това заболяване. Ето защо откриването на генетични причини за БА в конкретния болен допринася не само за неговото диагностициране, но и за ранна детекция и лечение на болестта в неговите преки родственици.

Епидемиологичните и генетични проучвания от началото на 90-те години показват, че ApoE е функционален кандидат-ген за БА, който се картира в 19q13-района (10). В кодиращата област на този ген са открити два генетични полиморфизма в аминокиселинни позиции 112 (Cys) и 158 (Arg). Те водят до три основни белтъчни изо-

форми. ApoE ε3 (Cys₁₁₂Arg₁₅₈) е най-честата изоформа, с алелна честота 75% в Кафказката популация. Другите два алела са ApoE ε2 (Cys₁₁₂Cys₁₅₈) и ApoE ε4 (Arg₁₁₂Arg₁₅₈), с честоти съответно 10% и 15%. Честотата на ApoE ε4 алелът е значимо по-висока сред пациентите със спорадична (Saunders, et al., 1993) и фамилна форма с късно начало (11) на БА, отколкото сред здрави лица сравними по пол и възраст. Няколко независими проучвания показват, че ApoE ε4 алела има дозов ефект върху рискът от развитието на БА, докато ApoE ε2 алела има протективен ефект срещу същата болест. Мултицентрово проучване проведено през 1997г показва, че хетерозиготните носители на един ApoE ε4 алел имат три пъти по-висок риск, а хомозиготните носители – 15 пъти по-висок риск за развитие на БА (12). Съществува данни, че хомозиготните носители на ApoE ε4 имат главно пресенилна форма на БА, в сравнение с тези без нито един ApoE ε4 алел (11).

В последните години бяха открити нови полиморфизми в промоторния участък на ApoE гена, които са асоциирани с БА. Това показва, че независимо от наличните изоформи, експресията на ApoE гена сама по себе си има значение за развитието на БА. Точният механизъм, по който аполипопротеин Е влияе върху появата на заболяването, е все още не напълно уточнен, но въпреки това начални проучвания са показали, че увеличената честота на ApoE ε4 алела в дадена популация от болни, би играла ролята на индикатор за вероятно дегенеративна етиология. Биохимични изследвания са демонстрирали, че ApoE ε4 изоформата се свързва с бета-амилоид много по-бързо отколкото ApoE ε2 (13). Невробиохимични изследвания показват, че в мозъчните лезии на БА болните има високи концентрации на ApoE, кодиран от ApoE гена (14). Наличието на ApoE в ликвор се свързва с висок афинитет с имобилизиран бета-амилоид.

Фактът, че ε4 алелът на ApoE е свързан с увеличен риск от поява на БА ни даде основание да формуираме хипотезата, че ApoE ε4 алелът участва в еднаква степен в патогенезата на дегенеративния процес, проявяващ се с деменнтен синдром или с изолиран лек когнитивен дефицит и, че наличието му би могло да служи като допълнителен елемент за ранната диагностика на БА сред негеменнтни възрастни лица с когнитивно нарушение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ние потвърждаваме, че ApoE ε4 алелът се среща често при БА с късно начало и установяваме подобна асоциация при когнитивно увредени негеменнтни болни без клинична МСБ. Това би могло да означава предразположение за появата на БА в последната група. Тези резултати биха могли да допринесат за оценката на профила на риска за поява на деменция при възрастни лица, показвайки, че носителите на ε4 алела имат по-голям риск да развият БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Трайков, Л. Ранна диагностика при болестта на Алцхаймер и съвмата деменция. Мозъчностъдоби заболявания, 9, 2001, 9-12.
2. Petersen, R.C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R.C., Morris, J.C., Rabins, P.V., Ritchie, K., Rosser, M., Thal, L., Winblad, B. Current concepts in mild cognitive impairment. Arch Neurol, 58, 2001, 1985-1992.
3. Small, B.J., Fratiglioni, L., Viitanen, M., Winblad, B., Backman, L. The course of cognitive impairment in preclinical Alzheimer disease: three- and 6-year follow-up of a population-based sample. Arch Neurol, 2000, 57, 839-844.
4. Bozoki, A., Giordani, B., Heidebrink, J.L., Berent, S., Foster, N.L. Mild cognitive impairments predict dementia in nondemented elderly patients with memory loss. Arch Neurol, 2001, 58, 411-416.
5. Roses, A., Strittmatter, W., Saunders, A., Schmechel, D., Pericak-Vance, M. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: state of the field after two years. In: Apolipoprotein E and Alzheimer's disease, eds. A. Roses, K. Weisgraber, Y. Christen. Berlin, Springer, 1996, 1-10.
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of men-

- tal disorders. Fourth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
7. McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., Stadlan, E. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 1984, 34, 939-944.
 8. Bailleul, S., Couderc, R., Landais, V., Lefevre, G., Raichvarg, D., Etienne, J. Direct phenotyping of human Apolipoprotein E in plasma: application to population frequency distribution in Paris (France). *Hum Hered*, 1993, 43, 159-165.
 9. Harrington CR, Louwagie J, Rossau E, Vanmechelen RH, Perry EK, Xuereb JH, Roth M, Wischik CM. Influence of apolipoprotein E genotype on senile dementia of the Alzheimer and Lewy body types. *Am J Pathol*, 1994, 145, 1472-1484.
 10. Pericak-Vance, MA., Bebout, J.L., Gaskell, P.C.Jr., Yamaoka, L.H., Hung, W.Y., Alberts, M.J., Walker, A.P., Bartlett, R.J., Haynes, C.A., Welsh, K.A. Linkage studies in familial Alzheimer disease: evidence for chromosome 19 linkage. *Am J Hum Genet*, 1991, 48, 1034-1050.
 11. Corder, E.H., Saunders, A.M., Strittmatter, W.J., Schmechel, D.E., Gaskell, P.C., Small, G.W., Roses, A.D., Haines, J.L., Pericak-Vance, M.A. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, 1993, 261, 921-923.
 12. Farrer, L.A., Cupples, L.A., Haines, J.L., Hyman, B., Kukull, W.A., Mayeux, R., Myers, R.H., Pericak-Vance, M.A., Risch, N., van Duijn, C.M. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. *APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium*. *JAMA*, 1997, 278, 1349-1356.
 13. Strittmatter, W.J., Weisgraber, K.H., Huang, D.Y., Dong, L.M., Salvesen, G.S., Pericak-Vance, M., Schmechel, D., Saunders, A.M., Goldgaber, D., Roses, A.D. Binding of human apolipoprotein E to synthetic amyloid beta peptide: isoform-specific effects and implications for late-onset Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90, 8098-8102.
 14. Namba, Y., Tomonaga, M., Kawasaki, H., Otomo, E., Ikeda, K. Apolipoprotein E immunoreactivity in cerebral amyloid deposits and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease and kuru plaque amyloid in Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain Res*, 1991, 541, 163-166.

Адрес за кореспонденция:
 Доц. д-р Л. Трайков, дмн,
 МБАЛ "Александровска",
 Неврологична клиника,
 ул. "Св. Георги Софийски" 1,
 София 1431

Оригинални статии

ПРОУЧВАНЕ НА ЕФЕКТИВНОСТ И БЕЗОПАСНОСТ НА GALANTAMINE (NIVALIN®) ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО НА ЛЕКА И УМЕРЕНА БОЛЕСТ НА АЛЦХАЙМЕР

Л. Трайков¹, П. Шотеков¹, Г. Николова², И. Райчев², С. Янчева², Н. Делева³, М. Райчева¹, Р. Русев⁴, Н. Чалъкова⁵,
 П. Атанасова⁵, Ш. Мехрабиан¹

¹УМБАЛ "Александровска", Клиника по неврология, София

²СБАЛНП "Св. Наум", Клиника по неврология, София

³УМБАЛ "Св. Марина", Клиника по неврология, Варна

⁴УМБАЛ "Т. Странски", Клиника по неврология, Плевен

⁵УМБАЛ "Св. Георги", Клиника по неврология, Пловдив

SUMMARY

STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF GALANTAMINE IN PATIENTS WITH MILD TO MODERATE ALZHEIMER'S DISEASE.

L. Traykov, P. Shotekov, G. Nikolova, I. Raychev, S. Yancheva, N. Deleva, M. Raycheva, R. Roussev, N. Chalakova, C. Mehrabian

OBJECTIVE. To evaluate the efficacy and safety of galantamine (Nivalina) in the treatment of Alzheimer's disease.

PATIENTS AND METHODS. A four months multicentre, randomised, double blind, parallel group, placebo controlled trial with galantamine (Nivalin®) was carried out in 141 outpatients patients with mild to moderate AD (MMS>12). Five neurological clinics in Bulgaria participated in the study. Patients randomly assigned to galantamine had their daily dose escalated over four weeks to maintenance doses of 20 mg. Main outcome measures were scores on the 11 item cognitive subscale of the Alzheimer's disease assessment scale, the Clinician's interview based impression of change plus caregiver input, and the Instrumental activities of daily living scale.

RESULTS. At four months, patients who received galantamine had a significantly better outcome on the 11 item cognitive subscale of the Alzheimer's disease assessment scale than patients in the placebo group (mean treatment effect -2.98 points, $p<0.05$). Galantamine was more effective than placebo on the clinician's interview based impression of change plus caregiver input ($p<0.05$ versus placebo). At four months, patients in the galantamine group had significantly better scores on the instrumental activities of daily living scale than patients in the placebo group ($p<0.05$). This was achieved without significant rate of subjective and objective side effects of the drug.

CONCLUSION. Galantamine is effective and well tolerated in Alzheimer's disease. As galantamine improve cognition as well as functional ability of patients, its effects are likely to be clinically relevant.

KEY WORDS: galantamine, clinical trials, efficacy, safety, Alzheimer's disease.

РЕЗИЮМЕ

ЦЕЛ. Изследване на ефективност и безопасност на galantamine (Nivalin®) при лечението на болестта на Алцхаймер (БА).

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ. Касае се за 4 седмично мултицентрово, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване с galantamine (Nivalin®) проведено при 141 пациенти с лека до умерена БА (MMS>12). Проучването е проведено едновременно в 5 неврологични клинични центъра в България. Пациентите рандомизирани да приемат galantamine достигат поддържаща доза от 20 mg след бавно покачване за период от 4 седмици. Главни методи за оценка на ефективността са Alzheimer's disease assessment cognitive scale съставена от 11 параграфа, Clinician's interview based impression of change, и скалата Instrumental activities of daily living.

РЕЗУЛТАТИ. След 4-месечно лечение пациентите, които са получавали galantamine имат значимо подобрение на когнитивните функции оценявано чрез Alzheimer's disease assessment cognitive scale, в сравнение с групата с плацебо (среден терапевтичен ефект -2.98 точки, $p<0.05$). Galantamine показва по-добра ефективност в сравнение с плацебо и по отношение на глобалното функциониране определено чрез Clinician's interview based impression of change ($p<0.05$ спрямо плацебо). Пациентите в групата с galantamine имат и значимо по-добри ре-

зултати на скалата Instrumental activities of daily living оценяваща справянето с ежедневни дейности ($p < 0.05$). Анализът не показва значими разлики в честота на субективните и обективни странични въздействия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Galantamine е ефективен и се понася добре при лечението на болестта на Алцхаймер. Galantamine подобрява когнитивната и функционалния капацитет на пациентите и следователно е подходящ за клинично приложение.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: галантамин, клинични проучвания, ефективност, безопасност, болест на Алцхаймер.

Болестта на Алцхаймер (БА) е най-честата причина за възникване на деменция при лицата от третата възраст. Все още има много спорове и противоречия по отношение на етиологията на това заболяване и патогенетичните му механизми, обуславящи характерните патологични промени в кората на главния мозък. През последните години изследванията доказват увреда в холинергичната медиация на централната нервна система, която е най-сигурният и добре проучен дефицит от комплексната невротрансмитерна увреда при това заболяване (7). Тези резултати дават основание да се заговори за холинергична теория в патофизиологията на БА. Допълнително е установена връзка между разположението на холинергичните неврони и това на сенилните плаки, основен патоанатомичен субстрат на заболяването (3), както и висока зависимост между тежестта на деменцията и степента на холинергична увреда (14).

Холинергичната теория поставя началото на редица терапевтични стратегии за повлияване на когнитивния дефицит при БА, сред които инхибиторите на ацетилхолинестеразата (AChE-инхибитори), като tacrine, donepezil и rivastigmine, дават надежда за терапевтичен ефект при това заболяване. Първите положителни резултати са постигнати с tacrine (18), но впоследствие неговото приложение значително се ограничава поради временния му ефект при малък брой болни (20-30%) и значимите странични ефекти (честа хепатотоксичност) (9). Другите два медикамента са подходящи за симптоматично лечение на лека и умерена БА. Лечението води до значимо подобрене в когнитивните функции, глобалното функциониране и ежедневните дейности на болните, както и до забавяне прогресията на заболяването.

В последно време вниманието на учените е насочено към възможната роля на galantamine (Nivalin®) в лечението на когнитивния дефицит при БА. Galantamine е терцерен алкалоид изолиран от някои видове кокичета (сем. Amaryllidaceae – Galanthus nivalis, Galanthus Woronowii, Leucojum aestivum). Той е дълго действащ, обратим и компетитивен AChE-инхибитор (8), който е използван при редица заболявания на централната и периферна нервна система (13). Galantamine има двойно действие на нивото на холинергичния синапс и наред с потискане разграждането на ацетилхолина, показва стимулиращо въздействие върху никотиновите рецептори. Предварителни резултати от клинично проучване с galantamine (Nivalina) показват, че медикаментът подобрява когнитивните функции и ежедневното функциониране при болни с БА (1).

Целта на проучването е изследване на лечебната ефективност и безопасност на galantamine (Nivalina) при лечението на лека и умерена БА.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИКИ

Лицата в проучването са подбрани сред амбулаторните болни, консултирани в неврологичните клиники на 5 университетски болници в България (МБАЛ "Александровска", София; СБАЛНП "Св. Наум", София; МБАЛ "Св. Марина", Варна; МБАЛ "Св. Георги", Пловдив; УМБАЛ, Плевен), по повод на проблеми с паметта или други симптоми на когнитивно нарушение. (Възраст между 50 и 90 г.)

Изследването е проведено при болни с болест на Алцхаймер, селектирани въз основа на DSM-IV (2) критериите за "Деменция от Алцхаймеров тип" и NINCDS/ADRDA (11) критериите за вероятна болест на Алцхаймер. Диагнозата е поставяна въз основа на клиничния и невропсихологичен протокол предложени от Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD), които включват подробна анамнеза, соматичен и неврологичен преглед, лабораторни изследвания и компютърна томография на мозъка, както и скали за оценка на психичните симптоми и качеството на изпълнение на ежедневните дейности.

Лицата в проучването (на възраст между 50 и 95 години) са с лека до умерена степен на деменция, оценявана със скрининговата скала Mini-Mental State (MMS) (6), (MMS > 11 точки). Пациентите са включвани след като те и техните придружители подписват информирано съгласие за участие в проучването. Проучването е проведено в съответствие с Декларацията от Хелзинки и след одобряване от локалните етични комисии за всеки от центровете.

Допълнително от предвидените в DSM-IV и NINCDS/ADRDA критериите, от проучването са изключвани пациентите страдащи от епилепсия, клинично значимо сърдечносъдово (миокарден инфаркт през последната 1 година, брадикардия < 50 /min, сино-атриален или атрио-вентрикуларен блок, неконтролирана артериална хипертония > 170/100 mmHg), гастроинтестинално (активна язвена болест или данни за гастроинтестинално кървене през последните 2 години), чернодробно (ASAT, ALAT, ALP или GGT > 3 x ULRR), бъбречно (creatinine > 180 μ mol/l), белодробно (хронична обструктивна белодробна болест или астма през последната 1 година), ендокринно (инсулино-зависим диабет), или системно заболявания, шизофрения, депресия изискваща лечение през последните 30 дни, остра системна инфекция, малигнена неоплазма през последните 5 години, заболяване непозволяващо приложение на холинергични медикаменти, анамнеза за медикаментозна и алкохолна зависимост през последните 2 години, пациенти с майчин език различен от български. Изключвани са също и пациенти с БА, които вече са били лекувани с AChE-инхибитори.

ДИЗАЙН НА ПРОУЧВАНЕТО

Касае се за 4 месечно клинично мултицентрово, рандомизирано, проспективно, плацебо-контролирано фаза III проучване, за оценка ефективността и безопасността от лечението с таблетка galantamine (Nivalin®) при пациенти с лека до умерена БА. Проучването е проведено едновременно в 5 клинични центъра в България.

След скринингова визита, подходящите болни са рандомизирани компютърно и включени съответно в група с плацебо или с galantamine. Следва 4-седмичен период за титриране на дозата: след първоначална дневна доза от 10 mg разпределена в два приема (сутрин и вечер) за 2 седмици, дозата е увеличавана постепенно на всеки 7 дни

с 5 mg, с цел да бъдат избегнати евентуални странични ефекти. След приключване на титрирането, следва период от 12 седмици на лечение с максималната предвидена доза от 20 mg дневно. Пациентите приключили двойно-сляпата фаза са включени в 36-седмично отворено проучване, през което всички болни са приемали galantamine (Nivalin®). Пациентите, които са приемали плацебо по време на двойно-сляпата фаза, преминават период от 4 седмици за постепенно покачване на дозата.

За оценка на ефективността, на първо място са използвани стандартната Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive component (ADAS-Cog)(резултат между 0-70, по-големият резултат отразява по-тежко засягане на когнитивните функции) съставена от 11 параграфа за оценка на когнитивните функции (памят, внимание, реч, ориентация и др.) (12) и Mini Mental State Examination (MMSE) за оценка на общото когнитивно функциониране (6).

На второ място, ефикасността е оценявана със скалата CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change) (17), която дава възможност за глобална оценка на промените в състоянието на пациентите, като е включено и задължително интервю с придружаващите ги лица, както и чрез скалата за оценка на справянето с инструментални ежедневни дейности (Instrumental Activities of Daily Living, IADL)(10). Всички тестове и скали (ADAS-Cog, MMSE, CIBIC, IADL) са провеждани преди започването и в края на четири месечния период на лечение.

Безопасността е оценявана чрез регулярни (2 седмици преди началото на лечението и след 16, 36 и 52 седмици) соматични и неврологични прегледи, ЕКГ, измерване на жизнените показатели (пулс, артериално налягане), стандартни лабораторни тестове (ASAT, ALAT, ALP, GGP, creatinine), и мониториране за странични въздействия (класифицирани според WHO Adverse Reaction Dictionary, 1995).

СТАТИСТИЧЕСКИ АНАЛИЗ

За сравняване на резултатите между групите приемали плацебо и galantamine е използван ANOVA с повтарящи се измервания, контролиращ за ковариационните параметри: възраст, пол, телесно тегло и клиничен център. За оценка на данните от CIBIC-plus са използвани Chi-square и Fisher exact test. При всички анализи резултатите са приемани за значими, ако вероятността за Тип I грешка е по-малка от 0.05. Всички анализи са провеждани със статистическия софтуер SAS версия 6.12.

РЕЗУЛТАТИ

В проучването са скринирани общо 183 пациенти, като 141 (intent-to-treat, ITT) от тях са преценени като от-

Таблица 1. Характеристика на групите преди лечението

Характеристика	Плацебо n=71	Nivalin® n=70
Пол, М/Ж	27/44	24/46
Възраст, години	68.7±0.9	67.6±0.9
ADAS-cog	26.1±1.0	25.8±1.2
MMS	19.5±0.4	19.7±0.4
IADL	17.5±0.5	17.1±0.6
CERAD	68.7±1.7	68.9±1.9

Данните са средни аритметични ± стандартни отклонения.

говорящи на критериите за включване и са рандомизирани в две групи съответно за лечение с Nivalin® (n=70) или с плацебо (n=71). Характеристиките на двете групи са представени на таблица 1. Анализът не показва статистически значими разлики помежду им.

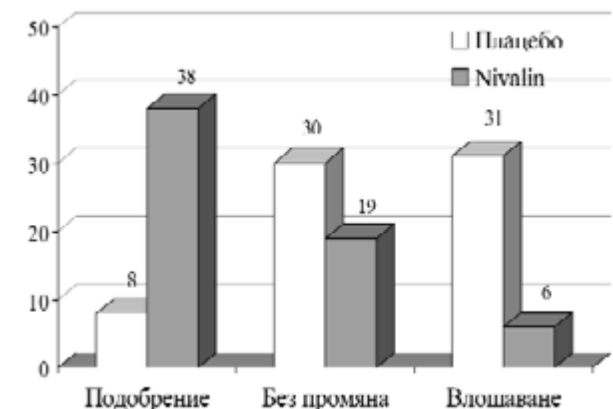
От включените 141 болни (intent-to-treat, ITT), 132 (per protocol, PP) завършват 16-седмичната двойно-сляпа фаза. Анализите за ефективност на лечението са проведени и в двете групи (ITT и PP). Сравнението между групите с плацебо и с galantamine (Nivalin®) показват значима разлика в промяната за всички изследвани параметри (ADAS-cog, MMS, IADL) след 16-седмичното лечение (Табл. 2). Значима е и разликата по отношение на глобалното функциониране оценявана със скалата CIBIC-Plus (Фиг. 1). Доверителният интервал от 95% потвърждава тези резултати.

Таблица 2. Промени в параметрите за ефикасност след 16-седмичното лечение в групите с плацебо и Nivalin®.

Параметри	Плацебо		Nivalin®	
	ITT n=71	PP N=69	ITT n=70	PP N=63
ADAS-cog	0.89±0.57	1.16±0.59	-2.65±0.61	-2.98±0.68
MMS	0.75±0.27	0.75±0.28	0.86±0.28	0.98±0.31
IADL	0.36±0.24	0.39±0.25	-0.46±0.20	-0.57±0.21

Данните са средни аритметични ± стандартни отклонения.

* p<0.05 срещу плацебо



Фигура 1. Резултати от CIBIC-Plus след 16-седмичното лечение

От включените 132 болни, 118 завършват успешно 52-седмичната отворена фаза за изследване на безопасност. Страничните въздействия отчетени както по време на двойно-сляпата, така и на отворената фаза са сумирани в таблица 3. Анализите не показват статистически значими разлики в общата честота на страничните въздействия.

След завършване на лечебния курс не са отчетени значими промени в лабораторните показатели, отразяващи състоянието на чернодробната и бъбречна функции.

ОБСЪЖДАНЕ

Настоящото проучване показва, че в сравнение с плацебо, galantamine (Nivalin®) значимо подобрява когнитивните функции и глобалното функциониране на пациенти с лека до умерена болест на Алцхаймер. Тези терапевтични ефекти водят до значимо повлияване на ежедневните дейности на болните и не са свързани с по-голяма

Таблица 3. Разпределение на страничните ефекти в двойно-сляпата и отворена фаза.

Странични ефекти	Двойно-сляпа фаза		Отворена фаза	
	Плацебо (n=71)	Nivalin® (n=70)	Nivalin® след плацебо (n=69)	Nivalin® (n=63)
	n(%база=13)	n(%база=14)	n(%база=5)	n(%база=6)
Гагене	2 (15.4%)	1 (7.1%)		1 (16.7%)
Диария		3 (21.4%)	1 (20.0%)	
Хиперсаливация	2 (15.4%)	2 (14.3%)		
Повръщане	1 (7.7%)	2 (14.3%)		1 (16.7%)
Ритъмни нарушения	1 (7.7%)	2 (14.3%)		
Главоболие	3 (23.0%)	2 (14.3%)	1 (20.0%)	1 (16.7%)
Свето-въртеж	1 (7.7%)	1 (7.1%)	1 (20.0%)	1 (16.7%)
Респираторни	2 (15.4%)	1 (7.1%)	1 (20.0%)	1 (16.7%)
Депресия	1 (7.7%)		1 (20.0%)	1 (16.7%)
Общо	13	14	5	6
Общ % от всички	18.3%	20.0%	7.3%	9.7%

честота на страничните въздействия.

Болестта на Алцхаймер е дегенеративно заболяване, което се характеризира с прогресивно влошаване на когнитивните функции и способността за справяне с ежедневните дейности. Основната цел на лечението при БА е редуциране на симптомите и забавяне прогресията на заболяването. Загължителни условия при доказване клиничната ефективност на всеки нов медикамент за лечение на деменция са доказателствата за неговото значимо влияние върху поне две от следните три области: когнитивни функции, глобално функциониране и ежедневни дейности, с тенденция за влияние и върху третата.

Антихолинестеразните средства одобрени за лечение до момента водят до подобрение на когнитивните функции и глобалното функциониране при пациенти с БА. Лечението с galantamine (Nivalina) за 16 седмици показва сравним ефект върху показателите на този отчитан с другите АСнЕ-инхибитори. Средната разлика на ADAS-cog, оценявана в края на двойно-сляпата фаза е от -2,65 до -2,98 точки при болните на 20 mg/ден galantamine (Nivalina) и от -2,7 до -2,92 точки при болните на 10 mg/ден donepezil за 15 седмици.

Все още не е съвсем ясно дали подобрението в когнитивните функции, измервано с невропсихологични тестове, води до клинично значимо влияние върху ежедневното функциониране на болните. Проучване за ефективност при 6-месечно лечение с metrifonate показва функционално подобрение, но оценявано със скала за оценка на инвалидност при деменция (disability assessment for dementia scale) (5). Проучванията с donepezil сочат или липса на функционално подобрение (15), или подобрение, но при изключване от анализа на оценката върху базисните ежедневни дейности (обличане и лична хигиена) (4). Rivastigmine също повлиява положително ежедневните дейности (16), въпреки че някои резултати са противоречиви (3). В сравнение с всички тези проучвания, galantamine (Nivalin®) показва убедително положително въздействие както върху основните, така и върху инструменталните ежедневни дейности.

Влошаването на когнитивните функции и ежедневно-

то функциониране в групата с плацебо в настоящото проучване е съизмеримо с това на останалите проучвания (4, 15, 16). Това предполага, че когнитивното и функционално подобрение отчетено с galantamine (Nivalin®) не се дължи на включване в проучването на болни с по-лека степен на деменция.

Освен ефекта върху симптомите при БА, настоящото проучване сочи, че galantamine се понася добре от повечето пациенти. Страничните ефекти от лечението с galantamine са редки (<10% от болните в отворената фаза), по характер най-често са холиномиметични (гагене, диария, неспокойство, главоболие, хиперсаливация, повръщане, и др.) и са сходни с тези описвани при други АСнЕ-инхибитори (4, 15, 16). Те са леко до умерено изразени и бързопреходни. Аналогична е честотата им и при плацебо. Страничните ефекти водят сравнително рядко до прекъсване на лечението (10,6% от болните в отворената фаза). Медикаментът не води до повишаване активността на чернодробните трансминази и хепатотоксичност. Резултатите от едно сравнително 12-седмично проучване на donepezil и rivastigmine показват, че на фона на аналогична клинична ефективност, броят на отпадналите болни поради странични ефекти е 10,7% за donepezil, в сравнение с тези с 21,8% за rivastigmine (19).

В заключение, Galanthamin (Nivalin®) е ефективен медикамент за симптоматично лечение на лека и умерена БА. Има удобен двукратен дневен прием: лечението започва с 10 mg/ден и за период от 4 седмици се повишава постепенно до 20 mg/ден. Лечението с него води до значимо подобрение на когнитивния дефицит, глобалното функциониране и ежедневните дейности на болните, както и до забавяне прогресията на заболяването. Galanthamin (Nivalin®) рядко води до нежелани странични ефекти.

ЛИТЕРАТУРА

1. Трайков, Л., Николова, Г., Янчева, Ст., Райчев, И., Добрева, Д., Петруняев, В. Лечебно въздействие с Galanthamin (Nivalina) върху когнитивния дефицит при болестта на Алцхаймер. Мозъчносъдови заболявания, 2000, 8, 25-31.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fourth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
3. Benthall, P., Gray, R., Sellwood, E., Raftery, J. Effectiveness of rivastigmine in Alzheimer's disease. B.M.J., 1999, 319, 640.
4. Burns, A., Rossor, M., Hecker, J., Gauthier, S., Petit, H., Moller, H-J. The effects of donepezil in Alzheimer's disease—results from a multinational trial. Dement. Geriatr. Cogn. Disord., 1999, 10, 237-244.
5. Dubois, B., McKeith, I., Orgozozo, J-M., Collins, O., Meulien, D., MALT Study group. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, tolerability and safety of two doses of metrifonate in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: the MALT study. Int. J. Geriatr. Psychiatry, 1999, 14, 973-982.
6. Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R., "Mini Mental State": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinicians. J. Psychiatr. Res., 1975, 12, 189-198.
7. Geula, G., Mesulam, M.M., Cholinergic systems and related neuropathological predilection patterns in Alzheimer disease. In: Alzheimer disease, eds. R.D. Terry, R.B. Katzman, New York, Raven Press, 1994, 263-291.
8. Harvey, A., The pharmacology of Galanthamine and its analogues. Pharmacol. Ther., 1995, 68, 113-128.
9. Knapp, M.J., Knopman, D.S., Solomon, P.R., Pendlebury, W.W., Davis, C.S., Gracon, S.I. A 30-Week Randomized Controlled Trial of High-Dose tacrine in Patients With Alzheimer's Disease. J.A.M.A., 1994, 271, 985-991.
10. Lawton, M.P., Brody, E.M. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist, 1969, 9, 179-186.
11. McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., Stadlan, E.M. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology, 1984, 34, 939-944.
12. Mohs, R.C., Rosen, W.G., Davis, K.L. The Alzheimer's Disease Assessment Scale: an instrument for assessing treatment efficacy. Psychopharmacol. Bull., 1983, 19, 448-450.
13. Paskov, D. Galanthamine. In: Handbook of Experimental Pharmacology, ed., D.A. Kharkevich. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 1986, 653-672.
14. Perry, E., Tomlinson, B.E., Blessed, G., Bergmann, K., Gibson, P., Perry, R. Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. B.M.J. 1978, 2, 1457-1459.
15. Rogers, S.L., Farlow, M.R., Doody, R.S., Mohs, R., Friedhoff, L.T. Donepezil Study Group. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Neurology, 1998, 50, 136-145.

16. Rosler, M., Anand, R., Cicin-Sain, A., Gauthier, S., Agid, Y., Dal-Bianco, P. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *B.M.J.*, 1999, 318, 633-638.
17. Schneider, L.S., Olin, J.T., Doody, R.S., Clark, C.M., Morris, J.C., Reisberg, B. Validity and reliability of the Alzheimer's disease cooperative study-clinical global impression of change. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 1997, 11, 22-32.
18. Summers, W., Majovski, V., Marsh, G., Tachiki, K., Kling, A. Oral Tetrahydroaminoacridine in long-term treatment of senile dementia. *New Eng. J. Med.* 1986, 315, 1241-1245.
19. Wilkinson, D., Passmore, D., Bullock, R., Hopker, S., Smith, R., Potocnik, F., Maud, C., Engelbrecht, I., Hock, C., Ieni, J., Bahra, R. A multinational, randomised, 12-week, comparative study of donepezil and rivastigmine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int. J. Clin. Pract.*, 2002, 56, 441-446.

Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Лъчезар Трайков, д-мн, МБАЛ "Александровска", Клиника по неврология, ул. "Св. Георги Софийски" 1, София 1431, e-mail: traykov_l@yahoo.fr

Оригинални статии

ВЪЗДЕЙСТВИЕ НА $\epsilon 4$ АЛЕЛЪТ НА АПОЛИПОПРОТЕИН Е ВЪРХУ ЕФЕКТИВНОСТТА ОТ ЛЕЧЕНИЕТО С TACRINE ПРИ БОЛЕСТТА НА АЛЦХАЙМЕР

Л. Трайков^{1,2,3}, Ж. Де Ротру², Ф. Латур², А-С. Риго²

¹МБАЛ "Александровска", Клиника по неврология, МУ-София

²Болница Брока, Париж, Франция

³Болница Нотр Дам де Бон Секур, Париж, Франция

SUMMARY

EFFECT OF THE APOLIPOPROTEIN $\epsilon 4$ ALLELE ON THE EFFICACY OF TACRINE IN THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

L. Traykov, J. de Rotrou, F. Latour, A-S. Rigaud

The factors predictive of a response to acetylcholinesterase inhibitors therapy in Alzheimer's Disease (AD) have not yet been established. Some of them are suggested by studies of the relationship between the response to these drugs and the presence of the apolipoprotein E (ApoE) genotype. Some authors showed a negative effect of the ApoE $\epsilon 4$ allele on the response to acetylcholinesterase inhibitors, while others did not.

Our objective was to evaluate the effects of the E (ApoE) genotype and gender on the response to tacrine treatment in AD.

ApoE phenotyping was performed on 82 patients treated with tacrine for AD. They comprised 36 ApoE $\epsilon 4$ allele carriers ($\epsilon 4+$) and 46 non- $\epsilon 4$ carriers ($\epsilon 4-$). Patients were treated blindly in relation to ApoE phenotype, with incremental tacrine dosages from 40 mg/day up to the highest dosage tolerated without side-effects. At least 6 weeks elapsed between each increase. Changes in the scores for the Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive Component (ADAS-Cog) between baseline and each increment in dosage were assessed in the $\epsilon 4-$ and $\epsilon 4+$ groups. The cut-off point for being considered a responder to tacrine treatment was a 4-point decrease in the ADAS-Cog score.

The results clearly show lack of tendency for the $\epsilon 4-$ carriers to respond better than the $\epsilon 4+$ carriers. When patients were stratified by gender, no differences were found between the effects of the treatment on men and women.

In conclusion, the results of the present work do not support the hypothesis that the ApoE genotype and gender are predictors of the response to acetylcholinesterase inhibitors in AD patients.

KEY WORDS: Alzheimer's Disease, Dementia, Apolipoprotein E, $\epsilon 4$ allele, tacrine.

РЕЗЮМЕ

До сега не са известни фактори, които могат да предскажат отговора от лечението с ацетилхолинестеразни инхибитори при болестта на Алцхаймер (БА). Някои проучвания насочват към връзка между тези медикаменти и генотипа на Аполипопротеин Е (АпоЕ). Някои автори установяват отрицателно въздействие на $\epsilon 4$ алела на АпоЕ върху терапевтичния отговор от ацетилхолинестеразните инхибитори, други не установяват такава свързаност.

Целта на това проучване е оценка на влиянието на генотипа на АпоЕ върху отговора от лечението с tacrine при БА.

Ние изследваме АпоЕ генотипът при 82 болни лекувани с tacrine за БА. Включени са 36 болни носители на АпоЕ $\epsilon 4$ алела ($\epsilon 4+$) и 46, които не носят $\epsilon 4$ алела ($\epsilon 4-$). Болните са лекувани на сяло спрямо АпоЕ генотипа с увеличаващи се дози на tacrine започвайки от 40 мг/ден, достигайки максималната доза, която не води до странични ефекти. Дозите са увеличавани през интервали от минимум 6 седмици. Промените в оценката с Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive Component (ADAS-Cog) са отчитани спрямо началното изследване при всяко покачване на дозата, поотделно в $\epsilon 4-$ и $\epsilon 4+$ групи. Като мярка за терапевтичен отговор се приема намаление с 4 точки в общата оценка на ADAS-Cog.

Резултатите ясно сочат, че няма дори тенденция за болните, които не носят $\epsilon 4$ алела ($\epsilon 4-$) да отговарят по-добре на лечението от носителите ($\epsilon 4+$). Когато пациентите са преразпределени според пола също не се установяват различия между мъжете и жените.

В заключение, резултатите не потвърждават хипотезата, че АпоЕ генотипа и пола са предиктори на терапевтичния отговор към АСнЕ инхибитори при БА.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: болест на Алцхаймер, демениция, Аполипопротеин Е, $\epsilon 4$ алел, tacrine

ВЪВЕДЕНИЕ

През последните години изследванията върху болестта на Алцхаймер (БА) доказват увреда в холинергичната медиация на централната нервна система, която е най-сигурният и добре проучен дефицит от комплексната невротрансмитерна увреда при това заболяване (8). Тези резултати дават основание да се заговори за холинергична теория в патофизиологията на заболяването (8, 20). Холинергичната теория постави началото на редица терапевтични стратегии за повлияване на когнитивния дефицит при БА, сред които инхибиторите на ацетилхолинестеразата (AChE-инхибитори) показват терапевтичен ефект (9).

При всички провеждани клинични изследвания с AChE-инхибитори се установява, че болните не отговарят по еднакъв начин на проведеното лечение (4, 7). Голямо е желанието на редица изследователи да установят някакви тип маркери, с които да могат да бъдат разпознати отговарящите на лечението.

Опитът да се проучи влиянието на $\epsilon 4$ алела на Аполипопротеин Е (АпоЕ) върху ефекта от лечението с AChE инхибитори доведе до някои противоречиви резултати, особено в проучванията с tacrine. Някои автори установяват тенденция при болните непритежаващи $\epsilon 4$ алела да отговарят по-добре на лечението, отколкото носителите на този алел (5, 17). В по-късни проучвания, същите изследователи не установяват вече такава директна зависимост. Техните данни сочат, че влиянието на $\epsilon 4$ алела е опосредствено от пола и че в същност по-добър ефект от лечението имат само $\epsilon 4$ - жени (6). Противно на тези резултати, някои автори установяват по-добър отговор на лечението с tacrine при $\epsilon 4+$ болните (12, 13). MacGowan и съавт. (13) отчитат, че продължителността на лечението също играе важна роля върху ефекта от лечението. Те описват по-добър ефект от лечението с tacrine при $\epsilon 4$ - мъже в първите 3 месеца от лечението, докато след 12 месеца лечение този ефект изчезва и $\epsilon 4+$ болни отговарят най-добре на лечението.

Целта на проучването е определяне ролята на $\epsilon 4$ алела на АпоЕ и на пола върху терапевтичния отговор от лечение с tacrine при пациенти с лека и умерена БА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Лицата в проучването (на възраст между 50 и 90 години) са подбрани сред болните, консултирани в дневния стационар на геронтологичните клиници на болниците Брока и Нотр Дам де Бон Секур (Париж, Франция), по повод на проблеми с паметта или други симптоми на когнитивно нарушение, както и сред болни в по-напреднал стадий на заболяването, хоспитализирани за клинично проследяване и лечение.

Болните страдащи от БА са диагностицирани въз основа на DSM-IV (2) критериите за "Деменция от Алцхаймеров тип" и NINCDS/ADRDA (15) критериите за вероятна БА. Всички болни са с лека и умерена степен на деменция (MMS>12 точки).

ДИЗАЙН НА ПРОУЧВАНЕТО

Болните са лекувани с увеличаващи се дози на tacrine (40, 80, 120 и 160 мг/ден), достигайки максималната доза, която не води до странични ефекти, включително хепатотоксичност и холинергични симптоми. Дозите са увеличавани през интервали от 6 седмици, като оценка на ефективността е правена непосредствено преди увеличаване на следващата доза. Медикаментът е даван в четирикратен дневен прием при максималната доза от 160 мг/ден.

Общо в проучването са включени 82 болни. Поради появата на някои от посочените странични ефекти, продължителността на лечението е различно за някои от болните. Поради тази причина в групата, лекувана с 40 мг, има 82 болни, но само 73 лица (болни, пациенти), в групата лекувана с 80 мг, 44 лица с 120 мг и 25 лица с 160 мг. Лечението продължава средно 41 ± 11 дни за болните, лекувани с 40 мг, 93 ± 27 , 189 ± 87 и 315 ± 117 дни за болните, лекувани съответно с 80, 120 и 160 мг.

За отговарящи на лечението се приемат болни, при които се отчитат 4 точки снижение на общия резултат на Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive Component (ADAS-Cog) (16).

СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ

Резултатите са оценявани с помощта на ANOVA (one-way вариационен анализ) и ковариантен анализ (ANCOVA). При наличие на значим ефект при ANOVA, разликите между групите са анализирани post-hoc с Student-Newman-Keuls тест ($p < 0.05$).

РЕЗУЛТАТИ

Резултатите от проведения non-paired t-test не показват значими разлики между $\epsilon 4$ - и $\epsilon 4+$ групите по отношение на възрастта, образователния ценз и ADAS-Cog (Табл. 1).

Отговарящите на лечението са 6 (17%), 12 (36%), 5

Таблица 1: Характеристики преди лечението с Tacrine според АпоЕ $\epsilon 4$

Характеристики	$\epsilon 4$ (n=36)	$\epsilon 4+$ (n=46)	t	p
Пол (Ж/М)	20/16	25/21		
Възраст	77.7 ± 7.8	78.2 ± 5.9	-0.52	0.61
Образование/3	1.9 ± 0.6	2.0 ± 0.7	-0.27	0.79
ADAS-Cog	24.2 ± 10.4	24.7 ± 10.9	-0.24	0.85

$\epsilon 4$ -: не носители на $\epsilon 4$ алел на АпоЕ; $\epsilon 4+$: носители на $\epsilon 4$ алел на АпоЕ; n: брой на болните във всяка група; t: Non paired t-test. ADAS-Cog: Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive Component. Данните са средни аритметични \pm SD.

(26%), 2 (22%) съответно при 40, 80, 120, 160 мг за $\epsilon 4$ -болни и 6 (13%), 16 (35%), 6 (24%), 3 (19%) при същите дози за $\epsilon 4+$ болни (Табл. 2).

Процентът на отговарящите на лечението поне при

Таблица 2: Промени в ADAS-Cog спрямо изходното ниво за всяка от прилаганите дози според носителството на АпоЕ $\epsilon 4$

Доза (мг/ден)	$\epsilon 4$ -	$\epsilon 4+$	t	p
40	-1.5 ± 4.1 (n=36)	-1.4 ± 4.4 (n=46)	-0.14	0.89
80	-3.1 ± 5.0 (n=33)	-1.9 ± 5.7 (n=40)	-1.18	0.27
120	-2.0 ± 5.1 (n=19)	-1.6 ± 7.3 (n=25)	-0.21	0.84
160	-1.8 ± 4.1 (n=9)	-3.4 ± 5.1 (n=16)	0.88	0.39

$\epsilon 4+$: носители на $\epsilon 4$ алел на АпоЕ; $\epsilon 4$ - : неносители на $\epsilon 4$ алел на АпоЕ; n: брой на болните във всяка група; t : Non paired t-test. Данните са средни аритметични \pm SD.

една от дозите не се различава значимо между двете групи ($\chi^2 = 0.07$, $p = 0.80$).

Промените в ADAS-Cog спрямо изходното ниво за всяка от прилаганите дози не са значимо различни между групите, разделени според носителството на $\epsilon 4$ алел.

ла на ApoE или според пола (Табл. 3).

Таблица 3: Промени в ADAS-Cog спрямо изходното ниво за всяка от прилаганите дози според пола

Доза (мг/ген)	Жени	Мъже	t	p
40	-1.4 ± 4.6 (n=45)	-1.9 ± 4.0 (n=37)	0.69	0.48
80	-2.7 ± 5.7 (n=41)	-2.2 ± 5.0 (n=32)	-0.49	0.61
120	-1.1 ± 6.2 (n=22)	-2.7 ± 4.8 (n=22)	0.97	0.31
160	-1.9 ± 4.7 (n=13)	-3.6 ± 5.1 (n=12)	0.99	0.28

n: брой на болните във всяка група; t: Non paired t-test. Данните са средни аритметични ± SD.

ОБСЪЖДАНЕ

Резултатите от проучване на терапевтичния ефект на tacrine показват, че носителите на ε4 алела на ApoE отговарят на лечението по същия начин както и лицата, които не са носители на алела. Също така, ефектът от лечението не се влияе от пола, нито от взаимоотношението между пола и ε4 алела.

В настоящия момент все още не са известни факторите, допринасящи за противоречията в резултатите от предишните проучвания. Би могло да се предположи, че различията се дължат в различна степен на няколко причини.

Първо, фармакокинетичните проучвания с tacrine сочат, че различията в отговора от лечението могат да се дължат на хетерогенността на фармакокинетичните свойства на всеки индивид. Така например, установени са големи индивидуални различия в степента на абсорбция, тъканното разпределение, пермеабилитета на кръвно-мозъчната бариера, или наличието на изоформи на холинестеразата нечувствителни към Tacrine (1).

Второ обяснение за големите различия в отговора на лечението с tacrine може да се крие в хетерогенността на дегенеративните демемции по отношение на патоморфични и биохимични лезии, съчетана с изключително сходство на клиничните картини (10, 18). Така например, болестта с дифузни телца на Lewy се характеризира с различно по степен засягане на холинергичната медиация в главния мозък, в сравнение с болестта на Alzheimer, което до някъде обяснява по-добрия терапевтичен отговор към AChE средства (11). В клинично отношение, демемцията при наличие на дифузни телца на Lewy е дефинирана сравнително неотдавна като нозологична единица и е трудно разграничима от тази при болестта на Алцхаймер. Критериите все още са в процес на изготвяне, а в момента на първите проучвания с tacrine, все още не съществуват операционализирани критерии за диагностика (14). Би могло да се предположи, че в процеса на първите проучвания на влиянието на ApoE върху терапевтичния отговор, неволно са включвани болни с дифузни телца на Lewy. В подкрепа на това твърдение са данните от клиникопатологичните проучвания, които говорят за голям брой случаи с телца на Lewy, диагностицирани клинично като болест на Алцхаймер (3).

Трето, механизмите на действие на tacrine съвсем не са ограничени само до холиномиметичния му ефект чрез блокиране на ацетилхолинестеразата. Има данни за наличието на специфични рецептори, с които tacrine се свързва, които може би са с различна гъстота при различните болни. В тази връзка, в наше предишно проучва-

не (19) ние установяваме, че регионалното мозъчно разпределение на [11C]-methyl-tetrahydro-aminoacidine, близък дериват на такрин, е различно от това на ацетилхолинестеразата.

И накрая, трябва да отбележим, че аутопсионни проучвания при БА в последните години ясно сочат липсата на връзка между наличието на ε4 алела на ApoE и степента на холинергична увреда в главния мозък.

В заключение, може да се каже, че нито носителството на ε4 алела на ApoE, нито полът имат ефект върху ефекта от лечението с tacrine. Проучвания с други AChE инхибитори биха могли да допринесат за изясняване на тази проблематика.

ЛИТЕРАТУРА

- Ahlin, A., Adem, A., Junthe, T., Ohman, G. Pharmacokinetics of tetrahydroaminoacidine: relations to clinical and biochemical effects in Alzheimer patients. *Int Clin Psychopharmacol*, 1992, 7, 29-36.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington DC, American Psychiatric Association, 1994.
- Boller, F., Duyckaerts, C. Dementia in diffuse Lewy Body Disease. *Early Diagnosis of Alzheimer Disease*. Madrid, Aula Medica, 1994, 156-165.
- Davis, K., Thal, L., Gamzu, E. A double-blind, placebo-controlled multicenter study of Tacrine for Alzheimer's disease. *New Eng J Med*, 327, 1992, 1253-1259.
- Farlow, M., Lahiri, D., Poirier, J., Davignon, J., Siu, H. Apolipoprotein E Genotype and Gender Influence Response to Tacrine Therapy. *Ann NY Acad Sci*, 802, 1996, 101-110.
- Farlow, M., Lahiri, D., Poirier, J., Davignon, J., Schneider, L., Hiu, H. Treatment outcome of tacrine therapy depends on apolipoprotein genotype and gender of the subjects with Alzheimer's disease. *Neurology*, 50, 1998, 669-677.
- Forette, F., Hoover, T., Gracon, S. A double-blind, placebo-controlled, enriched population study of Tacrine in patients with Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*, 2, 1995, 229-238.
- Geula, G., Mesulam, M. Cholinergic systems and related neuropathological predilection patterns in Alzheimer disease. In: *Alzheimer Disease*, eds. R.D. Terry, R.B. Katzman. New York, Raven Press, 1994, 263-291.
- Giacobini, E. Pharmacotherapeutic approach to the treatment of Alzheimer disease. In: *Dementias: Biological Basis and Clinical Approach to Treatment*, eds. S. Govoni, C.L. Bolis, M. Trabucchi. Milan, Springer-Verlag, 1999, 232-251.
- Lennox, G. Lewy body dementia. *Bailliere's clinical neurology*. London, Bailliere Tindall, 1992, 157.
- Liberini, P., Valerio, A., Memo, M., Spano, P. Lewy-body dementia and responsiveness to cholinesterase inhibitors: a paradigm for heterogeneity of Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci*, 17, 1996, 155-60.
- Lucotte, G., Oddoze, C., Michel, B. Apolipoprotein E ε4 allele genotype and response to tacrine in Alzheimer's disease. *Alzheimer Research*, 2, 1996, 101-102.
- MacGowan, S., Wilcock, G., Scott, M. Effect of gender and apolipoprotein E genotype on response to anticholinesterase therapy in Alzheimer's Disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 13, 1998, 625-630.
- McKeith, I.G., Galasko, D., Kosaka, K. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*, 47, 1996, 5, 1113-1124.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., Stadlan, E. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34, 1984, 939-944.
- Mohs, R.C., Rosen, W.G., Davis, K.L. The Alzheimer's Disease Assessment Scale: an instrument for assessing treatment efficacy. *Psychopharmacol Bull*, 19, 1983, 448-450.
- Poirier, J., Davignon, J., Bouthillier, D., Kogan, S., Bertrand, P., Gauthier, S. Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease. *Lancet*, 342, 1993, 697-699.
- Traykov, L., Boller, F. Patterns of cognitive dysfunction in dementia. In: *Dementia: A multidisciplinary approach*, eds. C. Mangone, R. Allegri, R. Arizaga, J. Ollari. Buenos Aires, Ediciones Sagitario, 1997, 313-328.
- Traykov, L., Tavitian, B., Jobert, A., Boller, F., Forette, F., Crouzel, C., Di Giambardino, L., Pappata, S. In vivo PET study of cerebral [11C] methyl-tetrahydroaminoacidine distribution and kinetics in healthy human subjects. *Eur J Neurol*, 1999, 6, 1-6.
- Whitehouse, P., Tabaton, M., Lanska, D. Pathological and Chemical Correlates of Dementia. In: *Handbook of Neuropsychology*, eds. F. Boller, J. Grafman. Vol. 5, Amsterdam, Elsevier, 1991, 29-37.

Адрес за кореспонденция:

Доц. Лъчезар Трайков, дмн,

УМБАЛ "Александровска",

Клиника по неврология,

ул. "Св. Георги Софийски" 1, София 1431,

e-mail: traykov_l@yahoo.fr

Описание на клинични случаи КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ ПРОГРЕСИВНА СУПРАНУКЛЕАРНА ПАРАЛИЗА

М. Петрова, Л. Трайков, М. Райчева, О. Григорова, С. Черникова, Я. Желев, Ш. Мехрабиан

УМБАЛ "Александровска", Клиника по неврология, Медицински Университет, София

SUMMARY

COGNITIVE IMPAIRMENT IN A PATIENT WITH PROGRESSIVE SUPRANUCLEAR PALSY

*M. Petrova, L. Traykov, M. Raycheva, O. Grigорова,
S. Cherninkova, Y. Jeleв, S. Mehrabian*

Progressive Supranuclear Palsy (PSP) is a neurodegenerative disorder characterized by slowly progression of symptoms. The diagnostic process may take up to 2-3 years from the appearance of the first symptoms. The clinical picture is often dominated by the manifestation of parkinsonism, not specific for the disease itself. Cognitive impairment is an inseparable part of the clinical picture, but its presence may remain unconfirmed and neglected for a long time, especially when the neuropsychological examination includes only short scales as the Mini Mental State (MMS).

We are presenting the case of a 72 years old man with probable PSP, fast progressive neurological deficit and cognitive profile typical for the disease. The disease initiated with insidious and a prolonged phase of «blurred vision», stiffness and clumsiness more prominent in legs, and falls, followed by motor (akinetic-rigid features), visual (a supranuclear gaze palsy) and mild cognitive impairment (MMS=25). In addition, the patient has been examined with detailed neuropsychological battery designed to measure episodic memory, executive functions and language. The patient's results were compared with those of 15 age matched normal controls. Neuropsychological evaluation revealed moderate amnesia and disexecutive syndrome: worse scores on free recall and recognition of the Free and Cued Selective Reminding Test in PSP patient, than in normal controls. Furthermore, the patient showed lower performance on TMT A and B, Verbal fluency, Stroop test and on Modified Card Sorting Test.

In conclusion, the findings show more impaired retrieval from long-term storage in PSP than in normal controls. Moreover, the data indicate that PSP patients had problems with decision making, response inhibition, switching and cognitive flexibility, which encompass various aspects of executive function. This profile can be explained by impairment in frontal-subcortical circuits, which is typical for PSP. The results suggest that PSP may be identified early in the course of the disease by using a more detailed procedure for the assessment of executive functions and free recall.

KEY WORDS: diagnosis, cognitive impairment, Progressive Supranuclear Palsy.

РЕЗЮМЕ

Прогресивната супрануклеарна парализа (ПСП) е невродегенеративно заболяване характеризиращо се с бавна поява на симптомите. Процесът на диагностично уточняване може да продължи до 2-3 години от началото на първите симптоми. Клиничната картина често е маскирана от наличието на паркин-

сонизъм, който не е специфичен за заболяването. Когнитивните нарушения са неотменна част от клиничната картина, но техният профил може да остане дълго време непотвърден и negliжиран, ако невропсихологичното изследване е ограничено само до кратките скали, каквато е Mini Mental State (MMS).

Представяме случай на вероятна ПСП при 72-годишен мъж с бързо прогресираща неврологична симптоматика и когнитивен дефицит. Заболяването започва постепенно със "замъгляване на погледа", скованост и забавеност на движенията по-изразени в долни крайници, последващо равниие на моторни (акинетико-ригидни черти), зрителни (супрануклеарна погледна пареза) и леко когнитивно нарушение (MMS=25). В допълнение пациентът е изследван с подробна невропсихологична батерия, съставена от тестове за епизодична памет, езекутивни функции и реч. Резултатите от изследването на болния са съпоставяни с тези на група от 15 съответни по възраст клинично здрави лица. Невропсихологичното изследване разкрива средна по степен амнезия и дисекзекутивен синдром: значимо по-ниски стойности при свободното припомняне и разпознаване при FCSRT. В допълнение при пациента се наблюдават по-ниски стойности при TMT A и B, вербална флуидност, Stroop тест и Modified Card Sorting Test.

В заключение, резултатите от изследването сочат значимо паметово нарушение с по-тежко засягане в достъпа до складураната информация при ПСП в сравнение със здрави лица. В допълнение, данните показват, че ПСП пациентите имат дефицит във вземането на решение, подтискането на неподходящите отговори, превключването и флексибилността на мисловните процеси, които отразяват различни аспекти на езекутивните функции. Този профил би могъл да се обясни с нарушение във фронт-субкортикалните връзки характерни за ПСП. Нашето изследване показва, че ПСП би могла да се диагностицира по-прецизно в началния стадий на заболяването, чрез използването на тестове за оценка на езекутивните функции и свободното припомняне.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: диагноза, когнитивни нарушения, прогресивна супрануклеарна парализа.

Прогресивна Супрануклеарна Парализа (ПСП) е дегенеративно заболяване описано за пръв път от Steele, Richardson и Olszewski през 1964г. Болестността се изчислява на 1 - 6,4 на 100 000 души (11). Представлява 4 до 10% от всички случаи с паркинсонизъм. Характеризира се с вертикална супрануклеарна парализа, водеща начална нестабилност, паркинсонизъм и когнитивни нарушения.

Болестта започва обичайно между 55 и 70 годишна възраст, въпреки, че са описани случаи с начало

между 40 и 55 г. За момента не съществува специфичен тест за поставяне на диагнозата ПСП, което може да доведе до значителни затруднения особено в ранните фази на заболяването. Процесът на диагностично уточняване може да продължи до 2-3 години от началото на първите симптоми. Диагнозата се поставя клинично при наличието на очевиден синдром, паркинсонов синдром, псевдобулбарен синдром и дементен синдром (6,8). Клиничната картина често е доминирана от наличието на паркинсонов синдром, който не е специфичен за заболяването (12). Когнитивните нарушения са неотменна част от клиничната картина, но тяхното наличие и профил може да остане дълго време непотвърден и negliжиран, ако не са целенасочено и подробно изследвани. (1,2,6,10)

Основният когнитивен проблем на пациентите с ПСП е нарушението на езекутивните функции. Езекутивната дисфункция може да не бъде манифестно изразена в ежедневието, докато не се разгърне картината на деменция. (5,10,13) Езекутивните функции обхващат съвкупност от когнитивни процеси, необходими за изпълнението на следните задачи: изработване на план; вземане на решение; преценка на усилията в зависимост от очакваните резултати; автоперцепция, която включва контрол и поддържане на програмата от дейности до крайното постигане на целта. В среда с променящи се условия езекутивните функции осигуряват нови, адекватни, нерутинни отговори чрез селекция, организация и мониториране на двигателните и поведенчески програми. Наблюдаваните дефицити в тази сфера се свързват предимно с нарушената интеграция на структури на фронталния дял на главния мозък.

Целта на нашето проучване е детайлно изследване на когнитивните функции при пациент страдащ от ПСП за идентифициране на специфични нарушения, които да допринесат за ранното разпознаване на заболяването. Особено внимание е отделено на изследването на паметта и езекутивните функции.

ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме случай на вероятна ПСП при 72-годишен мъж с бързо прогресираща неврологична симптоматика и когнитивни нарушения. Оплакванията са с давност около три години преди постъпване в клиниката.

Първите оплаквания на пациента датират от 2003 г. когато са се появило «замъгление на погледа» и скованост и забавеност на движенията по-изразени в долни крайници. През м. май 2004 г. пациентът е паднал еднократно без видима причина. През м. август 2004 г. се поставя диагнозата Паркинсонова болест и е започнато лечение с Дора препарат. Поради липсата на ефект и появата на странични действия през ноември 2004 г. лечението е преустановено. През следващите месеци забавеността в походката и сковаността в движенията се засилили, като се е появило и залитане в неопределена посока. През този период пациентът е имал и двукратни падания назад (ноември 2004 г. и януари 2005 г.).

По отношение на миналата анамнеза и други придружаващи заболявания, пациентът съобщава за артериална хипертония от 2 години, лекувана сис-

темно.

От обективното състояние соматичният статус е без особености. От неврологичния статус се установява паркинсонов синдром (ригидно-акинетична форма), като ригидността е по-изразена аксиално. Налице е и псевдобулбарен синдром, вертикална погледна пареза нагоре и дискретна надолу и лек когнитивен дефицит (Mini Mental State, MMS=25).

Параклиничните изследвания за кръв и урина са в границата на нормата. Серумни изследвания за Луес (-). КТ на главен мозък - разширени субарахноидни пространства, вътрешна неоклузивна хидроцефалия, вентрикулната система е с нормални местоположение и форма, бялото мозъчно вещество е с понижена плътност и нехомогенна структура, субменториални структури - в норма. При проведеното ЕЕГ се установява нормална ЕЕГ за възрастта. Доплеровата сонография на екстракраниални артерии и транскраниалната доплерова сонография - не се установяват данни за хемодинамично значими стенози. Отоневрологичното изследване установява леко набелязана централна вестибуларна дисфункция. Тежко невросензорно намаление на слуха - двустранно. Консултация с невроофталмолог - VOD= 1.0 (с + 2.5 DSph); VOS= 1.0 (с +2.5 DSph). Кинетична периметрия: нормални граници на периметрите. Окуломоторика:

1. пълен блокаж на вертикалните очни движения в посока нагоре - невъзможни от средна линия нагоре,

2. леко лимитирани вертикални верзионни очни движения и в посока надолу,

3. напълно съхранени хоризонтални верзионни очни движения. Очни дъга: папили - б.о., съдове - извити артериоли, с усилени рефлекси; Гън (+) I ст. на 1-2 места; венули с нормален лумен; ретини и макули - в норма за възрастта, Angiopathia retinae hypertonica. Консултация с кардиолог - АХ на фона на провеждана терапия.

Таблица 1. Резултати от невропсихологичните тестове при болен с ПСП и зроби контроли

Тестове	ПСП	Контроли
MMS	25	29.5 (0.5)
Езекутивни функции		
Trail Making Test A	238	49.67 (14.8)
Stroop Test	11	37.27 (6.2)
Trail Making Test B	300	105.6 (30.9)
MCST (категории)	1	6.0 (0.0)
Вербална флуидност (M)	2	14.9(3.2)
Памет		
Digit Span	4	6.5(0.9)
FCSRT свободно пр.	16	29.01 (4.7)
FCSRT общо пр.	30	46.3 (1.2)
FCSRT разпознаване	16	16
Свободно отдалечено пр.	7	12.1 (2.4)
Общо отдалечено пр.	13	15.9 (0.23)
BNT	11	14.9(0.3)

Данните са средно аритметични (SD). ПСП = прогресивна супрануклеарна парализа; MMS = Mini Mental State; MCST = Modified Card Sorting Test; BNT = Boston Naming test, FCSRT = Free and Cued Selective Reminding Test, пр = припомняне.

НЕВРОПСИХОЛОГИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ

Пациентът е изследван с подробна невропсихологична батерия, съставена от тестове и съкратени версии на широко използвани невропсихологични методики. Паметта е изследвана с: Digit Span (forward) от Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) за оценка на краткосрочна вербална памет, както и с Buschke Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) за оценка на вербална епизодична памет чрез изследване на свободното припомняне, общото (свободно и улеснено) припомняне и разпознаването. Екзекутивните функции са изследвани с: Trail Making Test – A (TMT-A) и B (TMT-B); Modified Card Sorting Test (MCST); Verbal Fluency (категориална и фонемна), при който се оценява общият брой елементи и perseverации в трите категории и Stroop Test. Речта е изследвана с кратка версия на Boston Naming Test (BNT). Резултатите от изследването на болния са съпоставяни с тези на група от 15 съответни по възраст клинично здрави лица.

Резултатите от невропсихологичното изследване са представени на таблицата. Данните сочат лек по степен общ когнитивен дефицит (MMS 25).

При паметовите тестове, анализът показва, че болният има значимо по-ниски стойности предимно при свободното, както непосредствено, така и отдалечено припомняне на FCSRT в сравнение с контролната група. Улесеното припомняне значимо подобрява общото припомняне. Разпознаването при болния с ПСП е идентично с това на здравите контроли. Краткосрочната памет е значимо нарушена.

По отношение на тестовете, които изследват различни аспекти на екзекутивните функции, сравнението показва значими разлики при TMT-A и B, Stroop test, както и броя категории при MCST и Verbal Fluency.

При BNT, анализът на данните показва по-ниска успеваемост при болния в сравнение със здравите контроли.

С оглед анамнестичните данни за постепенно прогресиращ паркинсонизъм с лош отговор към Дора терапията, в съчетание с постурална нестабилност и необясними падания през първата година от заболяването; клиничната картина с доминиращ ригидно-акинетичен паркинсонов синдром и вертикална погледна пареза, негативните резултати от проведените изследвания и в съответствие с приетите консенсус критерии (6), се прие диагнозата вероятна прогресивна супрануклеарна парализа. Съществен принос в диагностичния процес представлява подробното невропсихологично изследване, което свидетелства за затруднения в свободното извличане от дългосрочния паметов склад и тежък дисекзекутивен синдром.

ОБСЪЖДАНЕ

Представеният случай на пациент с прогресивна супрануклеарна парализа представлява интерес главно в две отношения. Преди всичко, касае се за болен, при който скалите за обща оценка показват леко когнитивно нарушение не отговарящо по степен и вид на критериите за деменция. Едва при позадълбоченото изследване с подробна невропсихологична батерия и количествен и качествен анализ на резултатите, се установява изразен дефицит в определени когнитивни области при напълно съхранени

функции в други. На второ място, установеният невропсихологичен профил съчетаващ наличието на нарушение в извличането на информация при епизодичната памет и тежък дисекзекутивен синдром, показва някои специфики, които биха могли да се свържат със синдрома на фронтно-субкортикални лезии.

Невропсихологичното изследване при описания болел с ПСП, показва нарушения в паметовите процеси, които обхващат краткосрочната и дългосрочна памет. Дефицитите се компенсират значително чрез подпомогнатото припомняне и при разпознаването, които улесняват процеса на извличането. Тези особености на заучаването предполагат предимно трудности в достъп до складираната информация, а не в кодирането и консолидирането на новата информация, типични за амнезията при болестта на Алцхаймер (16,13,3). В допълнение на паметовите нарушения, когнитивният профил при описания болел включва и дефицит в, концептуализацията, взимането на решение, конкурентното манипулиране на информация и флексибилността на мисловните процеси, които отразяват различни аспекти на екзекутивните функции и се свързват обикновено със синдрома на челна увреда (3).

Резултатите от невропсихологичното изследване логично могат да се интерпретират във връзка с патологичните лезии наблюдавани при болни с ПСП, а именно: невронална загуба в палидум, мезенцефален тегментум, стриатум и някои зони участващи в очния контрол (4). Широко е прието становището, че паметовите функции се поддържат от множествени невронни системи с доминиращо участие на медиалните темпорални структури (3). Нарушенията в епизодичната памет обаче, отразяващи по-изразен дефицит в свободното припомняне, отколкото в разпознаването, често се свързват с челни лезии (17).

Резултатите за дефицит в свободното припомняне са в съчетание със значимо нарушение при тестовете за оценка на екзекутивни функции. Тези данни имат съществен теоретичен принос, подчертавайки сходството между характеристиката на когнитивния дефицит при описания болел с ПСП и тази на болни с челни лезии. Известно е, че префронталната кора е свързана както с реализирането на екзекутивните функции, така и с интенцията за свободно припомняне. Познавайки обаче многобройните взаимовръзки на челния дял с подкоровите структури, твърде вероятно е явленията на дисконекция на челния дял, дължащи се на увреда в базалните ганглии, да са отговорни за нарушенията в екзекутивните и паметовите функции (5,9,13,14,7). Тази хипотеза намери частично потвърждение в някои проучвания (5,8), показващи ясно изразен дисекзекутивен и амнестичен синдром при заболявания свързани с дифузни мозъчни увреди без наличие на МРТ данни за лезии в челния дял. Резултатите от проучването, показващи дефицит в паметовите и екзекутивни функции при болел с лезии в базалните ганглии (палидум, мезенцефален тегментум, стриатум) в резултат на дегенеративно заболяване, представляват допълнителен аргумент в полза на тази хипотеза.

В заключение, проучването показва, че невропсихологичното изследване при ПСП не трябва да се ограничава само до кратките скали, каквато е MMS, особено като се има предвид нейната относителна

нечувствителност към фронтални дисфункции. При суспектни фронтални или фронтно-субкортикални дисфункции се налага използването на по-подробни скали, които оценяват ексекутивните функции. Настоящите резултати биха могли да имат и особено значение за допълнителна оценка на съвременните терелевтични стратегии при тези болни с набор от невропсихологични тестове.

ЛИТЕРАТУРА

- Aarsland, D., Litvan, I., Salmon, D., Galasko, D., Wentzel-Larsen, T., Larsen, J.P. Performance on the dementia rating scale in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies: comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74, 2003, 9, 1215-20.
- Bak, T.H., Rogers, T.T., Crawford, L.M., Hearn, V.C., Mathuranath, P.S., Hodges, J.R. Cognitive bedside assessment in atypical parkinsonian syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76, 2005, 3, 420-2.
- Boller, F., Dalla Barba, G.F., Suarez, S., Traykov, L. Neuropsychologie de la maladie d'Alzheimer et autres demences. In: *Neuropsychologie clinique et neurologie du comportement*, eds. T. Botez-Marquard, F. Boller. Paris, Montreal, Masson/Les Presses de l'Universite de Montreal, 2005, 677-722.
- Hauw, J.J., Daniel, S.E., Dickson, D., Horoupian, D.S., Jellinger, K., Lantos, P.L., McKee, A., Tabaton, M., Litvan, I. Preliminary NINDS neuropathologic criteria for Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *Neurology*, 44, 1994, 11, 2015-95. Lange, K.W., Tucha, O., Alders, G.L., Preier, M., Csoti, I., Merz, B., Mark, G., Herting, B., Fornadi, F., Reichmann, H., Vieregge, P., Reiners, K., Becker, G., Naumann, M. Differentiation of parkinsonian syndromes according to differences in executive functions. *J Neural Transm*, 110, 2003, 9, 983-95.6. Litvan, I., Agid, Y., Calne, D., Campbell, G., Dubois, B., Duvoisin, R.C., Goetz, C.G., Golbe, L.I., Grafman, J., Growdon, J.H., Hallett, M., Jankovic, J., Quinn, N.P., Tolosa, E., Zee, D.S. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology*, 47, 1996, 1, 1-9.
- Maher, E.R., Smith, E.M., Lees, A.J. Cognitive deficits in the Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 48, 1985, 12, 1234-9.
- Marra, M., Toni, V., Trianni, G., Coppola, G. Progressive supranuclear palsy: analysis of six cases. *Neurol Sci*, 24, 2003, 3, 186-7.
- Monza, D., Soliveri, P., Radice, D., Fetoni, V., Testa, D., Caffarra, P., Caraceni, T., Girotti, F. Cognitive dysfunction and impaired organization of complex motility in degenerative parkinsonian syndromes. *Arch Neurol*, 55, 1998, 3, 372-8.
- Morris, H.R., Wood, N.W., Lees, A.J. Progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski disease). *Postgrad Med J*, 75, 1999, 579-584.
- Nath, U., Ben-Shlomo, Y., Thomson, R.G., Morris, H.R., Wood, N.W., Lees, A.J., Burn, D.J. The prevalence of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) in the UK. *Brain*, 124, 2001, 7, 1438-49.12. Nath, U., Ben-Shlomo, Y., Thomson, R.G., Lees, A.J., Burn, D.J. Clinical features and natural history of progressive supranuclear palsy: a clinical cohort study. *Neurology*, 60, 2003, 6, 910-6.13. Pillon, B., Deweer, B., Michon, A., Malapani, C., Agid, Y., Dubois, B. Are explicit memory disorders of progressive supranuclear palsy related to damage to striatofrontal circuits? Comparison with Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's diseases. *Neurology*, 44, 1994, 7, 1264-70.14. Pillon, B., Gouider-Khouja, N., Deweer, B., Vidailhet, M., Malapani, C., Dubois, B., Agid, Y. Neuropsychological pattern of striatonigral degeneration: comparison with Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 58, 1995, 174-179.
- Robbins, T.W., James, M., Owen, A.M., Lange, K.W., Lees, A.J., Leigh, P.N., Marsden, C.D., Quinn, N.P., Summers, B.A. Cognitive deficits in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease, and multiple system atrophy in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57, 1994, 79-88.
- Stocchi, F., Brusa, L. Cognition and emotion in different stages and subtypes of Parkinson's disease. *J Neurol*, 247, 2000, Suppl 2, 114-21.
- Traykov, L., Boller, F. Frontal lobe pathology and dementia. An appraisal of the contribution of Leonardo Bianchi. *Ital J Neurol Sci*, 18, 1997, 3, 129-134.

Адрес за кореспонденция:

Д-р М. Петрова, УМБАЛ "Александровска"

Клиника по неврология,

бул. "Георги Софийски" 1, София 1431

тел: 02/92 30 350

e-mail: dr.mpetrova@mail.bg

Описание на клинични случаи ДИСФАГИЯ И ДИСФОНИЯ - НАЧАЛНА МАНИФЕСТАЦИЯ НА БОЛЕСТ НА WILSON, ДИАГНОСТИЦИРАНА КАТО „МИАСТЕНИЯ ГРАВИС“

В. Михайлова¹, И. Търнев¹, Х. Желев², С. Сарафов¹, И. Литвиненко², П. Шотекров¹, Т. Тодоров³

¹Неврологична клиника, МБАЛ „Александровска“, София

²Университетска болница по педиатрия, София

³Лаборатория по молекулярна патология, СБАЛАГ „Майчин дом“, София

SUMMARY

DYSPHAGIA AND DYSPHONIA AS PRESENTING SYMPTOMS IN WILSON'S DISEASE MISDIAGNOSED AS MYASTHENIA GRAVIS

V. Mihaylova, I. Tournev, H. Jelev, S. Sarafov, I. Litvinenko, P. Shotekov, T. Todorov

Wilson's disease is an autosomal recessive disorder of copper metabolism more often presenting with neurologic, hepatic or psychiatric symptoms. Rarely, the presenting signs may be dysphagia and dysphonia so it can be misdiagnosed as myasthenia gravis.

Myasthenia gravis is an autoimmune disorder characterized by muscle weakness and involvement of one or more muscle groups including bulbar musculature.

We report on three young women with Wilson's disease presenting with dysphonia, dysphagia and dysarthria and misdiagnosed as having myasthenia gravis.

Early diagnosis of both disorders is of paramount importance given the availability of effective treatment.

KEY WORDS: ATP7B, dysphonia, dysphagia, copper metabolism, EMG.

РЕЗЮМЕ

Болезтта на Wilson е автосомно-рецесивно заболяване на медния метаболизъм, което протича най-често с неврологични, чернодробни и психични симптоми. Макар и рядко заболяването може да дебютира с дисфагия и дисфония и да бъде погрешно ди-

агностицирано като миастения гравис.

Миастения гравис е автоимунно заболяване, което се характеризира с мускулна слабост и засягане на една или повече мускулни групи, включително булбарната мускулатура.

Представяме три случая на млади жени с дисфония, дисфагия и дизартрия като дебют на болест на Wilson, погрешно диагностицирани и лекувани за миастения гравис.

Ранното поставяне на правилната диагноза и при двете заболявания е от изключително значение, поради наличието на ефективно лечение.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: АТР7В, дисфагия, дисфония, медна обмяна, ЕМГ.

Болестта на Wilson е автосомно-рецесивно заболяване на медния метаболизъм, в резултат на което се натрупва мед в черния дроб, а след това и в много други органи, но предимно в централната нервна система, бъбреците и корнеата (1,2,3).

Отговорният ген за заболяването (АТР7В) кодира мед-транспортна АТФаза, която се експресира предимно в черния дроб. Липсващата или намалена функция на този белтък води до намалена хепатоцелуларна екскреция на мед в жлъчния сок, както и нарушеното ѝ инкорпориране в апоцерулоплазмина, което пък е причина за ниското серумно ниво на церулоплазмина при тези болни.

Честота на заболяването е около 1:30 000, а честотата на хетерозиготните носители е 1:100 (2,4,8).

Досега са описани над 300 мутации в гена АТР7В (5). За Централна и Източна Европа най-честа е Н1069Q (2), тази мутация е най-честата в България с алелна честота 58.75% (6).

Заболяването протича с много разнообразна клинична картина, но най-често с чернодробни, неврологични и психични симптоми или комбинация от тях (1-4,8).

Неврологичната симптоматика също е много разнообразна, но най-често срещани са тремор, дизартрия, атаксия, дистония, дисфагия, слюнотечение, паркинсонизъм (1-4). При около една трета от болните началото на заболяването може да се манифестира с психични нарушения – личностови промени, депресия, емоционална нестабилност, психоза (1-4).

Отлагането на мед в Десцеметовата мембрана на роговицата води до поява на пръстен на Kayser-Fleischer. Този симптом се установява при 95% от пациентите с неврологична симптоматика, но само при 50-60% от тези с изолирано чернодробно засягане и при 10% от асимптомните (1,2).

Въпреки че при повечето пациенти възрастта на начало е между 5 и 35 години, описани са манифестации на заболяването на 3 и 80 години (2).

Диагнозата се поставя въз основа на клиничните симптоми и лабораторните данни за нарушена медна обмяна (ниско серумно ниво на церулоплазмина, повишена екскреция на мед в 24h урина, повишено ниво на несвързаната с церулоплазмин мед в серума, увеличена концентрация на мед в черния дроб над 250µg/g сухо тегло). Ако два от следните симптоми са налице: типични неврологични симптоми, пръстен на Kayser-Fleischer, ниско серумно ниво на церулоплазмина, то диагнозата се поставя без да е необходимо провеждането на допълнителни изслед-

вания (Sternlieb 1990). Когато има съмнения относно диагнозата е необходимо провеждането на чернодробна биопсия с количествено определяне на медта, хистохимичното оцветяване за мед не е надеждно за поставянето на диагнозата (1-4). Предложена е точкова система за поставяне на диагнозата въз основа на клиничните и лабораторни данни (сбор ≤ 4 болест на Wilson с голяма вероятност) (7).

Молекулярно-генетичното изследване за поставяне на диагнозата е затруднено поради наличието на голям брой мутации. Освен това повечето пациенти са сложни хетерозиготи (т.е. имат по две различни мутации) (1,2). Въпреки това в определени популации с висока честота на някои АТР7В мутации (напр. Сардиния, Исландия, Корея, Япония, централна и източна Европа, вкл. България) мутационният анализ може да се използва за диагностични цели (1,2,4,7,10).

Поради разнообразната клинична картина и недоброто познаване от лекарите с най-различни специалности, погрешни първоначални диагнози се поставят при над 60% от болните. Средният период от дебюта на заболяването до поставянето на диагнозата е над 1 година (9,11).

Ранното поставяне на правилната диагноза е от изключително значение, поради наличието на ефективно хелаторно лечение, забавянето на което е в обратна зависимост с прогнозата за пълно възстановяване (3,9,11).

Миастения гравис е автоимунно заболяване, което се характеризира с патологична слабост с ремисии и екзацербации и засягане на една или повече мускулни групи, причинена основно от антитела срещу ацетилхолиновия рецептор на постсинаптичната мембрана на невро-мускулния синапс. Заболяването има два възрастови пика: между 20 и 40 години (предимно жени) и между 60 и 80 години (без половозависими различия). Прозата и диплопията се наблюдават рано в хода на заболяването и може да се единствената негова манифестация. При 85% от пациентите миастения гравис се генерализира обикновено в рамките на 3 години и засяга крайниците (предимно проксималната мускулатура), аксиалната мускулатура, лицевата и булбарната мускулатура, което води до загуба на лицеизраза, говорни нарушения, гълтателни и дъвкателни смущения. (12). Последните три симптома са изключително чести (80%), а могат да са първите и единствените засегнати мускули от заболяването (13,14).

Типично е засилването на мускулната слабост след продължителна мускулна активност.

Диагнозата се поставя въз основа на анамнезата и клиничните симптоми. Тя се потвърждава с провеждането на фармакологични тестове (антихолинестеразни средства, като Edrophonium /Tensilon/), електромиография (ЕМГ) с релетивна стимулация на периферните нерви (декрементен отговор при 2/3 от болните с миастения), ЕМГ на единични мускулни влакна (SF-EMG) с увеличен jitter (почувствителен от миастенната реакция, положителни резултати при всички болни, ако се изследват засегнатите мускули). Откриването на антитела срещу ацетилхолиновия рецептор в серума на тези пациенти също спомага за поставянето на диагнозата (положителни резултати при около 80-90% от пациентите с генерализирана миастения, с висока

специфичност за заболяването). Провеждането на КТ на медустиума открива хиперплазия или тумор при значителна част от болните (12,14).

Когато са налице симптоми на очна миастения и типичен миастенен фациес, диагнозата на заболяването е лесна. Понякога диагнозата е затруднена, например в случаите на изолирана гизартрия и дисфагия. Тези пациенти могат да бъдат погрешно диагностицирани като множествена склероза, полимиозит, инсулт, амиотрофична латерална склероза и др. (14). От друга страна редица неврологични заболявания, при които има гълтателни нарушения, гизартрия и дисфония могат да бъдат диагностицирани и лекувани за миастения гравис.

Представяме три случая на млади жени с дисфония, дисфагия и гизартрия като дебют на болест на Wilson, погрешно диагностицирани и лекувани за миастения гравис.

ИГГ ЖЕНА

На 18г. пациентката е хоспитализирана за първи път поради дисфония, гизартрия и дисфагия, предимно следобед. От проведената ЕМГ е установено нарушено нервно-мускулно предаване и положителна Синтостиминова проба. Компютърната томография на медустиума установява мекотъкканна формация от стерноклавикуларните стави до бифуркацията на трахеята при нормална щитовидна жлеза. Пациентката е изписана с диагнозата: „Миастения гравис“. Един месец по-късно е осъществена тимектомия и започнато лечение с Калимин, на фона на което дисфагията продължава. Един месец след тимектомията се появили неволеви движения от хореомиоклоничен тип в крайниците и главата, които са повод за поредна хоспитализация, в хода на която хиперкинезите са преценени като психогенни и е поставена диагнозата "Намтраллива невроза". Лечението с антихолинестеразни средства продължило, но състоянието на пациентката се влошило. На 20 годишна възраст е хоспитализирана с дискоординационен синдром (интенсионен тремор при изпълнение на носопоказалечната проба, дисдиадохокинезия, гизартрия), екстрапирамиден синдром (хиперкинези от хореичен и миоклоничен тип в крайниците и главата, на моменти дисфония), дисфагия. Отбелязан е и постурален тремор в ръцете тип „размахване на криле на птица“. Проведената репетитивна стимулация не открива декрементен СМАП от m.deltoideus. Изследването на медната обмяна показва данни за нарушен меден метаболизъм: церулоплазмин 0.03 g/l (норма над 0.2 g/l), базална куприурия 9.8 μmol/24h (норма до 1.1 μmol/24h), провокирана куприурия (тест d-Penicillamine) - 37.36 μmol/24h; серумна мед 26.77 μmol/l (норма 11-22 μmol/24h), несвързана с церулоплазмин мед 25.36 μmol/l (норма до 2.68 μmol/l). При биомикроскопия двустранно е налице пръстен на Kayser-Fleischer. На проведената магнитно-резонансна томография (МРТ) на главния мозък в T2WI се наблюдават множество хиперинтензни огнища (най-големите до 3 см в диаметър) двустранно в базалните ядра, ствола и малкомозъчните хемисфери.

Поставена е диагнозата болест на Wilson и е започнато лечение с d-Penicillamine.

Проведеното по-късно молекулярно-генетично изследване установи двете мутации отговорни за

заболяването.

Въпреки 8 годишното лечение с хелатор в адекватна доза и ежедневен прием, заболяването при пациентката прогресира. Понастоящем тя е тежко инвалидизирана с тежка атаксия (причина за невъзможна самостоятелна походка), пирамиден и екстрапирамиден синдром.

ЕАД ЖЕНА

На 19 годишна възраст се появил акционен тремор, засилващ се при емоционално напрежение, след това се появили дисфагия и дисфония, имала е и слюнотечение. Хоспитализирана и изписана с диагноза "Миастения гравис псевдопаралитика-булбарна форма". Приемала е антихолинестеразни средства, но без ефект върху симптоматиката. Треморът постепенно се увеличила и поради съмнение за Паркинсонова болест ѝ било назначено лечение с Норакин. На 20 годишна възраст поради интоксикационен делир (интоксикация с холинолитици) е хоспитализирана в неврологична клиника на МБАЛ „Александровска“. Тогава възникнало съмнение за болест на Wilson, поради което била изследвана медната обмяна: серумна мед 10 μmol/l, базална куприурия 4.1 μmol/24h, церулоплазмин 4E (норма >15E). При биомикроскопия двустранно е установено наличието на пръстен на Kayser-Fleischer. Проведената компютърна томография (КТ) на глава е в норма. Започнато лечение с d-Penicillamine, което пациентката не провежда системно, поради което двукратно състоянието ѝ се е влошавало (тежък дискоординационен синдром). От 27 годишна възраст се появява психична симптоматика по типа на шизоафективно разстройство. При последната хоспитализация (2005г) се наблюдава дискретна неврологична симптоматика (дробен постурален тремор в ръцете; дисдиадохокинезия; лека гизартрия);

Проведеното молекулярно-генетично изследване установи двете мутации в АТР7В гена.

ЦВВ ЖЕНА

На 22 годишна възраст се появила дисфагия, дисфония (говорът постепенно заглъхвал), субективно диплопия и лесна уморяемост, с денонощна ритмика. Поставена диагноза „Миастения гравис“ и започнато лечение с антихолинестеразни средства. Една година по-късно след проведена КТ на медустиума (данни за персистиращ тумор) проведена тимектомия. В постоперативния период се появили неволеви движения на ръцете и краката /предимно на левите крайници/ и езика, интерпретирани като прости епилептични пристъпи, поради което е започната терапия с антиконвулсанти. След операцията субективно пациентката се чувствала добре, нямала мускулната слабост, изчезнали насилствените движения в ръцете и краката, но нарушенията в говора останали. Близо една година след тимектомията отново се появили насилствени неволеви движения на ръцете и краката, добавили се стяганя с тоничен характер на всички мускули, предимно в крайниците. Тогава (две години след началото на оплакванията) е хоспитализирана в неврологична клиника на МБАЛ „Александровска“. В неврологичния статус са отбелязани пристъпни тонични хиперкинези обхващащи мускулите на ръцете и краката, интенционен тремор при изпълне-

ние на носопоказалечните проби двустранно; дизартрия; феномен на Негро в лява гривнена става; челен синдром - наличие на орални автоматизми и емоционална инконтинентност (прояви на агресия, намалена критичност), функционални наслойки. Изследването на медната обмяна потвърждава клиничната суспекция за болест на Wilson: базална куприурия - 1.98 $\mu\text{mol}/24\text{h}$, провокирана куприурия (тест с d-Penicillamine) 48.2 $\mu\text{mol}/24\text{h}$, церулоплазмин 0.06 g/l, серумна мед 9 $\mu\text{mol}/\text{l}$, несвързана с церулоплазмин мед 6.18 $\mu\text{mol}/\text{l}$ (норма до 0.9 $\mu\text{mol}/\text{l}$). При биомикроскопия не се установява пръстен на Kayser-Fleischer. Невроизобразяващите изследвания откриват корова атрофия (КТ) и хиперинтензни сигнали с нехомогенна структура от путамен, палидум, таламус и нуклеус каудатус (МРТ T2WI). Назначена била терапия с хелатор и настъпило значително подобрене. След 7 години пациентката няма субективни оплаквания, а от неврологичния статус се наблюдават лека дисфония, дизартрия и дисдиагохокинезия.

Проведеното наскоро молекулярно-генетично изследване установи хомозиготно състояние по най-честата за България мутация в АТР7В гена.

ОБСЪЖДАНЕ

Представените пациентки имат категорични клинични и лабораторни данни за диагнозата болест на Wilson (сума >4 по точковата система), освен това наскоро проведеното молекулярно-генетично изследване и при трите установи болестните мутации в АТР7В гена. Начална изява на заболяването при тези пациентки са дисфагията, дисфонията и дизартрията.

Въпреки че неврологичните прояви на заболяването са подробно описани в монографиите на редица автори, в литературата данните за най-началните неврологични симптоми при болестта са оскъдни. В едно ретроспективно проучване е установено, че най-често първите неврологични симптоми при заболяването са дизартрията и треморът, докато дисфагията е много рядко срещан начален симптом. Комбинацията от дизартрия и слюнотечение е била начална изява на заболяването при над 70% от болните включени в проучването (11).

Представеният случай на ИГГ при първата хоспитализация показва клинични и ЕМГ данни (положителна миастенна реакция) за миастения гравис.

Декрементният отговор (над 10%) при репетитивната стимулация на нервните е положителен почти винаги при случаи с генерализирана миастения, но чувствителността на метода е около 75% (15). Известно е, че такъв резултат може да има и при много други заболявания, като миопатиите или при редица болести на мотоневроните (16). Освен това такъв отговор може да се наблюдава по технически причини или артефакти. Описани са случаи на стволони лезии съчетани с положителен декрементен отговор и миастеноподобна клинична картина (17).

Ето защо е много важно провеждането на SF-EMG, както и изследването на антители срещу ацетилхолиновите рецептори.

Въпреки проведената тимектомия и назначеното антихолинестеразно лечение, състоянието на

болната се влошава и се появяват хореомиоклонични хиперкинези. Следователно поставената диагноза за „Миастения гравис“ на този етап би трябвало да бъде ревизирана. Това не е направено, поради което правилното поставяне на диагнозата се забавя с 2 години, период през който прогресията на заболяването води до „типичната клинична картина“ на болестта на Wilson.

Втората болна при дебюта на заболяването има тремор, дисфагия, дисфония и слюнотечение. В този случай наличието на тремор и слюнотечение насочват към болест на Wilson. Тук забавянето на правилната диагноза е с една година.

Третият случай е диагностично предизвикателство за всеки невролог. Наличието на преморбидна хистероидна личност, в съчетание с оплаквания като диплопия и дисфагия, могат да заблудят дори опитен клиницист. Дебютът на заболяването при болната наподобява миастения гравис, но липсва обективно изследване на диплопията, липсва документирана птоза или страбизъм.

Въпреки че рядко се наблюдават очевдигателни нарушения при болестта на Wilson, Walshe (1992) съобщава за двама болни с краткотрайни епизоди на диплопия като начален симптом на заболяването.

След проведената тимектомия субективно пациентката се е чувствала по-добре, но дисфагията остава непроменена. Изчезването на неволевите движения след операцията показва интермитентния характер на ранните двигателни нарушения при болестта на Wilson. Без провеждането на хелаторно лечение заболяването прогресира и въпреки наличието на функционални наслойки, е налице и органично неврологично заболяване с екстрапирамиден, дискоординационен синдром и синдром на увреда на челния дял. Резултатите от проведеното изследване на медната обмяна потвърждават клиничната суспекция за хепатоленкикуларна дегенерация. Забавянето на диагнозата тук е с 2 години.

Представените случаи демонстрират, че дисфонията и дисфагията могат да бъдат първоначална манифестация на болестта на Wilson и че в диференциалната диагноза на миастения гравис, наред с многото други заболявания, трябва да се включи и хепатоленкикуларната дегенерация, особено в случаите на болни до 50 години и липса на ефект от антихолинестеразни медикаменти и тимектомия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferenci P. Pathophysiology and clinical features of Wilson disease; *Metabolic Brain Disease*, vol. 19, Nos.3/4; December 2004,229-239
2. Roberts E., Schilsky M. A practice guideline on Wilson disease; *Hepatology*, vol. 37, No6, 2003
3. Brewer G. Recognition, diagnosis and management of Wilson's disease; *P.S.E.B.M* 2000, vol. 223, 39-46
4. Gitlin J. Wilson disease; *Gastroenterology* 2003; 125:1868-1877
5. Kenney S., Cox DW. Wilson disease mutation database. <http://www.med-gen.med.ualberta.ca/database.html>
6. Todorov T., Savov A., Jeleu H., Pantaleeva E., Konstantinova D., Krustev Z., Mihaylova V., Tournev I., Tankova L., Tzolova N., Kremensky I. Spectrum of mutations in the Wilson disease gene (АТР7В) in the Bulgarian population. *Clin Genet* 2005, 68:474-476
7. Ferenci P., Caca K., Loudianos G., Mieli-Vergani G., Tanner S., Sternlieb I., Schilsky M., Cox D., Berr F. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease; *Liver International* 2003;23:139-142
8. Gaffney D., Fell G., O'Reilly D. Wilson's disease: acute and presymptomatic

- laboratory diagnosis and monitoring. J Clin Pathol 2000; 53:807-812
9. Prashanth L., Taly A., Sinha S., Arunodaya G., Swamy H. Wilson's disease: diagnostic errors and clinical implications. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75:907-909
 10. Caprai S., Loudianos G., Massei F., Gori L., Lovicu M., Maggiore G. Direct Diagnosis of Wilson Disease by Molecular Genetics. J Pediatr 2006; 148:138-40
 11. Walshe J., Yealand M. Wilson's disease: the problem of delayed diagnosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55:692-696
 12. Romi F., Gilhus NE, Aarli JA. Myasthenid gravis: clinicalq immunologicalq and therapeutic advances. Acta Neurol Scand 2005:111:134-141
 13. Llabres M., Molina-Martinez FJ, Miralles F. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005 Sep; 76(9):1297-1300
 14. Victor M, Ropper A Adams and Victor's Principles of Neurology, 7th edition, McGraw-Hill
 15. Thanvi BR, TCN Lo. Update on myasthenia gravis Postgrad Med J 2004; 80:690-700
 16. Kimura J. Disorders of the Neuromuscular Junction, Myopathies, and Abnormal Muscle Activity. In: Kimura J, editor. Electrodiagnosis in Disease of Nerve and Muscle. Philadelphia: FA Davis Company; 1989, p.519-34

Адрес за кореспонденция:

Д-р Виолета Михайлова

Клиника по Неврология, МБАЛ „Александровска”

София, ул. „Георги Софийски” 1

Тел.: 02/9230 209

Email: violetamihaylova@yahoo.com

Описание на клинични случаи ПРЕСИМПТОМАТИЧНА ДИАГНОЗА ПРИ БОЛЕСТ НА WILSON И ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ

В. Михайлова¹, Т. Тодоров³, И. Търнев¹, Г. Георгиев², Н. Кръстев², О. Косева⁴, З. Кръстев⁴, С. Черникова¹,
П. Шотеков¹, А. Савов³, И. Кременски³

¹Неврологична Клиника, УМБАЛ „Александровска”, София

²Клиника по Гастроентерология, МБАЛ „Св. Георги”, Пловдив

³Лаборатория по Молекулярна патология, СБАЛАГ „Майчин дом”, София

⁴Клиника по Гастроентерология, МБАЛ „Св. Иван Рилски”, София

SUMMARY

PRESYMPTOMATIC DIAGNOSIS AND THERAPY IN WILSON'S DISEASE

*V. Mihaylova, T. Todorov, I. Tournev, G. Georgiev,
N. Krustev, O. Kosseva, Z. Krustev, S. Cherninkova,
P. Shotekov, A. Savov, I. Kremensky*

Wilson's disease is an autosomal-recessive disorder of copper metabolism. It is quite effectively treated hence the early diagnosis of the disease is of paramount importance. The siblings of Wilson's disease patients have a 25% chance of being affected making the "family screening" mandatory among the first-degree relatives.

The modern molecular genetic testing can establish an unequivocal diagnosis among asymptomatic sibs.

Here we report on three siblings of probands with Wilson's disease diagnosed prior to the development of symptoms by molecular genetic testing. Early diagnosis in these patients ensures the prompt initiation of chelator therapy and prevents from the occurrence of symptoms, complications and invalidity, which are the irreversible sequelae of copper toxicity in Wilson's disease.

KEY WORDS: molecular genetic testing, "family screening", asymptomatic siblings

РЕЗЮМЕ

Болезтта на Wilson е автосомно-рецесивно заболяване на медния метаболизъм, което ефективно се лекува. Поради това поставянето на ранна диагноза е от изключително значение. Сиблингите на диагностичираните болни имат 25% риск за заболяването, което налага провеждането на „фамилен скрининг” сред тях. Съвременното молекулярно-генетично изследване дава възможност за сигурно поставяне на диагнозата при асимптомните сибси.

Представяме трима болни, сиблинги на пациенти с болест на Wilson, при които диагнозата беше поставена чрез молекулярно-генетично изследване, преди началото на симптоми на заболяването. Ранното диагностициране на тези болни позволи навременно започване на хелаторно лечение, което е предпоставка за предотванване от развитието на симптомите, усложненията и трайната инвалидизация, резултат от необратимите последици на медната токсичност при болестта на Wilson.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: молекулярно-генетично изследване, „фамилен скрининг”, асимптомни сиблинги.

Болезтта на Wilson е автосомно-рецесивно заболяване на медния метаболизъм, в резултат на което се натрупва мед в черния дроб, а след това и в много други органи, но предимно в централната нервна система, бъбреците и корнеата (1,2,3). Отговорният ген за заболяването (ATP7B) кодира мед-транспортна АТФаза, която се експресира предимно в черния дроб. Липсващата или намалена функция на този белтък води до намалена хепатоцелуларна екскреция на мед в жлъчния сок, както и нарушеното ѝ инкорпориране в апоцерулоплазмина, което пък е причина за ниското серумно ниво на церулоплазмина при тези болни.

Честота на заболяването е около 1:30 000, а честотата на хетерозиготните носители е 1:100 (2,4,8). Досега са описани над 300 мутации в гена ATP7B (5). За централна и източна Европа най-честа е H1069Q (2), тази мутация е най-честата в България с алелна честота 58.75% (6).

Заболяването протича с много разнообразна клинична картина, но най-често с чернодробни, неврологични и психични симптоми или комбинация от тях (1-4,8).

Пациентите с чернодробна симптоматика могат да имат асимтомна хепатомегалия или повишени трансаминази, остър хепатит (неразличим от вирусен и токсичен), цироза или фулминантна чернодробна недостатъчност (1-4). Неврологичната симптоматика също е много разнообразна, но най-често срещани са тремор, дизартрия, атаксия, дистония, дисфагия, слюнотечение, паркинсонизъм (1-4). При около една трета от болните началото на заболяването може да се манифестира с психични нарушения – личностови промени, депресия, емоционална нестабилност, психоза (1-4).

Отлагането на мед в Десцеметовата мембрана на роговицата води до поява на пръстен на Kayser-Fleischer. Този симптом се установява при 95% от пациентите с неврологична симптоматика, но само при 50-60% от тези с изолирано чернодробно засягане и при 10% от асимтомните (1,2).

Въпреки че при повечето пациенти възрастта на начало е между 5 и 35 години, описани са манифестации на заболяването на 3 и 80 години (2). Следователно при наличието на характерните симптоми е необходимо да се изследва медната обмяна дори при по-възрастни болни.

Диагнозата се поставя въз основа на клиничните симптоми и лабораторните данни за нарушена медна обмяна (ниско серумно ниво на церулоплазмина, повишена екскреция на мед в 24h урина, повишено ниво на несвързаната с церулоплазмин мед в серума, увеличена концентрация на мед в черния дроб над 250µg/g сухо тегло). Ако два от следните симптоми са налице: типични неврологични симптоми, пръстен на Kayser-Fleischer, ниско серумно ниво на церулоплазмина, то диагнозата се поставя без да е необходимо провеждане на допълнителни изследвания (Sternlieb 1990). Когато има съмнения относно диагнозата е необходимо провеждането на чернодробна биопсия с количествено определяне на медта, хистохимичното оцветяване за мед не е надеждно за поставянето на диагнозата (1-4).

Молекулярно-генетичното изследване за поставяне на диагнозата е затруднено поради наличието на голям брой мутации. Освен това повечето пациенти са сложни хетерозиготи (т.е имат по две различ-

ни мутации) (1,2). Когато обаче е идентифицирана мутацията (мутациите) при пробанда, това е възможно да се проведе ДНК анализ при сиблингите и да се установи дали те са незасегнати, хетерозиготни носители или също са болни.

Поставянето на диагнозата при пробанда изисква задължително провеждане на т.нар. „фамилен скрининг“, тъй като рискът за останалите сиблинги е 25% (1,2,7).

Освен анамнеза, соматичен и неврологичен статус е необходимо изследване на серумната мед, церулоплазмина, медната екскреция в 24h урина, биохимичните показатели за чернодробна функция (трансаминази, билирубин, албумин) и биомикроскопия за наличие на пръстен на Kayser-Fleischer (1,2,4,7).

При липса на симптоми различаването на хетерозиготните от хомозиготните сиблинги може да бъде трудно. Определянето на церулоплазмина и медната екскреция в 24h урина не е надеждно, тъй като тези показатели могат да са в норма (3), а количественото определяне на чернодробното съдържание на мед изисква провеждане на чернодробна биопсия, както и специална апаратура (мас спектроскопия), освен това са описани болни с нормално количество на мед в черния дроб ($\leq 50\mu\text{g/g}$ сухо тегло). Обикновено тези пациенти нямат и пръстен на Kayser-Fleischer. Ето защо при асимтомните сиблинги трябва да се провежда молекулярно-генетично изследване. Когато е известен молекулярният дефект при пробанда се провежда директен мутационен анализ, в противен случай следва да се проведе хаплотипен анализ (4,7,8,11).

Без лечение заболяването е прогресивно и фатално. Колкото по-малки са уврежданията от медната токсичност, толкова по-добро е възстановяването след започване на хелаторната терапия. Ето защо поставянето на ранна диагноза е от изключително значение.

След навлизането на различните съвременни диагностични методи за болестта на Wilson, стана ясно, че значима болестност и смъртност могат да бъдат предотвратени с лечението на асимтомните пациенти (2,3,9). Тези болни могат да бъдат лекувани или с хелатор (d-Penicillamine 750-1000mg/гн.) или с цинк (150mg/гн. елементарен цинк в три приема). Цинковите препарати са доказали своята ефективност за лечение на заболяването и поради значително по-малкото странични ефекти се използват като първо средство на избор при тази група болни. (2,3,10).

Представяме няколко случая на пресимптоматично поставена диагноза с помощта на молекулярно-генетичното изследване при сиблингите на 3 пациенти с болест на Wilson.

ПДЙ 20 ГОДИНИ

Младежът има 25 годишен брат (ВДЙ) с диагностицирана болест на Wilson (начало на 13 годишна възраст с неврологична симптоматика и повишена базална куприурия - 11µmol/24h). Подробната анамнеза и физикалното изследване при ПДЙ не откриха никакви симптоми на заболяването.

След подписване на информирано съгласие, беше взета кръв за екстракция на ДНК от двамата братя. Проведеното молекулярно-генетично изследване при ВДЙ потвърди клиничната диагноза и уста-

нови хомозиготно състояние на мутацията H1069Q.

След откриването на молекулярния дефект при ВДЙ беше възможно провеждането на ДНК анализ и при асимптомния му брат. Молекулярно-генетичното изследване установи, че ПДЙ също е хомозигот по H1069Q, т.е той също има заболяването. Последва хоспитализация на ПДЙ в клиниката по гастроентерология на МУ-Пловдив. Проведеното изследване на медната обмяна показва следните резултати: церулоплазмин 0.102 g/l (референтни стойности 0.204-0.407g/l), серумна мед 10.6 $\mu\text{mol/l}$ (референтни стойности 12.3-22.4 $\mu\text{mol/l}$), базална куприурия 1.6 $\mu\text{mol/24h}$ (норма до 1.1 $\mu\text{mol/24h}$), провокирана куприурия (тест с d-Penicillamine) - 44 $\mu\text{mol/l}$, несвързана с церулоплазмина мед - 36.9 $\mu\text{g/dl}$, при норма до 15 $\mu\text{g/dl}$. Тези резултати показват нарушение в медната обмяна съответстващо на болестта на Wilson. При биомикроскопия не се наблюдава пръстен на Кайзер-Флайшер. Абдоминалната ехография установява само дифузни структурни промени в паренхима на черния дроб. Пациентът започна лечение с 750мг Купренил и досега е без оплаквания.

ИИС 25 ГОДИНИ

Пациентът има сестра с болест на Wilson, диагноза потвърдена и чрез ДНК анализ. Началото на заболяването при нея е на 17 годишна възраст с декомпенсирана чернодробна цироза.

Анамнезата при ИИС не откри симптоми на заболяването. Соматичният и неврологичният статус са в норма. След подписване на информирано съгласие и изолиране на ДНК, беше осъществено молекулярно-генетично изследване. То установи хомозиготно състояние по H1069Q. След това пациентът беше хоспитализиран в МБАЛ"Св. Ив.Рилски" за допълнителни изследвания. Пълната кръвна картина, биохимичните показатели, вкл. трансаминази, албумин, алкална фосфатаза, гамаглутамил-транспептидаза (ГГТ), билирубин, коагулационен статус, са в норма. Проведената абдоминална ехография демонстрира горногранични размери на черния дроб с хетерогенна структура на паренхима, горногранични размери на съдовете от порталната система и спленомегалия. Фиброгастроскопията не установява наличие на варици. Проведената биомикроскопия демонстрира наличие на пръстен на Кайзер-Флайшер в розовицата на двете очи. Назначена е терапия с 1000мг Купренил. Досега болният няма никакви оплаквания.

ЗБМ 18 ГОДИНИ

Пациентката има сестра с диагностицирана болест на Wilson, потвърдена и чрез ДНК анализ, с начало на заболяването на 17 годишна възраст с психични симптоми.

Анамнезата при ЗБМ не откри симптоми на заболяването. Соматичният и неврологичният статус са в норма. След подписване на информирано съгласие и екстракция на ДНК, беше осъществено молекулярно-генетично изследване. То установи, че ЗБМ също е болна, като е сложен хетерозигот - H1069Q/IVS4c1708-1G>A. Поради това ЗБМ беше хоспитализиран в МБАЛ"Александровска" за допълнителни изследвания. Лабораторните хематологич-

ни показатели са в норма. Трансаминазите и билирубинът са в норма, повишени са алкалната фосфатаза - 371 U/l (норма до 290U/l) и ГГТ - 94U/l (норма до 32U/l). Коагулационният статус, общият белтък и албуминът са в референтните граници. Изследването на медната обмяна демонстрира нарушения както при болестта на Wilson: серумна мед 12.9 $\mu\text{mol/l}$ (норма 11-22 $\mu\text{mol/l}$); повишена базална куприурия 3.75 $\mu\text{mol/24h}$ (норма до 1.1 $\mu\text{mol/24h}$); нисък церулоплазмин 0.142g/l (норма над 0.2 g/l); несвързана с церулоплазмина мед - 39.6 $\mu\text{g/dl}$, при норма до 15 $\mu\text{g/dl}$. Биомикроскопията установи наличие на пръстен на Кайзер-Флайшер двустранно. Абдоминалната ехография установи черен дроб с горногранични размери и дифузно нарушена структура и спленомегалия. При ФГС не се установяват варици на хранопровода. Назначено е лечение с Купренил 1000мг и досега пациентката няма никакви оплаквания.

ОБСЪЖДАНЕ

Представените случаи демонстрират интрафамилната вариабилност в протичането, която е добре известна при заболяването. Описаните асимптомни болни са по-възрастни от техните брат/сестри, но нямат симптоми на болест на Wilson. Въпреки това лабораторните резултати от изследването на медната обмяна при ПДЙ и ЗБМ показват повишени нива на свободната мед в серума, което демонстрира изчерпан капацитет на черния дроб за складиране на мед, увреда на хепатоцити и освобождаване на мед в серума, което пък е предпоставка за натрупването ѝ в другите органи (при ЗБМ е налице отлагане в корнеата). Данните от проведената абдоминална ехография също показват дифузни промени в паренхима на черния дроб, които, при липса на лечение, неминуемо биха прогресирали и биха могли да доведат до декомпенсирана чернодробна цироза и фатален изход.

Установяването на точния молекулярен дефект при пробандите предостави възможност за провеждането на директен мутационен анализ при техните брат и сестри. Ранното поставяне на диагнозата при асимптомните сиблинги и началото на хелаторната терапия предотвратяват развитието на симптоми и трайната инвалидизация, което е от изключителна важност за болните и техните семейства.

Поради категоричния резултат и относителната неинвазивност, молекулярно-генетичното изследване остава най-важната част от „фамилния скрининг“, който трябва да се проведе в семействата на всички новодиагностицирани болни с болест на Wilson.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferenci P. Pathophysiology and clinical features of Wilson disease; *Metabolic Brain Disease*, vol. 19, Nos.3/4; December 2004,229-239
2. Roberts E., Schilsky M. A practice guideline on Wilson disease; *Hepatology*, vol. 37, No6, 2003
3. Brewer G. Recognition, diagnosis and management of Wilson's disease; *P.S.E.B.M* 2000, vol. 223, 39-46
4. Gitlin J. Wilson disease; *Gastroenterology* 2003; 125:1868-1877
5. Kenney S., Cox DW. Wilson disease mutation database. <http://www.med-gen.med.ualberta.ca/database.html>

6. Todorov T., Savov A., Jeleв H., Pantaleeva E., Konstantinova D., Krustev Z., Mihaylova V., Tournev I., Tankova L., Tzolova N., Kremensky I. Spectrum of mutations in the Wilson disease gene (ATP7B) in the Bulgarian population. Clin Genet 2005; 68:474-476
7. Ferenci P., Caca K., Loudianos G., Mieli-Vergani G., Tanner S., Sternlieb I., Schilsky M., Cox D., Berr F. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease; Liver International 2003;23:139-142
8. Gaffney D., Fell G., O'Reilly D. Wilson's disease: acute and presymptomatic laboratory diagnosis and monitoring. J Clin Pathol 2000; 53:807-812
9. Prashanth L., Taly A., Sinha S., Arunodaya G., Swamy H. Wilson's disease: diagnostic errors and clinical implications. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75:907-909
10. Anderson L., Hakojarvi S., Boudreaux S. Zinc acetate treatment in Wilson's disease; Ann Pharmacother 1998; 32:78-87
11. Caprai S., Loudianos G., Massei F., Gori L., Lovicu M., Maggiore G. Direct Diagnosis of Wilson Disease by Molecular Genetics. J Pediatr 2006; 148:138-40

Адрес за кореспонденция:

Д-р Виолета Михайлова

Клиника по Неврология, МБАЛ „Александровска“

София, ул. „Георги Софийски“ 1

Тел.: 02/9230 209

Email: violetamihaylova@yahoo.com

СЪОБЩЕНИЕ

XXIX-та БАЛКАНСКА МЕДИЦИНСКА СЕДМИЦА - ЕКОЛОГИЯ, ЧОВЕК, ЗДРАВЕ

29-30 Септември 2006
ВАРНА , БЪЛГАРИЯ

ОСНОВНИ ТЕМИ:
Възрастово-обусловени заболявания.
Полово свързани инфекции.
Метаболитен синдром.
Вариа.

Официални езици : английски, френски.
Срок за предаване на резюмета : 30.06.2006

За контакти : тел. +3592 5812238; Факс + 35929541133
e-mail :bms_bulgaria@abv.bg

СЪОБЩЕНИЕ

Редакцията уведомява, че статията
„ТОТАЛЕН ПЛАЗМЕН ХОМОЦИСТЕИН ПРИ 41 ПАЦИЕНТИ В ОСТРАТА
ФАЗА НА ИСХЕМИЧЕН ИНСУЛТ”

с автори П. Атанасова, Е. Ангелова, М. Семерджиева, Т. Цветанова
е оригинална статия, а не обзор.

Публикувана е в списание „Българска неврология „кн.1 том 6, 2006 стр.17-22