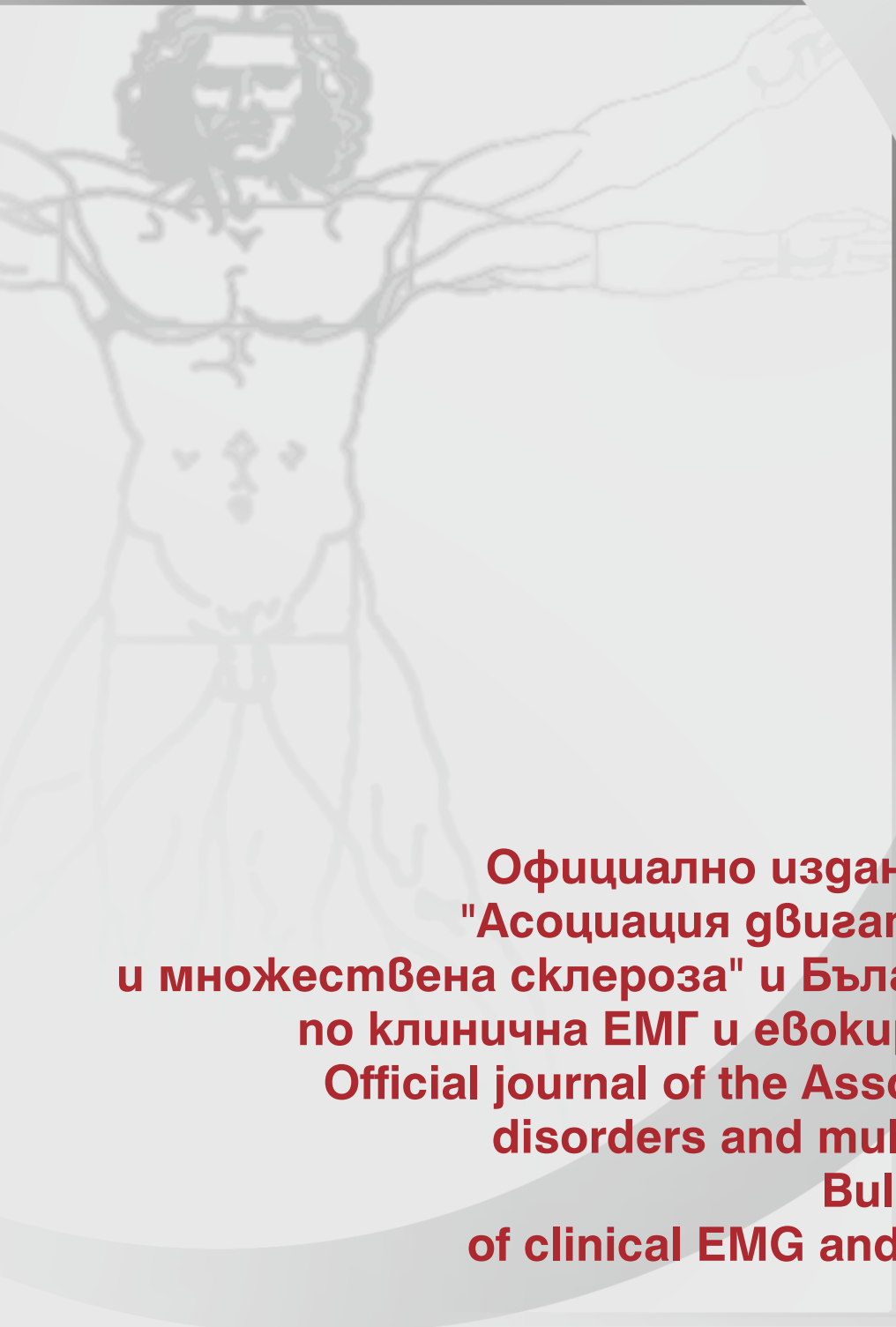


Двигателни Нарушения

Movement Disorders

Bulgaria



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

LEMTRADA (alemtuzumab) - ПРОМЕНЯ АКТИВНОСТТА НА ПРИСТЪПНО-РЕМИТЕНТНАТА МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА



LEMTRADA 12 mg концентрат за инфузионен разтвор. Всеки флакон съдържа 12 mg алемтузумаб (alemtuzumab) в 1,2 ml (10 mg/ml). **Терапевтични показания:** LEMTRADA е показан при възрастни пациенти с пристъпно-ремитентна множествена склероза (ПРМС) с активно заболяване, дефинирано по клинични или образни характеристики. Лечението с LEMTRADA трябва да бъде започнато и да се провежда под наблюдението на невролог с опит в лечението на МС. **Дозировка:** Препоръчителната доза е 12 mg/ден, приложена чрез интравенозна инфузия в 2 начални курса на лечение, с до 2 допълнителни курса на лечение при необходимост. **Първи курс на лечение:** 12 mg/ден в 5 последователни дни (обща доза 60 mg). **Втори курс на лечение:** 12 mg/ден в 3 последователни дни (обща доза 36 mg), приложени 12 месеца след началния курс на лечение. Трети или четвърти курс (при необходимост): 12 mg/ден в 3 последователни дни (обща доза 36 mg), приложена най-малко 12 месеца след предишния курс на лечение при пациенти с активност на заболяването МС, определена чрез клинични или образни признаци. **Подготвително лечение:** Трябва да бъде приложено подготвително лечение с кортикостероиди непосредствено преди прилагането на LEMTRADA всеки ден през първите 3 дни на всеки лечебен курс. Необходима е и перорална профилактика срещу херпесни инфекции, която започва от първия ден на всеки лечебен курс и продължава минимум 1 месец след лечението. **Начин на приложение:** LEMTRADA се прилага под формата на разреден разтвор чрез интравенозна инфузия за период от около 4 часа. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества. Инфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV) Пациенти с тежка активна инфекция до отшумяването ѝ. **Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба:** Не се препоръчва при пациенти с неактивно заболяване или стабилизиран с настоящата си терапия. Преди лечението пациентите трябва да бъдат информирани относно рисковете и ползите, както и за необходимостта да се обвържат ангажират с 48-месечно проследяване от началото на лечението до 48 месеца след последната инфузия на втория курс на лечение с LEMTRADA. Ако се прилага допълнителен курс, проследяването на безопасността трябва да се продължи до 48 месеца след последната инфузия. **Аутоимунитет:** Лечението може да има за резултат образуването на аутоантитела и повишен риск от аутоимунно медиран състояние, включително имунна тромбоцитопенична пурпура, тиреоидни нарушения или рядко - нефропатии. Специално внимание при пациенти с предхождащи аутоимунни състояния, различни от МС. **Имунна тромбоцитопенична пурпура (ИТП):** При контролирани клинични изпитвания са наблюдавани сериозни случаи на ИТП при 1% от пациентите. Преди започване на лечението трябва да бъде направена пълна кръвна картина (ПКК) с диференциално броене, която след това се повтаря ежесмесно до 48 месеца след последната инфузия. **Нефропатии:** Нефропатии, болест с антитела срещу гломерулната базална мембрана, са наблюдавани при 0,4% от пациентите и обичайно са настъпвали до 39 месеца след последното приложение на LEMTRADA. Трябва да бъдат изследвани нивата на серумни креатинини преди започване на лечението и след това - ежесмесно, до 48 месеца след последната инфузия. Анализ на урината с микроскопско изследване трябва да се прави преди започване на лечението и на месечни интервали до 48 месеца след последната инфузия. Установяването на клинично значими промени спрямо изходното ниво в серумни креатинини, необяснима хематурия и/или протеинурия, налага по-задълбочено изследване за нефропатии. **Тиреоидни нарушения:** Тиреоидни ендокринни нарушения, включително аутоимунни тиреоидни нарушения са наблюдавани при около 36,8% от пациентите. Наблюдаваните аутоимунни тиреоидни нарушения са включвали хипертиреозидизъм или хипотиреоидизъм. При пациенти с настоящо тиреоидно нарушение LEMTRADA трябва да се прилага, ако потенциалната полза оправдава потенциалните рискове. Функционални изследвания на щитовидната жлеза (нива на тиреоид-стимулиращ хормон) трябва да бъдат провеждани преди започване на лечението и на всеки 3 месеца след това до 48 месеца след последната инфузия. Заболяването на щитовидната жлеза представлява специален случай за бременни жени. **Цитопении:** Случаи, съпътняващи аутоимунни цитопении, като неутропения, хемолитична анемия и панцитопения, са били съобщавани нечесто в клиничните изпитвания. За проследяване за цитопении трябва да се използват резултатите от ПКК. **Свързани с инфузията реакции (СИР):** СИР, се дефинират като всяко нежелано събитие по време на или до 24 часа след инфузия. Повечето пациенти са получили леки до умерени реакции. Честотата на СИР е по-висока при 1-вия курс, отколкото при следващите курсове. Сериозни реакции са настъпили при 3% от пациентите - главоболие, пирексия, уртикария, тахикардия, предсърдно мъждене, гадене, дискомфорт в гърдния кош и хипотония. Клиничните прояви на анафилактика могат да наподобяват клиничните прояви на СИР, но обикновено са по-тежки или потенциално животозастрашаващи. Препоръчва се премедикация за намаляване на ефектите на СИР. **Инфекции:** Предимно леки до умерени по тежест инфекции са възникнали при 71% от пациентите, а cervikalни инфекции с човешки папиломен вирус (HPV) - при 2% от пациентите. Препоръчва се извършване на ежегоден скрининг за HPV при жени. Активна и латентна (неактивна) туберкулоза е съобщена при 0,3% от пациентите, лекувани LEMTRADA, по-често в ендемични райони. Преди започване на лечението, всички пациенти трябва да бъдат оценени за активна и латентна туберкулозна инфекция съгласно местните препоръки. Листериоза/листериозен менингит се съобщава обикновено в рамките на един месец от инфузия. За да се намали този рискът от инфекция, пациентите, трябва да избягват прием на сурови или полусурови меса, меки сирена и непастеризирано мляко и млечни продукти до две седмици преди, по време на и в продължение на най-малко един месец след лечение. Има съобщения за пневмонит, като повечето случаи са настъпили през първия месец след лечението. Пациентите трябва да съобщават за симптоми на пневмонит, които могат да включват задух, кашлица, хрипове, болка в гърдите или стягане и хемоптиза. Започването на лечението с LEMTRADA трябва да се отложи при пациенти с тежка активна инфекция до отшумяването ѝ. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават на лекаря за симптоми на инфекция. Профилактиката с перорален противовъзпалителен продукт трябва да започне от първия ден на лечението с LEMTRADA и да продължи най-малко 1 месец след всеки курс на лечение. **Злокачествени заболявания:** Едновременно прилагане на LEMTRADA с антинеопластични и имуносупресивни терапии би могло да повиши риска от имуносупресия. **Ваксини:** Препоръчва се пациентите да са завършили задължителните местни имунизации най-малко 6 месеца преди лечението с LEMTRADA. Живи вирусни ваксини не трябва да се прилагат на пациенти, които неотдавна са лекувани с LEMTRADA. Преди започване на курс на лечение пациентите без анамнеза за прекарана варицела или без ваксинация срещу вируса на варицела-зостер (VZV), трябва да бъдат изследвани за антитела срещу VZV. За да може да се прояви напълно ефектът на ваксинацията срещу VZV, лечението с LEMTRADA трябва да започне след 6 седмици. **Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие:** Не са провеждани проучвания за взаимодействия с LEMTRADA. Фертилитет, бременност и кърмене: Жените с детороден потенциал трябва да използват ефективен метод за контрацепция по време на и в продължение на 4 месеца след курса на лечение. **Бременност:** LEMTRADA трябва да се прилага по време на бременност, само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода. **Кърмене:** Поради липса на данни кърменето трябва да се преустанови по време на и в продължение на 4 месеца след последната инфузия от всеки курс на лечение. **Фертилитет:** Липсват достатъчно клинични данни. **Нежелани лекарствени реакции (НЛР):** В сборен анализ на клинични проучвания при 1486 пациента с ПРМС, най-важните НЛР са аутоимунитет (ИТП, тиреоидни нарушения, нефропатии, цитопении), СИР и инфекции. Най-честите НЛР (при ≥20% от пациентите) са обрив, главоболие, пирексия, и инфекции на дихателните пътища. За пълната информация за всички нежелани лекарствени реакции вж КХП на LEMTRADA. **Предозиране:** При предозиране (60mg еднократно) са съобщени сериозни реакции като главоболие, обрив, хипотония или синусова тахикардия. Лечението се състои в прекратяване на приложението на лекарствения продукт и поддържаща терапия.

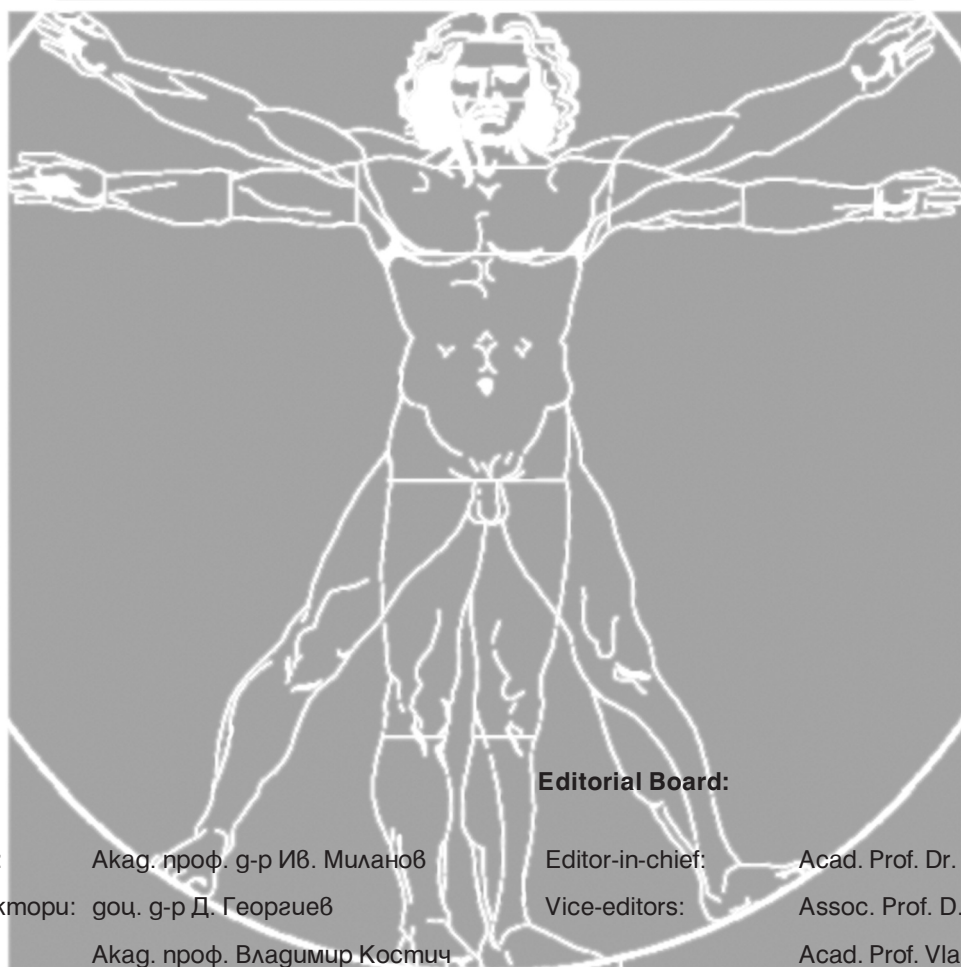
Номер на разрешението за употреба: EU/1/13/869/001 **Дата на първа регистрация:** 12/09/2013 **IPV:** Genzyme Therapeutics Ltd, 4620 Kingsgate, Cascade Way, Oxford Business Park South, Oxford, OX4 2SU, Обединено кралство **Дата на последно одобрена КХП:** 02/07/2018 Лекарствен продукт по ограничено лекарско предписване. **Преди да предприемите лекарствения продукт, моля, запознайте се с пълния текст на КХП.** **За повече информация:** „Санofi България“ ЕООД, гр. София 1784, бул. „Цариградско шосе“ 90, Офис сграда Капитал Форт, тяло А, етаж 10, България, Тел: 02/ 970 53 00, Факс: 02/ 970 53 33, e-mail: bg-medical-info@sanofi.com, www.sanofi.bg

Литература: 1. LEMTRADA КХП, 02/07/2018; 2. Fox EJ, Alroughani R, Brassard D, et al. Efficacy of alemtuzumab is durable over 6 years in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis and an inadequate response to prior therapy in the absence of continuous treatment (CARE-MS II). Presented at the 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), September 14-17, 2016, London, England. Poster P1150.

SANOFI GENZYME

„Санofi България“ ЕООД,
гр. София 1784, бул. „Цариградско шосе“ 90, Офис сграда Капитал Форт,
тяло А, етаж 10, България, тел: 02/ 970 53 00, Факс: 02/ 970 53 33,
e-mail: bg-medical-info@sanofi.com; http://www.sanofi.bg
GZBG.LEMT.18.10.0100/10/2018
ИАЛ: 44630/16/10/2018

LEMTRADA®
alemtuzumab^{12mg}
IV



Editorial Board:

Гл. редактор:	Акад. проф. г-р Ив. Миланов	Editor-in-chief:	Acad. Prof. Dr. I. Milanov
Зам. гл. редактори:	доц. г-р Д. Георгиев	Vice-editors:	Assoc. Prof. D. Georgiev
	Акад. проф. Владимир Костич		Acad. Prof. Vladimir Kostic
Членове:	проф. г-р П. Стаменова	Members:	Prof. P. Stamenova
	проф. г-р И. Търнев		Prof. I. Turnev
	проф. г-р М. Даскалов		Prof. M. Daskalov
	Акад. проф. г-р Л. Трайков		Acad. Prof. Dr. L. Traykov
	доц. г-р И. Райчев		Assoc. Prof. I. Raychev
	доц. г-р Д. Богданова		Assoc. Prof. D. Bogdanova
	доц. г-р С. Иванова		Assoc. Prof. S. Ivanova
	доц. г-р Н. Топалов		Assoc. Prof. N. Topalov
Научен секретар:	г-р Е. Чорбаджиева	Scientific secretary:	Dr. E. Chorbadzheva

СЪДЪРЖАНИЕ

CONTENTS

Инструкции към авторите 3

Instructions for the authors 3

Етични принципи.....5

Ethical principles 5

ОБЗОРИ

REVIEWS

П. Дамянов, И. Миланов, С. Иванова,
К. СтамболиеваP. Damyanov, I. Milanov, S. Ivanova,
K. StambolievaПРЕВОД, АДАПТАЦИЯ И ВАЛИДИРАНЕ НА
COMPASS 31 НА БЪЛГАРСКИ ЕЗИК ЗА
ИЗПОЛЗВАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ
С МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА 9TRANSLATION, ADAPTATION AND VALIDATION
OF COMPASS 31 IN BULGARIAN LANGUAGE
FOR USE IN PATIENTS WITH MULTIPLE
SCLEROSIS 9М. Иванова, Е. Красиминова, Цв. Великова,
И. Миланов, Д. Кюркчиев
ИМУНОЛОГИЧНИ МЕХАНИЗМИ
В ПАТОГЕНЕЗАТА НА МНОЖЕСТВЕНА
СКЛЕРОЗА И ОТГОВОРА КЪМ ТЕРАПИЯ 15M. Ivanova, E. Krasimirova, T. Velikova, I. Milanov,
D. Kyurkchiev
IMMUNOLOGICAL MECHANISMS OF
MULTIPLE SCLEROSIS AND RESPONSES
TO THERAPY 15П. Дамянов, И. Миланов, К. Стамболиева
КАРДИОВАСКУЛАРНАТА АВТОНОМНА
ДИСФУНКЦИЯ И СИНДРОМ НА УМОРА ПРИ
МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА 23P. Damyanov, I. Milanov, K. Stambolieva
CARDIOVASCULAR AUTONOMIC DYSFUNCTION
AND FATIGUE SYNDROME IN MULTIPLE
SCLEROSIS.....23Ц. Асенов, П. Колев, И. Миланов, Д. Богданова
НАРУШЕНИЯ НА РЕМ СЪНЯ КАТО ПРЕДИКТОР
ЗА НЕВРОДЕГЕНЕРАТИВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ.
СКАЛИ ЗА ОЦЕНКА НА РЕМ СЪН И НАРУШЕНИЯ
НА СЪНЯ ПРИ ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ 30Ts. Asenov, P. Kolev, I. Milanov, D. Bogdanova
REM SLEEP DISORDERS AS A PREDICTOR OF
NEURODEGENERATIVE DISEASES. SCALE FOR
ASSESSMENT REM SLEEP AND SLEEP
DISORDERS IN PARKINSON'S DISEASE.....30

IN MEMORIAM

IN MEMORIAM

Проф. г-р Боряна Ишпекова.....40

Prof. Dr. Boriana Ishpekova 40

ИНСТРУКЦИИ КЪМ АВТОРИТЕ

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

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

НАЧИН НА ОФОРМЯНЕ НА СТАТИИТЕ:**Заглавна страница**

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

Резюме

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

Оригинални статии и кратки научни съобщения

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

Обзорни статии

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

Таблицы и илюстрации

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

В текста на ръкописа трябва точно да бъдат обозначени местата за включване на таблици и

фигури. Мерителните единици да се представят в SI и да се изписват на латиница.

Литература

Да не съдържа повече от 20 заглавия за научните съобщения и до 30 за обзорните, като се отпечатват на отделен лист, на двоен интервал. Авторите се подреждат по азбучен ред, като се изписват фамилията и инициалите на всички автори. В началото се изброяват източниците на кирилица, а след тях - тези на латиница. Заглавията на цитираните статии се представят изцяло, а съкратените названия на списанията - както в Index Medicus. В текста цитираните автори се означават с поредния номер от литература.

Пример**Научна статия**

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

Глава от книга

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

Книга

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

Публикациите трябва да се изпращат на e-mail: elena_8_3@abv.bg или записани на диск на адрес:

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

INSTRUCTIONS FOR THE AUTHORS

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

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

Title page should include:

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

- d. Detailed mailing address

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

The articles should have the following sections:

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

Figures:

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

Pictures:

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

Tables:

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

References:

Citations of articles in the text should be supplemented by reference numbers in brackets. The list of citations should be organized in an alphabetical order according to the first author's last name. References may

contain up to 30 titles for reviews, up to 20 for articles, and up to 10 for short communications. The journal should be abbreviated according to Index Medicus.

Examples of references:

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

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

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

Please submit the manuscript to email:
elena_8_3@abv.bg.

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

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

Етични принципи на Двигателни нарушения

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

Дизайн на научната работа и Етика

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

Авторство

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

Конфликт на интереси и представяне

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

Примери за потенциални конфликти, които

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

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

Основни грешки при публикуване

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

Рецензиране

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

Редакторски решения

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

Оригиналност. Предпечат. Връзки с медиите

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

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

Рекламирање

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

Реагиране при евентуално нарушение

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

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

Ethical principles of Movement disorders journal

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

Study Design and Ethics

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

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

Authorship

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

Disclosure and conflicts of interest

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

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

Fundamental errors in published works

When an author discovers a significant error or inaccuracy in his/her own published work, it is the author's obligation to promptly notify the journal editor or publisher and cooperate with the editor to retract or correct the

paper. If the editor or the publisher learns from a third party that a published work contains a significant error, it is the obligation of the author to promptly retract or correct the paper or provide evidence to the editor of the correctness of the original paper.

Peer Review

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

Editorial Decisions

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

Originality, Prior Publication, and Media Relations

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

Advertising

Advertisers and donors have no control over editorial material under any circumstances. Movement disorders requires all advertisements to clearly identify the advertiser and the product or service being offered. Commercial advertisements are not placed adjacent to any editorial matter that discusses the product being advertised, nor adjacent to any article reporting research on the advertised product, nor should they refer to an article in the same issue in which they appear. Ads have a different appearance from

editorial material so there is no confusion between the two. Ads are to be placed only on the rear, or inside cover pages. Products or services being advertised are germane to (a) the practice of medicine, (b) medical education, or (c) health care delivery. The journal has the right to refuse any advertisement for any reason. Advertising, reprint or other commercial revenue has no impact or influence on editorial decisions.

Responses to possible misconduct

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

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

ОБЗОР / REVIEW

**ПРЕВОД, АДАПТАЦИЯ И ВАЛИДИРАНЕ НА COMPASS 31 НА БЪЛГАРСКИ ЕЗИК
ЗА ИЗПОЛЗВАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА**

РЕЗЮМЕ

**ПРЕВОД, АДАПТАЦИЯ И ВАЛИДИРАНЕ НА
COMPASS 31 НА БЪЛГАРСКИ ЕЗИК ЗА
ИЗПОЛЗВАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ
С МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА**

*П. Дамянов^{1,2}, И. Миланов^{1,2}, С. Иванова^{1,2},
К. Стамболиева³*

¹ УМБАЛНП "Св. Наум"

² Медицински Университет - София

³ Институт по невробиология - БАН

ABSTRACT

**TRANSLATION, ADAPTATION AND VALIDATION
OF COMPASS 31 IN BULGARIAN LANGUAGE
FOR USE IN PATIENTS WITH
MULTIPLE SCLEROSIS**

*P. Damyanov^{1,2}, I. Milanov^{1,2}, S. Ivanova^{1,2},
K. Stambolieva³*

¹ University Hospital "St. Naum",

² Medical University of Sofia

³ Institute of Neurobiology - Bulgarian Academy of
Sciences

Въведение: Множествената склероза (МС) е хронично възпалително демиелинизиращо заболяване на централната нервна система с хетерогенна клинична картина. При пациентите с МС често се наблюдават автономни симптоми. Няма специализиран въпросник за изследване на автономните нарушения при МС.

Цел на изследването е да се преведе, адаптира и валидира въпросник за установяване на автономни симптоми COMPASS 31 и да се използва за оценка на честотата и тежестта на автономните нарушения при български пациенти с МС.

Контингент и метод: Изследвани са 63 болни с МС (44 жени, 19 мъже, средна възраст 41.9 ± 8.9 г.) и контролна група от 40 здрави лица (средна възраст 41.6 ± 8.6 г.). Петдесет и пет пациента (87%) са с пристъпно-ремитентна и 8 (13%) - с вторично-прогресираща форма на заболяването. Надеждността на COMPASS 31-BG беше оценена чрез определяне на вътрешна съгласуваност – коефициент Алфа на Кронбах, Тест-ретест надеждност и Дискриминантна валидност.

Резултати: Беше установена висока вътрешна съгласуваност и надеждност на COMPASS 31-BG. Коефициентът Алфа на Кронбах за целия въпросник е 0,92. Не беше установена статистична

Introduction: Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory demyelinating disease of the central nervous system with a heterogeneous clinical picture. Patients with MS often experience autonomic symptoms. There is no specialized questionnaire for examining autonomic dysfunction in MS.

The aim of the study is to translate, adapt and validate a self-assessment questionnaire COMPASS 31 and to use it to assess the frequency and severity of autonomic disfunction in Bulgarian MS patients.

Contingent and methods: Sixty-three MS patients (44 women, 19 men, mean age 41.9 ± 8.9 years) and a control group of 40 healthy subjects (mean age 41.6 ± 8.6 years) took part in the investigation. Fifty-five patients (87%) had relapsing-remitting and 8 (13%) had a secondary-progressive form of the disease. The reliability of COMPASS 31-BG was assessed by internal consistency Cronbach's α , test-retest reliability and discriminatory validity.

Results: High internal consistency and reliability of COMPASS 31-BG has been established. The Cronbach's α for the questionnaire is 0,92. No statistical difference was found in the Cronbach's α for the domains between the Bulgarian and the original version of COMPASS 31, except the "secretory" functions of COMPASS 31-BG. Compared to the translated versions of the questionnaire in Serbian and Croatian languages the Cronbach's α of the COM-

ческа разлика в Алфа на Кронбах за отделните под- скали между българската и оригиналната версия на COMPASS 31, с изключение на подскалата „секретомоторни“ функции на COMPASS 31-BG, където вътрешната съгласуваност е значимо по-висока от тази в оригиналния въпросник. В сравнение с преводните версии на въпросника на сръбски и хърватски езици Алфа на Кронбах на COMPASS 31-BG за общата оценка на въпросника е 0,92, докато при сръбската версия той е 0,78, а при хърватската – 0,84, което определя и по-високата надеждност на COMPASS 31-BG.

Заклучение: COMPASS 31-BG е валиден и надежден въпросник за установяване на честотата и тежестта на автономните симптоми при пациенти с МС.

Ключови думи: множествена склероза, автономна дисфункция, въпросници

Въведение

Автономните нарушения имат значителен дял в симптоматиката на МС. Уврежданията при МС могат да доведат до нарушена регулация на уринарните, гастроинтестиналните, кардиоваскуларните и други функции, които са под контрола на автономната нервна система (АНС). Няма специализиран въпросник за изследване на автономните симптоми при болни с МС. В някои проучвания са оценявани автономни оплаквания при МС чрез собствени невалидирани въпросници (2,4,6).

На базата на въпросниците Autonomic Symptom Profile (ASP), съставен от 169 въпроса (9) и Composite Autonomic Symptom Score (COMPASS), съдържащ 84 въпроса беше създаден от Sletten и съавт. (2012 г.) кратък въпросник с 31 въпроса, свързани с автономните симптоми и функции - COMPASS 31 (Composite Autonomic Symptom Score 31) (7). Въпреки, че не е специално предназначен за МС, той е валидиран на португалски език (11) и на сръбски и хърватски езици (3)

PASS 31-BG for the total score of the questionnaire is 0.92, while in the Serbian version it is 0.78 and in the Croatian 0.84, which determines the high reliability of COMPASS 31-BG.

Conclusion: COMPASS 31-BG is a valid and reliable questionnaire to determine the frequency and severity of autonomic symptoms in MS patients.

Key words: multiple sclerosis, autonomic dysfunction, questionnaires

и е потвърдена неговата надеждност.

Целта на настоящото изследване е да се преведе, адаптира и валидира специализираният въпросник COMPASS 31 и да се използва за оценка на честотата и тежестта на автономните нарушения при български пациенти с МС.

Контигент и методи: В настоящето проучване са включени 63 болни с МС, подбрани от амбулаторни пациенти на Кабинет по множествена склероза, стационарни пациенти от Клиника по двигателни нарушения и Отделение за физиотерапия и рехабилитация на УМБАЛНП “Св.Наум”- София, на базата на следните критерии: документирана диагноза МС, съобразно ревизираните критерии на McDonald от 2010 г.(8); пристъпно-ремитентен и вторично-прогресиращ ход на заболяването; без пристъп на заболяването през последните 4 седмици; без употребата на медикаменти или наличието на соматични и неврологични заболявания, които могат да окажат влияние върху автоном-

ните функции; възраст над 18 години.

Всички участници в изследването бяха подробно запознати с дизайна на проучването и дадоха информирано съгласие за доброволно участие.

Валидирането на въпросника COMPASS 31 беше извършено по стандартна методика включваща: двуетичен превод, адаптация и оценка на надеждност и валидност.

Беше използвана дескриптивна статистика за изчисляване на средните оценки от COMPASS 31-BG и демографските данни. Надеждността на COMPASS 31-BG беше оценена чрез определяне на вътрешна съгласуваност – коефициент Алфа на Кронбах и Тест-ретест надеждност (5). Резултатът е надежден при Кронбах Алфа > 0,7 (Nunnally критерий), при въпросници с повече от 20 въпроса какъвто е COMPASS 31-BG (1,10). Използваният тест-ретест анализ (стабилност във времето) включва попълване на въпросника двукратно при едни и същи условия, като надеждността беше оценявана на базата на изчислените корелационни коефициенти на Pearson, при степен на значимост $p < 0,05$ (над 0,7 определя висока надеждност на скалата). Разликите в корелационните коефициенти за подскалите и общата оценка на българската и оригиналната английска версия на въпросника бяха анализирани с Mann-Whitney тест, където коефициентите на корелация бяха трансформирани чрез трансформация на Fisher. Тъй като COMPASS 31 оценява честотата и тежестта на автономните симптоми при МС, за оценка на конвергентната валидност на въпросника беше използван Spearman коефициент на корелация между COMPASS 31-BG и EDSS.

Статистическите анализи са направени с помощта на специализиран статистически софтуер Statistica 8,0 за Windows (Stat Soft Inc.USA).

За сравнение оценките на пациентите с МС с тези на контролните, беше използван Mann-Whitney

U тест, при ниво на значимост $p < 0,05$.

Резултати

Английската версия на COMPASS 31 беше преведена на български език от лицензиран преводач и двама невролози с много добри познания по английски език и опит в адаптацията на клинични тестове. Преводите бяха направени независимо един от друг и след обсъждане беше изготвен вариант на въпросника, който беше подложен на обратен превод от друг лицензиран преводач, нямаш достъп до оригиналната английска версия. Полученият превод беше сравнен с оригинала и обсъден от всички участници в процедурата. Не бяха установени думи или термини, които се нуждаят от основни промени, свързани с несъвместимост с българския език и култура. Бяха направени само леки промени в конструкцията на някои изречения на български език и беше изготвен окончателен вариант на въпросника - COMPASS 31-BG. COMPASS 31-BG беше попълнен от 7 болни с МС, които не срещнаха трудности в разбирането на въпросите и ги оцениха като ясни и разбираеми, след което COMPASS 31-BG беше използван в настоящото проучване.

Българската версия COMPASS 31-BG в смислово и структурно отношение е напълно идентична с оригиналната английска версия и съдържа 31 въпроса за различни автономни симптоми, разпределени в 6 подскали: ортостатичен интолеранс (4 въпроса, с максимална оценка 40 точки), вазомоторна дисфункция (4 въпроса, с максимална оценка 5 т.), секретомоторна дисфункция (4 въпроса, с максимална оценка 5 т.), гастроинтестинална дисфункция, ключваща гастропареза, диария и запек (12 въпроса, с максимална оценка 25 т.), уринарна дисфункция (3 въпроса, с максимална оценка 10 т.) и зенична дисфункция (5 въпроса, с максимална оценка 5 т.), и обща оценка от 0 до 100, като по-висока

оценка означава по-изразени симптоми.

За всяко лице бяха изчислени оценките в под-скалите и общата оценка, като сбор от точките на отделните въпроси, включени в съответните под-скали и в целия въпросник.

В проучването взеха участие 63 пациента с МС. Четиридесет пациента попълниха въпросника повторно след период от 10 дни, но 2 от тях имаха пропуски и бяха изключени от статистическата обработка.

В табл.1 са представени демографските и клиничните характеристики на болните с МС.

Таблица 1. Клинични характеристики на пациентите с МС (n=63)

	Брой (%) или средни стойности	Стандартни отклонения
Пол		
мъже (%)	19 (30,2)	12 (30)
жени (%)	44 (69,8)	28 (70)
Възраст (години)	41,9	8,6
Продължителност на заболяването (години)	8,9	6,7
EDSS	2,9	1,2
Форма ПРМС ВПМС	55 (87,3) 8 (12,7)	

ПРМС –присъпно-ремнитентна МС, ВПМС –
вторично прогресираща МС

Беше установена висока вътрешна конструктивна надеждност на въпросите от COMPASS 31-BG (коефициент Алфа на Кронбах = 0.92) (Табл.2). Във всички подскали Алфа на Кронбах е по-висок от критичната стойност 0,7, което определя добра надеждност. Не бяха установени статистически значими разлики в Алфа на Кронбах между българската и английската версии на въпросника, независимо че стойностите на Алфа на Кронбах са по-ниски в сравнение с оригиналната английска версия на въпросника (Табл.2). Беше установено, че въпрос №8 от подскала „секретомоторна“ корелира много слабо с останалите въпроси ($r=0,23$), което е значимо по-ниско от граничната стойност за вътрегрупова корелация ($r=0,4$) (11). Това определя този въпрос като ниско информативен (Табл.2). Беше установено, че вътрешната съгласуваност на въпросите в българската версия на COMPASS 31-BG е по-висока в сравнение с тази на сръбски и на хърватски езици. За COMPASS 31-BG коефициентът Алфа на Кронбах за целия въпросник е 0,92, докато при сръбската и хърватската версии той е съответно 0,78 и 0,84 (3).

Тест-ретест анализът показва висока надеждност на подскалите: ортостатичен интолеранс (Коефициент на Pearson $r=0,91$), секретомоторна

Таблица 2. Вътрешната устойчивост и съгласуваност на въпросите и максималните оценки в подскалите на българската и английската версии на COMPASS 31

Подскала	Максимална оценка в подскалата (Българска адаптация)	Алфа на Кронбах (Българска адаптация)	Диапазон на вътрешна съгласуваност на въпросите (ITCC)	Максимална оценка в подскалата (Оригинална версия)	Алфа на Кронбах (Оригинална версия)
ортостатичен интолеранс	10	0,91	0,75-0,89	10	0,92
вазомоторна	4	0,93	0,94-0,98	6	0,91
секретомоторна	6	0,57	0,38-0,65	7	0,48
гастроинтестинална	21	0,71	0,42-0,65	28	0,78
уринарна	8	0,60	0,56-0,82	9	0,62
зенична	13	0,84	0,57-0,7	15	0,84

($r=0,73$), гастроинтестинална ($r=0,79$). Подскалите уринарна ($r=0,54$) и зенична ($r=0,52$) са с по-слаба надеждност, докато при подскалата вазомоторна ($r=0,31$) - надеждността е незначителна.

В табл. 3 са представени резултатите от определяне на конвергентната валидност на COMPASS 31-BG при сравнение на оценките от подскалите и тежестта на MC, определена с EDSS.

Табл.3 Корелация между оценките в подскалите на COMPASS 31-BG и тежестта на MC, оценена с EDSS

Подскала	Spearman корелационен коефициент	Степен на значимост
ортостатичен интолеранс	0,3	<0,001
вазомоторна	0,057	0,306
секретомоторна	0,028	0,314
гастроинтестинална	0,1	0,238
уринарна	0,37	<0,001
зенична	0,13	0,106
Обща оценка	0,26	<0,001

Беше установена статистически значима корелация ($p<0,001$) между оценката по EDSS и общата оценка на COMPASS 31-BG, както и между оценката по EDSS и оценките от подскалите ортостатичен интолеранс и уринарна. Останалите подскали слабо корелират с резултатите от EDSS. Резултатите предполагат, че тези подскали са по-информативни за автономните дисфункции в зависимост от тежестта на MC.

Обсъждане

Оценката на субективните автономни симптоми с помощта на българската версия на COMPASS 31 показва, че той е надежден, актуален, лесен за попълване и практичен въпросник за оценка на автономните функции при пациенти с MC. COMPASS 31 е предназначен да осигури количествена оценка

на автономните симптоми от клиницисти и изследователи от различни клинични области (7). Въпреки че, въпросникът не е предназначен специално за пациенти с MC, ние установихме, че COMPASS 31-BG е достоверен и надежден инструмент за установяване на автономна дисфункция при MC, аналогично на португалската, сръбската и хърватската версии на COMPASS 31. Високата честота (97%) на субективни автономни симптоми при болните, оценени като най-малко 1 абнормен отговор от всичките подскали на въпросника, е сходна с резултатите от проучването на Vieira и съавт. (2015) използващи португалска версия на същия въпросник - COMPASS 31 при пациенти с MC (96%) (12). Високата вътрешна съгласуваност на въпросите в подскалите на COMPASS 31-BG е съизмерима с тази на оригиналния въпросник. Единствено при подскалата за "секретомоторна" дисфункция беше установена по-висока вътрешна съгласуваност в сравнение с оригиналния въпросник. В сравнение с преводните версии на въпросника на сръбски и хърватски езици, използвани за оценка на близка по разпределение до нашата група болни с MC, вътрешната съгласуваност на въпросите в COMPASS 31-BG е по-висока. Алфа на Кронбах на COMPASS 31-BG за общата оценка на въпросника е 0,92, докато при сръбската версия той е 0,78, а при хърватската - 0,84, което определя и по-високата надеждност на COMPASS 31-BG.

Резултатите от това проучване показват, че в българската версия на COMPASS 31 въпросите във всички подскали са добре дефинирани и лесни за отговор. Потвърдена е надеждността и валидността на COMPASS 31-BG, което ни дава основание да препоръчаме използването в клиничната практика на въпросника за оценка на автономните нарушения при болни с MC.

Заклучение: COMPASS 31-BG е валиден и

надежен въпросник за установяване на честотата и тежестта на автономните симптоми при пациенти с МС и може да бъде използван в клиничната неврологична практика.

Литература

1. Aaronson, N., Alonso, J., Burnam, A., Lohr, K.N., Patrick, D.L., Perrin, E., Stein, R.E. Assessing health status and quality-of-life instruments: attributes and review criteria. *Qual Life Res.*, 2002, 11, 193-205.
2. De Seze, J., Stojkovic, T., Gauvrit, J.Y., Devos, D., Ayachi, M., Cassim, F., Saint Michel, T., Pruvo, J.P., Guieu, J.D., Vermersch, P. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis: cervical spinal cord atrophy correlates. *J. Neurol.*, 2001, 248, 297-303.
3. Drulović, J., Gavrilović, A., Crnošija, L., Kisić-Tepavčević, D., Krbot Skorić, M., Ivanović, J., Adamec, I., Dujmović, I., Junaković, A., Marić, G., Martinović, V., Pekmezović, T., Habek, M. Validation and cross-cultural adaptation of the COMPASS-31 in Croatian and Serbian patients with multiple sclerosis. *Croat. Med. J.*, 2017, 58, 342-348.
4. Kale, N., Magana, S., Agaoglu, J., Tanik, O. Assessment of autonomic nervous system dysfunction in multiple sclerosis and association with clinical disability. *Neurol. Int.*, 2009, 16, 1, 1, e5.
5. Loewenthal, K.M. An introduction to psychological tests and scales (2nd ed.). London: UCL Press, 2001.
6. McDougall, A.J., McLeod, J.G. Autonomic nervous system function in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.*, 2003, 215, 79-85.
7. Sletten, D., Suarez, G., Low, P.A., Mandrekar, J., Singer, W. COMPASS 31: a refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score. *Mayo Clin. Proc.*, 2012, 87, 1196-1201.
8. Polman, C.H., Reingold, S.C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J.A., Filippi, M., Fujihara, K., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Lublin, F.D., Montalban, X., O'Connor, P., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A.J., Waubant, E., Weinshenker, B., Wolinsky, J.S.. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald Criteria. *Annals of Neurology*, 2011, 69, 2, 292-302.
9. Suarez, G., Opfer-Gehrking, T., Offord, K., Atkinson, E., O'Brien, P., Low, P.A. The autonomic symptom profile: a new instrument to assess autonomic symptoms. *Neurology*, 1999, 52, 523-528.
10. Tabachnick, B.G., Fidell, L.S. Using multivariate statistics (4th ed.). New York: Harper and Row, 2001.
11. Vieira, B., Costa A., Videira, G., José, M., Abreu, P. Prevalence of Autonomic Dysfunction in Patients with Multiple Sclerosis. *Acta Med. Port.*, 2015, 28, 1, 51-55.
12. Ware JE Jr, Gandek B. Methods for testing data quality, scaling

assumptions, and reliability: the IQOLA Project approach. International quality of life assessment. *J. Clin. Epidemiol.*, 1998, 51, 945-952.

Адрес за кореспонденция:

*Д-р Петър Дамянов
УМБАЛНП "Св. Наум"
ул. "Любен Русев" №1
гр. София, 1113
e-mail: p_damyanov@abv.bg*

Address for correspondence:

*Dr. Petar Damyanov
University Hospital of Neurology and Psychiatry "St. Naum"
Luben Russev 1 str., Sofia 1113, Bulgaria
e-mail: p_damyanov@abv.bg*

ОБЗОР / REVIEW

ИМУНОЛОГИЧНИ МЕХАНИЗМИ В ПАТОГЕНЕЗАТА НА МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА И ОТГОВОРА КЪМ ТЕРАПИЯ

РЕЗЮМЕ

**ИМУНОЛОГИЧНИ МЕХАНИЗМИ
В ПАТОГЕНЕЗАТА НА МНОЖЕСТВЕНА
СКЛЕРОЗА И ОТГОВОРА КЪМ ТЕРАПИЯ**

*Марина Иванова¹, Екатерина Красиминова²,
Цветелина Великова³, Иван Миланов¹,
Доброслав Кюркчиев²*

¹ Клиника по неврология, МБАЛНП „Св. Наум“ ЕАД,
гр. София;
Катедра по Неврология, Медицински факултет на
Медицински университет- София;
² Лаборатория по клинична имунология,
УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ ЕАД, гр. София;
Катедра по клинична лаборатория и клинична
имунология, Медицински факултет на Медицински
университет- София;
³ Клинична имунология, УБ „Лозенец“ гр. София

ABSTRACT

**IMMUNOLOGICAL MECHANISMS
OF MULTIPLE SCLEROSIS AND RESPONSES
TO THERAPY**

*Marina Ivanova¹, Ekaterina Krasimirova²,
Tsvetelina Velikova³, Ivan Milanov¹,
Dobroslav Kyurkchiev²*

¹ Clinic of Neurology, University Hospital of Neurology
and Psychiatry "St. Naum", Sofia; Department of
Neurology, Medical Faculty - Medical University of Sofia;
² Laboratory of Clinical Immunology, University Hospital
"St. Ivan Rilski", Sofia;
Department of Clinical Laboratory and Clinical
Immunology, Medical Faculty - Medical University of
Sofia;
³ Clinical Immunology, University Hospital „Lozenetz“,
Sofia

Множествената склероза (МС) е хронично аутоимунно възпалително невродегенеративно заболяване на централната нервна система (ЦНС) с неизяснена етиология. Според статистическите данни в България болестността от МС е 44,5 на 100 000 души, което възлиза към момента на повече от 3600 пациенти.

Ролята на Th17 клетки е известна по отношение на голям брой аутоимунни заболявания, включително МС. Аутоимунната природа на МС е потвърдена с модел – експериментален аутоимунен енцефаломиелит, а ролята на Th17 лимфоцитите в патогенезата на МС е ключова. Th17 лимфоцити могат да се откриват както локално поради протичащите в ЦНС патогенетични процеси, така и в периферна кръв при наличието на нарушена кръвно-мозъчна бариера. Секретираният от тях IL-17 заедно с други цитокини като IL-6, TNF α , IL-22 съдействат за поддържането на възпалителния процес и демиелинизацията на невроните.

Световната научна общност и фармацевтич-

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune inflammatory neurodegenerative disease of the central nervous system (CNS) with an uncertain etiology. The prevalence of MS in Bulgaria is estimated at 44.5 per 100,000 people, which currently accounts for more than 3,600 patients in our country.

The role of Th17 cells is known for a large number of autoimmune diseases, including MS. The autoimmune nature of MS is confirmed by an experimental model of autoimmune encephalomyelitis, where Th17 lymphocytes play a key role. Th17 cells can be detected both in the CNS due to pathogenic processes locally and in peripheral blood in the presence of a disturbed blood-brain barrier. The IL-17 secreted by Th17 cells together with other cytokines such as IL-6, TNF α , IL-22 contribute to the maintenance of the inflammatory process and the demyelination of the neurons.

The world scientific community and the pharmaceutical industry are making long-term attempts to detect the causes of resistance of some patients to immunomodulatory treatment in MS. The question is also asked why, after

ната индустрия правят дългогодишни опити за откриване на причините за резистентност на някои пациенти към имуномодулиращите медикаменти. Търси се отговор и на въпроса защо след определен период на лечение терапията спира да бъде ефективна и болестта прогресира.

Голямо внимание се обръща на имунологичните маркери, още повече като се има предвид аутоимунната генеза на заболяването. Все по-популярно става определянето на нивата на експресия на гени, Т-клетки и цитокини. Обещаващо е проследяването на стойностите на Th17 и Th22 клетки, както и на IL-6, IL-17A, при лечение с бетаинтерферони и fingolimod.

Проучванията в областта биха могли да допълнят данните за ролята на Th17 клетки и съответните им цитокини при предсказването на риска от настъпване на пристъп или влошаване на симптомите на заболяването, както и за мониториране на ефекта от имуномодулиращата терапия при пациенти с МС. Това би било от полза за подобряване качеството на живот на болните и за оказване на надежден контрол над симптомите и терапията.

Ключови думи: имуномодулираща терапия, множествена склероза, Th17 лимфоцити, IL-17

Множествената склероза (МС) е най-честото възпалително демиелинизиращо заболяване на централната нервна система (8). Описано е за първи път от Jean Cruveilhier, професор по патологична анатомия в Париж, още през 1838 г. като „дегенеративна параплегия“ с установени гръбначно-мозъчни лезии (2). Болестта е наречена МС около 30 години по-късно от френския невролог Jean-Martin Charcot. Той първи описва изчерпателно проявите на заболяването, свързвайки клиничните симптоми с патологичната находка (10). Заболяването е с хроничен ход на протичане и засяга предимно млади хора на възраст между 20 и 40 години. Наблюдава се по-рядко при деца и хора над 50-годишна възраст (9).

a certain period of treatment, the therapy stops being effective and the disease progresses.

Considerable attention is paid to immunological markers, especially considering the autoimmune disease genesis. Increasingly popular is the measurement of expression of genes and levels of T-cells and cytokines. It is promising to monitor Th17 and Th22 cell counts as well as IL-6, IL-17A in treatment with beta interferons and fingolimod.

Studies in the field could supplement the data on the role of Th17 cells and their respective cytokines in predicting the risk of attacks or worsening of disease symptoms as well as to monitor the effect of immunomodulatory therapy in MS patients. This could inevitably improve the quality of life of the patients through reliable symptom and therapy control.

Key words: immunomodulatory therapy, IL-17, multiple sclerosis, Th17 lymphocytes

След травматичните увреждания на нервната система, МС е основната причина за двигателна инвалидизация на лица в млада и средна възраст (1), като в световен мащаб от болестта страдат над 2,5 милиона души (9).

Симптомите на заболяването се дължат на два основни патологични процеса: фокално възпаление, водещо до сегментна демиелинизация на бялото мозъчно вещество с формиране на плаки, и невродегенерация вследствие на аксонна дегенерация и увреждане на невроните (2). Демиелинизиращите лезии могат да се образуват на всяко място в централната нервна система (ЦНС), където има пътища от бяло мозъчно вещество. Ето

защо клиниката на заболяването зависи от структурите, които са засегнати (10). Най-честите симптоми на болестта са: сетивни нарушения (парестезии, нарушена дълбока сетивност, симптом на Lhermitte) вследствие на поражение на спиноталамичните пътища или пътищата на Goll и Burdach; зрителни нарушения поради неврит на зрителните нерви; слабост в крайниците и спастично повишен мускулен тонус, които са свързани със засягане на пирамидните пътища; координационни нарушения и тремор, свързани с лезии в малкия мозък и спиноцеребеларните пътища; двойно виждане поради лезии в мозъчния ствол. Тазоворезервоарните нарушения, сред които най-чести са императивните позиви за уриниране, както и сексуалните смущения, настъпват при около 2/3 от пациентите по различно време в хода на болестта. Синдромът на хроничната умора, депресията и когнитивните нарушения са чести симптоми, които нарушават ежедневните дейности и са част от инвалидизацията на болните (10,17,18).

Според времевия профил заболяването протича в четири форми: пристъпно-ремитентна форма, прогресиращо-ремитентна форма, първично-прогресираща форма и вторично-прогресираща форма (2), докато според скоростта на развитие на неврологичния дефицит и изхода от заболяването МС може да протече бенигнено или малигнено (2).

За поставяне на диагноза МС се използват диагностични критерии, чиято същност е да се установят клинични данни за две или повече лезии на бялото мозъчно вещество при поне два отделни пристъпа, т.е. концепцията за дисеминация на лезиите във времето и в пространството (2). Използват се диагностичните категории: МС, възможна МС и не МС, като за поставяне на диагнозата са приети ревизираните критерии на McDonald през 2010 г.

Множествената склероза

като аутоимунно заболяване

МС е представител на аутоимунните заболявания, при което е описан нарушен толеранс към собствените тъкани с последваща патологична имунна атака срещу тях (2). Болестта се класифицира в групата на демиелинизиращите възпалителни заболявания (2,9,10), при което се уврежда миелиновата обвивка на нервните влакна в централната нервна система (ЦНС). В последните години се натрупват данни, че МС е и невродегенеративно заболяване (2,14). Установено е засягане на сивото мозъчно вещество още в ранните стадии на болестта. Интересно е да се отбележи, че коровата атрофия започва още преди атрофията на бялото мозъчно вещество, която се наблюдава при напредване на заболяването (13). Съравнението между невродегенерацията и демиелинизацията в патофизиологията на МС е въпрос на дебат, особено като се има предвид, че някои МС лезии се появяват при липса на възпаление. Други източници предлагат, като причина за увреждане на ЦНС, участието на активирана микроглия и олигодендроцити при отсъствие на възпаление (5). Тези данни загатват, че в патогенезата на МС участие вземат различни имунни и неимунни механизми, които не са напълно изучени. Проучването им би довело както до ново разбиране за възникването и протичането на болестта, така и до нови и по-ефективни възможности за терапевтичното ѝ повлияване.

Както повечето аутоимунни заболявания, МС се среща по-често при жени в съотношение жени/мъже 3:2 (10) или 2:1 според други автори (1). Епидемиологичните данни показват връзката на МС с фактори на околната среда, които срещат генетично възприемчив индивид в детството му и след дълъг латентен период възниква заболяване (1). Глобални карти, отразяващи честотата на МС в

различните страни, показват, че географското разпределение на заболяването не е случайно (10). Честотата му нараства с нарастването на географската ширина (отдалечеността от екватора), както в северното, така и в южното полукълбо (2). По данни от миграционни проучвания индивиди, които мигрират от по-рискови страни, към места с по-нисък риск, по време на своето юношество или ранно детство, са по-малко уязвими към това заболяване (3,17). В България болестността е 44,5/100 000 души население, с което страната попада в зоната с висока болестност, както и съседните ни държави (2).

Вирусна етиология на множествената склероза и връзка с имунната система

Описано преди повече от 150 години, заболяването и досега остава с неизвестна етиология (1). Смята се, че МС е резултат от абнормна реакция на имунната система към един или повече антигени на миелиновата обвивка, като тази реакция се развива у генетично предразположени индивиди (13). Обсъжда се и въздействието на различни причини като генетични фактори, пол, расови различия, вируси, начин на живот и недостиг на витамини, антиоксиданти, пробиотици и нутриенти в храната.

Вирусната инфекция има най-много поддръжници като етиологичен фактор, но остава недоказана (1). Вирусните агенти, които са потенциално отговорни, варират от вируси с малък ДНК геном (напр. морбили) до такива с голям ДНК геном (херпес вирусите Epstein-Barr вирус, varicella-zoster вирус, HHV6). Някои проучвания при пациенти с напреднала МС, откриват Epstein-Barr вирус (EBV) в В лимфоцити, които инфилтрират менингите и бялата материя в ЦНС. Вирусът може да персистира в В лимфоцитите за цял живот, а неговият ядрен протеин има генетична хомоложност с миелин базичния

протеин (2). Предполага се, че непълното излекуване от първична инфекция с вируса е причина за неговото персистиране в ЦНС (4,13). В повечето случаи инфекцията е безсимптомна или протича с клиничната картина на инфекциозна мононуклеоза. Установено е, че при лица, прекарали EBV инфекция и инфекциозна мононуклеоза, рискът от развитие на МС е 2,3 пъти по-голям в сравнение с хора, които са били изложени само на EBV инфекция. От друга страна, липсата на EBV инфекция намалява риска от заболяемост от МС с 10% (17). Серологичните данни при деца с МС показват, че 85-88% от тях са прекарали такава инфекция, докато процентът при зрявите контроли е 44-77% (19). Най-често при деца и при възрастни болни от МС се открива повишен титър в серума на IgG антитела срещу ядрения антиген 1 на вируса (EBNA1) (2,19). Инфекцията с цитомегаловирус (CMV) не е свързана с повишен риск за развитие на МС. По данни от други проучвания инфекцията с herpes simplex virus (HSV) не може самостоятелно да повиши риска от МС, но комбинацията между нея и носителството на алели HLA-DRB*1501 засилва вероятността от развитие на заболяването (19). Въпреки непотвърдените резултати, излагането на един или на група инфекциозни агенти на лица в уязвима възраст и наличен генетичен товар, се счита за важен елемент в развитието на МС (9).

Много проучвания установяват съществуването на структурна близост между антигенни молекули при микроорганизми и хора. Когато такива микроорганизми инвазират човешкия организъм, те предизвикват инфекция и последващ имунен отговор, който може да атакува и собствени молекули. Процесът се нарича молекулярна мимикрия и води до т.нар. кръстосана реактивност (1,10,17,18). Много вирусни и бактериални протеини имат частично молекулно подобие с човешки автоантигени и при МС.

Базичен протеин на миелина има хомоложни участъци с аденовируси, вируса на EBV, инфлуенца вирус, вируса на херпес и морбили (1).

Роля на Th17 лимфоцитите и различни имунологични маркери в болестния процес и отговора към терапия.

До скоро съществуваше дилемата дали МС е първично дегенеративно заболяване на ЦНС с вторично настъпващо възпаление, или е аутоимунна болест с имуномедирано поражение на ЦНС. Сравняването на алелните варианти при МС и други аутоимунни заболявания в GWAS проучването, дава сигурни данни за аутоимунната генеза на МС (10). Голяма част от познатието за имунопатогенезата на болестта се обяснява с модела на експерименталния аутоимунен енцефаломиелит (ЕАЕ), при който животни (най-често плъхове и мишки) се имунизират с протеини на миелина - базичен протеин на миелина (БПМ), миелин протеолипиден протеин (МПП) и миелин олигодендроцитен гликопротеин (МОГ) (1,17). ЕАЕ може да бъде индуциран и при неимунизирани животни чрез трансфериране на специфични клонове активирани Т клетки, които разпознават антигени на миелина (1). Моделът представлява индукция на МС, при която автореактивни Т клетки от хелперната субпопулация (CD4+, T-helper лимфоцити) атакуват гореописаните антигени на миелина в ЦНС (9), като предизвикват комплексна каскада от събития, свързана с освобождаване на проинфламаторни цитокини, експресия на адхезивни молекули и секреция на матриксни металлопротеинази, с нарушаване на кръвно-мозъчната бариера и допълнителна инвазия на активирани Т клетки в ЦНС (6).

CD4+ Т лимфоцитите в зависимост от вида на цитокините, които секретират при активация, се делят на няколко вида Т хелперни клетки: Th1, Th2,

Th9, Th17, Th22 и други. Фенотипният вариант на Т-хелперната клетка до голяма степен определя какъв ще бъде отговорът на имунната система (10,17). Патогенезата при МС е свързана с комплексното участие на CD4+Т лимфоцити CD8+ Т-цитотоксични клетки, макрофаги, NK клетки и микроглия (9). Th1 клетките, които се активират от ендогенни пептиди, представени с МНС клас I, водят до синтеза на IFN- γ , IL-2, TNF- α , и се определят като проинфламаторни клетки в механизма на ЕАЕ (10). Чрез цитокините, които продуцират, те активират макрофагите и NK клетките, които участват в клетъчния имунитет.

Th2 лимфоцитите се активират вследствие на комуникацията си с екзогенни антигенни епитопи представяни от антиген-представящи клетки. Те продуцират основно цитокините IL-4, IL-5, IL-10 и IL-13 и са ангажирани в хуморалния имунен отговор, осъществяван чрез секреция на антитела от диференцираните в плазматични клетки В лимфоцити. По отношение на имунопатогенезата на МС, макар и с доста уговорки, те биха могли да се определят като „по благоприятна“ хелперна субпопулация.

Счита се, че Th17 са проинфламаторни клетки и предизвикват синтеза на IL-17A, IL-17F, IL-21 и IL-22, които са свързани с появата на различни аутоимунни заболявания (10,11,12). Има данни, че IL-17 се появява във високи концентрации в кръвта и в ЦНС при пациенти с МС, особено по време на пристъп. Увеличен брой Т клетки, продуциращи IL-17, се откриват в МС и ЕАЕ лезии. Установено е, че IL-17 сам по себе си не може да иницира ЕАЕ, но е важен фактор в невровъзпалението, влошавайки тежестта на МС чрез стимулиране секрецията на IL-6 от микроглията и астроцитите. Натрупват се неутрофили и настъпва процес известен като ендотелна дисфункция водещ до разрушаване на протеините, които свързват ендотелните клетки. IL-17 действа

синергично с TNF- α като стимулира продукцията на E-selectin, P-selectin, GM-CSF и G-CSF от ендотелни и други епителни клетки, което се свързва с прояви на оксидативен стрес и довежда до смърт на олигодендроцитите (12). Esendagli et al. правят проучване с 15 пациента с пристъпно-ремитентна МС, 8 пациента с прогресивна МС и 8 здрави контроли. Те изследват нивата на IL-17, IL-23, IL-26 и IL-17-рецептор преди започване на терапия с бетаинтерферони и 2 години след включване на лечение. Пациентите с прогресивна МС са изследвани преди започване на прием на имunosупресивна терапия. Авторите установяват, че нивата на IL-17 и IL-17-рецептор значително намаляват по време на 2-годишното лечение с бетаинтерферон (7). При някои проучвания, след 4-седмично лечение с fingolimod, процентът Th17 клетки при част от пациентите намалява. При други болни се открива повишен процент Th17 клетки, което се асоциира с пристъп на заболяването (16).

IL-22 е проинфламаторен цитокин, свързан с Th17 клетките, който се продуцира от Th22 клетки, вземащи участие в различни възпалителни процеси в организма, включително и при заболявания като псориазис. За разлика от Th17 клетките, Th22 лимфоцитите са нечувствителни към бетаинтерферон, което би могла да е една от причините за резистентност към лечение с препарати от тази група при пациенти със завишен процент на Th22 лимфоцитите. Th22 клетките са основните източници на IL-22 и упражняват важна роля в патогенезата на МС чрез производство на хемокини и нарушаване на кръвно-мозъчната бариера. За разлика от Th17 клетките, чиито брой се повишава по време на МС пристъп, увеличен процент на Th22 клетки в периферна кръв се установяват месец преди екзацербация на заболяването (15). Би могло да се спекулира с твърдението, че тези клетки

участват в иницирането на пристъп, комуникирайки с автореактивни Т клетки, преминали кръвно-мозъчната бариера (15), но са необходими повече изследвания за изясняване на тези механизми.

TNF- α е един от главните проинфламаторни цитокини, който се намира във високи концентрации в кръвта на пациенти с МС. Продуцира се от макрофаги, микроглия и CD4+Т клетки (Th1). Заедно с INF- γ и IL-17 той стимулира синтеза на хемокини и адхезионни молекули от ендотелните клетки и способства за нарушаване на кръвно-мозъчната бариера. TNF- α се открива в демиелинизиращите области в ЦНС като е установено, че води до смърт на олигодендроцитите (12).

На базата на досегашния етап от научно знание по отношение на имунопатогенезата се счита, че основна роля има комуникацията между Th1 и Th17 клетките. В локалните лимфни възли автореактивните Th1 клетки разпознават антигените, представени от макрофагите и дендритните клетки, активират се и секретират проинфламаторни цитокини (2). За да достигнат мястото на възпаление, Th1 лимфоцитите трябва да се придвижат и да преминат кръвно-мозъчната бариера. Това се осъществява чрез хемокини и различни адхезионни молекули, които подпомагат трансендотелната миграция (1) посредством гуанегеза (18). В процеса участват и Th17 клетки, които посредством секрецията на IL-17 нарушават целостта на кръвно-мозъчната бариера, чрез което се опосредства и проникването на Th1, CD8+ Т цитотоксични клетки, В лимфоцити и др. (10). Смята се, че процентното увеличение на Th17 клетките и повишена секреция на съответните им цитокини, би могло да корелира с риск от пристъп или влошаване на симптомите на заболяването.

Навлезли в мозъка, автореактивните Т-клетки атакуват съответния антиген, чийто епитоп е

представен на повърхността на антиген представящи клетки, каквито са макрофаги, микроглиални и астроглиални клетки (1,18). Чрез (IFN- γ) и TNF- α T-клетките индуцират макрофаги, които причиняват деструкция на олигодендроцитите и миелина (1). Наред с механизмите на клетъчно-медиран имунен отговор се включват и такива на хуморалния. От една страна автореактивните T клетки предизвикват активация на локалния комплемент, който директно уврежда олигодендроцитите (1), а от друга – В лимфоцитите служат както като антиген представящи клетки, така и като клетки, които продуцират автореактивни антитела (2).

Характерният невропатологичен субстрат на МС е формирането на плака на демиелинизация с реактивна глиоза около нея (18). Повечето плаки се намират около централна вена, която има увредена и пропусклива кръвно-мозъчна бариера (1). Чрез имунохистологичен анализ е установено, че плаката съдържа депозити от антитела, автореактивни T клетки, макрофаги, антигени, адхезионни молекули, хемокини и цитокини (18). Доминиращи в плаките са T клетките и макрофагите или активирана микроглия (1). В крайния етап от демиелинизацията макрофагите фагоцитират миелиновите обвивки, което довежда до оголване на аксоните и нарушаване в нормалното провеждане на нервните импулси (1,2).

Обсъждане

В цял свят се провеждат редица проучвания с оглед откриване на надеждни маркери (клинични и биологични) за мониториране на ефекта от имуномодулиращата терапия при пациенти с МС. Поради ролята на Th17 лимфоцитите в патогенезата на заболяването, все повече проучвания се правят за оценка на терапевтичния отговор към лечението, особено с биологична терапия като бетаинтерферони и fingolimod. Така например, при установяване

на нива на Th17 лимфоцити и свързаните с тях цитокини, близки до тези на здравите контроли в кръвта на изследваните пациенти, и при съответна липса на клинично влошаване, би могло да се твърди, че се наблюдава добър отговор към терапията. При наличие на високи стойности на изследваните имунологични маркери и клинично влошаване, е възможно да се предположи, че болните са резистентни и не отговарят добре на лечението.

Проучването на имунологичните механизми в патогенезата на заболяването позволяват изследване на определени клетки и цитокини с цел подобряване качеството на живот на болните чрез надежден контрол над тяхната терапия и възможност за предричане на риска от МС пристъп.

ЛИТЕРАТУРА

1. Георгиев, Д. Множествена склероза и други демиелинизиращи заболявания. В: Неврология. Миланов, И. под ред., Медицина и Физкултура, София, 2012, 595-613.
2. Миланов, И. Множествена склероза и аутоимунни демиелинизиращи заболявания на централната нервна система. под ред., Медицина и Физкултура, София, 2014, 37-227.
3. Попиванова, Б., Миланов, И., Грозева, В. Миграционни проучвания и роля на EBV при множествена склероза. Двигателни нарушения, 2013, 10, 2, 21-27.
4. Annibaldi, V., Mechelli, R., Romano, S., Buscarinu, M.C., Fornasiero, A., Umeton, R., Ricigliano, V.A., Orzi, F., Coccia, E.M., Salvetti, M., Ristori, G. IFN- β and multiple sclerosis: from etiology to therapy and back. Cytokine Growth Factor Rev., 2015, 26, 2, 221-228.
5. Christianson, M.S., Mensahb, V.A., Shenc, W. Multiple sclerosis at menopause: Potential neuroprotective effects of estrogen. Maturitas, 2015, 80, 133–139.
6. English, C., Aloji, J.J. New FDA-Approved Disease-Modifying Therapies for Multiple Sclerosis. Clin. Ther., 2015, 37, 4, 691-715.
7. Esendagli, G., Kurne, A.T., Sayat, G., Kilic, A.K., Guc, D., Karabudak, R. Evaluation of Th17-related cytokines and receptors in multiple sclerosis patients under interferon β -1 therapy. J. Neuroimmunol., 2013, 255, 1-2, 81-84.
8. Farrell, R., Kapoor, R., Leary, S.M. et al. Neutralizing anti – in-

- terferon antibodies are associated with reduced side effect and delayed impact on efficacy of Interferon - beta. *Mult. Scler.*, 2008, 14, 2, 212-218.
9. Farrell, R.A. Neutralising Antibodies to Interferon Beta in Multiple Sclerosis. Thesis for doctoral degree, submitted in Department of Neuroinflammation, Institute of Neurology, University College London, 2010, 26-69.
 10. Hernandez, A.L., O'Connor, K.C., David A. Hafler, D.A. Multiple sclerosis. In: *The Autoimmune Diseases*, Fifth edition, Mackay, I.R., Rose, N.R. eds., 2014, 735-749.
 11. Ireland, S.J., Monson, N.L., Davis, L.S. Seeking balance: Potentiation and inhibition of multiple sclerosis autoimmune responses by IL-6 and IL-10. *Cytokine*, 2015, 73, 2, 236-244.
 12. Luchtman, D.W., Ellwardt, E., Larochelle, C., Zipp, F. IL-17 and related cytokines involved in the pathology and immunotherapy of multiple sclerosis: Current and future developments. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2014, 25, 4, 403-413.
 13. Mao, P., Reddy, P.H. Is multiple sclerosis a mitochondrial disease? *Biochim. Biophys. Acta.*, 2010, 1802, 1, 66-79.
 14. Myhr, K.M. Vitamin D treatment in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.*, 2009, 286, 1-2, 104-108.
 15. Rolla, S., Bardina, V., De Mercanti, S., Quaglini, P., De Palma, R., Gned, D., Brusa, D., Durelli, L., Novelli, F., Clerico, M. Th22 cells are expanded in multiple sclerosis and are resistant to IFN- β . *J. Leukoc. Biol.*, 2014, 96, 6, 1155-1164.
 16. Sato, D.K., Nakashima, I., Bar-Or, A., Misu, T., Suzuki, C., Nishiyama, S., Kuroda, H., Fujihara, K., Aoki, M. Changes in Th17 and regulatory T cells after fingolimod initiation to treat multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.*, 2014, 268, 1-2, 95-98.
 17. Shah, A., Flores, A., Nourbakhsh, B., Stüve, O. Multiple sclerosis. In: *Braddom's Physical Medicine and Rehabilitation*, Fifth edition, Cifu, D.X. ed., 2015, 1029-1052.
 18. Sominanda, A. Interferon beta- treatment in multiple sclerosis: analysis of neutralizing antibodies. Thesis for doctoral degree, submitted in Division of Neurology Huddinge, Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, 2008, 5-9, 35-36.
 19. Waldman, A., Ghezzi, A., Bar-Or, A., Mikaeloff, Y., Tardieu, M., Banwell, B. Multiple sclerosis in children: an update on clinical diagnosis, therapeutic strategies, and research. *The Lancet Neurology*, 2014, 13, 9, 936-948.

Address for correspondence:

Marina Ivanova Borisova, MD

MHATNP St. Naum

Sofia 1113 Luben Russev Str. 1

e-mail: marinaivanova1900@gmail.com,

tel. 0888824735

Адрес за кореспонденция:

Д-р Марина Иванова Борисова

МБАЛНП „Св. Наум“

София 1113, ул. Любен Русев №1

e-mail: marinaivanova1900@gmail.com

тел. 0888824735

ОБЗОР / REVIEW

КАРДИОВАСКУЛАРНАТА АВТОНОМНА ДИСФУНКЦИЯ И СИНДРОМ НА УМОРА ПРИ МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА

РЕЗЮМЕ

КАРДИОВАСКУЛАРНАТА АВТОНОМНА ДИСФУНКЦИЯ И СИНДРОМ НА УМОРА ПРИ МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА

П. Дамянов^{1,2}, И. Миланов^{1,2}, К. Стамболиева³

¹ УМБАЛНП "Св. Наум",

² Медицински Университет - София

³ Институт по невробиология - БАН

ABSTRACT

CARDIOVASCULAR AUTONOMIC DYSFUNCTION AND FATIGUE SYNDROME IN MULTIPLE SCLEROSIS

P. Damyanov^{1,2}, I. Milanov^{1,2}, K. Stambolieva³

¹ University Hospital "St. Naum",

² Medical University of Sofia

³ Institute of Neurobiology - Bulgarian Academy of Sciences

Въведение: Синдром на умора се наблюдава при до 90% от пациентите с множествена склероза (МС), като много често е първи симптом на заболяването. Връзката между кардиоваскуларната дисфункция и умората при МС е предполагаема, но по-добре изяснена.

Цел на изследването е да се оцени кардиоваскуларната дисфункция при пациенти с МС и да се потърси връзка на автономната увреда със синдрома на умора.

Контигент и методи: Изследвани са 82 болни с МС (60 жени, 22 мъже, средна възраст 41.7 ± 10 г.), като 57 (69,5%) са с пристъпно-ремитентна и 25 (30,5%) - с вторично-прогресираща форма на заболяването. Контролната група е от 38 здрави лица (средна възраст $40,8 \pm 8,4$ г.). Мониторирани са артериалното налягане и сърдечната честота (СЧ). Приложени са стандартизирани кардиоваскуларни тестове и е проведено изследване на вариабилността на СЧ в покой и при ортостатизъм чрез мощностен спектрален анализ. Използвани са въпросници за умора (FSS), за депресия (BDI II) и за оценка на автономните симптоми (COMPASS 31-BG).

Резултати: Беше установена статистически значима разлика в средната оценка по FSS на пациентите с МС ($4,42 \pm 1,53$) и контролите ($3,3 \pm 1,1$). При 63 % от болните беше установена умора, а при

Introduction: Fatigue syndrome occurs in up to 90% of patients with multiple sclerosis (MS). Often it is the first symptom of the disease. The relationship between cardiovascular dysfunction and fatigue in MS is supposed but not well understood.

The aim of the study was to evaluate cardiovascular dysfunction in patients with MS and its relationship with fatigue syndrome.

Contingent and methods: Eighty-two MS patients (60 women, 22 males, mean age 41.7 ± 10 years), 57 (69.5%) with relapsing-remitting and 25 (30.5%) - with secondary-progressive form of the disease were investigated. The control group includes 38 healthy subjects (mean age 40.8 ± 8.4). Arterial pressure and heart rate were monitored. Standardized cardiovascular tests were applied and the heart rate variability was evaluated at rest and during orthostatic test by a power spectral analysis. Questionnaires for Fatigue (FSS), for depression (BDI II) and for assessing the autonomic symptoms (COMPASS 31-BG) were used.

Results: The significant difference between FSS scores for MS patients (4.42 ± 1.53) and controls (3.3 ± 1.1) were observed. Sixty-three percent of the patients have fatigue and 20.7% of them have mild and moderate depression, which correlates with FSS scores. Patients with fatigue have autonomic impairment, with prevalence of abnormalities in sympathetic cardiovascular tests. Spectral analysis shows low sympathetic reactivity with a small rise

20,7% от тях намерихме лека и умерена депресия, която позитивно корелира със синдрома на умора. Болните с умора показаха автономна увреда с преобладаване на абнормности в симпатиковите кардиоваскуларни тестове. Спектралният анализ показва по-слаба симпатикова реактивност, с по-слабо покачване на ниските честоти при ортостатизъм при болните с умора, като израз на симпатикова дисфункция.

Заклучение: Резултатите от проучването показват кардиоваскуларна автономна увреда при МС и зависимост между симпатиковата кардиоваскуларна дисфункция и синдрома на умора.

Ключови думи: множествена склероза, кардиоваскуларна дисфункция, синдром на умора

Въведение

При МС умората е най-често срещаният симптом и може да се появи във всяка фаза на заболяването (2). Наблюдава се при до 90% от болните (9,17), по-често при жените и при пациентите с първично или вторично-прогресираща форма на заболяването (2). Около 2/3 от болните с МС описват умората като най-обезпокояващ симптом (9), като понякога тя е първи симптом на заболяването, още преди неговото диагностициране (14). Умората има изразено въздействие и намалява качеството на живот при МС (13,17), но нейната етиология не е добре изяснена и терапевтичното ѝ повлияване е ограничено (8,19).

Тя се класифицира като първична и вторична, а при много пациенти са налице и двата вида. Първичната умора се дължи пряко на заболяването, докато вторичната е свързана с функционален дефицит (3). Първичната умора може да се дължи на възпалителния процес и да е свързана с имунна активация, демиелинизация, аксонна увреда или невроендокринни нарушения. Те не могат да обяснят напълно умората при МС, което води до предположе-

ние, че други фактори също могат да оказват влияние върху нея (8,19). Връзката между кардиоваскуларната автономна дисфункция и умората при МС е предполагаема, но недобре изяснена. Умората и автономните нарушения настъпват в ранните стадии на МС, като някои проучвания установяват взаимовръзка между тях и предполагат общ патогенетичен механизъм (10,12,18,22). Оплаквания свързани с ортостатичен интолеранс като: замаяност, слабост, физическо изтощение са подобни на тези при синдром на умора, което е основание за корелация между кардиоваскуларната автономна дисфункция и умората при МС (26). Някои проучвания свързват умората с наличие на симпатикова вазомоторна дисфункция с релативно съхранена кардиоваскуларна функция (12), докато други - с вагусова дисфункция и намалена парасимпатикова активност (24,18). Съществуват противоречиви данни относно връзката между депресията и синдрома на умора при МС (7, 30) .

Conclusion: The results of the study show cardiovascular autonomic dysfunctions in MS and a relationship between sympathetic cardiovascular dysfunction and fatigue syndrome.

Key words: multiple sclerosis, cardiovascular dysfunction, fatigue syndrome

нието, че други фактори също могат да оказват влияние върху нея (8,19). Връзката между кардиоваскуларната автономна дисфункция и умората при МС е предполагаема, но недобре изяснена. Умората и автономните нарушения настъпват в ранните стадии на МС, като някои проучвания установяват взаимовръзка между тях и предполагат общ патогенетичен механизъм (10,12,18,22). Оплаквания свързани с ортостатичен интолеранс като: замаяност, слабост, физическо изтощение са подобни на тези при синдром на умора, което е основание за корелация между кардиоваскуларната автономна дисфункция и умората при МС (26). Някои проучвания свързват умората с наличие на симпатикова вазомоторна дисфункция с релативно съхранена кардиоваскуларна функция (12), докато други - с вагусова дисфункция и намалена парасимпатикова активност (24,18). Съществуват противоречиви данни относно връзката между депресията и синдрома на умора при МС (7, 30) .

Цел на изследването е да се оцени кардиоваскуларната дисфункция при пациенти с МС и връзката на автономната увреда със синдрома на умора.

Контингент и методи: Изследвани са 82 болни с МС (60 жени, 22 мъже, средна възраст 41.7 ± 10 г.) и контролна група от 38 здрави лица (средна възраст 40.8 ± 8.4 г.). За мониториране на артериалното налягане е използван неинвазивен монитор (Colin 7000), а за измерване на сърдечната честота (СЧ) - ЕКГ (MP100, Biopac system). Приложени са стандартизирани автономни тестове: дълбоко дишане, ортостатичен, Valsalva, изометрично мускулно съкращение (11) и е проведено изследване на вариабилността на СЧ в покой и при ортостатизъм чрез мощностен спектрален анализ (FFT) (28). Умората беше оценена със скала за изследване на тежестта на умората - FSS (21). Въпросникът е използван в България за оценка на умората при МС и други заболявания (1,4). Общоприето за наличие на клинично значима умора е средна оценка от FSS ≥ 4 (29, 23,31). Беше оценена корелацията на средните оценки на FSS с резултатите от проведените автономни тестове, както и с въпросници за оценка на автономните симптоми (COMPASS 31-BG) и за депресия (BDI II).

Анализът на данните от изследването е направен със статистически софтуер Statistica 8,0 за Windows (StatSoft Inc.USA), като са използвани дескриптивна статистика, параметрични и непараметрични методи, при ниво на значимост $p < 0.05$.

Резултати

Беше установено наличие на умора при 63 % от болните (FSS ≥ 4) и при 28% от контролите. Наблюдава се статистически значимо по-висока средната оценка по FSS за болните с МС (4.42 ± 1.53) в сравнение с контролите (3.3 ± 1.1) (Mann-Whithney U test, $p < 0.05$).

Съществени разлики в демографските и основните клиничните характеристики (продължителност, тежест и форма на МС) между болните с умора и без умора не бяха установени (Fisher exact

test и Mann-Whithney U test, $p < 0.05$) (Табл. 1).

Болните със синдром на умора показаха значимо по-високи стойности на FSS и BDI в сравнение с тези без умора (Табл.1). Средната оценка на депресивност по BDI при всички пациенти с МС беше 10,84 точки. При 26% от болните с умора установихме лека (20%) и умерено тежка депресия(6%), докато при групата без умора беше установена лека депресия само при 9% от болните.

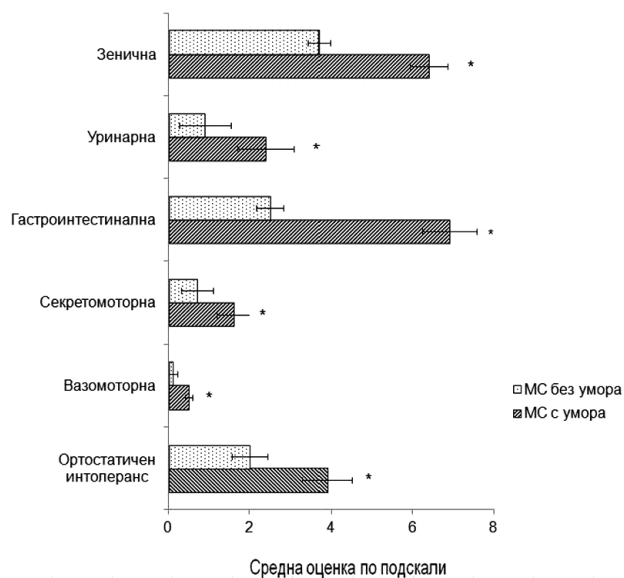
Табл. 1 Демографски и клинични характеристики на пациентите с МС в зависимост от наличието или липсата на синдром на умора

	МС с умора (n = 52)	МС без умора (n = 30)
Пол		
мъже (%)	13 (25)	9 (30)
жени (%)	39 (75)	21 (70)
Възраст (години)	43.2 ± 9.1	39.4 ± 11.3
Продължителност на МС (години)	9.65 ± 6.1	9.67 ± 8.01
EDSS	3.6 ± 1.97	3.3 ± 2.1
Форма		
ПРМС (%)	37 (71)	21 (69,6)
ВПМС (%)	15 (29)	9 (31,4)
BDI (точки)	12.5 ± 5.6	$7.6 \pm 5.2^*$
FSS (точки)	5.36 ± 0.81	$2.42 \pm 0.93^*$

ПРМС – пристъпно-ремисентна МС; ВПМС – вторично-прогресираща МС, BDI – скала за депресия на Беck; FSS – скала за оценка на умората; * статистически значима разлика (Mann-Whithney U-test, $p < 0.05$)

Автономните оплаквания на 63 пациенти с МС бяха оценени с въпросника (COMPASS 31-BG). Данни за средните оценки и стандартните отклонения по подскали на въпросника в зависимост от наличието на умора са представени на Фиг. 1.

При болните със синдром на умора бяха наблюдавани статистически значимо по-високи средните оценки във всички подскали на COMPASS 31-BG (Фиг.1).



Фиг.1. Средна оценка по подскали на COMPASS 31-BG за пациентите с MC в зависимост от наличието на умора (* - статистически значими разлики между двете групи пациенти с умора и без умора, Mann-Whitney U test, $p < 0.05$)

Средната оценка от подскала ортостатичен интолеранс за пациентите с умора беше $3,9 \pm 2,9$, докато при тези без умора беше значимо по-ниска ($1,96 \pm 1,8$). За тази подскала оценка >0 дадоха 76 %

от MC с умора в сравнение с 42% при пациентите без умора.

Резултатите от мониторирането на СЧ, АН и проведените автономните кардио-васкуларни тестове при MC в зависимост от наличието на умора са представени в табл.2.

При болните с умора СЧ в покой е по-висока в сравнение с групата без умора и здравите контроли, като израз на симпатиково доминиране. Парасимпатиковите кардиоваскуларни тестове показват несигнификантна разлика между двете групи болни само при теста с дълбоко дишане (E-I разлика), докато при симпатиковите тестове (динамометрия и промяна на систолното АН при ортостатизъм) различията между MC с умора и без умора са статистически значими (Mann-Whitney U test, $p < 0,05$).

Бяха установени статистически значими разлики между двете групи пациенти и контролите при парасимпатиковите тестове – промяна на СЧ при дълбоко дишане (E-I) и при ортостатичен тест (30:15) и при симпатиковите – промяна на САН и ДАН

Табл. 2. Резултати от мониториране на СЧ, АН и автономните тестове на пациентите с MC в зависимост от наличието на умора и контролите

	MC с умора (n = 52)	MC без умора (n = 30)	Контроли (n=38)
СЧ yg/мин	73,5±8,63	70,27±6,48	69,8±11,8
САН (mmHg)	114,5±11,5	116,1±9,8	117,1±10,2
ДАН (mmHg)	73,3±9,3	76,6±8,7	77,05±7,6
Парасимпатикови тестове			
Дълбоко дишане (E-I) (удари/мин.)	13,68±4,96	15,15±5,3	19,05±4,7#
Тест на Valsalva (индекс на Valsalva)	1,5±0,12	1,56±0,08	1,57±0,30
Промяна на СЧ при ортостатичен тест (30:15)	1,12±0,05	1,12±0,07	1,26±0,08#
Симпатикови тестове			
Динамометрия (mmHg)	14,41±5,19	16,87±3,81 *	17,5±4,07^
Промяна на САН при ортостатичен тест (mmHg)	-2,91±6,87	-0,96±7,76 *	2,71±4,16#
Промяна на ДАН при ортостатичен тест (mmHg)	1,58±6,04	1,29±5,91	3,42±4,4#

Статистически значими разлики при степен на значимост $p < 0,05$, Mann-Whitney U test: * между MC с и без умора; # - между двете групи пациенти с MC и контролите и ^ - между пациенти с умора и контролите, САН- систолно артериално налягане, ДАН – диастолно артериално налягане, СЧ- сърдечна честота, RRI- R-R интервал, SDRR – средно отклонение на R-R интервала

на втората минута след изправяне (Табл.2). Между двете групи болни с МС (с и без умора) значими разлики бяха установени само при симпатиковите тестове - промяна на ДАН при динамометрия на 3-та минута и промяна на САН при ортостатичен тест (Табл.2.)

При 59 болни с МС е оценена ВСЧ чрез спектрален анализ (FFT) на 5-минутни ЕКГ записи в покой и при ортостатична провокация. Резултатите от мониторирането на честотните параметри при болните с МС в зависимост от наличието на умора са представени на табл. 3.

Табл. 3. Честотни параметри в покой и след ортостатична провокация при болните с МС в зависимост от наличието на умора, представени със средни стойности и стандартни отклонения

Параметър	МС с умора (n = 34)	МС без умора (n = 25)
LFnu покой ортостатизъм	0,54±0,16 0,74±0,07	0,57±0,20 0,81±0,07
HFnu покой ортостатизъм	0,46±0,16 0,26±0,07	0,43±0,2 0,19±0,07
LF/HF покой ортостатизъм	1,67±1,44 3,17±1,25	2,64±1,83 5,24±2,69
TP (ms2) покой ортостатизъм	965,6±754,9 584,2±361,5	1442,3±1102,2 1023,6±916,3
SDRR покой ортостатизъм	82,7±38,4 71,7±26,8	98,724±45,1 73,66±40,9

LFnu - ниска мощност в нормализирани единици, HFnu - висока мощност в нормализирани единици, TP – обща мощност на спектъра, SDRR – средно отклонение на R-R интервала

В покой не се установяват значими разлики между двете групи. Болните с умора са с намалена ВСЧ, оценена с по-ниски обща мощност на спектъра (TP) и средно отклонение на R-R интервалите (SDRR). При изправяне болните с умора показаха по-малко покачване на отношението LF/HF (1,6 на 3,1) в сравнение с групата без умора (2,6 на 5,2), което показва симпатикова хипофункция.

Обсъждане

От направеното проучване беше установено, че умората е много често срещан симптом при болни с МС. Клинично значима умора (оценка по FSS ≥ 4) имаха 63 % от пациентите, съизмеримо с резултатите получени при други проучвания Valko (69%) и Weiland (65,5%) (29, 31). Средната оценка на изследваните от нас пациентите по FSS ($4,42 \pm 1,53$) не се отличава съществено от тази на автори от различни европейски страни: Швейцария ($4,66 \pm 1,64$), Гърция ($4,41 \pm 1,75$), Турция ($4,81 \pm 1,46$) (5,6,29).

Аналогично на резултатите от други проучвания не установихме зависимост на синдрома на умора при МС с основните клинични характеристики на заболяването: форма, тежест и продължителност (16,20).

Ролята на депресията като важен предиктор на синдрома на умора при МС не е категорично потвърдена. При изследваните пациенти средната оценка на депресивност по BDI беше относително ниска (10,84), подобна на установената от Vaskalidou и съавт. – (12,96) (6). Ние установихме сигнификантна връзка между умората и наличието на депресивност, но предполагаме че поради ниската честота на депресия, синдрома на умора не може да бъде обяснен с наличието ѝ. Асоциацията между умората и депресията при МС предполага общи патологични механизми, като психологически фактори или мозъчни лезии в специфични области.

Субективните автономни оплаквания за всички подскали на COMPASS 31-BG корелират с FSS. Болните с умора имаха 2 пъти по-висока средна оценка за подskalата „ортостатичен интолеранс“ в сравнение с групата без умора, което е в подкрепа на данните на Cortez и съавт. за наличието на връзка между ортостатичните оплаквания и умората (10).

Ортостатичната хипотония е основна характеристика на заболявания като мултисистемната

атрофия и първичната автономна недостатъчност (идиопатична ортостатична хипотония), които имат изразени автономни нарушения. При тези заболявания е установено, че ортостатичната хипотония е свързана с оплаквания от обща слабост, отпадналост и умора, наподобяващи асоциацията със симпатикова вазомоторна дисфункция (12). Ние установихме твърде близка честота на оплакванията от ортостатичен интолеранс (57%) с тази на клинично значима умора при болните с МС (63%), което предполага корелация на кардиоваскуларна автономна дисфункция със синдрома на умора при тези пациенти.

Freeman и съавт. допускат връзка между автономната дисфункция и наличието на хронична умора, като се базират на изследване на кардиоваскуларната вариабилност при синдром на хронична умора (СХУ). Те излагат хипотезата за наличието на повишена симпатикова активност в покой и намалена реактивност при провокиращи стимули (15). В настоящото проучване при болни с МС и умора установихме по-висока СЧ в покой, което показва симпатиково доминиране. При автономна провокация и изследване с комплекс от симпатикови и парасимпатикови тестове установихме съществени различия между групите с умора и без умора. Резултатите от проведеното автономно изследване показаха, че умората при МС може да се свърже с намалена симпатиковата вазомоторна дисфункция и намалена симпатикова реактивност. При симпатиковите тестове (динамометрия и ортостатизъм) бяха установени сигнификантни различия между двете групи, което е в подкрепа на резултатите намерени и от други автори (12,22,25). В същото време от парасимпатиковите тестове само при дълбокото дишане установихме несигнификантна разлика между групите, което показва относително съхранен вагусов контрол върху сърдечната

честота. Резултатите от проведените стандартизирани кардиоваскуларни тестове се подкрепят и от резултатите от проведеното изследване на вариабилността на сърдечната честота със спектрален анализ. Установеното по-малко покачване на ниските честоти (LF) и на отношението LF/HF при ортостатизъм при болните с умора в сравнение с тези без умора, показва наличието на симпатиков хипоадренергичен отговор. Нарушен симпатико-вагален баланс при ортостатизъм и симпатикова хипофункция при пациентите с МС и умора са установени и от други автори (12,18).

Заклучение: Резултатите от настоящото проучване показват връзка на синдрома на умора при МС с наличието на автономна дисфункция. Основните клинични характеристики на заболяването: форма, тежест и продължителност не оказват съществено влияние върху синдрома на умора, докато наличието на депресивност корелира с него, но не може напълно да го обясни. Изследваните болни с умора показаха съхранена кардиовагална функция и нарушен симпатиков кардиоваскуларен отговор при ортостатичен тест и динамометрия и по-слаба симпатикова реактивност при ортостатизъм, което предполага връзка на синдрома на умора при МС с нарушена симпатикова кардиоваскуларна функция.

Литература:

1. Богданова, Д., Миланов, И. Лечение на умората с РК-Merg, *Cephalgia*, 2005, 7,1, 39-43.
2. Миланов, И. Умора и астения. В: Неврология. Миланов, И. под ред., Медицина и Физкултура, София, 2012, 994-1000.
3. Миланов, И. Множествена склероза и аутоимунни демиелинизиращи заболявания на централната нервна система. София, Медицина и физкултура, 2014, 319 стр.
4. Решкова, В., Рашков, Р. Фибромиалгия. София, Медицина и физкултура, 2014, 142 стр.
5. Armutlu, K., Korkmaz, N., Keser, I., Sumbuloglu, V., Akbiyik, D., Guney, Z., Karabudac, R. The validity and reliability of the

- Fatigue Severity Scale in Turkish multiple sclerosis patients. *Int. J. Rehabil.*, 2008, 30,81–85.
6. Bakalidou, D., Skordilis, E., Giannopoulos, S., Stamboulis, E., Voumvourakis, K. Validity and reliability of the FSS in Greek MS patients. *Springer Plus*, 2013, 2:304.
 7. Bakshi, R., Shaikh, Z. A., Miletich, R. S., Czarnecki, D., Dmochowski, J., Henschel, K. Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Multiple Sclerosis*, 2000, 6, 181–185.
 8. Bol, Y., Duits, A.A., Hupperts, R.M., Vlaeyen, J.W., Verhey, F.R. The psychology of fatigue in patients with multiple sclerosis: a review. *J. Psychosom. Res.*, 2009, 66, 3–11.
 9. Branas, P., Jordan, R., Fry-Smith, A., Burls, A., Hyde, C. Treatments for fatigue in multiple sclerosis: a rapid and systematic review. *Health. Technol. Assess.*, 2000, 4, 1–61.
 10. Cortez, M.M., Nagi Reddy, S.K., Goodman, B., Carter, J.L., Wingerchuk, D.M. Autonomic symptom burden is associated with MS-related fatigue and quality of life. *Mult. Scler. Relat. Disord.*, 2015, 4, 258–263.
 11. Ewing, D.J., Clarke, B.F. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br. Med. J.*, 1982, 285, 916–918.
 12. Flachenecker, P., Rufer, A., Bihler, I., et al. Fatigue in MS is related to sympathetic vasomotor dysfunction. *Neurology*, 2003, 61, 851–853.
 13. Forbes, A., While, A., Mathes, L., Griffiths, P. Health problems and healthrelated quality of life in people with multiple sclerosis. *Clin. Rehabil.*, 2006, 20, 67–68.
 14. Freal, J.E., Kraft, G.H., Coryell, J.K. Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 1984, 65, 135–138.
 15. Freeman, R., Komaroff, A.L. Does the chronic fatigue syndrome involve the autonomic nervous system? *Am. J. Med.*, 1997, 102, 357–364.
 16. Iriarte, J., Subira, M. L., de Castro, P. Modalities of fatigue in multiple sclerosis: Correlation with clinical and biological factors. *Multiple Sclerosis*, 2000, 6, 124–130.
 17. Janardhan, V., Bakshi, R. Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression. *J. Neurol. Sci.*, 2002, 205, 51–58.
 18. Keselbrener, L., Akselrod, S., Ahiron, A., et al. Is fatigue in patients with multiple sclerosis related to autonomic dysfunction? *Clin. Auton. Res.*, 2000, 10, 169–175.
 19. Kos, D., Kerckhofs, E., Nagels, G., D'Hooghe, M. B., Ilsbrouckx, S. Origin of fatigue in multiple sclerosis: review of the literature. *Neurorehabil. Neural. Repair.*, 2008, 22, 91–100.
 20. Kroencke, D. C., Lynch, S. G., Denney, R. Fatigue in multiple sclerosis: Relationship to depression, disability, and disease pattern. *Multiple Sclerosis*, 2000, 6, 131–136.
 21. Krupp, L.B., LaRocca, N.G., Muir-Nash, J., Steinberg, A.D. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch. Neurol.*, 1989, 46, 1121–1123.
 22. Lebre, A.T., Mendes, M.F., Tilbery, C.P., Almeida, A.L., Scatolini, Neto A. Relation between fatigue and autonomic disturbances in multiple sclerosis. *Arch. Neuropsychiatr.*, 2007, 65, 663–668.
 23. Marrie, R.A., Cutter, G., Tyry, T., Hadjimichael, O., Campagnolo, D., et al. Validation of the NARCOMS registry: fatigue assessment. *Mult. Scler.*, 2005, 11, 583–584.
 24. Merico, A., Piccione, F., Levedianos, G., Giorgio Vescovo, G., Tonin, P. Autonomic and Cardiac Testing in Multiple Sclerosis Patients Complaining Fatigue During Rehabilitative Treatment. *Basic Appl. Myol.*, 2005, 15, 2, 87–92.
 25. Merkelbach, S., Dillmann, U., Kolmel, C. Cardiovascular autonomic dysregulation and fatigue in multiple sclerosis. *Mult. Scler.*, 2001, 7, 320–326.
 26. Merkelbach, S., Haensch, C.A., Hemmer, B., Koehler, J., König, N.H., Ziemssen, T. Multiple sclerosis and the autonomic nervous system. *J. Neurol.*, 2006, 253, 21–25.
 27. Mills, R.J., Young, C.A., Nicolas, R.S., Pallant, J.F., Tennant, A. Rasch analysis of the Fatigue Severity Scale in multiple sclerosis. *Mult. Scler.*, 2009, 15, 81–87.
 28. 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.
 29. Valko, P., Bassetti, C., Bloch, K., Held, U., Baumann, C. Validation of the Fatigue Severity Scale in a Swiss Cohort. *Sleep*, 2008, 31, 1601–1607.
 30. Vercoulen, J. H. M. M., Hommes, O. R., Swanick, C. M. A., Jongen, P. J. H., Fennis, J. F. M., Galama, J. M. D., et al. The measurement of fatigue in patients with multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 1996, 53, 642–648.
 31. Weiland, T., Jelinek, G., Marck, C., Hadgkiss, E., van der Meer, D., Pereira, N., Taylor, K. Clinically Significant Fatigue: Prevalence and Associated Factors in an International Sample of Adults with Multiple Sclerosis Recruited via the Internet. *PLOS ONE* DOI:10.1371/journal.pone.0115541, 2015, 18.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Петър Дамянов
УМБАЛНП "Св. Наум"
ул. "Любен Русев" №1
гр. София, 1113
e-mail: p_damyanov@abv.bg

Address for correspondence:

Dr. Petar Damyanov
University Hospital of Neurology and Psychiatry "St. Naum"
Luben Russev 1 str., Sofia 1113, Bulgaria
e-mail: p_damyanov@abv.bg

ОБЗОР / REVIEW

НАРУШЕНИЯ НА REM СЪНЯ КАТО ПРЕДИКТОР ЗА НЕВРОДЕГЕНЕРАТИВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ. СКАЛИ ЗА ОЦЕНКА НА REM СЪН И НАРУШЕНИЯ НА СЪНЯ ПРИ ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ.

РЕЗЮМЕ

НАРУШЕНИЯ НА REM СЪНЯ КАТО ПРЕДИКТОР ЗА НЕВРОДЕГЕНЕРАТИВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ. СКАЛИ ЗА ОЦЕНКА НА REM СЪН И НАРУШЕНИЯ НА СЪНЯ ПРИ ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ

Ц. Асенов, П. Колев, И. Миланов, Д. Богданова

*МБАЛНП „Св. Наум“, София, България
Медицински Университет София*

ABSTRACT

REM SLEEP DISORDERS AS A PREDICTOR OF NEURODEGENERATIVE DISEASES. SCALE FOR ASSESSMENT REM SLEEP AND SLEEP DISORDERS IN PARKINSON'S DISEASE

Ts. Asenov, P. Kolev, I. Milanov, D. Bogdanova

*MHALNP "St. Naum"
Medical University Sofia*

Сънят е нормално, обратимо състояние на загуба на перцепция и липса на отговор към околната среда. Времето за сън отнема една трета от живота на човека. Идиопатичното нарушение на REM съня (REM sleep behavior disorders - RBD) е парасомния, която е важен рисков фактор за развитие на Паркинсонова болест (ПБ) и деменция с телца на Lewy (Lewy body disease - LBD). Те са част от групата заболявания наречени алфа-синуклеинопатии. Тяхното разпространение е неизвестно. Една от пречките за това е, че текущите инструменти за скрининг са твърде трудоемки и скъпи.

Наследствеността при някои невродегенеративни заболявания не е много добре изяснена, докато голяма част от нарушенията на съня имат установена генетична предиспозиция. Най-вероятно използването на методи за установяване на нарушения по време на REM фазата на съня при рогини на лица с невродегенеративни заболявания, би помогнало за установяване на риск от развитие на α -синуклеинопатия при наличие на промени.

Опитът в България за валидиране и използване на скали и въпросници за оценка на съня е ограничен. Те могат да допринесат за ранно разпознаване на RBD сред общата популация и насочване за провеждане на полисомнографско изследване. Вероятно

Sleep is a normal, reversible state of loss of perception and lack of response to the environment. Sleeping time takes one third of a person's life. The idiopathic REM sleep disorder (REM sleep behavior disorders - RBD) is a parasomnia, that is an important risk factor for the development of Parkinson's disease (PD) and Lewy Body Dementia (LBD). They are part of a group of diseases called α -synucleinopathies. Their distribution is unknown. One of the obstacles to this is that current screening tools are too labor-intensive and expensive.

Inheritance in some neurodegenerative diseases is not very well understood, while much of the sleep disorders has an established genetic predisposition. Most likely, the use of methods for detecting disturbances during the REM sleep phase in relatives of persons with neurodegenerative diseases, would help to identify the risk of developing α -synucleinopathy when there are changes.

The experience in Bulgaria for validating and using questionnaires for sleep assessment is limited. They can contribute to early recognition of RBD among the general population and targeting for polysomnography. Perhaps their application among the direct relatives of patients with neurodegenerative diseases would lead to early referral for further research and prophylaxis. Sleep assessment in patients with PD can show the outcome of treatment. It is important to keep in mind the deterioration of sleep quality

прилагането им сред преките родственици на пациенти с невродегенеративни заболявания, би довело до ранно насочване за допълнителни изследвания и провеждане на профилактика. Оценката на съня при пациенти с ПБ може да покаже резултатът от провежданото лечение. Важно е да се има предвид влошаването на качеството на съня при продължителна употреба на анти-паркинсонови медикаменти и антидепресанти. Тези нарушения могат да бъдат установени с подобен тип въпросници, което ще е от полза за лекуващия невролог при определяне на вида и дозата на медикаментите.

Ключови думи: алфа-синуклеинопатии, нарушения на REM, Паркинсонова болест, предиктори.

Сънят е нормално, обратимо състояние на загуба на перцепция и липса на отговор към околната среда. Времето за сън отнема една трета от живота на човека. Според стандартните полисомнографски критерии (полисомнография - ПСГ) се разграничават два вида сън: сън с небързи очни движения (Non-rapid eye movement sleep – Non-REM сън със синоними теленцефален, ортодоксален, синхронен) и сън с бързи очни движения (Rapid eye movement sleep – REM сън със синоними ромбенцефален, парадоксален сън)(1,2).

REM сън се появява непосредствено след 3-ти и 4-ти стадий NREM сън в първите цикли на съня или след 2 стадий NREM в последващите цикли. ЕЕГ (електроенцефалография) се характеризира с появата на асинхронна нискоамплитудна активност, със смесени честоти от тета- и алфа-диапазона от 7 до 12 Hz, рядко и делта диапазона, подобна на тази при 1 стадий NREM сън. Понякога, особено в началото на стадия на вертекса се регистрират серии от ритмични вълни с честота 2-5 Hz с характерна назъбена конфигурация – т.н. трионовидни вълни. На електроокулография (ЕОГ) се регистрират епизодични бързи движения на очите.

with prolonged use of anti-parkinsonian medications and antidepressants. These disorders can be detected with a similar type of questionnaire, which will benefit the neurologist in determining the type and dose of medication.

Key words: alpha-synucleinopathies, REM disorders, Parkinson's disease, predictors.

Електромиографията (ЕМГ) се характеризира с пълно или почти пълно отсъствие на тонична активност на мускулите на брадата и епизодична поява на контракции на отделни мускулни сночета. REM сънят е свързан с появата на сънища и при пробуждане изследваните съобщават, че са сънували. Стадият заема 20-25% от общото време на съня (2,7).

Проучвания с дълбоки електроди показват, че докато ЕЕГ активността в неокортекса е нисковолтажна по време на REM съня, в хипокампа се наблюдават високоволтажни тета вълни с честота 4-10 Hz. Тета ритъмът се регулира от пирамидните клетки на gyrus dentatus и медалната обонятелна кора. Специфично за REM съня е появата на понто-геникуло-окципитални спайкове, които заедно с промяната на дишането и сърдечната честота са едни от най-важните фазични събития по време на REM съня (2). Locus ceruleus и raphe системата са структурите в мозъка, които са най-важни за REM съня. Повечето клетки, свързани с него са холинергични. Невроните на locus ceruleus са тонично инхибирани от гама аминокиселина (ГАМК) по време на сън (2,7).

Нарушения на REM съня

Идиопатичното нарушение на REM съня (REM sleep behavior disorders - RBD) е парасомния, която е важен рисков фактор за развитие на Паркинсонова болест (ПБ) и геменция с телца на Lewy (Lewy body disease - LBD). Те са част от групата заболявания наречени алфа-синуклеинопатии и тяхното разпространение е неизвестно. Една от пречките за определяне на разпространението е, че текущите инструменти за скрининг са твърде дълги и скъпи. Поради това са разработени различни въпросници, улесняващи откриването на такъв тип нарушения (12).

Нарушенията от групата на RBD се характеризират със загуба на нормалната мускулна атония през този период. Засегнатите пациенти имат поява на прекомерна двигателна активност, като удряне, ритане, вокализация, свързани със съдържанието на съня. RBD обикновено се свързва с невродегенеративни разстройства, характеризирани се с отлагане на α -синуклеин – ПБ, мултисистемна атрофия (multiple system atrophy - MSA) и LBD. Последните проучвания предполагат медирана от α -синуклеин дегенерация на регулиращи съня ядра в мозъчния ствол, особено в сегментума на моста. Идиопатичните RBD могат да служат като предиктор за развитието на тези заболявания. Това позволява включване на невропротективни медикаменти като профилактика преди навлизане в клиничните им симптоми. При проучване на Postuma R. и сътр. (15) за период 1989 г. – 2006 г. сред 78 пациенти е направен опит за проследяване вероятността за развитие на невродегенеративно заболяване при регистрирани нарушения по време на REM фазата на съня. Сред изследваните, 26 са развили невродегенеративно заболяване при проследяване на 5-та, 10-та и 12-та година. Наличието на паркинсонов синдром е отчетено при 15 от тях, докато остана-

лите 11 развили гементен синдром. Диагнозата ПБ е поставена на 14 и 1 е диагностициран с MSA. Покриващите критерии за LBD били 7, докато останалите 4 били с диагноза болест на Алцхаймер. Данните от проучването показват риск за развитие на невродегенеративно заболяване в рамките на първите 5 години след установяването на идиопатичен RBD – 19,5%, 10 годишният риск е 38%, 12 годишният риск е 55% (15).

Едно от първите проучвания за установяване на връзка между RBD и развитие на невродегенеративни нарушения на Postuma R. и сътр. (14), е проведено с лонгитудинално кохортно изследване при пациенти с доказан идиопатичен RBD. Проучването показва, че средната продължителност от проведената ПСГ, както RBD, така и началото на невродегенеративните заболявания, е 6,7 години. Резултатите от проведената ПСГ в началото отчита процентно увеличение на тонуса на брадичката от ЕМГ при пациентите с идиопатично RBD, които са развили невродегенеративно заболяване, спрямо тези, които са останали здрави. Това отклонение е наблюдавано при хората развили ПБ. Освен това при всички пациенти с появило се заболяване, спрямо тези, които са останали здрави, е наблюдавано процентно увеличение на стадий 1 на Non-REM съня. Тоничните и фазови промени на ЕМГ в ПСГ са със сигнификантна разлика, спрямо здравите контроли. Предполага се, че тоничната ЕМГ промяна отразява дегенерацията на сублатерогорзалното ядро, а фазовата ЕМГ активност се определя от активирането на локомоторните генератори по време на сън и върху отпадането на пътищата в средната вентромедиална медула. Поради това, е възможно дегенерацията на сублатерогорзалното ядро да е по-тясно свързана с риска от ПБ. Освен това е наблюдавано леко увеличение на процента на стадий 1 Non-REM сън при тези, които са развили

невродегенеративно заболяване, в сравнение с тези идиопатични RBD, които са останали здрави (3,14,15). При пациенти с REM нарушения на съня, първоначално без невродегенеративно заболяване, тежестта на намалена REM атония на изходната полисомнограма може да прогнозира развитието на ПБ.

Прилагането на мелатонин има ефект върху тонусовите ЕМГ промени, но не и върху фазовите ЕМГ промени при REM. Clonazepam е основното средство за лечение на RBD и може да промени фазовите, но не и тонусови ЕМГ промени (14). Установяването на нарушения на съня чрез използване на скали за оценка, може да бъде показание за провеждане на ПСГ. То може да установи има ли наличие на предиктори за невродегенеративни заболявания и по този начин да се вземат профилактични невропротективни мерки.

През последните десетилетия с напредване на генетичните проучвания стана ясно, че сънят също се контролира от предварително зададена програма, която се намира в ДНК на клетките. Изследванията при различни животински видове доказват наличието на гени, отговорни за съня или преминаването в летаргичен период. Последният се съпровожда с множество промени в синаптичните връзки, които се съобразяват с наличният циркадианен часовник. Съществуването на полови различия в циркадианния ритъм също е закодирано (17). Наследствеността при някои невродегенеративни заболявания не е много добре изяснена, докато голяма част от нарушенията на съня имат установена генетична предиспозиция.

Синдромът на неспокойни крака (restless legs syndrome - RLS) е често срещано заболяване, характеризиращо се с неприятно и натрапчиво желание да се движат долните крайници. Симптомите се проявяват по време на почивка и се влошават през

нощта, като присъстват по време на сън и могат да се проявят в началото само през този период на генонощето (3). Многобройни проучвания показват, че дефицитът на желязо в мозъка и намалената допаминергична невронална активност са критични патофизиологични фактори. RLS има силен генетичен компонент, като до 60% от случаите се съобщава за засегнати членове на семейството и наличие на висока конкордантност (83%) при монозиготни близнаци. Локусът на MEIS1 е най-важният ген за предразположеност към развитие на RLS. Този ген се експресира в значителна степен при допаминергичните неврони на substantia nigra (където проучванията показват по-ниски нива на желязо в случаите на RLS), в гръбначния мозък и в nucleus ruber (17). По този начин се наблюдават значителни промени в тонуса на мускулите по време на REM съня. Най-вероятно използването на методи за установяване на нарушения по време на REM фазата на съня при роднини на лица с невродегенеративни заболявания, би помогнало за установяване на риск от развитие на α -синуклеинопатия при наличие на промени.

Нарушенията на съня при пациенти с ПБ са с различна патогенеза. Те могат да се дължат на дегенерация на холинергични неврони в базалната част на предния мозък (nucleus accumbens, nucleus basalis, диагонална лента на Broca, substantia innominata и средното септално ядро) и мозъчния ствол, включително педункулопонтинното ядро и норадренергичните неврони в locus coeruleus, в резултат на което се наблюдават нарушения на REM съня. Загубата на серотонинергични неврони в raphe ядрата е свързана с процентното намаляване на бавновълновия сън (19). Намаление в общата продължителност на съня се наблюдава с увеличение на възрастта на пациентите и дозата на леводопа (24).

Скали

Диагностичните критерии за RBD в съответствие с Американската академия по медицина на съня, се състои от повтарящи се епизоди на сън, свързан с вокализации и/или сложни двигателни поведения. Промените трябва да бъдат документирани чрез ПСГ, които да възникнат по време на REM сън, или поне се предполага, че се появяват по време на REM сън въз основа на клиничната анамнеза за възприемането на съня. В допълнение, полисомнография се изисква за диагностициране на RBD съгласно International Classification of Sleep Disorders-3, за да демонстрира REM сън без атония и че нарушението не може да се обясни с друго разстройство на съня, психично разстройство, прием на лекарства или употребата на други вещества (9).

Първият и най-често прилаган въпросник за RBD е бил разработен от Stiasny-Kolster K. (10) и публикуван през 2007 г. Въпросникът съдържа 10 въпроса, на които се отговаря с „да“ или „не“. „Хонг Конг“ въпросникът е бил разработен три години по-късно и съдържа 13 въпроса, оценяващи симптомите, възникнали по време на живота на пациента и честотата на тези симптоми през изминалата година (10). През годините са създадени много и различни форми на скали за оценка на съня, поради наличието на положителен резултат от тяхното прилагане в практиката. Всеки един въпросник претърпява определени промени във времето, които подобряват неговата надеждност. Един от основните проблеми на всяка скала е, че оценката се прави върху моментното състояние на пациента и има елемент на субективизъм. Определени социални, психо-емоционални и битови фактори могат да окажат влияние върху отговорите на изследвания субект. Проучвания, които се правят комбинирано с невроизобразяващи методи и въпросници неколккратно през определен период от време, показват

че има известна разлика между количествените патологични промени и качествените прояви на сънянието за посочване на отговори.

Първи метод на избор за установяване на RBD е полисомнографското изследване, но 1,5 Tesla DTI (diffusion tensor imaging) и VBM (voxel-based morphometry) MRI (Magnetic resonance imaging) също могат да покажат разлика между норма и патология. При 26 пациенти с RBD и 14 контроли, Scherfler C. и сътр. (16) са успели да покажат, че редукцията във фракционираната анизотропия е налична в области като периакведукталното сиво вещество и латералният понтинен тегментум при пациенти с RBD. Освен това се наблюдава повишена средна дифузионност в области, които биха могли да кореспондират със сублатерогорзалното ядро, педункулопонтинното ядро и locus ceruleus, както и в области, важни за регулиране на мускулния тонус по време на REM сън (10,16). Използвайки DaTscan и транскраниална сонोगрафия в проучване сред 43-ма пациенти с RBD, Trenkwalder C. и Wetter C. (6,10) показват със 100% чувствителност, че тези индивиди, които вече имат абнормна изходна находка по един от методите, развиват невродегенеративна болест в рамките на 2,5 години (6,10).

REM Sleep Behavior Disorder Single-Question Screen (RBD1Q) е скриптов въпрос за оценка на съня с прост отговор да/не. Въпросникът е валидиран на база ретроспективно проучване сред 484 пациента (242-ма пациенти с установено идиопатично RBD и 242 контроли). Използвано е ПСГ като златен стандарт. Участниците са избрани от 12 различни центъра, част от „Международната група за изучаване на поведенчески нарушения при REM“ (International REM Sleep Behavior Disorder Study Group) в периода 2008-2011 г. Всички пациенти с RBD са потвърдени с ПСГ съгласно Международната класификация на съня-27, а именно, загуба на REM атония при поли-

сомнографски запис или видео полисомнограма. RBD1Q включва следният въпрос: „Казвано ли Ви е някога, или Ви е да сте забелязали, да реализирате чрез действие Вашите сънища докато спите (например да удържате, да размахвате ръце във въздуха, да правите движения подобни на бягане и др.)“. Пациентите трябва да отговорят с „да“ или „не“. Статистическият анализ след края на проучването установил 93,8% чувствителност и 87,2% специфичност. Пациентите с RBD са 242, сред които 37% със сънна апнея, 16,9% със синдром на неспокойни крака, 13,6% с инсомния и 12,3% с друго нарушение. 226 от всички тях са дали отговор „да“, докато 211 от здравите контроли са посочили отговор „не“. При изключването на пациенти, които живеят сами, пациенти с депресия и такива, които приемат антидепресанти, резултатите за чувствителност и специфичност били без особена промяна (чувствителност = 92,2%; специфичност = 87,7%). Недостатък на RBD1Q е, че не е подходящ за установяване на речева изява по време на сън, както и при Non-REM парасомния (13).

Погобен въпросник с един въпрос е Mayo Sleep questionnaire (MSq), който е насочен към човека, който се грижи за конкретния пациент. Отговорите са „да“ или „не“, като при положителен такъв се задават пет допълнителни въпроса. Прилаган е предимно при пациенти с деменция, като отчетената чувствителност е 98% и специфичност 74% за откриване на RBD. Няма достатъчно данни за установяване на идиопатични форми на RBD с MSq (13).

The REM sleep behavior disorder screening questionnaire (RBDSQ) е разработен и въведен в Германия от Kolster K. и съпр. (12,18). Целта на въвеждането е била насочена за ранно откриване на REM нарушения по време на сън като начална клинична изява на невродегенеративните заболявания, включващи в патогенезата си натрупване на α -синуклеин. Това е

валидиран въпросник, който включва 10 въпроса и максимален брой точки 13. Те покриват основните черти на RBD. Едно от проведените проучвания е направено с 54 души с ПСГ доказан RBD, 160 души контрола с изключен RBD чрез анамнеза и ПСГ (група 1) и 133 души здрави контроли без селекция и проведена ПСГ (група 2). При група 1 са отчетени наличие на други видове нарушения в сън-будно състояние. Резултатът при хората с RBD е бил $9,5 \pm 2,8$, сравнено с $4,6 \pm 3,0$ при хората от група 1. Приемайки RBDSQ резултат 5 и над 5 като положителен, е открита чувствителност 96% и специфичност 56%. Средният RBDSQ резултат в група 2 ($2,02 \pm 1,78$) е в значителна степен по-нисък спрямо групата с RBD ($P < 0,0005$), което отговаря на специфичност от 0,92 (18). При друга валидация на същия въпросник при пациенти с ПБ, позитивирането е прието над 6 точки, при което чувствителността е била 84%, а специфичността много по-висока – 96% (12).

При голямо кохортно проучване на пациенти с ПБ, Poryazova R. и съпр. (12) използват именно RBDSQ, за да оценят честотата на RBD при това заболяване. При 417 пациента, 172-ма са били с резултат над 6. Тези пациенти са имали по-дълга продължителност на заболяването, по-ниска активност в ежедневието, по-често събуждане през нощта и халюцинации, спрямо пациентите с резултат под 6. При пациентите с по-висок резултат е наблюдавано по-често прилагане на антидепресанти (12). Трицикличните антидепресанти и селективни инхибитори на серотониновия реуптейк имат влошаващ ефект при RBD симптоми, идиопатични и вторично възникнали (8,12). Пациентите в конкретното проучване с вероятен RBD, са посочили, че са били лекувани по-често с тези медикаменти, спрямо пациентите които нямат данни за RBD според RBDSQ резултатът. Потвърдили са честота от 42,6% на RBD при пациентите с ПБ, което

е съпоставимо с установената честота, постигнатата с използване на видео-асистирана ПСГ при предишни проучвания (47%). В конкретното изследване не е установена единствено полово разлика, спрямо предхождащи проучвания, според които мъжката популация е по-засегната. Халюцинациите най-вероятно се дължат на емоционална дезинхибиция и активиране на лимбичните структури. Съчетанието от сънна фрагментация от двигателните и тонусови промени, и активиране на лимбичната система могат да улеснят появата на RBD при ПБ (3,12).

Една от най-ефективно създадените визуални аналогови скали за оценка на нарушенията на съня при пациенти с ПБ е „Parkinson's disease sleep scale“ (PDSS). Въпросите са общо 15 и са насочени към едни от най-често срещаните нарушения на съня при тези болни – обща оценка на качеството на съня, кога възниква съня и наличие на инсомния, нощно безпокойство, нощна психоза, никтурия, нощни двигателни симптоми, дневна сънливост, отпочиналост след сън. Необходимо е поставяне на кръст върху 10 см скала, като прогресията е от знак минус към знак плюс. Отговорите се определят количествено чрез измерване на разстоянието по всяка линия до поставеният кръст в сантиметри, с точност до 0,1 см. По този начин оценките за всяка точка варират от 0 (силно и винаги преживяно) до 10 (без симптоми). Максималният кумулативен резултат за PDSS е 150 (пациентът без симптоми). Едно от проведените проучвания за валидиране на скалата е направено сред 280 души, 143 с наличие на ПБ и 137 здрави контроли. Пациентите са били с различна степен на заболяването. Тези с паркинсонов синдром, но с наличие на MSA, прогресивна супрануклеарна парализа или LBD са били изключени. Не са допуснати и пациенти с когнитивни нарушения, неспособни да попълнят скалата. Получените раз-

лики в отговорите показват, че скалата осигурява добра дискриминационна сила при разграничаването на проблемите на съня на пациенти с напреднала ПБ и тези на пациенти с ранна болест. Висока сигнификантна разлика в отговорите се наблюдава между контроли и пациенти с ПБ, с изключение на втори въпрос, който е свързан със затруднение в заспиването. При PDSS е установено ясно разграничаване между здрави и пациенти при 13 от общо 15 въпроса, като отговорите са с разлика средно 1,5. В конкретното проучване не е направена валидация спрямо ПСГ, но има ясна корелация в оценките спрямо ESS (Epworth Sleepiness Scale), особено при въпрос 15 (4).

Друго проучване сред 71 пациенти с ПБ сравнява използването на дневници за сън, актиграфия и PDSS. Ретроспективното оценяване на качеството на съня от PDSS и ежедневната оценка с дневници за съня съвпада. Докато PDSS може да се използва като прост инструмент за скрининг на нарушенията на съня, дневниците за сън са подходящи за анализ на конкретни случаи или за клинични интервенционни изследвания. Полезността от използването на актиграфия за измерване на нощна активност е оправдана, докато нейната роля в оценката на съня при ПБ изглежда сравнително ограничена (11).

В свое проучване, Dhawan V. и сътр. (5) изследват обхватът и естеството на дисфункцията на съня при нелекувана ПБ с помощта на валидиран PDSS. Включени са 25 нелекувани пациенти с ПБ, със средна продължителност на заболяването 2,1 години, които са попълнили визуалната аналогова скала. Данните са сравнени с отговорите на 34 пациенти с напреднала форма на заболяването и средна продължителност 11 години, и 131 здрави контроли. Логистичният регресионен анализ показва, че при нелекуваните в сравнение с контролите, PDSS8 (никтурия), PDSS11 (сназми), PDSS12

(гистония), PDSS13 (тремор) и PDSS15 (дневна сънливост) са били значително понижени спрямо контролите, докато PDSS7 (нощни халюцинации) успява да разграничи в значителна степен нелекуваните пациенти спрямо тези с напреднала форма на ПБ. В подгрупа от 11 напреднали случая на ПБ (ESS - средно 14,5, PDSS - средна стойност 4,7) и оплаквания от тежка дневна сънливост, са били изследвани с ПСГ. Всички са показали патологични патерни на сън. След статистически анализ спрямо отговорите на нелекуваните пациенти с ПБ са установили, че никтурия, нощни спазми, гистония, тремор и дневна сънливост са сред важните нощни увреждания при нелекуваните пациенти и някои от тези симптоми могат да напомнят симптомите, свързани с "off" периода, въпреки че пациентите не приемат медикаменти (5).

Използването на PDSS е от полза за идентифициране на нарушения на съня, които не са диагностицирани по-рано, като продължителност на съня, прекомерна сънливост през деня. Тсе W. и сътр. (21) използват PDSS, за да установят ползата от скалата. Приложени са ESS и PDSS при 62 пациенти с ПБ. В конкретното проучване са приели, че по-ниски стойности от 5 за всеки въпрос от PDSS е индикатор за нарушение на съня. Пациентите, които са имали резултат от ESS равен или по-голям от 8 са били насочвани към специалист за нарушения на съня и евентуално провеждане на ПСГ. Резултатите показват наличие на ясна корелация между отчетените нарушения на съня при PDSS и степента на увреда при проведените ПСГ изследвания (21). Това се дължи и на наличната връзка между ESS и някои от въпросите на PDSS (13,21,23).

При проведено валидиране на PDSS сред 79 японски пациенти с ПБ, при 33 от тях е направено сравнение с ПСГ. Резултатите показват, че отговорите при пациентите с ПБ са в значителна сте-

пен по-ниски спрямо изследваните контроли, с изключение на въпроси 3,8 и 14. PDSS отговорите имат сигнификантна вътрешна консистенция и отчетлива корелация с PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index) и ESS. Общият резултат от PDSS също може да оцени ефективността на съня и има ясна корелация спрямо резултатите от проведените ПСГ изследвания. При субскали от PDSS, нощната психоза не дава ясна връзка спрямо процента на REM съня без атония при ПСГ. Въз основа на сравненията с PSQI, ESS и ПСГ, PDSS изглежда надежден инструмент за оценка на характеристиките на нарушенията на съня при пациенти с ПБ (22).

Съществува валидирана версия на PDSS сред китайски пациенти с ПБ, за което аналоговата скала е приложена върху 126 пациенти със заболяването. При тях са използвани също Pittsburgh sleep quality index (PSQI), ESS, the Geriatric Depression Scale (GDS), и the Hamilton Anxiety Scale (HAMA). Средният резултат от PDSS е $118,38 \pm 26,07$. Открита е ясна корелация между PDSS и PSQI, между PDSS и ESS, между PDSS и GDS, между PDSS и HAMA, между PDSS и продължителността на заболяването (23).

Нарушенията на съня при ПБ са различни и имат различна патогенеза. PDSS прави оценка на различни аспекти от най-често срещаните нарушения и дава възможност да бъде направена по-точна корекция в провежданото лечение. Могат да бъдат разграничени хората с напреднала форма на заболяването и да бъде прилагана ПСГ за по-голяма точност при тях. Особено чувствителни за такова насочване са въпроси 1,3,14 и 15 (24).

Ревизираната версия на PDSS е създадена от Trenkwalder C. и сътр. (20) с цел да се засегне и честотата на нощните симптоми при пациентите с ПБ (19,20). PDSS-2 е валидирана чрез изследване сред 113 пациенти с ПБ. При него, последният въпрос, свързан с дневната сънливост е премахнат.

Останалите въпроси са променени с допълнителни пояснения за честотата на симптомите. Пациентите могат да отговорят в пет категории, от никога до много често. В сравнение с PDSS, при който ниските резултати показват по-лошо състояние на съня, при PDSS-2 резултатите са от 0 (без нарушения) до 60 (максимум на нощните нарушения). Едно от предимствата на тази скала е възможността за оценка не само на моментното състояние на съня, но и отговорът към провежданото лечение (20).

Опитът в България за валидиране и използване на подобен тип скали и въпросници е ограничен. Използването им би довело до няколко големи ползи. Те могат да допринесат за ранно разпознаване на RBD сред общата популация и насочване за провеждане на ПСГ. Вероятно прилагането им сред преките родственици на пациенти с невродегенеративни заболявания, би довело до ранно насочване за допълнителни изследвания и провеждане на профилактика. Оценката на съня при пациенти с ПБ може да покаже резултатът от провежданото лечение. Важно е да се има предвид влошаването на качеството на съня при продължителна употреба на анти-паркинсонови медикаменти и антидепресанти. Тези нарушения могат да бъдат установени с подобен тип въпросници, което ще е от полза за лекуващия невролог при определяне на вида и дозата на медикаментите.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Алексиев, А. Клинична електроенцефалография първо издание. София, София, 2003, 154-158.
2. Миланов, И. Неврология. Миланов, И. под ред. Медицина и физкултура, София, 2012, 232-238.
3. Chaudhuri, K., Martinez-Martin, P., Odin, P., Antonini, A. Handbook of Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease, 2011, 57-63.
4. Chaudhuri, K., Pal, S., DiMarco, A., Whately-Smith, C., Bridgman, K., Mathew, R., Pezzela, F., Forbes, A., Högl, B., Trenkwalder, C. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2002, 73, 629-635.
5. Dhawan, V., Dhoat, S., Williams, A., Dimarco, A., Pal, S., Forbes, A., Tobías, A., Martinez-Martin, P., Chaudhuri, K. The range and nature of sleep dysfunction in untreated Parkinson's disease (PD). A comparative controlled clinical study using the Parkinson's disease sleep scale and selective polysomnography. *J. Neurol. Sci.*, 2006, 248, 158-162.
6. Eisensehr, I., Linke, R., Noachtar, S., Schwarz, J., Gildehaus, F., Tatsch, K. Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. Comparison with Parkinson's disease and controls. *Brain*, 2000, 123, 1155-1160.
7. Fisch, B. *Spehlmann's EEG Primer Second Revised and Enlarged Edition*. Elsevier, Amsterdam-New York-Oxford, 1991, 229-236.
8. Gagnon, J., Postuma, R., Montplaisir, J. Update on the pharmacology of REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 2006, 67, 742-747.
9. Högl, B. REM sleep behavior disorder: Diagnostic criteria, EMG based accurate quantitative diagnostics, value and limitations of questionnaires for diagnosis and differential diagnosis. 3rd Congress of the European Academy of Neurology, 2017, 3, 1-7.
10. Högl, B., Stefani, A. REM sleep behavior disorder (RBD) Update on diagnosis and treatment. *Somnologie*, 2017, 21, 1-8.
11. Perez-Lloret, S., Rossi, M., Nouzeilles, M., Trenkwalder, C., Cardinali, D., Merello, M. Parkinson's disease sleep scale, sleep logs, and actigraphy in the evaluation of sleep in parkinsonian patients. *J. Neurol.*, 2009, 256, 1480-1484.
12. Poryazova, R., Oberholzer, M., Baumann, Ch., Bassetti, C. REM Sleep Behavior Disorder in Parkinson's Disease: A Questionnaire-Based Survey. *J. Clin. Sleep Med.*, 2013, 9, 55-59.
13. Postuma, R., Arnulf, I., Högl, B., Iranzo, A., Miyamoto, T., Dauvilliers, Y., Oertel, W., Ju, Y., Puligheddu, M., Jennum, P., Pelletier, A., Wolfson, C., Leu-Semenescu, S., Frauscher, B., Miyamoto, M., Cochen De Cock, V., Unger, M., Stiasny-Kolster, K., Fantini, M., Montplaisir, J. A Single-Question Screen for REM Sleep Behavior Disorder: A Multicenter Validation Study. *Mov. Disord.*, 2012, 27, 913-916.
14. Postuma, R., Gagnon, J., Rompré, S., Montplaisir, J. Severity of REM atonia loss in idiopathic REM sleep behavior disorder predicts Parkinson disease. *Neurology*, 2010, 74, 239-244.
15. Postuma, R., Gagnon, J., Vendette, M., Fantini, M., Massicotte-Marquez, J., Montplaisir, J. Quantifying the risk of neurodegen-

- erative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 2009, 72, 296-300.
16. Scherfler, C., Frauscher, B., Schocke, M., Iranzo, A., Gschliesser, V., Seppi, K., Santamaria, J., Tolosa, E., Högl, B., Poewe, W. White and gray matter abnormalities in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a diffusion-tensor imaging and voxel-based morphometry study. *Ann. Neurol.*, 2011, 69, 400-407.
17. Sehgal, A., Mignot, E. Genetics of Sleep and Sleep disorders. *Cell*, 2011, 142, 194-207.
18. Stiasny-Kolster, K., Mayer, G., Schäfer, S., Möller, J., Heinzel-Gutenbrunner, M., Oertel, W. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire - a new diagnostic instrument. *Mov. Disord.*, 2007, 22, 2386-2393.
19. Suzuki, K., Miyamoto, M., Miyamoto, T., Iwanami, M., Sakuta, H., Hirata, K. Sleep Disturbances in Patients with Parkinson's Disease. *Brain Nerve*, 2012, 64, 342-355.
20. Trenkwalder, C., Kohnen, R., Högl, B., Metta, V., Sixel-Döring, F., Frauscher, B., Hülsmann, J., Martinez-Martin, P., Chaudhuri, K. Parkinson's disease sleep scale-validation of the revised version PDSS-2. *Mov. Disord.*, 2011, 26, 644-652.
21. Tse, W., Liu, Y., Barthlen, G., Hälbig, T., Tolgyesi, S., Gracies, J., Olanow, C., Koller, W. Clinical usefulness of the Parkinson's disease sleep scale. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2005, 11, 317-321.
22. Uemura, Y., Nomura, T., Inoue, Y., Yamawaki, M., Yasui, K., Nakashima, K. Validation of the Parkinson's disease sleep scale in Japanese patients: a comparison study using the Pittsburgh Sleep Quality Index, the Epworth Sleepiness Scale and Polysomnography. *J. Neurol. Sci.*, 2009, 287, 36-40.
23. Wang, G., Cheng, Q., Zeng, J., Bai, L., Liu, G., Zhang, Y., Tan, Y., Pan, J., Hong, Z., Wang, Y., Chen, S. Sleep disorders in Chinese patients with Parkinson's disease: validation study of a Chinese version of Parkinson's disease sleep scale. *J. Neurol. Sci.*, 2008, 271, 153-157.
24. Yong, M., Fook-Chong, S., Pavanni, R., Lim, L., Tan, E. Case control polysomnographic studies of sleep disorders in Parkinson's disease. *PLoS*, 2011, 6, 1-6.

Address for correspondence:

Ts. Asenov, M. D.

*University Multiprofile Hospital for Active Treatment in Neurology and Psychiatry „St. Naum“, Sofia, Bulgaria
Lyuben Rusev str., Sofia 1113*

tel: +359 2/9702187

e-mail: tsvetomir.asenov@gmail.com

Адрес за кореспонденция:

Д-р Ц. Асенов

МБАЛНП „Св. Наум“

Ул. „Любен Русев“, 1, София 1113,

Тел.: +359 2/9702187

e-mail: tsvetomir.asenov@gmail.com

IN MEMORIAM

**ПРОФ. Д-Р БОРЯНА АТАНАСОВА ИШПЕКОВА, ДМН**

Проф. д-р Боряна Ишпекова е родена на 24 юни 1935 год. в с. Гинци, Софийска област. Завършва медицина в Медицинския факултет на Медицински университет - София през 1967 год. В периода 1969-1972 год. специализира електромиография в Медицинския факултет на Ню Йоркския университет, в катедрата по неврология под ръководството на проф. Albert Goodgold. През 1972 год. се завръща в България и постъпва на работа в електромиографската лаборатория на Клиниката по неврология в ИСУЛ. Поставя началото на модерната клинична електромиография в България. От тогава започва нейната забележителна дейност на учен, лекар и преподавател.

Проф. Ишпекова е автор на над 300 научни статии и обзори в български и чужди списания, като нейните научни интереси обхващат целия спектър заболявания на периферната нервна система. Тя е учен с международна известност, чийто трудове са цитирани многократно в чуждата научна литература. Проф. Ишпекова издава няколко монографии и е съавтор в много учебници по неврология. Под нейно ръководство излиза най-големият учебник в областта на електромиографската диагностика в нашата страна - „Клинична електромиография“, станала наричанка на всеки български електромиографист. Взема участие в разработката на множество електрофизиологични методи на изследване, прилагани в клиничната практика.

През 1978 год. защитава кандидатска дисертация на тема „Електромиографска характеристика на амиотрофите при болни с мозъчен инсулт“, и от 1988 година е старши научен сътрудник II степен.

През 1995 год. придобива научната степен „доктор на медицинските науки“, след защита на дисертация на тема „Електрофизиологични характеристики и диагностични критерии при някои наследствени заболявания“. През 1998 година придобива научното звание старши научен сътрудник I степен.

Съвременната електромиографска диагностика в нашата страна в голяма степен е наследство на проф. Ишпекова, която е обучила над 150 български лекари, работещи в десетки електромиографски кабинети. Като лекар има огромен и решаващ принос в диагностиката и лечението на хиляди български пациенти от различни неврологични клиники.

Проф. Ишпекова е най-големият съвременен професионалист в областта на електромиографската диагностика и най-отдаденият на професията електромиографист в нашата страна.

Проф. Боряна Ишпекова внезапно почина на 11.05.2018 година, като до последния ден от живота си беше с пациентите, колегите си и своите ученици, които са ѝ безкрайно благодарни и вечно признателни!

Дълбок поклон пред светлата ѝ памет!

*Българско дружество по неврология
Асоциация по клинична електромиография и евокирани потенциали*

УКРОТЯВА НЕЖНО БОЛЕСТТА МС*

Веднъж
дневно

AUBAGIO®
(teriflunomide) 14 mg
таблетки

*Aubagio е лекарствен продукт по лекарско предписание за лечение на пристъпно-ремитентна множествена склероза (ПРМС). Aubagio демонстрира значима и устойчива редукция на честотата на пристъпите, забавена прогресия на инвалидизацията и намаляване на активността на заболяването при МРТ. Пациентите, лекувани с Aubagio, показват добър профил на поносимост и сравнима обща честота на нежелани събития спрямо пациентите на плацебо.¹⁻³

SANOFI GENZYME

GZBG-AUBA.18.10.0098/10/2018
IAL: 44632/16/10/2018

AUBAGIO 14 mg филмирани таблетки.

Терапевтични показания: AUBAGIO е показан за лечение на възрастни пациенти с пристъпно-ремитентна множествена склероза. **Лечението трябва да се започва и провежда под наблюдението на лекар с опит в лечението на множествена склероза.**
Дозировка: Препоръчителната доза AUBAGIO е 14 mg веднъж дневно. **Популация в старческа възраст:** AUBAGIO трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти на възраст 65 години и повече, поради недостатъчно данни за безопасност и ефективност. **Бъбречно увреждане:** Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане, които не провеждат диализа. Не е правена оценка при пациенти с тежко бъбречно увреждане, които провеждат диализа. Терифлуномид е противопоказан при тази популация. **Чернодробно увреждане:** Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко и умерено чернодробно увреждане. Терифлуномид е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане. **Педиатрична популация:** Безопасността и ефективността на AUBAGIO при деца на възраст от 10 до под 18 години не е установена. Няма съответна употреба на терифлуномид при деца на възраст от раждането до под 10 години при лечението на множествена склероза. Начин на приложение: Филмираните таблетки са предназначени за перорално приложение. Таблетките трябва да се поглъщат цели с малко вода. AUBAGIO може да се приема със или без храна. **Противопоказания:** Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества. Пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh). Бременни жени или жени с детороден потенциал, които не прилагат надеждна контрацепция по време на лечението с терифлуномид и след него, докато плазмените нива са над 0,02 mg/l. Трябва да се изключи бременност преди започване на лечението. Кърмачки. Пациенти с тежки имунодефицитни състояния, например СПИН. Пациенти със значимо нарушение на костномозъчната функция или значима анемия, левкопения, неутропения или тромбоцитопения. Пациенти с тежка активна инфекция до оздравяване. Пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, подложени на диализа, тъй като липсва достатъчно клиничен опит за тази група пациенти. Пациенти с тежка хипопропиемия, например при нефротичен синдром.

Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба: **Проследяване:** Преди започване на лечението с терифлуномид трябва да се оценят: кръвно налягане, аланин аминотрансфераза (ALT/SGPT), пълна кръвна картина, включително диференциално броење на бели кръвни клетки и брой на тромбоцитите. По време на лечението с терифлуномид трябва да се проследяват: кръвно налягане, аланин аминотрансфераза (ALT/SGPT), пълна кръвна картина трябва да се изследва според признаците и симптомите (напр. инфекции) по време на лечението.

Процедура за ускорено елиминиране: Без процедура за ускорено елиминиране са необходими средно 8 месеца за достигане на плазмени концентрации под 0,02 mg/l, въпреки че поради индивидуални различия в клирънса на веществото, това може да отнеме до 2 години. Процедурата за ускорено елиминиране може да се приложи по всяко време след преустановяване на лечението с терифлуномид, прилагане се холестирамин 8 g по 3 пъти дневно за период от 11 дни, при недобра поносимост - холестирамин 4 g три пъти дневно; алтернативно - 50 g активен въглен на прах на всеки 12 часа в продължение на 11 дни.

Чернодробни ефекти: Изследване на чернодробните ензими трябва да се направи преди започване на лечението с терифлуномид - на всеки две седмици през първите 6 месеца от лечението, а след това веднъж на 8 седмици или при нужда според наличните на клинични признаци и симптоми като необяснимо гадене, повръщане, коремна болка, умора, анорексия или жълтеница и/или тъмна урина. При повишаване на ALT (SGPT) между 2 и 3 пъти над горната граница на нормата, проследяването трябва да се извършва ежеседмично. Терапията с терифлуномид трябва да се преустанови, ако има съмнение за чернодробно увреждане; обикновените преустановяване на терапията с терифлуномид при потвърдено увеличаване на стойностите на чернодробните ензими (повече от 3 пъти над ГГТ). **Кръвно налягане:** Кръвното налягане трябва да се проверява преди започване на лечението с терифлуномид и периодично след това. **Инфекции:** Пациентите, получаващи AUBAGIO, трябва да бъдат инструктирани да уведомяват лекаря при поява на симптоми на инфекции. Пациентите с активни остри или хронични инфекции не трябва да започват лечение с AUBAGIO, докато инфекциите не бъдат излекувани. **Респираторни реакции:** Белодробните симптоми, като например упорита кашлица и диспнея, могат да станат причина за преустановяване на лечението и за по-нататъшни изследвания при нужда. **Хематологични ефекти:** Като предпазна мярка преди започване на лечението с AUBAGIO трябва да има скоростно изследване на пълна кръвна картина, включително диференциално броење на белите кръвни клетки и брой тромбоцити, както и изследване на пълна кръвна картина по време на лечението с AUBAGIO при необходимост според клиничните признаци и симптоми (например инфекции). **Кожни реакции:** Съобщени са случаи на тежки кожни реакции с терифлуномид в постмаркетинговия период (включително синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза). В случай на усъвършенстване на симптомите при лечението с терифлуномид трябва да се преустанови. Ако се наблюдават кожни и/или лигавични реакции, които предизвикват съмнение за тежки генерализирани кожни реакции (синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза - синдром на Lyell), терифлуномид и всяко друго възможно свързано с тези реакции лечение трябва да се преустановят и незабавно да се приложи ускорена процедура. **Периферна невропатия:** Ако пациент, приемащ AUBAGIO, развие потвърдена периферна невропатия, обикновените преустановяване на терапията с AUBAGIO и извършване на процедура за ускорено елиминиране. **Ваксинация:** Употребата на живи атеноирани ваксини може да носи риск от инфекции и следователно трябва да се избягва. **Имуносупресивни или имуномодулиращи терапии:** Тъй като лефлуномид е изходното съединение на терифлуномид, не се препоръчва едновременно приложение на терифлуномид и лефлуномид. **Преминване към/или от лечение с AUBAGIO:** На базата на клиничните данни, свързани с едновременно приложение на терифлуномид с интерферон бета или с глатирамеров ацетат, не се изисква период на изчакване при започване на терифлуномид след интерферон бета или глатирамеров ацетат, или при започването на интерферон бета или глатирамеров ацетат след терифлуномид. При пациенти с МС медианата на 1122 е била приблизително 19 дни след многократно приложение на дози от 14 mg. Ако се вземе решение за преустановяване на лечението с AUBAGIO, през периода, равен на 5 полуживота (приблизително 3,5 месеца, но може и да е по-дълъг при някои пациенти), започването на други терапии ще има за резултат съпътстваща експозиция на AUBAGIO. Това може да доведе до адитивен ефект върху имунната система, поради което се налага повишено внимание. **Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие:** Мощни индуктори на CYP и транспортерите, трябва да се прилагат с повишено внимание по време на лечението с терифлуномид. Терифлуномид е инхибитор на CYP2C8, слаб индуктор на CYP1A2, инхибитор на OAT3, поради което е необходимо повишено внимание, когато терифлуномид се прилага едновременно със субстрати на тези системи, както и със субстрати на BCRP и/или субстрати на полипептиди B1 и B3, транспортиращи органични аниони (OATP1B1/B3). **Фертилитет, бременност и кърмене:** Бременност - жени с детороден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и след лечението, докато плазмената концентрация на терифлуномид е над 0,02 mg/l. Пациентите трябва да бъдат инструктирани незабавно да уведомят лекаря с цел извършване на тест за бременност, ако има някакво забавяне на менструацията или други причини да се подозира бременност, като при положителен резултат от изследването лекарят и пациентът трябва да обсъдят риска за бременността. Кърмене - данните от проучвания при животни показват екскреция на терифлуномид в млякото. Поради това в периода на кърмене жените не трябва да приемат терифлуномид. **Нежелани лекарствени реакции:** В сборния анализ на плацебо-контролираните проучвания най-често съобщаваните нежелани реакции при лекуваните с терифлуномид пациенти са били: главоболие, диария, повишен ALT, гадене и алоpecia. Главоболие, диария, гадене и алоpecia, са леки до умерени, преходни и рядко са водили до прекратяване на лечението.

Дата на последно одобрена КХП: 28. Май 2018;

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание

Преди да предприемите лекарствен продукт, моля, запознайте се с пълния текст на КХП.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Литература: 1. O'Connor P, Comi G, Freedman MS, et al. Long-term safety and efficacy of teriflunomide: Nine-year follow-up randomized TEMSO study. Neurology. 2016;86(10):920-930.

2. Confavreux C et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind placebo controlled, phase 3 trial Lancet Neurol. 2014;13(3):247-256.

3. Comi G et al. Pooled safety and tolerability data from four placebo-controlled teriflunomide studies and extensions. Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2016;5:97-104.

За повече информация: „Санofi България“ ЕООД, гр. София 1784, бул. „Цариградско шосе“ 90, Офис сграда Капитал Форт, тяло А, етаж 10, България, Тел: 02/ 970 53 00, Факс: 02/ 970 53 33, e-mail: bg-medical-info@sanofi.com

