



Неврология
Психиатрия
Ревматология



Betastad

betahistine 16 mg; 24 mg tablets



***За отлично
равновесие и баланс***

Лекарствен продукт по лекарско предписание. Кратка характеристика на продукта: BG/MA/MP-57777-9/09.02.2022.
За пълна информация: Stada Bulgaria, адрес: София 1407, ул. Атанас Дуков 29,
Рейнбоу плаза, етаж 4, тел. / факс: 02 962 46 26





МОЖЕМ ЛИ ДА ЗАБАВИМ ХОДА НА ВРЕМЕТО ПРИ ВТОРИЧНО-ПРОГРЕСИВНА МС?



▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националния регулаторен орган.

Mayzent 0,25 mg филмирани таблетки

Mayzent 2 mg филмирани таблетки

Състав: Всяка филмирана таблетка **Mayzent 0,25 mg** съдържа siponimod-фумарова киселина, еквивалентно на 0,25 mg siponimod (siponimod). Всяка филмирана таблетка **Mayzent 2 mg** съдържа siponimod-фумарова киселина, еквивалентно на 2 mg siponimod (siponimod).

Показания: Mayzent е показан за лечение на възрастни пациенти с вторично прогресираща множествена склероза (ВПМС) с активно заболяване, доказано чрез пристъпи или данни от образна диагностика за възпалителна активност.

Дозировка и начин на приложение: Преди започване на лечението пациентите трябва да бъдат генотипизирани по CYP2C9 и да се определи какъв е техният метаболитичен статус по CYP2C9. При пациенти с генотип CYP2C9*3*3, siponimod не бива да се използва. Лечението трябва да се започне с една опаковка за титриране за 5 дни. Mayzent се приема веднъж дневно – сутрин, със или без храна. На ден 1 и 2: 0,25 mg, на ден 3: 0,5 mg, на ден 4: 0,75 mg, на ден 5: 1,25 mg. С поддържащата доза siponimod се започва на ден 6.

Поддържащо лечение: При пациенти с генотип CYP2C9*2*3 или *1*3, препоръчителната поддържаща доза е 1 mg. Препоръчителната поддържаща доза siponimod при пациентите с всички останали CYP2C9 генотипове е 2 mg. През първите 6 дни от лечението, ако се пропусне една титрираща доза в един ден, или ако поддържащата терапия се прекъсне за 4 или повече последователни дневни дози, лечението трябва да се започне отново с нова опаковка за титриране.

Специални популации: Трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти в старческа възраст (на 65 години и повече) поради недостатъчни данни за безопасност и ефикасност. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане и при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане. Педиатрична популация – безопасността и ефикасността на siponimod при деца и юноши на възраст от 0 до 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Противопоказания: Свърхчувствителност към активното вещество, или към фъстъци, соя или към някое от помощните вещества. Имунodefицитен синдром. Анамнеза за прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия или криптоков менингит. Активно злокачествено заболяване. Тежка степен на чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh). Пациенти, които в предходните 6 месеца са имали миокарден инфаркт (МИ), нестабилна стенокардия, мозъчен инсулт/преходна исхемична атака (ПИА), декомпенсирана сърдечна недостатъчност (изискваща болнично лечение) или сърдечна недостатъчност клас III/IV (според NYHA). Пациенти с анамнеза за втора степен атриовентрикуларен (AV) блок Mobitz тип II, AV блок от трета степен, синоатриален сърдечен блок или синдром на болния синусов възел, ако не им е поставен пейсмейкър. Пациенти хомозиготи по CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3) генотип (слаби метаболитизатори). През периода на бременност и при жени с детороден потенциал, които не използват ефективна контрацепция.

Предупреждения/ Предпазни мерки: **Инфекции:** Ефектите на siponimod върху имунната система могат да повишат риска от възникване на инфекции. Преди да се започне лечение трябва да бъде предоставено неотдавна направено изследване на пълна кръвна картина (ПКК) (т.е. в рамките на последните 6 месеца или след спиране на предшествваща терапия). Препоръчва се ПКК да се изследва периодично по време на лечението. При абсолютен брой на лимфоцитите $<0,2 \times 10^9/L$, дозата трябва да се намали на 1 mg. При абсолютен лимфоцитен брой $<0,2 \times 10^9/L$ при пациенти, които вече получават siponimod 1 mg, лечението със siponimod трябва да се прекъсне докато броят на лимфоцитите стане $0,6 \times 10^9/L$, след което може да се обмисли подновяване на лечението със siponimod. Започването на лечение трябва да се отложи при пациенти с тежка активна инфекция докато инфекцията отминне. Тъй като понижаването на броя на лимфоцитите в периферната кръв може да се задържи 3 до 4 седмици след преустановяване на лечението, наблюдението

за поява на инфекции трябва да продължи през целия този период. Необходимо е да се приложат ефективни диагностични и терапевтични стратегии при пациентите със симптоми на инфекция по време на лечение. Трябва да се обмисли прекъсване на лечението със сипонимод, ако пациентът развие сериозна инфекция. Има съобщен случай на криптококов менингит (КМ) при лечение със сипонимод. Пациентите със симптоми и признаци, съответстващи на КМ трябва да бъдат подложени на внимателна диагностична оценка. Лекарите трябва да бъдат внимателни за клинични симптоми или находка от магнитно-резонансната томография, предполагащи наличие на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ). Лечението със сипонимод трябва да се прекъсне докато се изключи КМ или ПМЛ. Пациентите без потвърдена от лекар анамнеза за прекарана варицела или без наличие на документация за проведен пълен курс на имунизация срещу варицела зостер вирус (VZV), трябва да бъдат изследвани за наличие на антитела срещу VZV преди започване на лечението със сипонимод. **Имунизации:** Препоръчва се провеждане на пълен курс на имунизация с ваксина срещу варицела при пациенти без антитела преди започване на лечението със сипонимод, като започването на лечението трябва да се отложи с 1 месец, за да може да има пълен ефект от имунизацията. **Съпътстващо лечение с антинеопластични, имуномодулиращи или имunosупресивни средства** (включително кортикостероиди) трябва да се прилагат с повишено внимание поради риск от адитивен ефект върху имунната система по време на лечението. **Макулен едем** - препоръчва се офталмологичен преглед 3-4 месеца след започване на лечението. Пациентите трябва да съобщават за зрителни нарушения по всяко време докато са на лечение със сипонимод и се препоръчва да се прави оценка на фундуса, включително макулата. Препоръчва се офталмологична оценка преди започване на лечението и редовно по време на лечението със сипонимод на пациенти с анамнеза за захарен диабет, увеит или подлежащо/съпътстващо заболяване на ретината, поради възможността за повишаване на риска от развитие на макулен едем. Лечение със сипонимод не трябва да се започва при пациенти с макулен едем до отзвучаването му. Препоръчва се преустановяване на приема на сипонимод при пациенти с макулен едем. **Брадиаритмия, Понижение на сърдечната честота:** Сърдечна честота под 40 удара в минута се наблюдава рядко. Пациентите с брадикардия като цяло са асимптоматични. Малък брой пациенти имат леки до умерено тежки симптоми, включително замаяност и болка в гръдния кош, която не е свързана със сърцето и които отминават в рамките на 24 часа без лечение. Ако се налага, понижаването на сърдечната честота, предизвикано от сипонимод, може да се спре чрез парентерално приложение на атропин или изопrenalin. **Атриовентрикуларна проводимост:** Забавянето в атриовентрикуларната проводимост се изяснява в повечето случаи като първа степен AV блок (удължен PR интервал на електрокардиограмата). Нарушенията в проводимостта обикновено са преходни, асимптомни, отминаващи в рамките на 24 часа и не изискват преустановяване на лечението. **Препоръки при започване на лечението при пациенти с вече съществуващи сърдечни заболявания:** Като предпазна мярка пациентите със следните сърдечни заболявания трябва да бъдат наблюдавани в продължение на 6 часа след приема на първата доза сипонимод за признаци и симптоми на брадикардия: синусова брадикардия (сърдечна честота <55 удара в минута); анамнеза за първа или втора степен [Mobitz тип II] AV блок; анамнеза за миокарден инфаркт или анамнеза за сърдечна недостатъчност (пациенти с клас I и II по NYHA). При тези пациенти се препоръчва да се направи електрокардиограма (ЕКГ) преди започване на лечението и в края на периода за наблюдение. Ако след приема на дозата възникнат брадиаритмия или симптоми, свързани с проводни нарушения или ако ЕКГ 6 часа след приема на дозата показва новопоявил се втора или по-висока степен AV блок или QTc ≥ 500 msec, трябва да се започне подходящо лечение и наблюдението да продължи до отминаване на симптомите/находката. Ако е необходимо фармакологично лечение, проследяването трябва да продължи през цялото денонощие, като 6-часовото проследяване трябва да се повтори след втората доза. Поради риска от сериозни нарушения в сърдечния ритъм или значима брадикардия, сипонимод **не трябва да се използва** при пациенти с: анамнеза за симптоматична брадикардия или рецидиващ синкоп, неконтролирана хипертония или тежка нелекувана сънна апнея. При такива пациенти лечение със сипонимод трябва да се има предвид само ако очакваните ползи превишават потенциалните рискове и трябва да се потърси консултация с кардиолог преди започване на лечението, за да се определи най-подходящата стратегия за проследяване. Сипонимод не е проучен при пациенти със значимо удължен QT интервал (QTc >500 msec) или които са на лечение с лекарствени продукти, удължаващи QT интервала. Трябва да се потърси консултация с кардиолог преди започване на лечението. Сипонимод не е проучен при пациенти с аритмии, изискващи лечение с антиаритмични лекарствени продукти клас Ia или клас III, които са свързани със случаи на *torsades de pointes* при пациенти с брадикардия. Сипонимод не трябва да се използва съвместно с такива лекарствени продукти при започване на лечението. Съпътстващото приложение с понижаване сърдечната честота калциеви antagonists или други лекарства, които могат да понижат сърдечната честота, при започване на лечението може да е свързано с тежка брадикардия и сърдечен блок. Поради потенциалния адитивен ефект върху сърдечната честота, лечение със сипонимод не трябва да се започва при пациенти със съпътстваща терапия с тези вещества и следва да се има предвид само ако очакваните ползи надвишават потенциалните рискове, като трябва да се потърси консултация с кардиолог във връзка с преминаването към друг лекарство продукт, който не понижаваше сърдечната честота или за подходящо проследяване при започване на лечението. Брадиаритмичните ефекти са по-изразени, когато сипонимод се добави към терапия с бета блокери. Ако сърдечната честота в покой е >50 удара в минута при продължително лечение с бета блокер, може да се започне лечение със сипонимод. Ако е ≤ 50 удара в минута, лечението с бета блокер трябва да се прекъсне докато сърдечната честота на изходно ниво стане >50 удара в минута. Тогава може да се започне лечението със сипонимод, а приемът на бета блокер може да се поднови след приключване на възходящото титриране на дозата на сипонимод и достигане на прицелната поддържаща доза. Лечение с бета блокер може да се започне при пациенти, приемащи установени дози сипонимод. **Чернодробна функция** - Трябва да се представят скоростни изследвания на трансaminaзи и билирубин преди започване на лечението със сипонимод. При пациентите, които имат симптоми, предполагащи чернодробна дисфункция трябва да се изследват чернодробните ензими и да се преустанови приемът на сипонимод, ако се потвърди значимо чернодробно увреждане. **Кожни неоплазми** - Препоръчва се преглед на кожата на всички пациенти при започване на лечението и след това на всеки 6 до 12 месеца, като се вземе предвид клиничната преценка. Пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да съобщават на своя лекар за съмнителни кожни лезии. Пациентите, лекувани със сипонимод трябва да бъдат предупредени относно излагането на слънчева светлина без предпазни средства. При тези пациенти не бива да се прилага съпътстваща фототерапия с UV-B лъчи или PUVA- фотохимioterapia. **Неочаквани неврологични или психиатрични симптоми/признаци** - Ако пациент на лечение със сипонимод получи някакви неврологични или психиатрични симптоми/признаци (напр. когнитивен дефицит, промени в поведението, кортикални зрителни нарушения или някакви други неврологични кортикални симптоми/признаци или някакъв симптом/признак, предполагащ повишаване на вътречерепното налягане) или бързо влошаващ се неврологичен статус, трябва бързо да се направи пълен физикален и неврологичен преглед и да се обмисли провеждане на МРТ. **Предшестващо лечение с имunosупресиращи или имуномодулиращи терапии** - Препоръчва се да се изследва броят на лимфоцитите (ПКС) преди започване на сипонимод, за да е сигурно, че имунните ефекти от предшестващата терапия (напр. цитопения) са отминали. Не се препоръчва започване на лечение със сипонимод след алемтузумаб. Сипонимод може като цяло да се започне незабавно след преустановяване приема на бета интерферон или глатирамер ацетат. **Влияние върху кръвното налягане** - Лечението със сипонимод води до повишаване на систолното и диастолното артериално налягане. Артериалното налягане трябва редовно да се проследява по време на лечението със сипонимод. **Спиране на лечението със сипонимод** - Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за съответните признаци на възможно тежко обостряне или възвръщане на активността на заболяването във висока степен при преустановяване на приема на сипонимод и да се започне подходящо лечение. След спиране на лечението със сипонимод, той остава в кръвта в продължение на до 10 дни. Започването на друго лечение през този интервал ще доведе до съпътстваща експозиция на сипонимод. Употребата на имunosупресори през този период може да има адитивен ефект върху имунната система и поради тази причина е необходимо повишено внимание в продължение на 3 до 4 седмици след приема на последната доза. **Взаимодействие с хематологични тестове** - Броят на лимфоцитите в периферната кръв не може да се използва за диференциално броење при пациентите на лечение със сипонимод. Лабораторните тестове, включващи използването на циркулиращи мононуклеарни клетки се нуждаят от по-голям обем кръв поради намаления брой на циркулиращите лимфоцити. **Помощни вещества** - Таблетките съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми като непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарство продукт.

Взаимодействия: **Антинеопластични, имуномодулиращи или имunosупресивни терапии** - Необходимо е повишено внимание при съпътстващото им приложение поради риск от адитивен ефект върху имунната система по време на такава терапия, както и няколко седмици след спирането на приложението на някой от тези продукти. Не се препоръчва започване на лечение със сипонимод след алемтузумаб освен ако ползите от лечението не превишават ясно рисковете при отделния пациент. **Антиаритмични лекарствени продукти, лекарствени продукти, удължаващи QT интервала, лекарствени продукти, които могат да понижат сърдечната честота** - При започване на лечението сипонимод не трябва да се прилага при пациенти със съпътстващ прием на антиаритмични лекарствени продукти клас Ia (напр хинидин, прокаинамид) или клас III (напр. амиодарон, соталол), лекарствени продукти, удължаващи QT интервала, с известни аритмогенни свойства, калциеви antagonists, понижаваша сърдечната честота (като верапамил или дилтиазем) или други вещества, които могат да понижат сърдечната честота (напр. ивабрадин или дигоксин) поради потенциалните адитивни ефекти върху сърдечната честота. **Бета блокери** - Необходимо е повишено внимание при започване на лечение със сипонимод при пациенти, приемащи бета блокери поради адитивните ефекти по отношение на понижението на сърдечната честота. **Имунизации** - Употребата на живи атениорани ваксини може да е свързана с риск от инфекции и поради тази причина трябва да се избягва по време на лечението със сипонимод и в продължение на 4 седмици след спиране на лечението. В същия период имунизациите могат да бъдат по-слабо ефективни. Данните от проучване фаза I показват по-ниски нива на отговор при употребата на противогрипни ваксини, като ефикасността на ваксината PPV 23 не е компрометирана от съпътстващото лечение със сипонимод. **Инхибитори на CYP2C9 и CYP3A4** - Поради значително повишената експозиция на сипонимод, съпътстващата употреба на сипонимод с лекарствени продукти, които водят до умерено увеличение на CYP2C9 и умерено или силно инхибиране на CYP3A4 (напр. флуконазол) не се препоръчва. Според изследването на потенциала за лекарствени взаимодействия, се очаква максимум 2-кратно увеличение на AUC на сипонимод при всички генотипове и при всички инхибитори на CYP3A4 и CYP2C9 с изключение на пациентите с CYP2C9*2*2 генотип, при които се очаква повишаване 2,7-пъти при наличие на умерени инхибитори на CYP2C9/CYP3A4. **Индуктори на CYP2C9 и CYP3A4** - Сипонимод може да се комбинира с повечето индуктори на CYP2C9 и CYP3A4. Но поради очаквано намаление на експозицията на сипонимод, трябва да се обмисли доколко подходящо е лечението и какви са възможните ползи от него при комбиниране на сипонимод: със силни CYP3A4/умерени CYP2C9 двойни индуктори (напр. карбамазепин) или умерен CYP2C9 индуктор в комбинация с отделен силен CYP3A4 индуктор при всички пациенти независимо от генотипа; с умерени CYP3A4 индуктори (напр. модафинил) или силни CYP3A4 индуктори при пациенти с CYP2C9*1*3 или *2*3 генотип. **Перорални контрацептиви** - при лечение със сипонимод ефикасността на перорални контрацептиви, съдържащи етинилестрадиол и левоноргестрел се запазва. Не се очаква сипонимод да повлияе ефикасността на пероралните контрацептиви, съдържащи други прогестагени.

Фертилитет, бременност, кърмене: Преди започване на лечението при жени с детороден потенциал, трябва да е налице отрицателен резултат от тест за бременност и да се направи консултация във връзка с сериозния риск за плода. Жените с детороден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на поне десет дни след приема на последната доза сипонимод. Липсват или има ограничени данни от употребата на сипонимод при бременни жени. Проучванията при животни показват индуцирана от сипонимод ембриотоксичност, фетотоксичност и тератогенност. Лечението със сипонимод трябва да се спре поне 10 дни преди планирането на бременност. Ако жена забременее по време на лечението, приемът на сипонимод трябва да се преустанови. Необходимо е да се направи медицинска консултация относно риска от увреждане на плода, свързан с лечението, както и да се провеждат ултразвукови прегледи. Сипонимод не трябва да се приема по време на кърмене. Не е известно дали сипонимод или неговите главни метаболити се екскретират в кърмата, но се екскретират в млякото на животни. Ефектът на сипонимод върху фертилитета при хора не е оценяван.

Нежелани лекарствени реакции: **Много често:** главоболие, хипертония, повишаване на чернодробните функционални показатели. **Често:** херпес зостер, меланогичен невус, базалноклетъчен карцином, лимфопения, замаяност, гърчове, тремор, макулен едем, брадикардия, атриовентрикуларен блок (първа и втора степен), гадене, диария, болка в крайник, периферни отоци, астенция, понижаване на белодробните функционални показатели. **С неизвестна честота:** В продължението на клиничното проучване фаза III има съобщен случай на криптококов менингит. **Предозироване:** Ако предозироването настъпи при първата експозиция на сипонимод или възникне по време на фазата на титриране на дозата на сипонимод е важно да се следи за появата на признаци и симптоми на брадикардия, което може да включва и денонощно наблюдение. Необходимо е редовно измерване на пулса и артериалното налягане и да се правят електрокардиограми. Липсва специфичен антидот на сипонимод. Нито диализа, нито плазмафереза ще доведат до значимо отстраняване на сипонимод от организма.

Забележка: Лекарството се отпуска по ограничено лекарско предписание. Преди предписване, моля запознайте се с пълният текст на кратката характеристика на продукта (ХКП, ЕМА 16.02.2022).

Притежател на разрешението за употреба: Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Ирландия.

Съдържание

Вторично-проградиентна множествена склероза – предизвикателства и перспективи в терапевтичния подход	5
Л. Хараланов, В. Игнатова, Ц. Стоянова	
Ишемичен мозъчен инсулт – лечение и профилактика.....	8
И. Миланов, Д. Тасков	
Natalizumab при пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза. Подкожна форма на natalizumab (Tysabri®)	14
С. Гуленова, Е. Бояджиева, К. Генов, Н. Самарджиева	
Неврологични усложнения и когнитивни нарушения, свързани с Covid-19 инфекция	18
Д. Калпачка, Т. Сакеларова, Р. Русева, Р. Калпачки	
МС прогресия, независима от пристъпите на болестта – патофизиология, клиничен ход и терапевтични предизвикателства	22
М. Сергеева	
Ваксини при множествена склероза	30
Д. Стоилова	
Съвременни принципи на лечение на шизофрения	36
В. Мариноска, Х. Кожухаров	
Два полюса на афективната дисрегулация при шизофрения: ключ към загадките на раздвоената психика	42
Е. Хараланова, С. Хараланов	
Психиатрията и COVID-19	47
Г. Хранов	
Клиничен опит с тразодон при пациенти с депресивни разстройства и алкохолна зависимост	50
П. Василев, Д. Борисова	
Приложение на високотехнологични ултрасонографски методики при системна склероза	54
Р. Каралилова	
Приложение на etoricoxib (Arcoxia®) в ревматологичната практика	60
Зл. Коларов	



Неврология Психиатрия Ревматология 2/2022

РЕДАКЦИОНЕН ЕКИП:

Акад. проф. д-р И. Миланов
Акад. проф. д-р Л. Трайков
Проф. д-р И. Търнев
Проф. д-р К. Генов
Проф. д-р П. Шотеков

Проф. д-р С. Хараланов
Проф. д-р Г. Попов
Проф. д-р Х. Кожухаров

Проф. д-р Зл. Коларов
Проф. д-р Р. Рашков
Проф. д-р А. Баталов
Доц. д-р С. Монов

❗ Списанията „GP MEDIC“ и „PRO MEDIC“, които издава MEDIC PRINT, са в националния референтен списък на съвременните български научни издания с научно рецензиране.

PRO MEDIC

Издател:
Медик принт ЕООД
Ивета Ковачевска
Теодора Василева

Представяната информация е съгласно чл. 7а ЗЗДПДП.

Адрес:
1000 София
ул. „Г. С. Раковски“ 99,
ет. 9, офис 9
М: +359 878 349 501

E: medicprint.pro@gmail.com
F: www.facebook.com/medic.print.news
www.medic-print.com

Коректор:
Георги Иванов

Дизайн и
производство:
Борис Зл. Павлов™

Печат:
NEW PRINT
ISSN 2603-4727

Отговорността за мненията и становищата в материалите, публикувани в сп. „PRO MEDIC“, както и за достоверността на данните, посочени в тях, принадлежи на авторите им.

Препечатване и възпроизвеждане на каквато и да е част от списанието е недопустимо без изрично писмено съгласие от издателя.



Zofen®

zofenopril calcium

Благоприятен ефект при хипертония и остър миокарден инфаркт¹



CF563



CG627
за I10

CG625
за I10

CG237

МКБ кодовете: I11.0, I11.9, I12.0, I12.9, I13.0, I13.1, I13.2

Съkratена лекарствена информация

Име и състав: Всяка филмирана таблетка Zofen 7,5 mg съдържа 7,5 mg зофеноприл калций като 7,2 mg зофеноприл. Всяка филмирана таблетка Zofen 30 mg съдържа 30 mg зофеноприл калций като 28,7 mg зофеноприл. Помощни вещества с известен ефект: Всяка филмирана таблетка Zofen 7,5 mg съдържа 17,35 mg лактоза монохидрат. Всяка филмирана таблетка Zofen 30 mg съдържа 34,7 mg лактоза монохидрат.

Терапевтични показания: *Хипертония:* Зофен е показан за лечение на лека до умерена есенциална хипертония.

Остър миокарден инфаркт: Зофен е показан за лечение, което трябва да започне през първите 24 часа при пациенти с остър миокарден инфаркт с или без признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност, които са хемодинамично стабилни и не са получавали тромболитична терапия.

Дозировка: *Хипертония: Пациенти без обемни или солеви дефицит:* Лечението трябва да започне с 15 mg веднъж дневно и да се повишава постепенно до достигане оптимален контрол на артериалното налягане. Обичайната ефективна доза е 30 mg веднъж дневно. Максималната дневна доза е 60 mg, прилагани еднократно или на два отделни приема. *Пациенти, при които се подозира обемни или солеви дефицит:* При високорискови пациенти при прием на първата доза може да настъпи хипотония. Започването на терапия с АСЕ инхибитори изисква корекция на солевия и/или обемни дефицит, преустановяване на прилаганото диуретично лечение за два до три дни преди АСЕ инхибицията и начална доза от 15 mg дневно. Ако това не е възможно, началната доза трябва да бъде 7,5 mg дневно. *Бъбречно увреждане и диализа:* При хипертонии с леко нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс >45 ml/min) може да се прилага същата доза и еднократен прием на Зофен, както при пациенти с нормална бъбречна функция. На пациенти с умерено до тежко нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс <45 ml/min) се прилага половината от терапевтичната доза на Зофен, като се запазва еднократния режим на приложение. Началната доза и режимът на дозиране на Зофен при хипертонии на диализа трябва да бъде една четвърт от дозата при пациенти с нормална бъбречна функция. В старческа възраст при понижен креатининов клирънс (под 45 ml/min) се препоръчва половината от дневната доза. При хипертонии с леко до умерено чернодробно увреждане началната доза на Зофен е половината от тази при

пациенти с нормална чернодробна функция. Безопасността и ефективността на Зофен при деца и юноши под 18 години не е установена. Ето защо не се препоръчва употреба.

Остър миокарден инфаркт: Лечението със Зофен трябва да започне до 24 часа след началото на симптомите на острия миокарден инфаркт и да продължи шест седмици.

Приложението трябва да бъде, както следва:

1-ви и 2-ри ден: 7,5 mg през 12 часа

3-ти и 4-ти ден: 15 mg през 12 часа

от 5-и ден нататък: 30 mg през 12 часа

В случай на ниско систолно артериално налягане (≤ 120 mmHg) в началото на лечението или през първите три дни след миокардния инфаркт, дневната доза не трябва да се увеличава. В случай на хипотония (≤ 100 mmHg) лечението може да продължи с доза, която е понасяна преди. В случай на тежка хипотония (систолично артериално налягане под 90 mmHg в две последователни измервания през най-малко един час), приложението на Зофен се преустановява.

След 6-седмично лечение трябва да се направи повторна преценка на състоянието на пациента и при липса на признаци на левокамерна дисфункция или сърдечна недостатъчност терапията се преустановява. Ако все още се откриват такива признаци, лечението трябва да продължи по-дълго.

Противопоказания: Свръхчувствителност към зофеноприл калций, други АСЕ инхибитори или някое от помощните вещества; анамнеза за ангионевротичен оток, свързан с предходно лечение с АСЕ инхибитори; съпътстваща употреба при терапия със сакубитрил/валсартан. Зофен не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан; наследствен/идиопатичен ангионевротичен оток; тежко чернодробно увреждане; втори и трети триместър от бременността; жени с детороден потенциал, освен ако не използват ефективна контрацепция; билатерална стеноза на бъбречните артерии или унилатерална стеноза в случай на единствен бъбрек; едновременно използване на Зофен с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²).

Притежател на разрешението за употреба: Berlin-Chemie AG (MENARINI GROUP), Glienicke Weg 125, 12489 Berlin, Германия. Дата на актуализиране на текста: юни 2019 г.



КХП Zofen®

1. Кратка характеристика на Zofen® 7,5 mg и 30 mg №49025-6/11.12.2019

Лекарствени продукти по лекарско предписание. Информация за медицински специалисти. За допълнителна информация, моля, прочетете кратката характеристика на продуктите или се обърнете към Берлин-Хеми/А. Менарини България ЕООД, София 1784, бул. Цариградско шосе 90, e-mail: bcsofia@berlin-chemie.com
Безплатна линия за съобщаване на нежелани лекарствени реакции: 0800 80 828
BG-ZOF-01-2021-v01-vision, Дата на одобрение: юни 2021.

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Вторично-проградиентна множествена склероза – предизвикателства и перспективи в терапевтичния подход

Л. Хараланов, В. Игнатова, Ц. Стоянова

Клиника по неврология, МБАЛ „Национална кардиологична болница“, София

Множествената склероза най-често дебютира като пристъпно-ремитентната форма на МС (ПРМС), която преминава във вторично-проградиентна МС (ВПМС) при близо 2/3 от пациентите с течение на времето. Биомаркер на активността на заболяването е нарушената скорост на обработка на информацията, което се оценява чрез Symbol Digit Modality Test (SDMT). Ранното когнитивно увреждане е предвестник на бъдеща неврологична инвалидизация при лицата с ВПМС. Лечението на ВПМС с данни за активност на заболяването се провежда със siponimod (Mayzent). Включването на модификацията на SDMT в разработената от нас електронната платформа „Рила Когни Софт“ успоредно с оценката по EDSS позволява надеждно и стандартизирано мониториране на прогресията на заболяването и отчитане на ефекта от терапията със siponimod на интервали през 3 и 6 месеца съгласно международните препоръки.

Ключови думи: вторично проградиентна множествена склероза, когнитивна оценка, мониториране, имуномодулираща терапия, рехабилитация, компютърна система „Рила Когни Софт“

Secondary Progressive Multiple Sclerosis – Challenges and Perspectives in Therapeutic Approach

L. Haralanov, V. Ignatova, Ts. Stoyanova

Clinic of Neurology, MHAT „National Cardiology Hospital“, Sofia

Multiple sclerosis most often debuts as a relapsing-remitting form of MS (PMS), which progresses to secondary-progressive MS (SPMS) in nearly 2/3 of patients over time. A biomarker of disease activity is impaired information processing speed, which is assessed by the Symbol Digit Modality Test (SDMT). Early cognitive impairment is a herald of future neurological disability in people with SPMS. Treatment of SPMS in cases of disease activity is performed with Siponimod (Mayzent). The impaired speed of information processing assessed by SDMT is considered as a biomarker of the activity of the disease. The inclusion of SDMT modification in the electronic platform “Rila Cogni Soft” developed by our team in parallel with the EDSS assessment allows reliable and standardized monitoring of disease progression and determining the effect of Siponimod therapy at intervals of 3 and 6 months according to international recommendations.

Keywords: secondary progressive multiple sclerosis, cognitive assessment, monitoring, immunomodulatory therapy, rehabilitation, computer system Rila Cogni Soft

Множествената склероза (МС) е хронично заболяване на ЦНС с аутоимунна генеза, поразяващо младата възраст. Манифестира се с непредвидимо възникване на пристъпи и последващи ремисии и/или с плавна инвалидизираща прогресия във времето. (6) Заболяването показва голяма интериндивидуална вариабилност по отношение на клиничния ход, образните и хистопатологичните находки, както и спрямо терапевтичния отговор към имуномодулиращи медикаменти. (7) Най-често то дебютира като пристъпно-ремитентна форма на МС (ПРМС), която преминава във вторично проградиентна МС (ВПМС) при близо 2/3 от пациентите с течение на времето. (2,9)

Основни характеристики на ВПМС

Прогресията на симптомите при ВПМС настъпва при изчерпване на възпалителната фаза на заболяването и заместването ѝ от процес на невродегенерация. (2) Трайното задълбочаване на инвалидността не е свързано с честотата на пристъпите, а по-скоро със загубата на мозъчния обем и с нарастващия брой на демиелинизиращи лезии в главния мозък и миелона. (2,5) Лицата от женски пол с анамнеза за мултифокални синдроми, възраст над 34 години при дебюта на МС и/или неудовлетворителен резултат от приложената имуномодулираща терапия (ИМТ) са изложени на повишен риск от конвертиране към ВПМС. (4,7) Изявата на двигателен дефицит в началото на заболяването и мъжкият

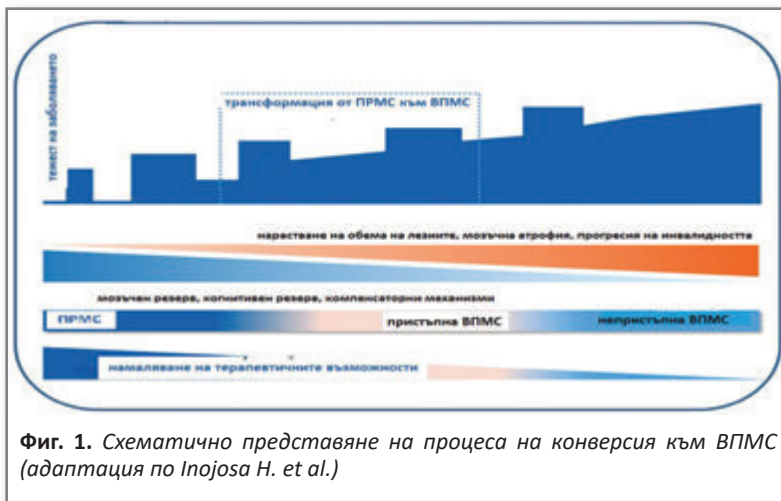
пол са категорично свързани с по-кратко време за развитие на вторична прогресиентност при нелекувани пациенти. От друга страна, по-младата възраст при дебют на МС се асоциира с по-късна конверсия към ВПМС във времето, но същевременно с по-млада възраст при достигането ѝ. (7)

При ВПМС настъпва постепенна акумулация на невъзвратима инвалидност. Възможна е проява на отделни пристъпи, малки ремисии и плата с непълно възстановяване на неврологичния дефицит, задълбочаващ се след всяко следващо обостряне (фиг. 1). Но инвалидността може да настъпи подмолно, без отчетливи атаки – т.нар. „тиха прогресия“. Този тип на протичане често забавя диагностиката на вторичната прогресия. (7,12) Инвалидизацията при лицата с ВПМС е значително по-тежка спрямо тези с ПРМС. Водещи са моторният дефицит, когнитивният спад и умората, които значително влошават качеството на живот при пациентите и водят до загуба на работа, десоциализация, нарушение на обичайните ежедневни активности и на самообслужването. (4) Съгласно Националния консенсус за диагностика и лечение на МС (актуализация от 2021 г.) конверсията на ПРМС към ВПМС се дефинира като установяване на постепенна прогресия (нарастване с повече от 1 точка по скалата на Kurtzke за 1 година), без данни за пристъпна активност на заболяването или при наличие на тласъчни влошавания. (2)

Терапевтични стратегии при ВПМС

Лечението на ВПМС се провежда със siponimod (Mayzent®) при лица с активно заболяване, доказано чрез тласъчна активност или с данни от МРТ за възпалителна активност. Важно е да се проведе генетично изследване за определяне на генотипа по CYP2C9 с цел определяне на адекватната дозировка. (2,8)

Siponimod селективно модулира сфингозин-1-фосфатните (S1P) рецептори S1P1 и S1P5. Функционалният антагонизъм на S1P1 намалява изхода на лимфоцити от лимфоидните тъкани и предотвратява рециркулацията на периферни лимфоцити към ЦНС. Siponimod лесно преминава кръвно-мозъчната бариера, което може да предотврати синаптичната невродегенерация и да потенцира процеса на ремиелинизация в ЦНС. Прилагането на медикамента намалява броя на активните лезии и годишната честота на рецидиви с приблизително две трети. Резултатите от проучването EXPAND (фаза 3, рандомизирано, с паралелна група, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване на ефикасността и безопасността на siponimod при пациенти с ВПМС) показват



значително намаляване на хроничната прогресия при лекуваните с медикамента пациенти за 3-месечен период спрямо получаващите плацебо. Проучването потвърждава благоприятния профил на безопасност на медикамента. (8) Ефектът от лечението се обективизира от анализа на резултатите от SDMT, оценяващ скоростта на обработка на информация като най-добрата мярка за измерване на прогресията на заболяването при лица с ВПМС. (3) Прилагането на siponimod е довело до частично възстановяване на функцията на кортикалната невронна верига при лица с регистрирано намаляване на кортикалното сиво вещество и загуба на обем на таламуса при пациенти с ВПМС, което корелира със SDMT резултата. Невропротективният ефект на siponimod върху частично възстановените кортикални невронни вериги след преминаване на кръвно-мозъчната бариера е вероятно независим от периферните му ефекти върху имунните клетки. (6,10)

На този етап, в България няма достъпен имуномодулиращ медикамент за лечение на ВПМС. Предстои реимбурсацията на siponimod от НЗОК.

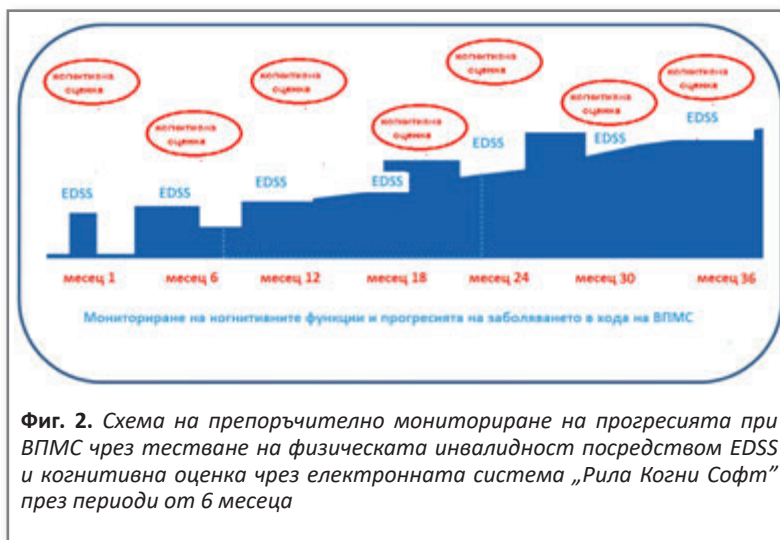
Възможности за мониториране на ефекта от ИМТ със siponimod чрез периодично тестване на физическата инвалидност посредством EDSS и проследяване на когнитивния статус чрез компютърна система „Рила Когни Софт“. Детекцията на ранна когнитивна увреда при лицата с ВПМС е от съществено значение и изисква насочено невропсихологично изследване. Понастоящем тази оценка се провежда на хартиен носител, отнема време и увеличава обема на медицинската документация, което затруднява обзорното проследяване на прогресията на заболяването. Идейният проект за електронната система „Рила Когни Софт“ е създаден от д-р В. Игнатов в контекста на съвременните световни тенденции. Екип от Клиника по неврология към МБАЛ НКБ с нейно участие разработи диагностичните критерии и рехабилитационните стъпки, които се реализираха електронно от компютърни специалисти на „Рила солюшънс“ ЕАД. (1) Програмата се осъществи по европейски проект: „Разработване на информационна система за диагностика и профилактика на болни с множествена склероза (договор BG16RFOP002-1.005-0318). Платформата „Рила Когни Софт“ включва 3 модула: 1) електронно досие (електронен „картон“ на пациента); 2) батерия от диагностични тестове (адаптация на Brief International Cognitive Assessment for MS); 3) блок от игри за когнитивна рехабилитация. Електронното досие позволява лесен достъп до медицинската информация и рационално обновяване на данните. То съдържа демографски данни на пациента и медицинска информация, включваща давността

на първите симптоми, годината на диагностициране на МС, периодът на конверсия към ВПМС, степента на физическа инвалидност по EDSS, имуномодулиращата терапия, броя пристъпи, МРТ находката. *Диагностичният модул* позволява когнитивен скрининг на пациентите с МС и съпоставка с EDSS, образните и неврофизиологични изследвания. Модулите обхващат най-вулнерабилните невропсихологични домейни при заболяването: скорост на обработка на информацията, зрително-пространствено функциониране, вербално заучаване и епизодична памет. Въз основа на резултатите от когнитивната оценка се извършва идентификация на пациентите, нуждаещи се от насочена когнитивна рехабилитация. *Модулът за когнитивна рехабилитация* включва рехабилитационни програми, съобразени с нивото на когнитивна увреда при конкретния болен. Тренировъчните когнитивни игри стимулират поемането на функцията на увредените невронни мрежи от интактни неврони по съседство.

Електронната платформа „Рила Когни Софт“ беше апробирана, валидизирана и внедрена за първи път в Клиника по неврология на МБАЛ НКБ, София през 2020 г., след което е регистрирана като медицинско изделие в Изпълнителната агенция по лекарствата. Тя позволява надеждно мониторирането на прогресията на заболяването. Платформата „Рила Когни Софт“ допуска възможността за периодична оценка на ефекта от прилагане на единствения до момента имуномодулиращ медикамент (siponimod), подобряващ статуса на когницията при МС. Платформата оптимизира на фона на медикаментозното лечение състоянието на актуалния когнитивен статус при пациенти с МС (фиг. 2). Когнитивната рехабилитационна програма потенцира ефекта на siponimod и разширява когнитивния капацитет и екзекутивния потенциал при лицата с ВПМС, което има отношение към продължителността на задоволително качество на живот.

Обсъждане

Ранното когнитивно увреждане е предвестник на бъдеща неврологична инвалидизация при лицата с ВПМС и често води до сериозни загуби за пациентите, включително загуба на работа и социална дезадаптация. (11) Нарушената скорост на обработка на информацията, оценена чрез SDMT, се приема като биомаркер на активността на заболяването. (3) Включването на модификация на този тест в разработената от нас електронна платформа „Рила Когни Софт“ позволява надеждно и стандартизирано мониториране на прогресията



Фиг. 2. Схема на препоръчително мониториране на прогресията при ВПМС чрез тестване на физическата инвалидност посредством EDSS и когнитивна оценка чрез електронната система „Рила Когни Софт“ през периоди от 6 месеца

сията на заболяването и отчитане на ефекта от терапията със siponimod съгласно международните критерии на интервали през 3 и 6 месеца. (1) Прилагането на системата спестява време и финансови ресурси, осигурява стандартизирано администриране и обективност на оценката, улеснява съпоставянето на резултатите и на рехабилитационното повлияване на полупацията с МС, архивирането и статистическата обработка на голяма по обем информация. От друга страна, резултатите от скрининга на лицата с МС позволяват съставяне на адекватен индивидуален план за когнитивна рехабилитация, което заедно с прилагането на имуномодулираща и симптоматична терапия допринася за подобряване на ежедневните активности, социалното функциониране и качеството на живот при болните. Автоматичният анализ на данните ще очертае тренда на ефекта от прилаганата терапия. В контекста на бъдещото електронно здравеопазване, системата допуска свързаност на информация в различни териториални центрове и обезпечаване на електронно досие на пациентите.

Библиография:

- Игнатова В., Стоянова Ц., Хараланов Л. Резултати от текущо пилотно проучване за апробиране на компютърна система „КогниСофт“ за диагностика и рехабилитация на когнитивни нарушения при лица с множествена склероза. Доклади от IX международен конгрес по психология 2020; секция 1: Обща психология. В: Българско списание по психология, 2021; 1 (4): 13-23.
- Национален консенсус за диагностика и лечение на множествената склероза. Под редакцията на Акад. проф. Д-р И. Миланов, д.м.н., София, 15.03.2021.
- Benedict R H., Tomic D., ... & Kappos, L. Siponimod and cognition in secondary progressive multiple sclerosis: EXPAND secondary analyses. *Neurology*, 2021; 96 (3), e376-e386.
- Coret F., Perez-Miralles F.C., Gascon F. et al. Onset of secondary progressive multiple sclerosis is not influenced by current relapsing multiple sclerosis therapies. *Mult Scler J Exp Transl Clin*, 2018; 4 (2): 2055217318783347.
- Cree B.A.C., Hollenbach J.A., Bove R. et al. Silent progression in disease activity-free relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2019; 5 (5): 653-666.
- Inojosa H., Proschmann U., Akgün K. et al. A focus on secondary progressive multiple sclerosis (SPMS): challenges in diagnosis and definition. *Journal of neurology*, 2021; 268 (4), 1210-1221.
- Kappos L., Butzkueven H., Wiendl H. et al. Greater sensitivity to multiple sclerosis disability worsening and progression events using a roving versus a fixed reference value in a prospective cohort study. *Mult Scler (Houndmills, Basingstoke, Engl)*, 2018; 24 (7): 963-973.
- Kappos L., Bar-Or A., ... & Kaida, K. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *The Lancet*, 2018; 27), 1263-1273.
- Tracy J.I., Hampstead B.M., Sathian K. Cognitive plasticity in neurologic disorders. *Oxford University Press, Oxford*, 2015: <https://doi.org/10.1093/med/9780199965243.001.0001>
- Pulicken M., Gordon-Lipkin E., Balcer L.J. et al. Optical coherence tomography and disease subtype in multiple sclerosis. *Neurology*, 2007; 69 (22): 2085-209.
- Sumowski J.F., Rocca M.A., Leavitt V.M. et al. Brain reserve and cognitive reserve in multiple sclerosis: what you've got and how you use it. *Neurology*, 2013; 80 (24): 2186-2193.
- Tracy J.I., Hampstead B.M., Sathian K. Cognitive plasticity in neurologic disorders. *Oxford University Press, Oxford*, 2015: <https://doi.org/10.1093/med/9780199965243.001.0001>

Исхемичен мозъчен инсулт – лечение и профилактика

И. Миланов, Д. Тасков

УМБАЛНП „Св. Наум“, София

Исхемичният мозъчен инсулт е водеща причина за смъртност и инвалидизация в света. В острата фаза важно значение има реперфузионната терапия с тъканен плазминогенен активатор (венозна тромболиза) и/или ендоваскуларната тромбектомия, целяща бързо възстановяване на мозъчния кръвен поток към мозъчната тъкан, която може да се спаси. При някои пациенти въпреки по-късното търсене на медицинска помощ може да се постигне подобрене, ако има данни от невроизобразяващите техники за мозъчна тъкан, която може да бъде спасена. Превенцията на последващ инсулт изисква подходи, които, от една страна, да намалят абсолютния сърдечно-съдов риск чрез лечение на всички рискови фактори, а от друга – да установят специфичните механизми за получаването на инсулта с цел да се приложи правилната терапия.

Ключови думи: исхемичен мозъчен инсулт, лечение, профилактика

Ischemic Stroke – Treatment and Prevention

I. Milanov, D. Taskov

UHATNP „St. Naum“, Sofia

Ischemic stroke is a leading cause of mortality and disability. In the acute phase, of paramount importance is reperfusion therapy with tissue plasminogen activator – intravenous thrombolysis and/or endovascular thrombectomy, which aims to quickly restore the cerebral blood flow to the salvageable ischemic brain tissue. In some patients, despite later seeking medical assistance, improvement may be achieved if there is evidence for salvageable brain tissue from neuroimaging techniques. Prevention of recurrent stroke on one hand requires approaches that aim to reduce the absolute cardiovascular risk by treating all risk factors and on other hand – to establish the specific mechanisms for stroke and apply the right therapy.

Keywords: ischemic stroke, treatment, prevention

Исхемичният мозъчен инсулт (ИМИ) е сериозен здравен проблем, като заема второ място като причина за смъртност и трето за хронична инвалидизация в света. Голям популационен анализ е установил, че към 2017 г. в Европейския съюз около 1,12 милиона души са получили ИМИ, около 9,53 милиона са в състояние след ИМИ, а 460 000 души са починали от инсулт. (18) За последните 30 години средната заболяемост от ИМИ за България е 236/100 000, а разпространението е 1 605/100 000. (15) Смъртността от ИМИ за България надвишава 4 пъти средното ниво за Европейския съюз и през 2018 г. е водеща причина за смърт в страната ни, като заема 20% от всички случаи. По последни данни, около 23% от преждевременните смъртни случаи вследствие на инсулт се смятат за предотвратими и лечими. ИМИ продължава да има голям дял както от предотвратимата с добра профилактика смъртност, така и от смъртността, предотвратима чрез добро лечение. (12) Тези данни показват важността за разработването на активни стратегии, водещи, от една страна до ефективно лечение на пациентите с ИМИ, целящо намаляване на смъртните случаи и инвалидизацията, а от друга – за предпазване от развитието на първичен или последващ ИМИ.

Доболнична помощ

ИМИ е лечимо спешно неврологично състояние. Въпреки напредъка, който разшири времеви прозорец за лечение, от съществено значение за оптимизиране на резултатите остават

правилната диагностика и последващото прилагане на подходящото лечение в най-кратки срокове. Концепцията „Time Is Brain“ (времето е мозък) се въведе от World Stroke Organisation (WSO), за да се обърне внимание върху спешността на диагностиката и лечението на ИМИ. Създаването на специфични обучителни програми, насочени към обществото, лекарите, останалия болничен персонал и екипите на бърза помощ, целящи намаляване на времето за разпознаване и транспорт на болните до лечебните заведения и увеличаване на възможностите за специфично лечение, е от първостепенно значение. Някои кампании като обучение на населението за бързо разпознаване на ранните симптоми на ИМИ чрез теста FAST (Face-Arm-Speech-Test – тест лице-ръка-говор) могат да са от полза. Предварителното уведомяване на болницата, подготовката на екипа преди пристигането на пациента със съмнение за ИМИ в спешното отделение и мултидисциплинарният екип спомогат за по-доброто поведение при тези пациенти. (1)

Основната цел на лечението на ИМИ е да се спаси засегнатата, но все още жизнеспособна мозъчна тъкан чрез реканализация на запушения мозъчен съд и реперфузия на исхемичната пенумбра. Пенумбрата е област на хипоперфузиран мозъчен паренхим, обграждаща необратимо увреденото исхемично ядро. За постигане на това се използва реперфузионна терапия чрез интравенозно приложение на рекомбинантен тъканен плазминогенен активатор (алтеплаза) – интравенозна тромболиза (ИвТ) и/или ендоваскуларна тромбектомия (ЕВТ). (9)

Поведение в болницата

Бързата оценка на пациентите е от първостепенно значение. „Времето от врата до игла“ за приложение на ИвТ е препоръчително 60 минути, като оптимално е до 45 минути. (13) Оценката на виталните показатели и кръвните изследвания трябва да се извършва едновременно с клиничния преглед. Фокусираният, а не обстойният неврологичен преглед е желателен за идентифицирането на засегнатата съдова територия на мозъка и за количествената оценка на физическото увреждане. Широко използван инструмент е National Institutes of Health Stroke скалата (NIHSS), която е 42-точкова и трябва да се извърши в рамките на 10 минути. Нейните ограничения включват недостатъчно представяне на дефицита в недоминантната хемисфера и ниската чувствителност към дефицит в задната мозъчна циркулация. От критично значение за вземане на решение за извършване на ИвТ е информацията за точното време, в което пациентът последно е бил добре, артериалното налягане (АН), приема на антикоагулантна терапия, кръвната захар и наличието на придружаващи заболявания. Времето от вратата до невроизобразяването би следвало да е под 20 минути. (13)

Невроизобразяване

Невроизобразяването заема ключово място в поведението на пациентите с ИМИ. Нативната компютърна томография (КТ) на глава е бърз, чувствителен, евтин и широко достъпен метод за изключване на мозъчен кръвоизлив, което обикновено е достатъчно за вземане на решение за започване на ИвТ. В острия стадий на ИМИ нативната КТ на глава може да изглежда нормална или да покаже ранни исхемични промени, включващи загуба на диференциация между сивото и бялото мозъчно вещество, оток на кората, хиподензност поради цитотоксичния оток, заличаване на сулкусите или знака на хипердензната средна мозъчна артерия. (8) При приложението на КТ на глава до 6 часа от началото на симптомите честотата на промени в изображението е 61%, тя прогресивно се покачва след 24 часа от началото на инсульта. Белезите на исхемия количествено се оценяват чрез скалата ASPECTS, в която 10 точки се приемат за нормален образ, а 0 за пълни исхемични промени. В едно проучване стойности ≤ 7 по ASPECTS са свързани с функционална зависимост и смърт в рамките на 3 месеца и са предиктор за лош изход с чувствителност 78% и специфичност 96%. (8) КТ ангиографията може да открие екстра- и интракраниални стенози в каротидната и вертебралната циркулация, както и оклузия на голям мозъчен съд, дефинирана като оклузия на интракраниалната вътрешна сънна артерия, проксималната част на задната, средната и предната мозъчни артерии. Допълнителни невроизобразяващи техники като КТ перфузия и магнитно-резонансно томографска (МРТ) перфузия влизат в съображение при оценка на несъответствието между исхемичното ядро и пенумбрата. Те могат да се приложат при пациенти с неясно начало на ИМИ или при пациенти с инсульт след събуждане и позволяват да се разшири терапевтичния прозорец за специфично лечение с ИвТ и/или ЕВТ.

Интравенозна тромболиза

Интравенозната тромболиза с рекомбинантен тъканен плазминогенен активатор (алтеплаза), причинява локална фибринолиза чрез превръщането на плазминогена в плазмин, което води до разтваряне на тромба. При пациенти с инвадизиращ лек до тежък ИМИ, възникнал в рамките на 4,5 часа от хоспитализацията, и без противопоказания, приложението на ИвТ е средство на първи избор. (2) Множество рандомизирани проучвания са установили, че приложението на ИвТ до 4,5 часа показва намаляване на функционалната зависимост на пациентите със 7-13%. (8) Лечението е време-зависимо, като колкото по-рано се започне, толкова по-голямо

подобрене се очаква да настъпи. Метаанализ е установил, че за 1 пациент, изписан без неврологичен дефицит, е необходимо лечение с ИвТ при 5 пациента – от 0 до 90 мин., при 9 пациента – между 91 и 180 мин., и при 15 пациента, лекувани между 181 и 270 минути след началото на симптомите. Голям вътримозъчен кръвоизлив е възникнал при 5,2% от пациентите, лекувани с ИвТ и при 1% от контролната група пациенти. Рискът за смърт също се увеличава с времето. (11) През 2019 г. няколко проучвания показваха, че ИвТ може да се приложи при използването на перфузионни КТ или МРТ техники и установяване на несъответствие между исхемичното ядро и пенумбрата при пациенти с ИМИ, възникнал между 4,5 часа и 9,0 часа от момента, в който за последен път са били добре (или в рамките на 9,0 часа от средата на съня, ако се събудят с инсульт. Тромболизата също така подобрява резултатите при пациенти с неизвестно време на началото на инсульта (включително тези, които се събудят с инсульт), при които МРТ техники показват несъответствие между DWI и FLAIR секвенции. При пациенти с ИМИ <4,5 часа, които са използвали моно- или двойна антиагрегантна терапия преди възникването на инсульта, може да се приложи ИвТ, същото се отнася и за с ИМИ <4,5 часа, които използват варфарин/синтром и имат INR $\leq 1,7$. Във времевия прозорец от 3 до 4,5 часа ИвТ е целесъобразна при пациенти на възраст над 80 години или с диабет. Препоръчителната доза на алтеплазата е 0,9 mg/kg (максимално 90 mg), приложена като 10% болус с последваща инфузия на останалите 90% за 1 час. (2) Тенектеплаза е генетично модифицирана форма на алтеплаза, която има по-дълъг полуживот, позволяващ еднократно болусно приложение (вместо продължителната инфузия на алтеплазата) и по-голяма фибринова специфичност и резистентност към инхибитори на плазминогенния активатор, сравнена с алтеплаза. Данните от рандомизирани проучвания показват, че тенектеплаза, сравнена с алтеплаза, е поне толкова безопасна и толкова ефективна при пациенти с ИМИ. При пациентите с оклузия на големи съдове проучвания са установили, че тенектеплазата има по-високи нива на перфузия в сравнение с алтеплаза и към настоящия момент приложението ѝ се препоръчва при тези пациенти преди извършването на ендоваскуларна тромбектомия. (2)

Контраиндикации за приложение на ИвТ

Контраиндикациите за приложение на ИвТ следва да се обмислят внимателно, като тенденцията е за разширяване на приложението ѝ. Рискът от симптоматичен вътримозъчен кръвоизлив при пациенти със симптоми, имитиращи инсульт, е доста нисък. По този начин започването на ИвТ може да се препоръча пред отлагането на лечението с цел да се проведат допълнителни диагностични изследвания. (11) Лечение с ИвТ може да се обмисли и при пациенти с анамнеза за гърчове в началото, ако се смята, че остатъчните увреждания са от инсульта. ИвТ обикновено е противопоказна при пациенти, претърпели сериозна операция през последните 2 седмици, или при пациенти със скорошен исхемичен инсульт. Въпреки това ИвТ може да се има предвид при внимателно подбрани пациенти. Има нарастващ брой доказателства, които предполагат, че ИвТ трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с предишни мозъчни микрокровоизливи, особено тези с голямо натоварване (>10). (2) За пациенти с ИМИ, за които е известно, че имат малка или умерена (<10 mm) неруптурирала и небезопасна интракраниална аневризма или екстракраниална-интракраниална неоплазма, приложението на ИвТ е описано в препоръките. Анамнеза за интракраниален тумор, голяма или руптурирала аневризма и артериовенозна малформация все още остават противопоказания за ИвТ. Лечението трябва да се обмисли и при пациенти с едновременно остър миокарден инфаркт или скорозна анамнеза за такъв. ИвТ може да се обмисли по време на бременност, когато очакваните ползи от лечението на умерен или тежък инсульт

надвишават повишения риск от маточно кървене. От друга страна, при пациенти с лек инсулт без инвалидизация (NIHSS < 5) ИвТ обикновено не се препоръчва, но при такива с диагностицирана оклузия на голям съд е необходима. (2,13) При пациенти с ИМИ <4,5 часа и неповлияващо се от медикаменти систолно АН >185 mmHg или диастолно АН >110 mmHg не се препоръчва ИвТ. Не е целесъобразна при пациенти с ИМИ <4,5 часа, приемащи орални антикоагуланти през последните 48 часа преди възникването на ИМИ, и при които не е възможно извършването на специфични коагулационни тестове. Също така не се препоръчва използването й при пациенти с ИМИ <4,5 часа и стойност на тромбоцитите <100 x 10⁹. При неясна стойност на тромбоцитите преди ИвТ и без причина за очаквани абнормни стойности се започва лечението с ИвТ, докато се изчакват лабораторните изследвания.

Ендоваскуларна тромбектомия

Въпреки ползите от ИвТ група пациенти с оклузия на голям проксимален клон на интракраниален мозъчен съд имат малък шанс за реканализация, като вероятността за частично подобрение при тях е едва 25%. Метаанализ е установил, че при тези пациенти ендоваскуларната тромбектомия (ЕВТ) е показала ефективност. Допълнителни две проучвания са констатирани, че ЕВТ може да е от полза при определени пациенти с ИМИ до 24 часа от началото на симптомите, при които перфузионните невроизобразителни техники са показали несъответствие между исхемичното ядро и пенумбрата. (9) Американските препоръки предлагат ЕВТ да се прилага при пациенти с преморбиден добър функционален статус, оклузия, засягаща проксимални клонове на големи мозъчни съдове, възраст над 18 години и NIHSS >6. (13) ЕВТ е опция и за пациенти, приемащи орален антикоагулант, при които ИвТ е противопоказна. ИвТ е най-достъпната реперфузионна терапия за инсулт, тъй като ЕВТ е ограничена до големите центрове за интервенционално лечение на заболяването и е напълно недостъпна в много райони. Няколко проучвания проверяват дали тромболитата може безопасно да бъде пропусната за пациенти с оклузия на големи съдове, които се намират директно в център, който има възможност за тромбектомия. Настоящите препоръки предлагат т.нар. мостова терапия – при пациенти с ИМИ <4,5 часа от началото на оплакванията с оклузия на голям съд в предната циркулация да се започне ИвТ, след което пациентът да се премести бързо в център, позволяващ извършването и на спешна ЕВТ. При пациенти със същите характеристики, които са постъпили директно в център с възможност за ЕВТ, също се препоръчва извършването на ИвТ с последваща ЕВТ пред извършването само на ЕВТ. (17)

Отделение за инсулти

Всички пациенти с ИМИ е желателно да се лекуват в отделния за инсулти поради доказателствата за по-добрата преживяемост и по-ниската инвалидизация в сравнение с общите отделения. Ключова задача е да се предотврати последващ мозъчен инсулт, което се постига с поддържане на физиологичната хомеостаза и мониториране на неврологичния статус. (13) Най-сериозното усложнение след ИвТ е мозъчният кръвоизлив, като могат да се развият и асимптомни мозъчни кръвоизливи, системно кървене или ангиоедем. Внезапно неврологично усложнение, включващо нарушаване на съзнанието, тежко главоболие, гадене и/или повръщане са индикации за развитие на мозъчен кръвоизлив. Ако се случи по време на инфузията, последната се прекратява веднага и се извършва КТ на глава по спешност, която иначе се прави рутинно след 24 часа от приложението на ИвТ. Повишаването на АН след инсулт е често явление и се дължи на неврохуморална активност и реактивен отговор към исхемията, целящи да осигурят адекватна мозъчна перфузия. (19) Налага се стриктно мониториране на АН преди и след ИвТ и ЕВТ, за да се избегне развитието на

мозъчен кръвоизлив. При пациенти с ИМИ, които са лекувани с ИвТ (със или без ЕВТ), се препоръчва поддържане на АН под 180/105 mmHg за първите 24 часа, като настоящите препоръки са против по-агресивното сваляне на АН до прицелни стойности от 130-140 mmHg, сравнени със стойности <180 mmHg в първите 72 часа от началото на симптомите. При пациенти с ИМИ, които не са лекувани с ИвТ или ЕВТ и са с АН <220/110 mmHg, не се препоръчва рутинното използване в първите 24 часа на антихипертензивни медикаменти, освен при специфични коморбидни състояния. При пациенти с по-високи стойности от 220/110 mmHg, които не са лекувани с ИвТ или ЕВТ, е уместно внимателно понижаване на АН (<15% от систолното артериално налягане в рамките на 24 часа). (14)

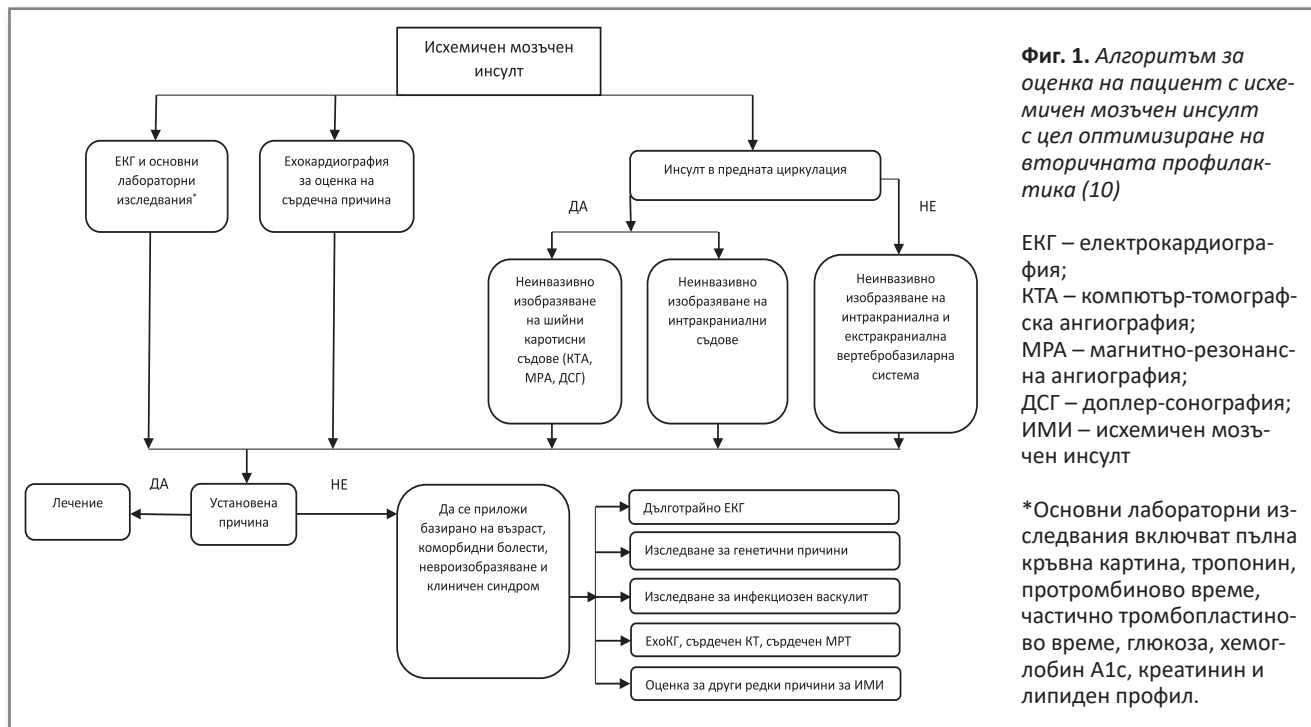
Наличието на хипергликемия в първите 24 часа след инсулта е свързано с лоша прогноза. Настоящите препоръки са против приложението на продължителна интравенозна инфузия на инсулин за строг гликемичен контрол като средство за подобряване на функционалния изход, преживяемостта или размера на инсулта. (7) Пациентите не трябва да приемат нищо през устата, докато не се направи скрининг за дисфагия и не се докаже способността им да преглъщат безопасно. (6) При пациенти, получаващи ИвТ, превенцията на дълбока венозна тромбоза трябва да започне веднага след пристигането в интензивното или отделението за инсулт, като се използват устройства за интермитентна компресия. Венозната фармакопрофилактика за тромбози трябва да се обсъди 24 часа след ИвТ и след контролния КТ на глава, при който да се потвърди липсата на значителна хеморагична трансформация. Реперфузионното увреждане и реперфузионният оток могат да намалят ползата от ЕВТ, което налага внимателен подбор на пациентите. (19)

Вторична профилактика след ИМИ

След ИМИ рискът от повтаряне на събитието без лечение е около 10% за първата седмица, 15% за първия месец и 18% за първите три месеца, като в дългосрочен план достига до 40% в следващите 10 години. (5) Основните принципи на вторичната профилактика включват подходи, които, от една страна, да намалят абсолютния сърдечно-съдов риск чрез лечение на всички модифицируеми рискови фактори, а от друга, след установяване на специфичните механизми за получаването на инсулта да се приложи съответната терапия (фиг. 1). (3) Една от най-използваните етиологични класификации за инсулт (TOAST) го разделя на атеросклероза на голям съд; кардиоемболичен; оклузия на малък съд; инсулт, вследствие на друга определена етиология; инсулт от неопределена етиология (криптогенен). Голямо проучване е установило, че пет водещи фактора – артериална хипертония, диета, заседнал начин на живот, тютюнопушене и абдоминално затлъстяване, са отговорни за 82% от популационния риск за възникване на исхемичен и хеморагичен инсулт. Друг голям анализ е потвърдил значението на модифицируемите рискови фактори за появата на инсулта. Моделиращо проучване е показало, че прицелната терапия за рисковите фактори има допълнителни ползи за вторичната профилактика. По-специално приема на аспирин, статин и антихипертензивни медикаменти, комбинирани с промяна в диетата и физически упражнения, могат да доведат до 80% кумулативно намаляване на повтарящите се съдови събития. Въпреки ползите от здравословния начин на живот и контрола на рисковите фактори, последните все още остават слабо контролирани сред пациентите преживели инсулт. Тяхното повлияване е с по-голямо значение при първичната профилактика на ИМИ (10).

Артериална хипертония

Артериалната хипертония е рисков фактор за последващ инсулт. Антихипертензивното лечение понижава риска от последващ инсулт с 25%. Поддържащото понижаване на АН с намаляването на систолното АН с 10 mmHg, а на диастолното с 5 mmHg редуцира възникването на последващ инсулт



с 1/3. (16) Препоръките за хора, преживели инсульт и с документирана хипертония, са да се придържат към АН <130/80 mmHg, а при тези, които нямат данни за придружаваща хипертония и поддържат АН ≥130/80 mmHg, е уместно започването на антихипертензивно лечение. (10)

Захарен диабет

Захарният диабет е независим рисков фактор за последващ инсульт. Анализ е показал, че пациентите с диабет са с по-висок риск за неблагоприятни последици 3 години след преживян ИМИ, включващи смъртност и хоспитализация по всякакви причини. (16) Метаанализ е установил, че интензивното спрямо стандартно намаляване на кръвната захар не понижава риска от последващ инсульт. Настоящите препоръки за пациенти с ИМИ и диабет са, че глюкозният контрол трябва да е индивидуално оценен, като за повечето пациенти, особено за тези под 65-годишна възраст и без животозастрашаващи заболявания целта е достигането на стойности на гликиран хемоглобин ≤7%. За пациенти с диабет и ИМИ се препоръчва мултимодален подход за постигане на гликемичен контрол и подобряване на рисковите фактори за ИМИ. (10)

Болести на липидната обмяна

Връзката между общия холестерол и риска от повторен инсульт не е така силна, както връзката му със сърдечния инфаркт. За разлика от общия холестерол, LDL холестеролът е показал директна и причинна връзка с атеросклеротичния исхемичен мозъчен инсульт. Понижаването на LDL холестерола със статини с около 1 mmol/L е свързано с намаляване на риска от последващ инсульт с 12%. Докато един метаанализ е доказал връзка между повишените стойности на HDL холестерол и намаления риск от възникването на ИМИ, то друг е установил асоциация между високите нива на HDL холестерола и риска от хеморагичен инсульт. Серумното ниво на триглицеридите е доказано свързано с увеличен риск от ИМИ в повечето, но не

във всички проучвания. Едно от тях е констатирало, че ниските нива на триглицериди са асоциирани с повишен риск от хеморагичен инсульт. Метаанализ е заключил, че липидопонижаващата терапия не е свързана със статистически значимо увеличаване на риска от хеморагичен инсульт в първичната и вторичната профилактика. (16) Настоящите препоръки на Американската асоциация за инсульт са при пациенти с ИМИ без данни за коронарна болест на сърцето, без сериозна сърдечна причина за емболизъм и със стойности на LDL холестерол >2,6 mmol/L да се започне високоинтензивна терапия със статин за намаляване на риска от последващ инсульт. (10)

Тютюнопушене

Тютюнопушенето е независим, силен и дозозависим рисков фактор за възникване на ИМИ и субклинични мозъчни инфаркти. Продължаващото тютюнопушене след преживян ИМИ е свързано с увеличена дългосрочна смъртност, като данни показват повишаване с 2 пъти на риска от повторение на инсульта при пушачи, сравнени с непушачи. (16)

Физическа активност

Редовната физическа активност намалява риска от инсульт. Тя влияе положително върху рисковите фактори за инсульт (например кръвно налягане, холестерол и тегло) и може да подобри ендотелната функция и да намали агрегацията на тромбоцитите, нивата на фибриноген и тежестта на началния инсульт. Когато могат, преживелите инсульт трябва да се стремят да постигнат препоръки, базирани на тези за общата популация (40-минутни сесии, 3 до 4 пъти седмично, включващи аеробна активност с умерен до енергичен интензитет). Когато това не е възможно, техните цели за физическа активност трябва да бъдат индивидуализирани спрямо: етапа на възстановяване, наличната социална подкрепа, предпочитанията за физическа активност и средата и специфичните увреждания от инсульта. (10)

Хранителен режим

Малко на брой доказателства подкрепят диетични интервенции за намаляване на честотата на повторния инсульт. Препоръките се базират на данни, екстраполирани от проучвания върху други популации с висок сърдечно-съдов риск. Пациенти, преживели инсульт, е резонно да бъдат насърчавани да следват средиземноморска диета, с акцент върху растителна храна, консумация на риба, прием на зехтин и ядки. При пациенти след инсульт със съпътстваща артериална хипертония, които не са ограничавани в приема на сол, е уместно да се препоръча консумацията на сол до 2,5 г дневно за намаляване на риска от сърдечно-съдови събития. (10)

Антиагрегантна терапия

Антиагрегантната терапия е в основата на вторичната профилактика при некардиоемболичен мозъчен инсульт. Желателно е да се започне в рамките на първите 24 часа и да продължи до живот. При липса на контраиндикации обикновено се започва с аспирин в дози от 100 до 325 mg. (8) При пациенти, при които профилактиката с аспирин е неуспешна и са получили повторен инсульт, той може да се замени с clopidogrel. В дългосрочен план антиагрегантната терапия с аспирин намалява риска от последващ инсульт средно с 19% (8 до 29%) в рамките на 3 години. Настоящите препоръки за пациентите с лек ИМИ или преходна транзиторна атака са за започване на двойна антиагрегантна терапия (аспирин + clopidogrel) с натрупваща първоначална доза на един от двата антиагреганта и продължаваща в рамките на 21 дни, след което се преминава на монотерапия. (4)

Антикоагуланта терапия

Пациенти с ИМИ с доказано предсърдно мъждене трябва да започнат терапия с перорален антикоагулант. Допълнителни антиагрегантни медикаменти не трябва да се използват при вторичната профилактика при тези пациенти, освен в случай на кардиологични индикации. ИМИ в резултат на предсърдно мъждене е с тенденция да е по-тежък, водещ до по-голяма инвалидизация и смъртност. При пациенти с предсърдно мъждене, които не използват антикоагулант, рискът от последващ инсульт е 3-5% за първите седмици от инсульта, последван от 12% риск годишно в първите 2-3 години. (8) При пациенти с неклапно предсърдно мъждене и адекватна бъбречна функция директните перорални антикоагуланти обикновено се предпочитат пред витамин К-антагонисти поради удобството на приложението и намаления риск от втреномозъчен кръвоизлив. (10) Възприетият риск от кървене в повечето случаи е надценен, например при пациенти, които са преживели падания. Механичната оклузия на ухото на лявото предсърдие може да бъде от полза при някои пациенти с предсърдно мъждене и противопоказания за прием на перорален антикоагулант, тъй като приблизително 90% от емболите при предсърдно мъждене произлизат от тази структура. (10)

Каротидната ендартеректомия

Каротидната ендартеректомия е предпочитаната процедура за симптоматична каротидна стеноза от 70-99%. По-малка, но все още значителна полза има при пациенти с 50-69% симптоматична стеноза. Оперативната интервенция обикновено трябва да се извършва в рамките на 2 седмици след ИМИ, тъй като ползите бързо намаляват с времето. При пациенти с неблагоприятна анатомия, рестеноза на ендартеректомия, висок периперативен риск, предишна лъчетерапия или възраст над 70 години, които биха увеличили риска от ендартеректомия, може да се използва каротидно стентироване. (3)

Отвореният foramen ovale

Отвореният foramen ovale (ОФА) е открит в около 25% от здравата популация. В едно проучване сред млади пациен-

ти с ИМИ е наличен при 45%. Скорошен метаанализ оцени оклузията на ОФА спрямо медикаментозно лечение при пациенти с неясна етиология на инсульта. Анализът е установил 100 исхемични инсульта на 1000 пациенти, приемащи антиагрегантна терапия, спрямо 13 инсульта на 1000 пациенти, претърпели затваряне на отворения foramen ovale заедно с антиагрегантна терапия. Към настоящия момент се препоръчва при пациенти на възраст <60 години с инсульт с неясна етиология и наличен ОФА или значим ляво-десен шънт да се приложи затварянето на ОФА. (5)

Рехабилитация

Цялостната програма за рехабилитация след инсульт е от решаващо значение за оптимизиране на резултатите. Познатията за естествената еволюция на възстановяването от инсульт и мултидисциплинарният подход ще доведат до успешна рехабилитация. Важни дефицити включват двигателното увреждане, езикова и артикулационна дисфункция, затруднено преглъщане, промени в зрението, сензорни дефицити и когнитивни увреждания. Съществуват данни, че специфично-ориентираната рехабилитация улеснява естествения ход на функционалното възстановяване. (8)

Заключение

ИМИ е заболяване с висока смъртност и инвалидизация. Бързото и специфично лечение, целящо минимизиране на увреждането на мозъчната тъкан, е основа за добър клиничен резултат и дълготрайни ползи. Има убедителни доказателства, че техниките за превенция на инсульт продължават да намаляват риска от повторен инсульт. Основата на висококачествените грижи при пациенти с инсульт се базира на мултидисциплинарен подход, който започва от доболничната обстановка и продължава далеч след рехабилитацията след инсульт.

Библиография:

1. Миланов И., Стаменова П. Национален консенсус за профилактика, диагноза и лечение на мозъчно-съдовите заболявания. Българска неврология, 2020, 1-71.
2. Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis GM, Fonseca AC, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. Eur. Stroke J., 2021, 6, 1, 1-LXII.
3. Campbell BCV, Khatri P. Stroke. Lancet, 2020, 396, 10244, 129-142.
4. Dawson J, Merwick A, Webb A, Dennis M, Ferrari J, Fonseca AC, European Stroke Organisation. European Stroke Organisation expedited recommendation for the use of short-term dual antiplatelet therapy early after minor stroke and high-risk TIA. Eur. Stroke J., 2021, 6, 2, VI.
5. Diener HC, Hankey GJ. Primary and Secondary Prevention of Ischemic Stroke and Cerebral Hemorrhage: JACC Focus Seminar. J. Am. Coll. Cardiol., 2020, 75, 15, 1804-1818.
6. Dziewas R, Michou E, Trapl-Grundschober M, Lal A, Arsava EM, et al. European Stroke Organisation and European Society for Swallowing Disorders guideline for the diagnosis and treatment of post-stroke dysphagia. Eur. Stroke J., 2021, 6, 3, LXXXIX-CXV.
7. Fuentes B, Ntaios G, Putaala J, Thomas B, Turc G, Diez-Tejedor E. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on glycaemia management in acute stroke. Eur. Stroke J. 2018, 3, 1, 5-21.
8. Hasan TF, Hasan H, Kelley RE. Overview of Acute Ischemic Stroke Evaluation and Management. Biomedicines, 2021, 9, 10, 1486.
9. Hurlford R, Sekhar A, Hughes TAT, Muir KW. Diagnosis and management of acute ischaemic stroke. Pract. Neurol., 2020, 20, 4, 304-316.
10. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft KM, Gutierrez J, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke, 2021, 52, 7, e364-e467.
11. Patel P, Yavagal D, Khandelwal P. Hyperacute Management of Ischemic Strokes: JACC Focus Seminar. J. Am. Coll. Cardiol., 2020, 75, 15, 1844-1856.
12. OECD/European Observatory on Health Systems and Policies (2021). Bulgaria: Country Health Profile 2021. State of Health in the EU. OECD Publishing, Paris.
13. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke, 2019, 50, 12, e344-e418.
14. Sandset EC, Anderson CS, Bath PM, Christensen H, Fischer U, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on blood pressure management in acute ischaemic stroke and intracerebral haemorrhage. Eur. Stroke J., 2019, 6, 2, II.
15. Timmis (chair writing group) A, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Katus H, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. Eur. Heart J., 2022, 4, 3, 8, 716-799.
16. Tsao CW, Aday AW, Almarazooq ZI, Alonso A, Beaton AZ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation, 2022, 145, 8, e153-e639.
17. Turc G, Tsiogoulis G, Audebert HJ, Boogaarts H, Bhogal P, et al. European Stroke Organisation (ESO)-European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) expedited recommendation on indication for intravenous thrombolysis before mechanical thrombectomy in patients with acute ischaemic stroke and anterior J. Neurointerv. Surg., 2022, 14, 3, 209.
18. Wafa HA, Wolfe CDA, Emmett E, Roth GA, Johnson CO, Wang Y. Burden of Stroke in Europe: Thirty-Year Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years. Stroke, 2020, 51, 8, 2418-2427.
19. Zubair AS, Sheth KN. Emergency Care of Patients with Acute Ischemic Stroke. Neurol. Clin., 2021, 39, 2, 391-404.

С ВАШАТА ВОЛЯ И СИЛАТА НА Jardiance® (empagliflozin)

- Вече одобрен за лечение на възрастни със симптоматична хронична СННФИ¹
- Без титриране 1 таблетка 10 mg веднъж дневно със или без храна

В реимбурсния списък на
НЗОК с код AF587 с ниво на
заплащане 75%

PC-BG-100842

Информация от кратката характеристика на продукта:

JARDIANCE 10 mg филмирани таблетки. **Състав:** Всяка таблетка съдържа empagliflozin 10 mg. **Терапевтични показания:** 1. Захарен диабет тип 2 - Empagliflozin е показан за лечение на възрастни с недостатъчен контрол на захарен диабет тип 2 като допълнение към диетата и упражненията - като монотерапия в случаите, когато употребата на метформин е неподходяща поради непоносимост и в допълнение към други лекарствени продукти за лечение на диабет. 2. Сърдечна недостатъчност - Empagliflozin е показан при възрастни за лечение на симптоматична хронична сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване. **Дозировка и начин на приложение:** 1. При захарен диабет тип 2 - препоръчителната начална доза е 10 mg емпаглифлозин веднъж дневно. Когато емпаглифлозин се използва в комбинация със СУП или с инсулин, може да се обмисли по-ниска доза СУП или инсулин, за да се намали риска за хипогликемия. 2. При сърдечна недостатъчност - препоръчителната доза е 10 mg емпаглифлозин веднъж дневно.

Специални популации:

Бъбречно увреждане

При пациенти със захарен диабет тип 2 ефикасността на емпаглифлозин по отношение на гликемичния контрол зависи от бъбречната функция. За намаляване на сърдечносъдовия риск като допълваща терапия към стандартната терапия, при пациенти с eGFR под 60 ml/min/1,73 m² трябва да се използва доза 10 mg емпаглифлозин веднъж дневно (вж. Таблица 1). Тъй като ефикасността на емпаглифлозин по отношение на гликемичния контрол е по-ниска при пациентите с умерено бъбречно увреждане и вероятно липсва при пациентите с тежко бъбречно увреждане, ако е необходим допълнителен гликемичен контрол, трябва да се обмисли добавяне на други антихипергликемични средства. За препоръки относно коригиране на дозата според eGFR или CrCL вж. Табл. 1.

Таблица 1: Препоръки за коригиране на дозата^a

Показание	eGFR [ml/min/1,73 m ²] или CrCL [ml/min]	Обща дневна доза
Захарен диабет тип 2	≥60	Започнете с 10 mg емпаглифлозин. При пациенти, които понасят 10 mg емпаглифлозин и за които се налага допълнителен гликемичен контрол, дозата може да се увеличи до 25 mg емпаглифлозин.
	45 до <60	Започнете с 10 mg емпаглифлозин ^b . Продължете с 10 mg емпаглифлозин при пациенти, които вече приемат емпаглифлозин.
	30 до <45 ^c	Започнете с 10 mg емпаглифлозин. Продължете с 10 mg емпаглифлозин при пациенти, които вече приемат емпаглифлозин.
	<30	Емпаглифлозин не се препоръчва.
Сърдечна недостатъчност (със или без захарен диабет тип 2)	≥20	Препоръчителната дневна доза е 10 mg емпаглифлозин.
	<20	Емпаглифлозин не се препоръчва.

^a Вижте точка 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2

^b Пациенти със захарен диабет тип 2 и установено сърдечносъдово заболяване.

За лечение на сърдечна недостатъчност при пациенти със или без захарен диабет тип 2 лечението с емпаглифлозин 10 mg може да започне или да се продължи до достигане на eGFR 20 ml/min/1,73 m² или CrCL 20 ml/min.

Не трябва да се използва емпаглифлозин при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест (end stage renal disease - ESRD) или при пациенти на диализа. Няма достатъчно данни в подкрепа на приложението при тези пациенти (вж. точка 4.4, 5.1 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата при пациенти с леко и умерено чернодробно увреждане. Не се препоръчва употреба на емпаглифлозин при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Пациенти в старческа възраст

Не се налага адаптиране на дозата въз основа на възрастта. При пациенти на 75 години и по-възрастни трябва да се има предвид повишеният риск за хиповолемиа. При пациенти на възраст 85 години и повече, не се препоръчва започване на терапия с емпаглифлозин.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на емпаглифлозин при деца и юноши не са установени.

Начин на приложение: Таблетките може да се приемат със или без храна.

Противопоказания: Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба: Емпаглифлозин не трябва да се използва за лечение на пациенти с диабет тип 1 или при пациенти с диабетна кетозидоза. При пациенти, при които ДКА се подозира или е диагностицирана, лечението с емпаглифлозин трябва да се преустанови незабавно. Лечението трябва да се прекъсне при пациенти, които са хоспитализирани за големи хирургически интервенции или поради остри сериозни заболявания. И в двата случая лечението с емпаглифлозин може да се възобнови, след като състоянието на пациента се стабилизира. При лечение с емпаглифлозин се наблюдава повишение на хематокрита. Емпаглифлозин може да доведе до умерен спад на кръвното налягане. Необходимо е повишено внимание при пациенти, за които индуцираният от емпаглифлозин спад на кръвното налягане може да представлява риск, като пациенти с известно сърдечно-съдово заболяване, такива на антихипертензивно лечение или с ангина пекторис, или на възраст 75 години и повече. Необходимо е да се обърне специално внимание на приема на течности при тези пациенти, в случаите на едновременно приложение на лекарствени продукти, които могат да доведат до хиповолемиа (напр. диуретици, ACE-инхибитори). Трябва да се има предвид временно прекъсване на приема на емпаглифлозин при пациенти с усложнени инфекции на пикочните пътища. Съобщава се за постмаркетингови случаи на некротизиращ фасцит на перинеума (известен също като гангрена на Фурнье) при пациенти от женски и мъжки пол, приемащи SGLT2 инхибитори. Това е рядко, но сериозно и потенциално животозастрашаващо събитие, което изисква спешна хирургична интервенция и лечение с антибиотици. Наблюдава се увеличаване на случаите на ампутиация на долен крайник (предимно на пръст) при провеждане с дългосрочни клинични проучвания с друг инхибитор на SGLT2. Няма опит с емпаглифлозин при сърдечна недостатъчност клас III-IV по NYHA. Поради механизма на действие, пациентите, които приемат емпаглифлозин, ще имат положителни тестове за глюкоза в урината. Таблетките съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или глюкозно-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Взаимодействия: Емпаглифлозин може да засили диуретичния ефект на тиазидните и бримковите диуретици и може да повиши риска за дехидратация и хипотония. Фармакокинетиката на емпаглифлозин не се повлиява при едновременно приложение с метформин, глимепирид, пиоглитазон, ситаглиптин, линаглиптин, варфарин, верапамил, рамиприл, сивастатин, тораземид и хидрохлоротиазид. Прочуванията за взаимодействията, проведени при здрави доброволци, показват, че емпаглифлозин няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на метформин, глимепирид, пиоглитазон, ситаглиптин, линаглиптин, сивастатин, варфарин, рамиприл, дигоксин, диуретици и перорални контрацептиви.

Фертилитет, бременност и кърмене: Липсват данни от употребата на емпаглифлозин при бременни жени. Прочуванията при животни показват, че емпаглифлозин преминава през плацентата в късните периоди на бременността в много ограничена степен, но не показват преки или непряки вредни ефекти, свързани с ранното ембрионално развитие. Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на емпаглифлозин по време на бременост. Липсват данни при хора за екскрецията на емпаглифлозин в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Емпаглифлозин не трябва да се прилага в периода на кърмене. Не са провеждани изпитвания с емпаглифлозин за ефекта върху фертилитета при хора.

Нежелани лекарствени реакции: Общата честота на нежелани събития при пациентите на лечение с емпаглифлозин е била сходна с тази при лекуваните с плацебо. Най-често съобщаваната нежелана реакция е била хипогликемия при едновременна употреба със СУП или инсулин. Чести нежелани лекарствени реакции: вагинална монилиаза, вулвовагинит, баланит и други генитални инфекции; инфекции на пикочните пътища; жажда; сърбеж; повшено уриниране; повишени серумни липиди. Нечести: уртикария, хиповолемиа, хиповолемиа, диуреза, повишено ниво на креатинина в кръвта и повишен хематокрит. Редки: диабетна кетозидоза.

ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ ПО ЛЕКАРСКО ПРЕДПИСАНИЕ.

Преди да предприемете Jardiance®, моля прочетете съответната актуална Кратка характеристика на продукта (КХП), достъпна на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: www.ema.europa.eu. Актуалната КХП може да Ви бъде предоставена и от медицинския представител на Бьорингер Ингелхайм. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. Нежелани лекарствени реакции трябва да бъдат съобщавани директно към Изпълнителната Агенция по Лекарствата (pv_bda_bg) или към локалния офис на Бьорингер Ингелхайм (e-mail: PV_local_Bulgaria@boehringer-ingenheim.com).

За допълнителна информация:

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ - клон България КЧТ

Адрес: гр. София 1505, бул. Ситяково 48, ет. 8, Сердика офиси 808, 807А, тел: 02/ 958 79 98



Natalizumab при пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза.

Погкожна форма на natalizumab (Tysabri®)

С. Гуленова, Е. Бояджиева, К. Генов, Н. Самарджиева

Клиника по нервни болести, Втора МБАЛ, София

Множествената склероза е хронично, дегенеративно заболяване на централната нервна система, при което настъпва аутоимунно възпалително разрушаване на миелиновата обвивка на невроните с последващо образуване на плаки на демиелинизация. Заболяването протича в три клинични форми – пристъпно-ремитентна (ПРМС – около 80% от случаите), първично прогресираща (около 15%), вторично прогресираща (50-60% от ПРМС). Контролът върху забавянето на развитието на болестта, нейната прогресия и инвалидизацията на болните са целта на всички терапевтични подходи. Натализумаб е рекомбинантно хуманизирано анти- $\alpha 4$ -интегрин моноклонално антитяло, прилагано като интравенозна инфузия или подкожно. Показан е за лечението на пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза. Според последни проучвания подкожната форма на апликация е напълно сравнима с инфузионната, в съответни дози, по отношение на ефикасността и профила на безопасност.

Ключови думи: *подкожно приложение, пристъпно-ремитентна МС, натализумаб*

Administration of Natalizumab in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis.

Subcutaneous Form of Natalizumab (Tysabri®)

S. Gulenova, E. Boyadzhieva, K. Genov, N. Samardzhieva

Neurology department, Second Multiprofile Hospital for Active Treatment, Sofia

Multiple sclerosis is a chronic, degenerative disease of the central nervous system in which autoimmune inflammatory destruction of the myelin sheath of neurons occurs with the subsequent formation of plaques of demyelination. The disease proceeds as three clinical forms of remittance (PRMS – about 80% of cases), primary – progressive (about 15%), secondary – progressive (50-60% of PRMS). Control over the delay in the development of the disease, its progression and disability of patients is the goal of all therapeutic approaches. Natalizumab is a recombinant humanized anti- $\alpha 4$ -integrin monoclonal antibody administered as an intravenous infusion or subcutaneously. It is indicated for the treatment of relapsing-relmitting form of multiple sclerosis. According to recent studies, the subcutaneous form of application is completely comparable to the infusion, in appropriate doses, in terms of efficacy and safety profile.

Keywords: *subcutaneous application, relapsing-relmitting MS, natalizumab*

Множествената склероза (МС) е хронично, дегенеративно заболяване на централната нервна система, което се характеризира с аутоимунно възпалително разрушаване на миелиновата обвивка на невроните, аксонална дегенерация и образуване на плаки на демиелинизация в главния и гръбначния мозък. Заболяването се проявява с разнообразие от преходни или задълбочаващи се неврологични симптоми: пирамидни, координационни, сензитивни, тазово-резервоарни, асоциативни. Клиничните форми

на МС биват: пристъпно-ремитентна (ПРМС – около 80% от случаите), първично прогресираща (около 15%), вторично прогресираща (50-60% от ПРМС). Разграничаването им понякога може да бъде трудно. Пристъпно-ремитентната форма се характеризира с остри пристъпи – с бързо и внезапно начало на развитие на нова неврологична симптоматика. След лечение или спонтанно се отчита пълно или частично възстановяване, с наличие на стабилни междинни фази до следващия пристъп. Тази форма е характерна за началото на времевия континуум

на МС и дебюта на болестта. След това голям процент от случаите преминават към вторична прогресия. ВПМС е диагноза, която се поставя ретроспективно – начален пристъпно-ремисивен стадий, последван от прогресия в неврологичен дефицит, с давност повече от 6 месеца, със или без междинни пристъпи, малки ремисии и плато, без пълно възстановяване. (9) При първично прогресиращата МС от самото начало, без ясни и тежки пристъпи, има бавна, стъпаловидна прогресия на симптомите.

Прогресиращият характер на заболяването, хетерогенното клинично протичане на болестта, с пръсната увреда и различни неврологични симптоми, както и тежката инвалидизация на пациентите, налагат непрестанно усъвършенстване на терапевтичните възможности. Подходът на лечение е комплексен, мултимодален и има за цел да намали пристъпите, да забави прогресията и да облекчи съществуващите клинични симптоми на болестта. Лечението на различните форми на МС има специфични особености, насочени към различни патогенетични механизми.

В развитието на МС основно място заемат хроничното възпаление, демиелинизацията на миелиновата обвивка и имунната атака към миелин-базичния протеин (MBP), протеолитични протеини (PLP) и миелин-олигодендрогликов протеин (MOG). Възпалителните клетки, които са включени в автоимунния възпалителен процес, са макрофаги, Th1, Th17, CD8+ Т-клетки и В-клетки, секретирани автоантитела. (11) Основно патогенетично звено е преминаването на автореактивни Т-клетки през кръвно-мозъчната бариера и навлизането и циркулацията им в централната нервна система.

Натализумаб е рекомбинантно хуманизирано моноклонално антитяло, което намира своето приложение като препарат от втора линия за лечение на пристъпно-ремисивна форма на множествена склероза. Медикаментът е анти- $\alpha 4$ -интегрин моноклонално антитяло, насочено срещу $\alpha 4$ -веригата на $\alpha 4$ - $\beta 1$ и $\alpha 4$ - $\beta 7$ -интегриновия рецептор върху повърхността на активирани Т-клетки, одобрено за лечение на пристъпно-ремисивна множествената склероза (ПРМС). Прилага се при наличие на противопоказания за лечение с медикаменти на първа линия, когато лечението с тях е неуспешно или когато болните не се повлияват въпреки приложеното поне едногодишно лечение – поява на поне 2 клинични пристъпа или зачестяване на честотата и тежестта на пристъпите в сравнение с предходната година. Търговското наименование на това генерично съединение е Tysabri®. Механизмът му на действие е свързан с потискане на взаимодействието между $\alpha 4$ -интегрин-експресиращите левкоцити с техните лиганди в екстрацелуларния матрикс и върху паренхимните клетки. Интегрините са хетеродимерни интегрални мембранни протеини, локализирани по повърхността на различни клетки. Съставени са от алфа- и бета-верига и имат ключова роля в процесите на адхезия на лиганди, междуклетъчна сигнализация и миграция на различни клетъчни субтипове. (12) Взаимодействието на алфа-4-интегрините със съдовата клетъчна адхезионна молекула-1 (VCAM-1) е важно за имунната функция и имуномодулацията. (7) Посредством адхезия към специфичен Т-клетъчен рецепторен антиген VLA-4-интегрин, който медира свързването с VCAM-1 на мозъчния ендотел и засилва миграцията на Т-клетките към централната нервна система, натализумаб блокира свързването на интегриновия рецептор на лимфоцитите с VCAM-1 рецепторите на съдовата ендотелна мембрана и потиска частично активацията, пролиферацията и миграцията на левкоцитите към областите с възпаление. Възможно е по този начин да инхибира и по-нататъшното привличане на имунни клетки във възпалените тъкани. (1,4)

Ролята на адхезионната молекула алфа-4-бета-1-интегрин в патогенезата на демиелинизацията е доказана чрез експериментален модел на автоимунен енцефаломиелит и е свързана с опосредстване на ендотелната трансмиграция на лимфоцити в ЦНС. В проведенния експеримент след прилагане на моноклонални антитела срещу алфа-4-бета-1-интегрин развитието на болестта при сенсibiliзирани животни е преустановено и се наблюдава действително подобрение както на клиничните, така и на патоанатомичните находки при проявено заболяване. (8) Интегрините са най-важното семейство от молекули, които са отговорни за клетъчната адхезия и взаимодействието с ендотелните клетки по време на миграция към лимфоидните органи и екстравазацията към местата на възпаление. Регулират миграцията на имунните клетки при състояние на здраве и при заболявания. Интегрин алфа-4 медира органно-специфична миграция на имунни клетки към автоимунните възпалителни огнища в мозъка, като по този начин играе критична роля в патогенезата на множествената склероза. (6)

Натализумаб от 300 mg (Tysabri® 300 mg) се прилага чрез интравенозна инфузия веднъж на всеки 4 седмици, с продължителност около час. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани по време на апликацията и един час след това за признаци и симптоми на реакции на свръхчувствителност. През 2021 г. ЕМА одобрява и подкожна форма на приложение с предварително напълнена спринцовка, която съдържа 150 mg натализумаб. Препоръчителната доза за подкожно приложение е 300 mg (две спринцовки) на всеки 4 седмици. Подкожното инжектиране на медикамента не отменя изискването пациентът да бъде под лекарско наблюдение по време на, както и след манипулацията, но времето за осъществяване на лечението е значително намалено. Разработването, проучването и въвеждането на алтернативни и по-достъпни за болния методи на апликация биха могли да подобрят комплайънса на пациента и опита с лекарството. (13)

Проучвания сравняват интравенозното приложение на медикамента с подкожното по различни критерии – ефективност, профил на безопасност, фармакокинетични и фармакодинамични особености, дозов режим и други.

REFINE е рандомизирано, заслепено, паралелно групово проучване, проведено между 2011 и 2014 г., което обхваща 290 болни, с клинично сигурна диагноза ПРМС, провеждащи болест-модифицираща терапия с интравенозна инфузия на натализумаб. Проследява ефикасността, безопасността и поносимостта на натализумаб, приложен в различни дозови режими и по различни методи на въвеждане (300 mg интравенозно на всеки 4 седмици, 300 mg подкожно на всеки 4 седмици, 300 mg интравенозно на всеки 12 седмици, 300 mg подкожно на всеки 12 седмици, 150 mg интравенозно на всеки 12 седмици и 150 mg подкожно на всеки 12 седмици). Проучването дава становище и за терапевтичните последици на смяната от интравенозна към субкутанна апликация. (4,13)

Друго клинично проучване по отношение на подкожното приложение на натализумаб е DELIVER, което проследява ефикасността и безопасността на медикамента за подкожно приложение при популация болни с МС, която не е лекувана с него преди това. (4,14) Обхваща 12 участници с ПРМС и 14 участници с вторично прогресивна МС. Целта е да се сравнят фармакокинетиката и фармакодинамиката на единични подкожни или интрамускулни дози 300 mg натализумаб с интравенозни дози също от 300 mg, както и да се оценят безопасността, поносимостта и имуногенността на многократните подкожни и интрамускулни апликации. Важен критерий е броят на новите Gd+ лезии при магнитно-резонансна томография на мозъка от изходното ниво до седмица 32.

Проучванията показват сходни резултати. При пациенти, лекувани преди това с 300 mg венозна инфузия на натализумаб, които преминават към 300 mg подкожно приложение, клиничната и MPT ефикасност, констатациите за безопасност и имуногенност са сравними спрямо тези на венозното приложение. По отношение на фармакокинетиката налице е очаквана първоначална разлика в достигане на пикова концентрация и настигане на медикамента при подкожно приложение, които след многократно дозиране се изравняват между групите с подкожна и интравенозна апликация. Изследваните фармакодинамични характеристики – сатурация на алфа-4-интегрин, среден брой лимфоцити и др., показват статистически незначителни разлики.

Никой от участниците, лекувани с натализумаб, няма Gd+ лезии след изходното ниво независимо от етапа на заболяването им (ПРМС или ВПМС), назначения път на въвеждане или наличието на Gd+ лезии в изходното ниво. (14) Наличието на Gd+ лезии в началото е изключващ критерий за участие в проучването REFINe.

Изчисленият дял на пациентите с рецидив е 7,8% при болните, получаващи 300 mg и.в., 9,1% в групата на тези, третирани с 300 mg s.c., въпреки че броят на пациентите е малък. (13)

На 60-а седмица общият среден брой комбинирани уникални активни лезии от изходното ниво е сравним и при двете форми на апликация.

В случаите с ПРМС и вторично прогресивна МС при 2 пациенти в групата с натализумаб 300 mg подкожно се наблюдават рецидиви в сравнение с 3 пациенти в групата с натализумаб 300 mg интравенозна инфузия. (14)

Профилът на безопасност, наблюдаван за натализумаб, прилаган подкожно, съответства на известния профил на безопасност на натализумаб, прилаган интравенозно, с изключение на болка на мястото на инжектиране и други локални реакции. (4) Свързаните с лечението нежелани реакции, които са се появили при малък брой от пациентите във всички терапевтични режими, са артралгия, умора, главоболие, болка на мястото на инжектиране, рецидив на МС, назофарингит и инфекции на пикочните пътища. Процентите на най-честите, свързани с лечението нежелани реакции, са били постоянно ниски както при и.в., така и при s.c. апликация.

Не са наблюдавани доказателства за имуногенност при двата метода на въвеждане на медикамента, като всички пациенти са били отрицателни за анти-натализумаб антитела през цялото време на рандомизирания период. Пациенти, положителни за анти-натализумаб антитела при скрининга за проучването, са изключени.

Подкожната апликация не изключва условието и препоръката за преоценка на възможните ползи и рискове, както и преценка дали терапията да бъде продължена след двугодишен период на лечение. Натализумаб се прилага само като монотерапия при пациенти с агресивна пристъпно-ремитентна форма на заболяването, които не се повлияват от терапията на първа линия. Не се комбинира с други модифициращи хода на заболяването медикаменти поради поява на тежки усложнения.

В сравнение с интравенозната инфузия, както подкожните, така и интрамускулните инжекции с медикамента, изискват по-малко време и са по-лесни за изпълнение. Предимствата на инжекционната форма се увеличават с това, че спринцовката е предварително напълнена.

Съгласно Националния консенсус за диагностика и лечение на множествена склероза критериите за прилагане на натализумаб (Tysabri®) при пациенти с пристъпно-ремитентна форма на заболяването биват следните:

I. Включващи: поставена диагноза множествена склероза по ревизираните от Tompson и сътр. през 2017 г. диагностични

критерии на McDonald; възраст над 18 години; инвалидност до 4,0 по скалата на Kurtzke; агресивен ход на заболяването със зачестяване на пристъпите (поне 2 за предходната година), въпреки провежданото лечение с медикаменти от първа линия; значително увеличаване на T2-лезиите в сравнение с предшестваш MPT през последните 12 месеца.

II. Изключващи: тежки придружаващи заболявания – сърдечни, белодробни, бъбречни, чернодробни и инфекции; бременност или планиране на бременност.

III. Лечение не се прилага или ако е започнато, се спира при: забременяване на пациентка; наличие на сериозни странични реакции от лечението; проява на нови неврологични симптоми до изясняване на състоянието; системно неспазване на лечебната схема от болния; липса на клинична ефективност от лечението; достигане на инвалидност 5 по скалата на Kurtzke; достигане до възраст 59 години и липса на активност на заболяването през последните 2 години.

Преди започване на лечение с натализумаб е необходимо провеждане на MPT на главен мозък, изследване за антитела към J.C. (John Cunningham) полиомавирус, а впоследствие – на всеки 6 месеца от началото на терапията. По време на лечението: ежесечно проследяване за промени в неврологичния статус, проследяване на ALAT, ASAT, билирубин два пъти годишно. При JC позитивни пациенти – на всеки 6 месеца е наложително осъществяване на MPT и лабораторно проследяване на JCV индекса. (1)

В заключение, новите методи на апликация на наличните медикаменти за лечение на МС подобряват и улесняват участието на пациента в терапевтичния процес и опита му с конкретното лекарство. Натализумаб е анти-α4-интегрин моноклонално антитяло, което възпрепятства пролиферацията и миграцията на левкоцитите към автоимунните възпалителни фокуси в главния и гръбначния мозък. Намира своето приложение в лечението на ПРМС. Подкожната форма на апликация на натализумаб е напълно сравнима с инфузионната, в съответни дози, по отношение на ефикасността, фармакокинетиката/ фармакодинамиката и профила на безопасност.

Библиография:

1. Миланов И. и др. (2021) Национален консенсус за диагностика и лечение на множествена склероза, София.
2. Миланов И. и др. (2012), Неврология за специалисти, София, Медицина и физкултура, с.595- 610.
3. EMA/173111/2020 EMEA/H/C/000603 Tysabri (natalizumab)Общ преглед на Tysabri и основания за разрешаване в ЕС.
4. Tysabri, INN- natalizumab, Кратка лекарствена характеристика, EMA .
5. Иванова С., Лечението на пациентите с БПМС. MEDICRON RHEUMATOLOGY, ONCOLOGY, NEUROLOGY 2021
6. Eiji K., Susumu N., Takayuki, Hiroshi I., Motomu S. Anti-Integrin Therapy for Multiple Sclerosis. Autoimmune Diseases, vol. 2012, Article ID 357101, 6 pages, 2012.
7. Sheppard AM, Onken MD, Rosen GD, Noakes PG, Dean DC. Expanding roles for alpha 4 integrin and its ligands in development. Cell Adhes Commun. 1994 Apr; 2 (1): 27-43.
8. Sheremata WA, Minagar A, Alexander JS, Vollmer T. The role of alpha-4 integrin in the aetiology of multiple sclerosis: current knowledge and therapeutic implications. CNS Drugs. 2005; 19 (11): 909-22.
9. Lublin FD, Reingold SC, Neurology 1996; Rovaris M, et al. Lancet Neurol 2006.
10. Lassmann H. (2018). Multiple Sclerosis Pathology. Cold Spring Harbor perspectives in medicine, 8(3), a028936.
11. Dargahi N, Katsara M, Tselios T, Androutsou ME, de Courten M, Matsoukas J, Apostolopoulos V. Multiple sclerosis: Immunopathology and Treatment Update. Brain Sci, 2017, 7, 1-27.
12. Trojano M, Ramió-Torrentà L, Grimaldi LM, et al. A randomized study of natalizumab dosing regimens for relapsing-remitting multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal. 2021; 27 (14): 2240-2253.
13. Ontaneda D, Tallantyre EC, Raza PC, Planchon SM, Nakamura K, Miller D, Hersh C, Craner M, Bale C, Chaudhry B, Gunzler DD, Love TE, Gerry S, Coles A, Cohen JA, Evangelou N. Determining the effectiveness of early intensive versus escalation approaches for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: The DELIVER-MS study protocol. Contemp Clin Trials. 2020 Aug; 95: 106009.
14. ITGA4 integrin subunit alpha 4 [Homo sapiens (human)] Gene ID: 3676, updated on 25-Jan-2022 Download Datasets.

ИЗГРАЖДАЙКИ ДОВЕРИЕ

улеснявайки ежедневият ти

Избрана информация от КХП TYSABRI 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка. 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ: TYSABRI 150 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка. 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ: Всеки ml концентрат съдържа 150 mg натализумаб (natalizumab). Инжекционният разтвор е готов за употреба и съдържа 150 mg натализумаб. Натализумаб е рекомбинантно хуманно анти-4-интергено антитело, произведено в клетъчна култура от миши чрез рекомбинантна ДНК-технология. Списък на помощните вещества: Натриев дихидрогенфосфат монохидрат, Динатриев хидрогенфосфат хептакислат, Натриев хлорид, Полисорбат 80 (Е 433), Вода за инжекции (вж. т.б.2). 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА: Инжекционен разтвор (инжекция). Безвизелен до бledo жълт, леко опалесцентен до опалесцентен разтвор. 4. КЛЮЧОВИ ДАННИ: 4.1. Терапевтични показания: Tysabri е показан като самостоятелно, модифицираща болестта лечение при възрастни с високоактивна пристъпно-ремитентна множествена склероза, при следните групи пациенти: Пациенти с висока активност на болестта, въпреки проведен пълен и подходящ курс на лечение с най-малко една болест-модифицираща терапия (EMT) (за изключение и информация относно периода на очистиране вж. точки 4.4 и 5.1) или Пациенти с бързо прогресираща тежка пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза, дефинирана като 2 или повече инвалидизиращи пристъпа за една година и наличие на 1 или повече гадолиний-фиксиращи лезии на ЯМР, или значително увеличение на T2 лезиите, в сравнение с последния, наскоро направен ЯМР. 4.2. Дозировка и начин на приложение: Лечение с TYSABRI трябва да се започне и наблюдава непосредствено от лекар-специалист, който има опит при диагностиката и лечение на неврологични състояния, в центрове с наличен съвременен достъп до ЯМР. На пациентите, лекувани с TYSABRI, трябва да се даде сигнална карта на пациента и да бъдат информирани относно рисковете, свързани с лекарствения продукт (вж. също и листовката). След 2-годишно лечение пациентите трябва повторно да бъдат информирани за рисковете, свързани с TYSABRI, особено за повишен риск от прогресивна мултифокална лейкоенцефалопатия (ПМЛ), и заедно с обгрижавашите ги лица трябва да бъдат инструктирани относно ранните признаци и симптоми на ПМЛ. Трябва да има на разположение необходимите средства за овладяване на реакциите на серумчувствителност и достъп до ЯМР. Възможно е някои пациенти да са приемали имunosуесори, като например митоксантрон, циклофосфамид и азатиоприн. Тези лекарствени продукти могат да причинят продължителна имunosуесия, дори след спиране на приема им. Поради това, преди да започне лечение с TYSABRI, лекарят трябва да потвърди, че имунната система на тези пациенти не е компрометирана (вж. също и точка 4.4). Дозировка: TYSABRI 300 mg се прилага чрез подкожна инжекция веднъж на всеки 4 седмици. Тъй като всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 150 mg натализумаб, на пациента трябва да се приложат две предварително напълнени спринцовки. Налага се внимателно да се пречеки продължаването на лечението при пациенти, които не показват терапевтична полза след 6 месеца. Данни за безопасност и ефикасност на натализумаб на втората година са получени от контролирани, двойно слепи проучвания. След 2 години на лечение продължаването му трябва да стане след проследяване на външните ползи и рискове. Пациентите трябва да бъдат повторно информирани за рисковете фактори за ПМЛ, като например продължителност на лечението, употреба на имunosуесори преди приложението на TYSABRI, наличие на антитела срещу вируса на джот Ситлифилит (JCV). Начин на приложение: За подкожна инжекция от медицински специалист, трябва да се приложат две предварително напълнени спринцовки (обща доза 300 mg) една след друга без да има значително забавяне. Втората инжекция трябва да се приложи не по-късно от 30 минути след първата инжекция. 4.3. Противопоказания: Серумчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1. Прогресивна мултифокална лейкоенцефалопатия (ПМЛ). Пациенти с повишен риск за развитие на опортюнистични инфекции, включително имунокомпрометирани пациенти (включително такива, които понастоящем приемат имunosуесивно лечение или такива, които са имунокомпрометирани в резултат на предходна терапия) (вж. точки 4.4 и 4.8). Комбинация с други EMT. Известни активни злокачествени заболявания, с изключение на пациенти с базоцелуларен карцином на кожата. 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба: Проследителност: За да се поддържа проследителността на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват. Прогресивна мултифокална лейкоенцефалопатия (ПМЛ). Употребата на този лекарствен продукт е свързана с повишен риск за развитие на прогресивна мултифокална лейкоенцефалопатия (ПМЛ), опортюнистична инфекция, причинена от JC вирус, която може да бъде фатална или да доведе до тежка инвалидност. Поради този повишен риск от развитие на ПМЛ, ползите и рисковете от лечението трябва да се преценяват повторно и индивидуално от лекар-специалист заедно с пациента. Пациентите трябва да се проследяват на редовни интервали по време на лечението и да бъдат инструктирани, заедно с обгрижавашите ги лица, за ранните прояви и симптоми на ПМЛ. JC вирусът причинява също така JCV-гранулоузна енцефалопатия (ГЕЕ), която е свързана с този лекарствен продукт. Симптомите на JCV ГЕЕ са подобни на симптомите на ПМЛ (вж. церебрален синдром). Следните рискови фактори са свързани с повишен риск от ПМЛ. Наличие на анти-JCV антитела. Продължителност на лечението, особено над 2 години. След 2 години всички пациенти трябва да бъдат повторно информирани за риска от ПМЛ при употреба на този лекарствен продукт. Употреба на имunosуесори преди приложението на този лекарствен продукт. 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие: Натализумаб е противовъзпалител в комбинация с други EMT (вж. точка 4.3). 4.6. Фертилитет, бременост и кърмене: Бременост: Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Данните от клинични изпитания, проспективен регистър на случаи на бременост, постмаркетингови случаи и наличната литература не предполагат ефект на експозицията на този лекарствен продукт върху изхода от бременността. Кърмене: Натализумаб се екскретира в кърмата. Ефектът на натализумаб при новородени кърмачета не е известен. Кърмачето трябва да се преустанови по време на лечение с натализумаб. Фертилитет: При едно проучване е установен намалял фертилитет при жени, които са преминали през дози, превишаващи тези, използвани при хора. Натализумаб не е познат инхибитор на фертилитета. Счита се, че няма вероятност натализумаб да засяга фертилитета при хора след приложение на максималната препоръчителна доза. 4.8. Външни лекарствени реакции: Обобщение на профила на безопасност: Профилът на безопасност, наблюдаван за натализумаб, прилаган подкожно, съответства на известния профил на безопасност на натализумаб, прилаган интравенозно, с изключение на болка на мястото на инжектиране. Общата честота на поява на болка на мястото на инжектиране е често - 4% (3/77) за участниците, получаващи натализумаб 300 mg на всеки 4 седмици чрез подкожно приложение. В клинични проучвания при 6796 пациенти, лекувани с натализумаб (интравенозна инфузия и подкожно инжектиране), най-често възникващите нежелани лекарствени реакции са главоболие (32%), назориния (27%), умора (23%), инфекция на лигавиците на носа (16%), гадене (15%), артралгия (14%) и замаяност (11%), свързани с приложението на натализумаб. 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА: 5.1. Фармакодинамични свойства: Фармакодинамична група: Имunosуесори, селективни имunosуесори, АТC код: L04AA23. Фармакодинамични ефекти: Натализумаб представлява селективен инхибитор на адхезионни молекули и се свързва с α4β1 интегрина на новите клетки, които е обикновено експресирана по повърхността на всички лейкоцити, с изключение на неутрофилите. Натализумаб се свързва специфично с α4β1 интегрина, като блокира взаимодействието му с разпространяващия рецептор, свързан с клетъчната адхезионна молекула-1 (VCAM1) и лигандна остеопоетин, и получава анти-инфламаторен ефект, свързан с сегмент-1 (CS1). 6. ФАРМАКЕВТИЧНИ ДАННИ: 6.4. Специални условия на съхранение: Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява. Съхранявайки спринцовката в хладилника, за да се предпази от светлина. Предварително напълнените спринцовки могат да се съхраняват в оригиналните им опаковки до 24 часа на стабилна температура (до 25°C). Предварително напълнените спринцовки не трябва повторно да се съхраняват в хладилник. Не използвайте епруветки, изходящи на топлина като гореща вода, за да стоплите предварително напълнените спринцовки. 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА ПРАВЕТО НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА: Biogen Netherlands BV, Prins Mauritslaan 13, 1117 LP Badhoevedorp, Нидерландия. Ю. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА: 08/2021. За пълна информация относно този лекарствен продукт моля направете справка с КХП. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tysabri>.

TYS-sc-nj-add-print-EWO-BG-00497

TYSABRI

ЗА ПОДКОЖНО ПРИЛОЖЕНИЕ

ЕФИКАСНОСТ, свързана с удобство

Информация, относно това как Евофарма събира, обработва и съхранява лични данни може да получите тук: <https://www.evopharma.bg/politika-za-poveritelnost/>



За допълнителна информация:
Евофарма ЕООД
1618 София, ул. „Пирински проход“ 24,
Тел.: (02) 962 12 00, Факс: (02) 868 39 68
info@evopharma.bg, www.evopharma.bg

Лекарствен продукт.
По лекарско предписание.
Преди употреба прочетете
листовката. КХП: EU/1/06/346/001
ИАЛ1-58892 / 10.12.2021



TYSABRI® е показан като самостоятелна модифицираща терапия при случаи на активна пристъпно-ремитентна форма на МС при следните групи пациенти: ¹ Пациенти с висока активност на болестта, въпреки проведен пълен и подходящ курс на лечение с най-малко една болест-модифицираща терапия или пациенти с бързо прогресираща тежка пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза, дефинирана като 2 или повече инвалидизиращи пристъпа за една година и наличие на 1 или повече мозъчни гадолиний-фиксиращи лезии на ЯМР, или значително увеличение на T2 лезиите, в сравнение с последния, наскоро направен ЯМР.

БМТ: Болест-модифицираща терапия; **Gd+**: Гадолиний-усилени; **ЯМР:** Ядрено-магнитен резонанс; **ПРМС:** Пристъпно-ремитентна множествена склероза.

1. TYSABRI (natalizumab) Кратка характеристика на продукта. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tysabri>
Biogen International GmbH | Neuhofstrasse 30, 6340 Bad Zurz | Switzerland © 2020 Biogen. Всички права запазени. Biogen-98315. Дата на изготвяне: March 2021.

Неврологични усложнения и когнитивни нарушения, свързани с Covid-19 инфекция

Д. Калпачка^{1,2}, Т. Сакеларова¹, Р. Русева¹, Р. Калпачки^{1,2}

¹ Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Света Анна“, София

² Факултет „Обществено здраве, здравни грижи и спорт“, ЮЗУ „Неофит Рилски“ – Благоевград

За последните две години, пандемията от Covid-19 засегна милиони хора по цял свят и след първоначалния интерес към остри усложнения, с времето стана ясно, че също толкова внимание заслужават и дългосрочните последици на заболяването. Голяма част от преболедалите тежка форма на инфекцията, но също и немалко от тези след лека и умерена по тежест и лекувани амбулаторно, развиват сериозни неврологични нарушения. Докладвани бяха симптоми като безсъние, депресия, тревожност, когнитивни увреждания като най-честите отложени неврологични страдания, особено при по-възрастните и уязвими коморбидни пациенти и при тези след лечение в интензивни отделения и апаратна вентилация. Доказа се, че задълбочен невропсихологичен преглед, комбиниран с невроизобразителни методи и клинично проследяване, са силно препоръчителни при рисковите групи и болните с неврологични симптоми по време на острата фаза на инфекцията.

Ключови думи: Covid-19 инфекция, неврологични усложнения, когнитивни увреждания

Covid-19 Related Neurological Complications and Cognitive Impairments

D. Kalpachka^{1,2}, T. Sakelarova¹, R. Ruseva¹, R. Kalpachki^{1,2}

¹ Department of Neurology, „St. Anna“ University Hospital, Sofia

² Faculty of public health, health care and sport, SWU „Neofit Rilski“ – Blagoevgrad

In the last two years, the Covid-19 pandemic has affected millions of people around the world, and after initial interest in acute complications, it has become clear over time that the long-term consequences of the disease deserve equal attention. Many of those who have suffered from a severe form of the infection, but also quite a few of those who have a mild and moderate severity and are outpatient treated, develop serious neurological disorders. Symptoms such as insomnia, depression, anxiety, and cognitive impairment have been reported as the most common delayed neurological disorders, especially in elderly and vulnerable comorbid patients and in those after intensive care and support ventilation. An in-depth neuropsychological examination combined with neuroimaging and clinical follow-up has been shown to be highly recommended in at-risk groups and patients with neurological symptoms during the acute phase of infection.

Keywords: Covid-19 infection, neurological complications, cognitive impairment

Въведение

Пандемията от Covid-19 представлява безпрецедентно непосредствено и продължително изпитание за здравната система. Общият брой на засегнатите в много страни надвиши капацитета на здравните грижи, особено за лечението на пациентите, нуждаещи се от апаратна вентилация. По-малко очевидни, но потенциално много значими, са дългосрочните последици от инфекцията.

Все повече доказателства сочат, че SARS-CoV-2 причинява неврологичен дефицит при значителна част от засегнатите

пациенти. Острите тромботични усложнения, включително мозъчносъдовите инциденти, възникват както по време на острата инфекция, така и отложено във времето. Все още малко се знае за дългосрочните мозъчни последици, най-често когнитивни и психични нарушения, особено в тежките случаи с високи нива на проинфламаторни цитокини и остра респираторна дисфункция с апаратна вентилация. Предполага се, че всички тези фактори причиняват когнитивен спад, безсъние, депресия, тревожност. Патогенетично това може да е резултат на директни негативни ефекти от имунната реакция, ускорява-

не или влошаване на вече съществуващи когнитивни дефицити или индуциране на невродегенеративно заболяване.

Целта на настоящия обзор е да обобщим актуалните обяснения за неврологичните симптоми при Covid-19 инфекцията, както и да представим и анализираме собствени данни за преминалите през клиниката ни болни по време на епидемичните вълни.

По време на острата фаза на инфекцията често неврологичните симптоми включват (но не се изчерпват с изброените) оплаквания от главоболие, световъртеж, нарушено съзнание, епилептични пристъпи. (1) Сред пациентите, които имат неврологични оплаквания, има както такива с предшестващи, така и такива без неврологични нарушения в миналото. (2) По време на лечението в интензивни отделения болните често проявяват психомоторна възбуда, обърканост, пирамидни симптоми. (1) В по-леките и умерените случаи на инфекцията пациентите съобщават за промяна или загуба на вкусовите и/или обонятелните усещания, като в около 11% от случаите хипо/аносмията се е появила преди другите клинични симптоми. (3) Covid-19 инфекцията може да доведе до промени в коагулацията, включително до дисеминирана интраваскуларна коагулация (ДИК). Заедно с ендотелната дисфункция ДИК може да причини цереброваскуларна исхемия дори при млади пациенти, в много от случаите в резултат от оклузия на голяма мозъчна артерия. (4,5) Като цяло това може да бъде повлияно и от тежестта на инфекцията с Covid-19, тъй като при близо 6% от тежките случаи са регистрирани исхемични инсулти. (1) При част от тях са съществували съдови рискови фактори в миналото, така че исхемичният инсулт е по-скоро провокиран, но не и причинен само от инфекцията, особено при по-възрастните пациенти. (6,7) Освен това, в редица случаи се докладват и увреждания на периферната нервна система като синдром на Гиле-Баре и Милер-Фишер, също толкова сериозни и трайно увреждащи. (8)

Няколко ретроспективни проучвания в САЩ показват, че 24% от болните с Covid-19 и неврологични усложнения имат краткотрайни смущения в паметта и вниманието, а още толкова проявяват когнитивно разстройство. (10) Според други проучвания една трета от пациентите, лекувани от инфекцията в интензивно отделение, демонстрират когнитивно увреждане, особено под формата на дизекзекутивен синдром (9), характеризира се с невнимание, дезориентация и лоши организационни умения. Трябва да се подчертае, че повечето доклади съобщават за необходимостта от провеждане на задълбочено невропсихологично изследване, тъй като при много от пациентите най-често прилаганите тестове като MMSE (Mini Mental State Examination) и MoCA (Montreal Cognitive Assessment) не са уловили когнитивните нарушения. (5) Когнитивните симптоми могат да се появят и при нехоспитализирани пациенти, боледували с лека или умерена по тежест инфекция, и да продължат седмици и дори месеци

след острата фаза, а в случаите на предшестващи мозъчни увреждания – да останат необратими. (9) Провеждането на пълноценни невропсихологични изследвания и задоволителното проследяване се затрудняват от въздействието на епидемиологичната обстановка и пандемичните вълни върху ефективността на здравната система.

Има поне четири възможни патогенетични механизма, по които може да се обясни засягането на централната нервна система (ЦНС) при Covid-19:

- директно засягане поради невротропност;
- системно възпаление;
- дисфункция на вътрешните органи – черен дроб, бъбреци, бели дробове;
- цереброваскуларни промени. (9)

Към тях може да се добавят и неспецифични фактори като дълъг престой в интензивно отделение, прилагане на механична вентилация, медикаментозна седация, хипоксемия, странични вторични медикаментозни ефекти и други. (10)

В повечето случаи обаче увреждането на ЦНС възниква при комбинация на няколко от посочените механизми. Всеки един от тях, както и комбинацията им, излагат преживелите Covid-19 инфекция в риск от развитие на дългосрочни неврологични последици или чрез влошаване на вече съществуващо неврологично увреждане, или чрез генерирането на такова. (8) Около една трета от пациентите при изписването им имат данни за когнитивно увреждане и двигателен дефицит. (2) Това е изключително важно, тъй като най-тежко Covid-19 инфекцията протича при възрастни болни, които обикновено вече са развили мозъчносъдово или невродегенеративно заболяване, което поражда непреодолима нужда от бъдещо неврологично наблюдение и грижи. (9)

Резултати от наблюденията в Клиниката по нервни болести на УМБАЛ „Света Анна“: в клиниката ни беше проследена група от 86 болни с различна по тежест клинична картина и доказана Covid-19 инфекция (real time PCR тест, рентгенография/КТ на бял дроб, серологичен титър на специфични антитела). Болните бяха изследвани от интердисциплинарен екип със съответната насоченост (невролог, пулмолог, инфекционист, кардиолог, клиничен психолог) през първите няколко дни на хоспитализацията и 1 месец след изписването им. Проследи се динамиката в неврологичния статус и се проведеха целенасочени изследвания като КТ глава, ЕМГ и ЕЕГ в случаите, когато беше показано. Установи се, че в острата фаза най-честите неврологични прояви са аносмия/дизгеузия (34%), главоболие (25%), сънливост и дезориентация (20%), световъртеж (15%), безсъние (7%) (таблица 1). Мозъчно-съдовите инциденти не бяха често усложнение (при 2,2% от болните) и се повлияха ефективно от специфично лечение. Един месец след изписването най-честото неврологично оплакване беше главоболие (15%), следвано от безсъние (11,6%), световъртеж (8%), тревожност (3,5%) (таблица 2).

Таблица 1. Неврологични усложнения в острата фаза на Covid-19 инфекция (общият брой болни е n=86)

Неврологично усложнение	Брой болни	Честота в %
Главоболие	21	25
Аносмия/дизгеузия	29	34
Сънливост/обърканост	17	20
Световъртеж	13	15
Безсъние	6	7
Остър инсулт	2	2
Епилептичен пристъп	1	1
Двойно виждане	1	1

Таблица 2. Неврологични оплаквания 1 месец след изписването (общият брой болни е n=86)

Неврологично усложнение	Брой болни	Честота в %
Главоболие	9	15
Безсъние	10	12
Световъртеж	7	8
Тревожност	3	3.5
Депресия	1	1
Аносмия	2	2
Тремор	1	1
Изтръпване в крайниците	2	2

При 30 от болните се проведе и скрининг за невропсихологични нарушения чрез прилагането на MoCA и DSST (Digits Symbol Substitution Test). Установихме, че пациентите над 75 г. със съдови рискови фактори и сериозни придружаващи заболявания имат значими когнитивни нарушения (новодиагностицирани или задълбочаване на предходни такива). Някои от по-младите пациенти, дори при липса на съдови рискови фактори, също демонстрираха когнитивен спад, който обаче се възстанови по-пълноценно и по-бързо в сравнение с пациентите в напреднала възраст и мозъчносъдова болест.

Изводи

Настоящата пандемия от Covid-19 оказва значително влияние върху редица здравни, икономически и социални аспекти в световен мащаб. Възрастното население, особено тези със съпътстващи заболявания като мозъчносъдова болест или някаква форма на деменция, е уязвима група, изложена на риск от заразяване и преболедуване в по-тежка форма, с по-висока смъртност и по-неблагоприятни трайни здравни резултати. Затова е важно да се извърши продължително проследяване на преживелите Covid-19 инфекция, като се използват изчерпателни когнитивни и невропсихологични инструменти в съчетание с невроизобразителни методи и клинична оценка, особено при пациентите, обект на интензивни грижи и с установени неврологични прояви по време на острия фаза на заболяването.

Заклучение

Доказателствата категорично показват, че преживелите Covid-19 инфекция са изложени на висок риск от последващо дългосрочно развитие на неврологични усложнения, включително когнитивни нарушения. Общопрактикуващите лекари, невролозите в амбулаторната практика, кинезитерапевтите и останалите специалисти, грижещи се за тези пациенти, трябва да бъдат подготвени за тази възможност, за да осигу-

рят адекватни здравни грижи за болните и помощ за техните семейства. Пациентите с установени дългосрочни последици трябва да бъдат насочени към подходяща психологическа помощ и когнитивна рехабилитация, за да се сведат до минимум потенциалните отрицателни ефекти върху психосоциалното функциониране и качество на живот на оцелелите.

Библиография:

1. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020:e2011127.
2. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med.* 2020:NEJMc2008597.
3. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020; 6: 1–11.
4. Gonzalez-Pinto T, Luna-Rodriguez A, Moreno-Estebanez A, Agirre-Beitia G, Rodriguez-Antiguedad A, Ruiz-Lopez M. Emergency room neurology in times of COVID-19: malignant ischemic stroke and SARS-COV2 infection. *Eur J Neurol.* 2020:ene.14286
5. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *N Engl J Med.* 2020; 382 (20): e60. doi: 10.1056/NEJMc2009787.
6. Beyrouti R, Adams ME, Benjamin L, Cohen H, Farmer SF, Goh YY, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020:jnnp-2020-323586.
7. Viguier A, Delamarre L, Duplantier J, Olivot JM, Bonneville F. Acute ischemic stroke complicating common carotid artery thrombosis during a severe COVID-19 infection. *J Neuroradiol.* 2020:S0150-9861(20)30159-0.
8. Gutierrez-Ortiz C, Mendez A, Rodrigo-Rey S, San Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Manas R, et al. Miller fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology.* 2020. 10.1212/WNL.0000000000009619.
9. Heneka, M. T., Golenbock, D., Latz, E., Morgan, D., & Brown, R. (2020). Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimer's research & therapy*, 12(1), 69. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00640-3>
10. Alonso-Lana, S., Marquié, M., Ruiz, A., & Boada, M. (2020). Cognitive and Neuropsychiatric Manifestations of COVID-19 and Effects on Elderly Individuals With Dementia. *Frontiers in aging neuroscience*, 12, 588872.

Lucetam®

Piracetam



**Достъпна невропротекция,
за да помним и познаваме!**

Лекарствен продукт по лекарско предписание.

Моля, преди да предпишете Lucetam, прочетете кратката характеристика на продукта.

Дата на последно одобрена КХП на продукта: 27.04.2017. BG 17 LUC 003 – PA, IAL 26306/21.06.2017

За пълна информация: ТП ЕГИС ФАРМАСЮТИКЪЛС

София 1113, ул. Александър Жендов 6, ет. 6, тел.: 02/987 60 40, www.egis.bg



МС прогресия, независима от пристъпите на болестта – патофизиология, клиничен ход и терапевтични предизвикателства

М. Сергеева

невролог, самостоятелна практика, София

Множествената склероза (МС) е заболяване на централната нервна система (ЦНС), протичащо с демиелинизация и невродегенерация, което засяга около 2,5 милиона души в световен мащаб. Като най-честата нетравматична причина за инвалидизация в млада възраст МС може да доведе до ранна загуба на самостоятелност, ограничена работоспособност и намалено качество на живот. Въпреки широката гама одобрени болест-модифициращи терапии (БМТ) на този етап липсват медикаменти, таргетиращи някои от основните патофизиологични механизми и клинични характеристики на заболяването.

Ключови думи: тлееща множествена склероза, невродегенерация, демиелинизация

MS Progression, Independent of Disease Attacks – Pathophysiology, Clinical Course and Therapeutic Challenges

M. Sergeeva

Neurologist, Independent Practice, Sofia

Multiple sclerosis (MS) is a central nervous system (CNS) disease whose pathophysiology combines the processes of demyelination and neuronodegeneration. It affects about 2,5 million people worldwide. As the most common non-traumatic cause of disability at a young age, MS can lead to early loss of independence, limited working capacity and reduced quality of life. Despite of the wide range of disease-modifying therapies (DMT) approved, at this stage there is a lack of drugs targeting some of the main pathophysiological mechanisms and clinical characteristics of the disease.

Keywords: smoldering multiple sclerosis, neurodegeneration, demyelination

Множествената склероза е автоимунно заболяване с генетична предиспозиция, при което в резултат на каскада от имунни реакции в ЦНС синхронно настъпват процеси на възпалителна демиелинизация и аксонна дегенерация. Класификацията на клиничния ход на болестта представлява неизменна част от диагностиката и е особено важна при избора на успешен терапевтичен подход. МС се класифицира в няколко клинични форми, които са дефинирани въз основа на динамиката в клиничния ход на заболяването. При приблизително 85-90% от случаите ходът на протичане е пристъпно-ремитентен (ПРМС). Останалите 10-15% от МС болните биват диагностицирани с първично прогресиращ ход (ППМС) на развитие на болестта. Значителен процент от пациентите с ПРМС преминават във вторично прогресираща форма на МС (ВПМС) около 12-15 години след дебюта на болестта.

Спрямо общоприетите критерии за оценка формите на болестта се определят на база клинично и МРТ проследяване и биват *пристъпни* (активни и неактивни) и *прогресивни* (с или без активност/прогресия). (12) Класическото разбиране все още се стреми към строго разделяне на болестта на „чисто пристъпни“ и „чисто прогресивни“ форми. Според това схващане пристъпните форми представляват първично демиелинизиращо заболяване на ЦНС, докато прогресивните се владеят предимно от аксонна дегенерация, която обуславя постепенното акумулиране на траен неврологичен дефицит. И докато тази строга клинична и патофизиологична класификация действително улеснява избора на имуномодулираща терапия, практически се натрупват все повече аргументи против наличието на изолираните „чисти“ форми, цитирани по-горе.

От една страна, при пристъпните форми нерядко се установява прогресираща инвалидизация, която настъпва без подлежаща пристъпна активност. Подобна прогресия е описана още в ранните (очаквано чисто пристъпни) етапи на болестта дори при пресимптоматични пациенти и такива с радиологично изолиран синдром. (2) Прогресия, независима от пристъпната активност (Progression independent of disease activity – PIRA), е наблюдавана също така и при над 70% от пациентите в двете терапевтични рамена на проучванията OPERA, независимо от относително кратката давност на болестта (около 6 години) в анализиранияте подгрупи. (11)

Обратно, при пациенти, диагностицирани с прогресивни форми на МС, се установяват обективни данни за остро възпаление и демиелинизация дори в терминалните фази на болестта. Широк патологичен анализ, проведен post mortem при 182 пациенти със средна продължителност на МС 29 години, показва, че в 78% от тези случаи са открити активни или хронично активни лезии в ЦНС. (13)

Все по-често се говори за обобщеното понятие „тлееща“ МС (smoldering MS), което обединява заедно пристъпните и прогресивните форми, протичащи с прогресия, независима от пристъпите. (8) Предполага се, че в това бавно, необратимо авансиране са ангажирани редица патофизиологични механизми.

Демиелинизацията е един от основните процеси, опосредстващи огнищната симптоматика. (25) Възстановяването на нервното предаване след острия пристъп се обяснява не само с ресинтеза на натриеви канали, но и с потенциалната невропластичност на ангажираните аксони. Този възстановителен механизъм е свързан с повишена консумация на енергия и забавена скорост на импулса (20), което обяснява невината пълното функционално подобрене. Процесът на компенсаторна ремиелинизация е частичен и търпи качествено влошаване с времето. Демиелинизираните аксони са по-слабо устойчиви към метаболитно увреждане и съответно са подложени на директното въздействие от проинфламаторните екзотоксини в МС лезията. *Демиелинизацията с последващо трайно намалена устойчивост на нервните влакна е една от основните причини за клиничната изява на тлеещата МС.* (5)

Допуска се обаче, че това не е единственият първичен механизъм на увреждане. Класическото схващане все още обозначава МС като *първично* демиелинизиращо заболяване, което в хода на развитието си ще доведе и до аксонна дегенерация. От друга страна, концепцията за тлеещата МС предполага и *първична невро-аксонална загуба*, която тригерира освобождаване на имуногенни миелинови фрагменти с последваща активация на имунен отговор срещу миелина (21), тоест наличие на вторична демиелинизация. Като патологичен субстрат на пристъпния неврологичен дефицит се обсъжда също и аксоналното засягане с ангажиране на синаптични връзки. (19) Този модел на аксонно ангажиране в рамките на остър пристъп е описан при оптичния неврит. (23) Все още обаче остава неясно дали аксонното увреждане в прясна МС лезия е в някаква степен обратимо, както това е наблюдавано в животински модели или при периферно-нервни заболявания като полиомиелит. (4)

Синтезът на проинфламаторни цитокини от микроглиалните клетки е в основата както на острата, така и на хроничната аксонна загуба. *Активирането на микроглията и включването на макрофагоцитната функция* са едни от основните процеси, протичащи както в пресните, така и в хронично активните и неактивните МС лезии. Тлеещи, бавно разширяващи се лезии се наблюдават във всички фази на заболяването, като те представляват 20 до 40% от всички МС лезии. (7)

Характерно за тях е наличието на малко количество В- и Т-клетки в центъра на лезията, мрежа от активирана желязо-натрупваща микроглиа с макрофаги и проинфламаторни агенти в глиалната стена, както и пролиферация на олигодендроцити в периферията на лезията. (13) Активираната микроглиа вероятно също има отношение към невъзможността на олигодендроцитите да ремиелизират невроните, като процесът прогресира с времето и съответно корелира със зрелостта на лезията. (10) За разлика от останалите МС лезии, които имат тенденцията да еволюират с глиоза, бавно разширяващите се лезии с периферия от активирана микроглиа ограничават възможността за ремиелинизация, като постепенно ангажират околния паренхим. (1) Наблюдавана е и ясна корелация между инвалидизацията и броя на бавно нарастващите МС лезии. (1)

Въздействието на свободните радикали и процесите на *хроничен оксидативен стрес* изглежда са по-изразени при пациентите с прогресивни форми на заболяването. (3) Хроничният оксидативен стрес предизвиква митохондриално увреждане с ангажиране на дихателната верига и последващ енергиен дефицит. Енергийното изчерпване и хипоксията допринасят за по-широк обхват на патологичния процес, с дисбаланс в йонната хомеостаза и последваща невронална смърт. (15) Съществуват положителни данни за въздействието на антиоксидантите върху този процес и те се обсъждат като обещаваща добавъчна терапия за овладяване на тлеещата МС. (24) Липоатите и дехидролипидите в комбинация с витамин С и глутатион показват противовъзпалителен и мембрано-протективен ефект. (17)

Натрупването на желязни отлагания в ЦНС е възрастово обусловен феномен, който достига плато около петдесетата година на живота. Известно е, че този процес е по-изразен при МС болните и се свързва с процеса на демиелинизация. (17) Аксоналната дегенерация закономерно е по-изразена в мозъчните структури с по-голямо съдържание на желязо. Желязото има отношение към патофизиологичния процес при МС, като потенцира образуването на свободни радикали и синтеза на проинфламаторни цитокини. Хелаторите на желязо се проучват съответно като възможни терапии за овладяване на тлеещата МС. (14)

Инфекциите са един от известните рискови фактори за влошаване в протичането на МС. В ерата преди широката употреба на БМТ повишен риск от пристъп е описан в периода от 5 до 6 седмици след прекарана остра инфекция. Широко известно е също така, че някои остатъчни МС симптоми се обострят в рамките на подлежаща инфекция и/или повишена телесна температура (феномен на Uhthoff). Допуска се, че на фона на инфекция циркулиращите цитокини стимулират врождения имунен отговор в ЦНС и съответно активират имунните процеси там.

Съществуват редица теории за участието на вирусите и имунния отговор към тях в патофизиологията на МС. Добре известната теория за острата Epstein-Barr вирусна (EBV) инфекция като причина за дебют на МС досега не е категорично доказана. Изследвана е и ролята на хроничната EBV инфекция като тригер на периодичните обостряния на заболяването. (18) Някои херпесни вируси могат да участват в активирането на човешки ретровирусни частици в ЦНС. Част от механизмите, последващи това активиране, се обсъждат като генератори на тлеещата МС. Така се мотивира теорията за нуждата от допълнителни изследвания върху противовирусното лечение в рамките на комплексния терапевтичен подход на заболяването. (8) В тази връзка все по-често се обсъжда отношението на БМТ към клетъчния и хуморалния имунитет и съответно към вирусния отговор.

На този етап, повечето одобрени БМТ показват ефикасност върху огнищната възпалителна активност, пристъпната честота и развитието на фокални лезии. В същото време невродегенерацията, която започва още при клиничния дебют на заболяването, обичайно не е основен таргет на имунопрофилактиката. Полето на действие на различните медикаменти обхваща намаление на циркулиращите лимфоцити, ограничаване на миграцията им през кръвно-мозъчната бариера и някои противовъзпалителни ефекти в ЦНС. Независимо от все по-широката употреба на БМТ проучванията показват близка динамика на акумулиране на неврологичен дефицит при сравнение между естествения ход на МС и хода ѝ при лечение с имуномодулатори (Tilling). Липсват систематизирани препоръки за забавяне на невродегенерацията. (8) Този факт създава поле за провеждане на научни изследвания върху подходящо лечение за овладяване и дори предотвратяване на тлеещата МС активност. Новите терапевтични направления следва да се разширят в търсене на БМТ с двоен механизъм на действие или като се използват добавъчни терапии. (8)

Налице са някои пилотни проекти за изследване на ефекта на нови терапии, приложени към основните БМТ и насочени към патогенетичните процеси, обуславящи тлеещата МС. Изпитват се някои невропротективни агенти и терапии, които подкрепят ремиелинизацията и потенциално насърчават аксонното възстановяване. (14,17,24) Друг аспект, който трябва да се вземе предвид, са възможностите на неврореабилитацията, при която се цели стимулиране на възстановителните механизми чрез използване на биологични процеси като невропластичност. Предизвикателствата при разработването на протоколи за таргетиране на тлеещата МС са предимно в недобре проучените показатели за измерването и проследяването ѝ. (8)

В търсене на терапевтични агенти, които са вече на разположение в практиката, трябва да се споменат положителните резултати, показани от терифлуномид върху загубата на мозъчен обем в проучване срещу офатумумаб. (9) Очаквано, съгласно терапевтичната група, в която попада терифлуномид, той не показва преимущество при овладяване на пристъпната честота и МРТ активността, но забавя мозъчната атрофия в рамките на 2-годишния период на проучването. Тези резултати още веднъж доказват липсата на зависимост между възпалителната компонента на патологичния процес при МС и тлеещата необратима невродегенерация. В допълнение, прави впечатление и по-високата ефикасност на терифлуномид, приложен като втора, или дори трета, линия лечение. (6) Това закономерно повдига въпроса дали неговият механизъм на действие не таргетира по-скоро „късни“ възпалителни процеси, или пък предимно тези на тлеещата МС, например инхибирайки микроглиалния отговор. (8)

Терифлуномид, както и групата на интерферон-бета медикаментите, показва също така противовирусен ефект, който вероятно има допълнително отношение към терапевтичната им успеваемост.

Групата на Bruton тирозин-киназните инхибитори (BTKi), които пенетрират в ЦНС и инхибират активацията на микроглия, също има претенциите да таргетира независещата от пристъпите прогресия на МС (PIRA). (16) Допълнително, наскоро публикувано изследване върху BTKi показва положителния им ефект върху възстановителните процеси. (16) Допуска се, че част от терапевтичния ефект се дължи на трансформацията на микроглия с проинфламаторни характеристики в такава, стимулираща ремиелинизацията. Тези положителни първоначални резултати дават надежда за евентуална възможност за контрол върху тлеещата МС.

В заключение, т.нар. тлееща компонента на патологичния процес при МС опосредства голяма част от натрупания необратим неврологичен дефицит и се явява при всички форми на заболяването, без връзка с наличието на подлежащи пристъпи. Тлеещата МС, наричана от някои автори „истинската“ МС, стъпва на редица патофизиологични механизми, започващи още в най-ранните етапи на болестта и съответно следва да се обсъжда като цел в рамките на комплексния терапевтичен подход. (8)

Библиография:

1. Absinta M, Sati P, Masuzzo F, et al. Association of chronic active multiple sclerosis lesions with disability in vivo. *JAMA Neurol* 2019; 76: 1474–1483.
2. Bonzano L, Bove M, Sormani MP, et al. Subclinical motor impairment assessed with an engineered glove correlates with magnetic resonance imaging tissue damage in radiologically isolated syndrome. *Eur J Neurol* 2019; 26: 162–167.
3. Choi I-Y, Lee P, Adany P, et al. In vivo evidence of oxidative stress in brains of patients with progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018; 24: 1029–1038.
4. Dalakas MC. Pathogenetic mechanisms of post-polio syndrome: morphological, electrophysiological, virological, and immunological correlations. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 753: 167–185.
5. Franklin RM, French-Constant C, Edgar JM, et al. Neuroprotection and repair in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2012; 8: 624–634.
6. Freedman MS, Wolinsky JS, Comi G, et al. The efficacy of teriflunomide in patients who received prior disease-modifying treatments: subgroup analyses of the teriflunomide phase 3 TEMSO and TOWER studies. *Mult Scler* 2018; 24: 535–539.
7. Frischer JM, Weigand SD, Guo Y, et al. Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. *Ann Neurol* 2015; 78: 710–721.
8. Giovannoni G, Popescu V et al.. *Smouldering multiple sclerosis: the 'real MS'. Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, SAGE Publications, 2022, 15, pp.175628642110667
9. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2020; 383: 546–557.
10. Heß K, Starost L, Kieran NW, et al. Lesion stage-dependent causes for impaired remyelination in MS. *Acta Neuropathol* 2020; 140: 359–375.
11. Kappos L, Wolinsky JS, Giovannoni G, et al. Contribution of relapse-independent progression vs relapse-associated worsening to overall confirmed disability accumulation in typical relapsing multiple sclerosis in a pooled analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA Neurol* 2020; 77: 1132–1140.
12. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014; 83 (3): 278–86.
13. Luchetti S, Franssen NL, Van Eden CG, et al. Progressive multiple sclerosis patients show substantial lesion activity that correlates with clinical disease severity and sex: a retrospective autopsy cohort analysis. *Acta Neuropathol* 2018; 135: 511–528.
14. Lynch SG, Fonseca T and LeVine SM. A multiple course trial of desferrioxamine in chronic progressive multiple sclerosis. *Cell Mol Biol* 2000; 46: 865–869.
15. Mahad DH, Trapp BD and Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 183–193.
16. Menzfeld C, John M, van Rossum D, et al. Tyrphostin AG126 exerts neuroprotection in CNS inflammation by a dual mechanism. *Glia* 2015; 63: 1083–1099.
17. Packer L, Witt EH and Tritschler HJ. Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radic Biol Med* 1995; 19: 227–250.
18. Serafini B, Scorsi E, Rosicarelli B, et al. Massive intracerebral Epstein-Barr virus reactivation in lethal multiple sclerosis relapse after natalizumab withdrawal. *J Neuroimmunol* 2017; 307: 14–17.
19. Singh S, Dallenga T, Winkler A, et al. Relationship of acute axonal damage, Wallerian degeneration, and clinical disability in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation* 2017; 14: 57.
20. Smith KJ. Pathophysiology of multiple sclerosis. *Rev Prat* 2006; 56: 1299–1303. 43.
21. Stys PK, Zamponi GW, Van Minnen J, et al. Will the real multiple sclerosis please stand up? *Nat Rev Neurosci* 2012; 13: 507–514.
22. Tilling K et al. Modelling disease progression in relapsing-remitting onset multiple sclerosis using multilevel models applied to longitudinal data from two natural history cohorts and one treated cohort. *Health Technol Assess*. 2016 Oct; 20 (81): 1–48.
23. Tur C, Goodkin O, Altmann DR, et al. Longitudinal evidence for anterograde trans-synaptic degeneration after optic neuritis. *Brain* 2016; 139: 816–828.
24. Waslo C, Bourdette D, Gray N, et al. Lipic acid and other antioxidants as therapies for multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol* 2019; 21: 26.
25. Youl BD, Turano G, Miller DH, et al. The pathophysiology of acute optic neuritis. An association of gadolinium leakage with clinical and electrophysiological deficits. *Brain* 1991; 114: 2437–2450.

Живот с бурята на
пристъпно-ремитентна МС

Укроти бурята с AUBAGIO®, разчитайки
на доказана ефикасност и безопасност^{1-5*}

Веднъж дневно

AUBAGIO®
(teriflunomide) 14 mg
таблетки

AUBAGIO е наличен под формата на таблетки от 14mg и 7mg

За повече информация за AUBAGIO®,
моля прочетете пълната Кратка
характеристика на продукта.

*AUBAGIO® е перорална терапия за ПРМС веднъж дневно, която значително и последователно намалява честотата на пристъпите, прогресията на инвалидността и МРТ активността. Терапията обикновено има добра поносимост, при сходна обща честота на нежелани събития, наблюдавана при пациенти, лекувани с AUBAGIO® и при пациенти, лекувани с плацебо.¹⁻³

МС - множествена склероза, ПРМС - пристъпно-ремитентна множествена склероза, МРТ - магнитно-резонансна томография.

1. КХП на Aubagio 2. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al; for the TEMSO Trial Group. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2011; 365(14):1293-1303. 3. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al; for the TOWER Trial Group. 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. 4. O'Connor P, Comi G, Freedman MS, et al; for the Teriflunomide Multiple Sclerosis Oral (TEMSO) Trial Group and the MRI-AC in Houston, Texas. Long-term safety and efficacy of teriflunomide: nine-year follow-up of the randomized TEMSO study. Neurology. 2016; 86(10):920-930. 5. Comi G, Freedman MS, Kappos L, et al. Pooled safety and tolerability data from four placebo-controlled teriflunomide studies and extensions. Mult Scler Relat Disord. 2016; 5:97-104

Притежател на разрешението за употреба:

sanofi-aventis groupe
54, rue La Boétie F-75008
Paris, Франция

Номер на разрешението за употреба: EU/1/13/838/

Дата на първо разрешаване: 26 август 2013 г.

Лекарствен продукт по лекарско предписание.

Преди да предприемете 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 https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_bg

За повече информация: Суикс Биофарма ЕООД, бул. Ситняково №48, Сердика център, етаж: 10, София 1505, България, Тел: +359 (0)2 4942 480

e-mail: medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

ПРИЗИВ ЗА СЪОБЩАВАНЕ НА НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт.

От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция за този лекарствен продукт чрез национална система за съобщаване в:

Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ)

ул. Дамян Груев № 8

1303, гр. София, България

Тел.: +359 2 8903 417, Факс: +359 2 8903 434

e-mail: bda@bda.bg

www.bda.bg/Формуляр за съобщаване на нежелани лекарствени реакции от медицински специалисти

Swixx  **BioPharma**
Modern Medicines for All

sanofi



Световният ден за осведоменост за редките болести – 28 февруари, беше отбелязан с премиерата на документалния филм „Бреговете на надеждата“. Филмът, посветен на хората с редки болести и на тяхната ежедневна борба за точна диагноза, лечение, за достоен начин на живот, беше заснет като част от информационната кампания „Двадесетият герой“.

Кампанията беше организирана от Националния алианс на хората с редки болести и биофармацевтична компания „Такеда“ и подкрепена от Български лекарски съюз, Институт по редки болести, Столична община, БНТ, БНР и „България Мол“.

По проблемите на хората с редки болести разговаряме с **Владимир Томов** – председател на Националния алианс на хората с редки болести и с **Тодор Кесимов** – управител на „Takeda България“.

Владимир Томов: „Национална програма за хората с редки болести е сред приоритетите ни“



ВЛАДИМИР ТОМОВ е председател на Алианса на хората с редки болести в България, Конфедерация „Защита на здравето“ и на Националната асоциация на болните от Гоше. Самият той е засегнат от рядко заболяване - болест на Гоше. С поставянето на диагнозата през 1992 г. се разбира, че заболяването, въпреки че е рядко, е лечимо и терапията току-що е навлязла в страните от Европейския съюз. През 1999 г. пациентите с болест на Гоше основават собствена асоциация. Въз основа на натрупания опит, през 2007 г. на обща среща на болните с редки заболявания, иницирана по линия на Втората източноевропейска конференция по редки болести, се сформира Алиансът на хората с редки болести в България, на който Владимир Томов става председател. Едновременно с това, Асоциацията на болните от Гоше се включва в Конфедерация „Защита на здравето“. През 2009 г. Томов е избран за неин председател.

Г-н Томов, бихте ли разказали малко повече за създаването и дейността на Националния алианс на хората с редки болести?

Националният алианс на хората с редки болести е създаден през 2007 г. от 7 представители на различни заболявания. Идеята беше дадена от Европейската организация по редки болести EURORDIS и към момента алиансът представлява повече от 75 редки болести.

Предисторията на организацията ни е тясно свързана и с т.нар. Информационен център по редки болести, който съществува още от 2004 г. Именно той се явява своеобразен основоположник на работата за популяризиране на проблематиката на редките болести, което е нашата основна мисия. Този информационен център на практика въведе понятието „рядка болест“ в нашата здравна система.

Както казах, първоначално стартирахме с 6-7 заболявания, но с времето стигнахме до представеност на над 75

редки болести. Това стана възможно, освен на нашите усилия, и благодарение на неимоверно прогресивното натрупване на познания в областта на тези заболявания. От друга страна, има и един такъв момент, че когато едно заболяване вече има своето лечение и се терапевтира успешно с доказан медикамент, това допълнително стимулира здравната система да се търсят решения за пациентите, за да може да се осигури най-доброто, до което в момента е достигнала науката. Защото, както знаем, това обикновено са т.нар. лекарства сираци, които в по-голямата си част се реимбурсират от НЗОК. Така, през годините, имаше много възможности да се включат много нови заболявания към списъка от лекарства за лечение на редки болести и това е всъщност една от големите победи на нашата организация. За съжаление, обаче, само 5% от редките болести към момента са лечими.

Един от големите проблеми на хората с подобни заболявания е липсата на достатъчно информация. Ето защо и

основната мисия и дейност на Националния алианс на хората с редки болести е да разпространява информацията за редките болести и за тяхното лечение. Това, от своя страна, води след себе си и до нуждата от обучение на специалисти. Често към инициативите ни са привлечени и студентите по медицина, като по този начин ангажираме вниманието на работещите в сферата на медицината професионално.

Разбира се, пациентите с някои от редките заболявания имат свои собствени организации, в които те преследват разрешаването на свои конкретни проблеми, свързани със спецификата на съответната болест. На базата на своя опит, ние насърчаваме техните обединения, насочваме ги по конкретни пътеки на търсене на решения и ги подпомагаме с юридическа и друга подкрепа.

Колко на брой са редките болести и каква е тяхната представеност в България?

Редките болести в световен мащаб са над 6000 на брой, но в повечето случаи става въпрос за много малки групи пациенти и за болести, които се откриват по специфичен начин и със специфични методики, които не винаги са достъпни за откриване във всяка една здравна система. Така че, по принцип, обикновено ние говорим за онези заболявания, които са лечими и затова са регистрирани в НЗОК. В този смисъл, можем да кажем, че всички заболявания, които се лекуват по някакъв начин, са представени в Алианса. От друга страна, има много заболявания, за които все още няма лечение и те също са представени в Алианса. Има голям брой редки болести с разнородност, мукополизахаридоза например, които ние броим за една, но от медицинска гледна точка всъщност са няколко различни заболявания.

Нещо повече, бурното развитие на персонализираната медицина вече довежда до такъв поглед към всяко едно заболяване, че то се конкретизира на отделни групи и започва да отговаря на понятието „рядка болест“, т.е. засяга по-малко от 1 на 2000 души. За България, ако приемем данните от последното преброяване, това означава, че ако едно заболяване е представено при по-малко от 3000 души, то значи е рядко. Въпреки, че ако изходим от данните на СЗО, че 5% от населението на ЕС е засегнато от редки болести, то излиза, че всеки 20-ти човек трябва да е засегнат. Към момента у нас това са 300 000 души. Но, подчертавам, че не разполагаме с точен регистър на редките болести и това е така не само у нас.

Кои са основните приоритети в дейността на организацията?

Първата и безспорна наша победа е именно включването на терапията на много редки болести в списъка на реимбурсираните лекарства на НЗОК. Другата ни победа е стартирането на Национална програма по редки болести, която стартира през 2009 г. Тя изигра своята роля и приключи през 2013 г. Сега се нуждаем от нова национална програма и това е най-важен и основен приоритет в инициативите в стратегическия ни план.

Друг приоритет в дейността на организацията е оказването на подкрепа в работата на Националния регистър по редки болести и в доизграждането на Експертните центрове по редки болести. Тези две приоритетни линии обаче биха могли да са успешни само в рамките на стартирането на една нова национална програма. Експертните центрове по редки болести са позиционирани в болниците, в които се лекуват редки болести. Към момента те са 14 на брой, като 5 от тях са акредитирани на европейско ниво. За съжаление, на този етап работата на повечето от тези центрове, освен тези които са с европейска акредитация

и работят по проекти, е доста затормозена, защото административната част е изключително натоварваща за медиците, дейността не е специфична медицинска, липсва финансиране, а оттам и мотивация за работа. Така, че ние няма как да упрекваме специалистите, че няма интерес за развитие на тези центрове. Този проблем също може да бъде решен чрез стартирането на една национална програма, която да доведе до необходимите нормативни и законодателни промени. Ние сме си го поставили за цел и предприемаме стъпки в тази посока с надежда евентуално догодина да сме свидетели на стратирането на подобна програма, която е крайно необходима.

Редките болести се диагностицират много трудно. Какво може и трябва да се направи с оглед ранното откриване и превенцията на тези заболявания?

В тази насока голяма роля играе информираността и затова ние организираме много информационни кампании. В тези кампании водещо място имат самите специалисти по редки болести, а това са професионалисти с изключителен опит и компетентност и на световно ниво. Поради тяхната ангажираност към проблемите на хората с редки болести, информацията, която ние разпространяваме, е изключително на високо ниво. В посока на популяризирането на проблематиката на редките заболявания е и мястото на Експертните центрове по редки болести, които обменят информация на национално и европейско ниво с цел подобряване на здравето и начина на живот на пациентите. Гордеем се, когато виждаме, че вече не пациентът е принуден да търси информация, а че информацията сама стига до него.

На следващо място в превенцията и профилактиката на редките заболявания трябва да споменем развитието на телемедицината, персонализираната медицина, както и разработването на лекарства за пълно излекуване. Това са и последните тенденции в лечението на редките болести, а те са свързани именно с генното модифициране. Генното модифициране цели промяна на дадена мутация, довела до съответното рядко заболяване. И въпреки, че все още човечеството е в един начален етап в търсене на нови решения за терапията на редките болести, модерните научни технологии ни дават големи надежди за в бъдеще.

Пренаталната диагностика и скринингът са най-важната част от превенцията на редките болести. За жалост, у нас в момента са налице само 3 генетични теста, за разлика от годините, когато действаше националната програма за редки болести. За сравнение с държавите, които са на начало в грижата за пациентите с редки болести, то там се правят между 40-50 теста пренатални теста. С подобен скрининг ранното разпознаване на заболяванията става много по-лесно.

Как е организирана грижата за тези пациенти в другите европейски държави и къде се намира нашата страна?

Навсякъде по света проблемите на пациентите с редки болести до известна степен са подобни. Естествено, че достъпът до медицински услуги и лечение в една по-голяма и икономически стабилна държава е по-добър. От друга страна, ако погледнем една класация на страните, свързана със средствата, които те прездвигат за здравеопазване на глава от населението, съотнесено към средствата, отделени за редки болести, то България е в челните позиции сред европейските страни с много сериозен относителен дял в полза на отпускните финансови средства за лечение на редките заболявания. Така че, у нас, на фона на ниския бюджет за здравеопазване, делът на средствата за редки болести е заvidно добър.

Всъщност имаме и нелоша административна регулация по отношение на пациентите с редки болести, така че

когато се установи рядко заболяване болният може дори в рамките на месец-два да се диагностицира и започне лечение, ако разбира се говорим за лечимо заболяване. Ако обаче заболяването не е лечимо вече следва един доста тежък и за жалост несъобразен с нуждите на болния процес. Възможно е и самото заболяване да не е регистрирано у нас, тъй като както лекарството така и самото заболяване трябва да е регистрирано в здравната ни система, и тогава процесът става доста продължителен и може да отнеме дори 2 и повече години. Хубавото, което може да се каже в този случай е, че в миналото този процес отнемаше по 7-8 години за пациента, докато сега средно е около 2 години, в зависимост от вида на заболяването, неговата тежест и времевата прогноза. При лоша прогноза пациентите може да не дочакат лечение и дори диагностициране. За съжаление, такава е ситуацията по отношение на диагностицирането на редките заболявания и то не само в нашата страна.

Тази година, съвместно с Takeda, организирахте информационната кампания „Двадесетият герой“, част от която беше документалният филм „Бреговете на надеждата“. Какво е мястото на подобни инициативи и намирате ли подкрепа от институциите и фармацевтичните компании?

По принцип, с фармацевтичните компании и институциите работим в един общ отбор. Стремим се даже да бъдем своеобразен мост между всичките звена – пациентите, лекарите, фармацията, държавата, защото само така проблемите се решават по-лесно. Всички ние, като цяло, се водим от една ясна цел, а именно - да се лекуваме и да бъдем по-здрави. Така че, организирането и промотира-

нето на подобни кампании ни помага много, за да можем да изпълним най-важната си цел - да разпространяваме информацията. Надявам се, че ще имаме възможност и напред да реализираме подобни кампании, имайки подкрепата на специалистите, институциите и фармацевтичните компании за осигуряването на материали, за организирането на обучения или чрез други средства, както в случая беше със създаването на филма „Бреговете на надеждата“, излъчен в национален ефир.

Преди пандемията от Ковид-19, всяка седмица организирахме по един обучителен модул в различни части на страната, вкл. и в чужбина. Спомогнали сме за създаването, работим активно и предаваме нашия опит на други национални алианси в Русия, Балканските страни и др. Организирахме международна конференция за редките болести в Турция и участваме активно в различни международни проекти. Но подобни инициативи не са устойчиви и търсим винаги варианти за дейности, които да доведат до постоянни промени и цялостно подобряване на живота на пациентите с редки болести. И сега, очакваме пандемията да отмени окончателно, за да се върнем към нормалната си работа.

Благодарни сме на институциите и компаниите за разбирането и подкрепата, но най-вече на десетките доброволци, защото мотивацията в нашата работа е изключително важна. Когато пациентът страда, с него страда и цялото му семейство. Така че самите пациенти и техните близки имат най-чистата и най-силната мотивация. Те търсят начини да се справят с проблемите и да си оказват взаимна помощ. С подобна мотивация навремето и аз самият се приобщих към каузата на хората с редки болести.

Тодор Кесимов:

„Всеки пациент с рядка болест се превръща в герой“



ТОДОР КЕСИМОВ е управител на „Takeda България“ ЕООД. Постъпва в Takeda през 2012 г., като заема различни позиции в областта на финансите и логистиката както в представителството на компанията в България, така и с отговорности за различни съседни държави. В периода 2017-2018 г. е ръководител на финансовия отдел на Takeda за Балканския полуостров. От началото на 2018 г. поема поста управител на представителството в България. Понастоящем, след придобиването на Shire от Takeda, Тодор Кесимов оглавява обединената компания „Takeda България“ ЕООД.

От 2020 г. е член на УС на Японско-българска бизнес асоциация, а от 2021 г. е член на УС на Асоциацията на научноизследователските фармацевтични производители в България (ArPharm).

Г-н Кесимов, Takeda има дългогодишен опит в областта на редките заболявания, за което миналата година беше отличена с наградата „Черна перла“ от Европейския алианс на пациентите с редки болести. Какви са приоритетите на компанията в грижата за тези пациенти в България?

Takeda целенасочено и постоянно полага усилия и инвестира в дейности, насочени към подобряване на живота на пациентите с различни заболявания. Конкретно по отно-

шение пациентите с редки заболявания активно работим в няколко посоки, а именно:

- осигуряване на своевременно и точна диагноза;
- осигуряване на своевременно достъп до лечение;
- сътрудничество с всички заинтересувани лица и организации (лекари, пациентски организации, институции) с цел адресиране на основните проблеми по отношение на редките болести у нас – приемане на

Национална програма за редките болести, покриваща нуждите на всички пациенти, в това число от социална подкрепа и рехабилитация; всеобхватен и редовно актуализиращ се регистър на редките болести; качествен достъп на всички пациенти с редки болести до здравни и социални грижи и услуги.

- повишаване на обществената осведоменост по въпросите за живота с рядка болест.

Как стои въпросът с достъпа на българските пациенти с редки заболявания до лекарства?

Има редица условия, които трябва да са налице, за да може българският пациент с рядко заболяване да получи достъп до лечение, заплащано от НЗОК. Въпреки спецификата на редките болести, в това число малкия брой пациенти за всяко отделно заболяване, редът за осигуряване на заплащането им не се различава особено от този за всички останали терапии (с малки изключения). Добрата новина е, че за децата има решение – тяхното лечение в общия случай може да бъде заплатено преди официалната реимбурсация от дирекцията на НЗОК за лечение на деца в страната и чужбина. Ние, като производител на терапии, полагаме усилия пациентите да получат терапийте, които ние предлагаме, възможно най-рано.

Разкажете ни малко повече за информационната кампания „Двайсетият герой“, която проведохте тази година, съвместно с Националния алианс на хората с редки болести?

Компанията ни всяка година отбелязва Световния ден на редките болести - 28 февруари, но тази година за първи път успяхме, в партньорство с Националния алианс на хората с редки болести, да направим една по-мощна кампания, която има за цел да повдигне различни въпроси по темата и да разкаже за стигмата и социалните табута около редките болести в България. Кампанията е озаглавена „Двайсетият герой“, тъй като по статистика на Световната здравна организация в България хората с редки болести са 5% от населението, което означава, че у нас 1 на всеки 20 души потенциално може да бъде засегнат от рядка болест. А да живееш с такава диагноза е истинско

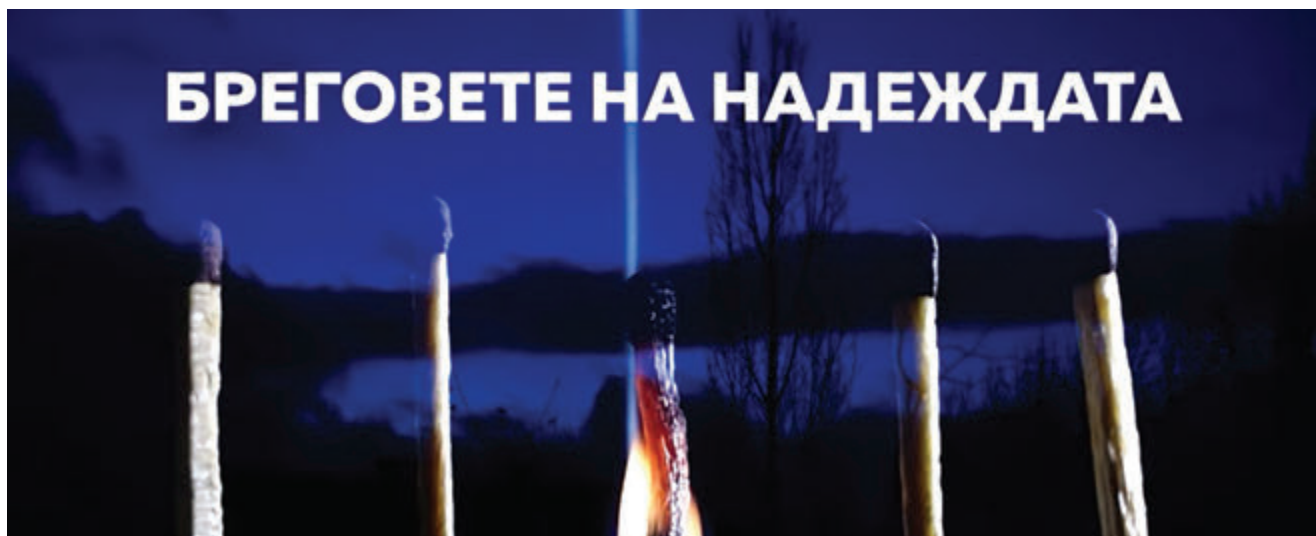
геройство и предизвикателство. У нас, за дадено рядко заболяване започва да се говори едва когато се появи терапия, а терапия има за около 5% от заболяванията. Така 95% от пациентите с редки болести реално остават невидими за българското здравеопазване и социалната система, защото диагнозата им не съществува за държавата. По този начин всеки пациент с рядка болест се превръща в герой в битката за собствения си живот.

Основна част от кампанията беше филмът „Бреговете на надеждата“. Той се състои от докосващи и емоционално разказани човешки истории, които „от първа ръка“ описват реалните проблеми и преживявания на хората с редки болести и на техните близки.

Кампанията беше подкрепена не само от пациентските организации, но и от редица други организации, сред които Български лекарски съюз, Институт по редки болести, Столична община, БНТ, БНР и „България Мол“.

Освен от информираност, от какво най-спешно се нуждае обществото в грижата за тези пациенти?

От разбиране! Обществото следва да осъзнае, че един на 20 души не е всъщност никак малко. Огледайте се в един пълен автобус или в метрото или в магазина, в който пазарувате всяка вечер... Почти винаги около вас има повече от 20 души и един от тях може да страда от рядко заболяване. Сигурно имате и повече от 20 души в приятелското и/или служебното си обкръжение. Един от тези ваши близки, приятели или колеги в даден момент може потенциално да бъде засегнат от рядко заболяване. Пациентът с рядко заболяване има належаща нужда от своевременна диагноза и достъп до лечение, ако има такова (понастоящем отнема средно около 5 години за поставяне на точна диагноза на дете с рядко заболяване.). Тези пациенти имат нужда от рехабилитация и от социална подкрепа. Обществото като цяло има нужда да осъзнае това, да приеме хората с редки болести и да прояви разбиране и подкрепа към техните близки, чийто живот се променя завинаги и коренно след диагнозата и често те се посвещават изцяло на болестта.



Ваксини при множествена склероза

Д. Стоилова

Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, София

Ваксините са безопасни и ефективни при пациентите с множествена склероза (МС). Някои от използваните модифициращи болестта терапии при МС налагат ограничения относно приложението на определени ваксини или могат да са свързани с намален имунен отговор след ваксинация. Поради това при всички МС болни се препоръчва завършване на ваксинационния план преди започване на терапия. При МС болните с високоефективна имуномодифицираща терапия е необходимо прецизно определяне на времето за приложение на ваксините, за да се гарантира ефективност на процеса на имунизация.

Ключови думи: ваксини, множествена склероза, COVID-19

Vaccines in Multiple Sclerosis

D. Stoilova

Department of Neurology, UMHAT „St. Ivan Rilski“, Sofia

Vaccines are safe and effective in patients with multiple sclerosis (MS). Some of the disease-modifying therapies used in MS require restrictions on the use of certain vaccines or may be associated with a reduced post-vaccination immune response. Therefore, it is recommended all MS patients to complete the vaccination plan before starting therapy. In MS patients with highly effective disease-modifying treatment, accurate timing of vaccine administration is required to ensure the effectiveness of the immunization process.

Keywords: vaccines, multiple sclerosis, COVID-19

Съществувалите опасения в предходните години относно наличието на взаимовръзка между приложението на ваксини и развитието на множествена склероза (МС) дълго време възпрепятстваха процеса на адекватна имунизация на болните. Данни от серия проучвания през последните две десетилетия (10) потвърдиха безопасността на инактивирани ваксини (срещу грип, хепатит А, В; полиомиелит; човешки папиломен вирус; дифтерия; коклюш и т.н.) при МС както по отношение на развитието на болестта, така и с оглед риска от поява на пристъпи на заболяването.

Поради това, актуалните препоръки при пациентите с МС са за пълноценно ваксинационно покритие още на етапа на поставяне на диагнозата. Това би намалило риска от забавяне на специфичното лечение поради необходимост от определени ваксинации или неговото преждевременно прекратяване поради развили се инфекциозни усложнения. Този подход също така ще предотврати възможността за негативно повлияване на поствакциналния имунен отговор при болните с МС от провеждана модифицираща болестта терапия.

Особен интерес по отношение на безопасността и ефикасността на приложените ваксини представляват МС пациентите, провеждащи поддържаща терапия с лекарствени средства с имunosupresивен потенциал: медикаменти, изчерпва-

щи селективно или неселективно лимфоцитите (и други имунокомпетентни клетки), както и такива, блокиращи трафика, репликацията и пролиферацията на имунните клетки.

Основание за повишено внимание при тази пациенти е възможността, на фона на провежданото лечение, да се наблюдава реактивиране на латентни патогени, клинична изява на асимптомни хронични инфекции, както и по-висока честота на новопоявили се инфекции. (11) Тези обстоятелства налагат превантивен подход за намаляване на риска от инфекции, включващ скрининг преди започване на терапия, системно мониториране на пациентите с ранна диагноза и лечение, както и профилактика, включително с приложение на ваксини (таблица 1). (12)

Друго обстоятелство в процеса на имунизация на пациентите с МС, провеждащи имуномодифицираща терапия, е наличието на повишен риск от ваксинална инфекция при приложение на живи атenuирани ваксини, както и вероятността от неефективен (по-слаб или краткотраен) поствакцинален имунитет след приложение на друг тип ваксини поради намалена способност за развитие на имунен отговор към тях.

В живите атenuирани ваксини съответните микроорганизми са модифицирани така, че да загубят своите ключови вирулентни фактори, но да запазят способността си да се реплицират в човешкия организъм. По този начин те предизвикват

развитие на имунен отговор, сходен с този при естествена инфекция. Тези ваксини по правило са силно имуногенни и осигуряват дълготраен имунитет. Пациентите с МС на имуносупресивна терапия не могат да получават живи атенюирани ваксини поради риск от развитие на остра ваксинална инфекция. При тези болни имунизацията с живи ваксини трябва да завърши 4 седмици преди началото на терапия (6 седмици за ocrelizumab и alemtuzumab) (таблица 1).

При *инактивирани ваксини* (цели и субкомпонентни) съответният микроорганизъм не може да се реплицира в човешкия организъм. Тези ваксини са по-безопасни от живите

атенюирани ваксини, но са по-слабо имуногенни. Те са безопасни за приложение при всички пациенти с МС, включително тези на имуномодифицираща терапия. Възможно е някои от медикаментите за лечение на МС да повлияят ефикасността на приложените ваксини поради развитие на по-слаб или нетраен имунен отговор на организма. Така, например, при проведени изследвания на МС пациенти (основно с противогрипна ваксина) се установяват намалени нива на серопротекция при болни, лекувани с fingolimod (8) и teriflunomide (4), докато при dimethyl fumarate и natalizumab се установява не-съществено повлияване. (9,15)

Таблица 1. Препоръчителни имунизации при пациентите с МС (според провежданата имуномодифицираща терапия) (12)

ВАКСИНИ	ТИП ВАКСИНА	ПРИЛОЖЕНИЕ
ГРИП	инактивирана (субкомпонентна)	Всяка година при МС пациенти на имуносупресивна терапия и/или с висок EDSS
ПНЕВМОКОКИ	инактивирана (конюгирана и полизахаридна)	При МС пациенти на имуносупресивна терапия и/или с висок EDSS
ТЕТАНУС-ДИФТЕРИЯ-КОКЛЮШ	инактивирана/тетаничен анатоксин	При показания и според ваксинационния календар
МОРБИЛИ-ПАРОТИТ-РУБЕОЛА	жива атенюирана	Преди започване на имуносупресивна терапия при серонегативни пациенти
ВАРИЦЕЛА	жива атенюирана	Преди започване на имуносупресивна терапия при серонегативни пациенти (задължителна при cladribine, fingolimod, alemtuzumab, natalizumab)
ХЕПАТИТ А/В	инактивирана/субкомпонентна	В рискови случаи за серонегативни пациенти
COVID-19	иРНК или инактивирана	При всички МС пациенти

Въпросът за приложението на ваксини при пациенти с МС – със или без придружаваща имуномодифицираща терапия, понастоящем е особено актуален в контекста на пандемията с COVID-19. Две години след като СЗО обяви COVID-19 за пандемия (11 март 2020 г.), медицината все още не разполага с изцяло ефективно лечение на инфекцията. Поради тази причина усилията са съсредоточени върху процеса на ваксинация срещу вируса.

Натрупаните данни от клиничните изпитвания и реалната практика показват, че ваксините срещу SARS-CoV-2 са безопасни и ефективни, като рисковете от COVID-19 надвишават значително потенциалните рискове от ваксината. Затова се препоръчва всички пациенти с МС да се ваксинират. Това е особено важно за болните с повишен риск от тежък COVID-19 (пациенти над 65 години; с прогресиращи форми на МС; с EDSS ≥6 и при наличие на тежки съпътстващи соматични заболявания).

Към днешна дата ЕМА е регистрирала общо 5 ваксини срещу SARS-CoV-2: 2 иРНК ваксини (*Pfizer-BioNTech, Moderna*); 2 вирусни векторни ваксини (*Oxford-AstraZeneca, Johnson and Johnson*) и 1 антигенна ваксина (*Novavax*). При иРНК ваксините доставената интрацелуларно иРНК се транслира директно в съответния протеин на патогена, без да навлиза в клетъчното ядро и без да взаимодейства с генома. Тя не се реплицира и предизвиква преходна експресия на прицелния антиген (S-протеина на SARS-CoV-2), който се разпознава от Т- и В-лимфоцитите. иРНК ваксините (на *Pfizer-BioNTech* и *Moderna*) не съдържат жив вирус и не могат да провокират

активна инфекция при пациентите с МС, независимо от провежданата терапия.

При *векторните ваксини* се използва вирус (наречен вектор) като преносител на микробен ген към клетките на реципиента. Ваксините на *Oxford-AstraZeneca* и *Johnson and Johnson* използват нереплициращ се аденовирус като вектор и кодират синтезата на S-протеина на SARS-CoV-2. След ваксинация векторът навлиза в клетките и освобождава своите модифицирани гени, след което следва последователно транскрипция в иРНК и транслация в протеин. Тези ваксини не съдържат истинска патогенна част на таргетния вирус и са безопасни за пациентите с МС (по отношение на мултиплената склероза), включително при болни на имуносупресивна терапия. Регистрираните редки тромботични усложнения предимно при млади жени (~ 3,6/1 000 000 за ваксината на *Oxford-AstraZeneca* и 0,9/1 000 000 – за *Johnson and Johnson*), които са основният контингент пациенти с МС, ограничиха използването на тези ваксини.

При *антигенните (протеинови) ваксини* вместо да се използва целият патоген или отделни фрагменти от него, антигенните му протеини се генерират *in vitro* с рекомбинантна технология. Пептидните ваксини срещу SARS-CoV-2 съдържат създаден по рекомбинантен път протеин, който имитира естествения S-протеин на вируса. Тези ваксини не съдържат жив патоген или негови компоненти, а изкуствено синтезирани пептиди, безопасни са за пациентите с МС, включително и тези на имуносупресивна терапия.

Непосредствено след регистриране на първите ваксини за SARS-CoV-2 (12.2020 г. – 01.2021 г.) липсваха реални клинични данни, които да дадат отговор на двата основни въпроса: 1. Възможно ли е този иновативен тип ваксини да е свързан с повишена честота на нежелани реакции при пациентите с МС или с повишена активност на болестта, в т.ч. с пристъпи на заболяването? 2. Дали ефикасността на тези ваксини е по-ниска при МС пациенти с имуномодифицираща терапия, понижаваща сигнификантно лимфоцитния брой, поради по-слаб имунен отговор на организма?

Обстойни клинични данни по отношение на безопасността на SARS-CoV-2 ваксините при пациентите с МС бяха съобщени още в началото на 2021 г. от Achiron et al. (1) Обобщените данни от проследени общо 555 пациенти с първа доза (74,6% от които на имуномодифицираща терапия) и 435 пациенти – с две дози, демонстрират безопасност на SARS-CoV-2 иРНК ваксината на Pfizer-BioNTech при МС:

- ✓ не се установява разлика в поствакциналните нежелани реакции при пациентите с МС в сравнение с общата популация;
- ✓ налице е идентична честота на нежелани реакции при МС пациентите без лечение и тези провеждащи имуномодифицираща терапия;
- ✓ не се наблюдават данни за повишена активност на болестта, в т.ч. увеличаване на честотата на пристъпите непосредствено след ваксинация. Пациентите с пристъп са 2,1% и 1,6% съответно след първа и втора доза на ваксината – честота, аналогична на тази при неваксинирани пациенти за същия период.

Di Filippo et al. (6) потвърждават тези данни: при изследване на общо 324 пациенти те установяват наличие на 6 МС пристъпа за период от 2 месеца преди ваксинацията (1,9%) спрямо 7 пристъпа – до 2 месеца след приложение на ваксината (2,2%) ($p=0,78$). Аналогични на техните данни за ваксината на AstraZeneca съобщават Allen-Philbey et al. (3)

Отделно от това серия проучвания изследват възможността терапията с някои медикаменти за МС да е свързана с намален поствакцинален имунитет срещу SARS-CoV-2 вируса поради по-слаб имунен отговор на организма към ваксината. Първите подробни данни в това отношение са съобщени от Израел и се основават на изследвани общо 125 МС пациенти без или със придружаваща терапия с cladribine, fingolimod и ocrelizumab, сравнени със здрави контроли. (2) Протективен хуморален имунитет след ваксинация се наблюдава при 100% от пациентите без лечение (общо 32 болни), 100% от тези на терапия с cladribine (23 болни), 22,7% – на терапия с ocrelizumab (44 болни) и 3,8% – на терапия с fingolimod (26 болни), както и при 97,9% от здравите контроли. Възрастта на болните, продължителността на заболяването и времето от последната доза на медикамента не повлияват хуморалния отговор след COVID-19 ваксинацията.

Аналогично на останалите ваксини при пациентите с МС без терапия поствакциналният хуморален имунен отговор не се различава от този при здравите контроли. От друга страна, при болните с високоефективна имуномодифицираща терапия (cladribine, fingolimod, ocrelizumab) данните показват вариабелен имунен отговор към приложената ваксина, зависим от лечението. Всички лекувани с cladribine пациенти развиват протективен хуморален имунитет, като титрите на анти-SARS-CoV-2 IgG при тях не се различават от тези при здравите лица и болните без терапия. Хуморалният имунен

отговор към SARS-CoV-2 ваксината е засегнат при по-голяма част от пациентите на терапия с fingolimod и ocrelizumab, като установяването на протективен SARS-CoV-2 IgG титър при тях не зависи от абсолютния брой лимфоцити. (2)

Идентични резултати по отношение на терапията с cladribine съобщават и други изследователи. (5,7,13,14) Grothe et al. установяват позитивни анти-SARS-CoV-2 IgG титри при всички изследвани 38 МС болни на лечение с cladribine (84,2% от тях с иРНК ваксина; 68,4% – във втората година от терапевтичния курс). Времето от последната доза, предходната терапия, възрастта на болните, както и броят лимфоцити не оказват влияние върху хуморалния отговор след ваксинацията. (7) Brill et al. изследват общо 67 МС пациенти (34 на терапия с cladribine; 18 с Interferon-beta и 15 – без лечение), паралелно с 30 здрави контроли. При 100% от случаите (болни и контроли) се регистрира позитивен анти-SARS-CoV-2 хуморален имунен отговор, без значима разлика в титъра на S1/S2 IgG между отделните групи пациенти и здрави лица. (5)

В мащабно проучване, което включва 5 МС центъра във Великобритания и общо 473 пациенти с различна имуномодифицираща терапия, е установено, че поствакциналният имунен отговор при МС болните зависи както от вида на провежданата терапия, така и от използваната ваксина. (14) Видът на ваксината е уточнен при 85,4% от болните (180 пациенти са с ваксината на Pfizer-BioNTech, 223 – с Oxford-AstraZeneca, и 1 – с Johnson and Johnson). От всички включени пациенти 246 са изследвани в интервала между първа и втора доза на ваксината, а 430 от тях – след втората доза. Позитивни поствакцинални IgG титри се установяват при 140 от 246-те пациенти (56,9%), изследвани след първата доза ваксина, и при 280 от 430-те (65,1%), тествани минимум 4 седмици след втората доза. В сравнение с МС болни без имуномодифицираща терапия при пациентите на лечение с анти-CD-20 моноклонални антитела (ocrelizumab, rituximab, ofatumumab) и с fingolimod се установява значимо по-ниска сероконверсия след втората доза. При болните на терапия с анти-CD-20 моноклонални антитела няма разлика в серологичния отговор в зависимост от вида на приложената ваксина (иРНК или векторна). При малък брой (16 серонегативни пациенти) със завършен ваксинационен курс е изследван и Т-клетъчният имунен отговор, като положителен Т-клетъчен отговор се установява при 40% от тях.

При пациентите на всички други изследвани имуномодифициращи терапии (Interferon-beta; glatiramer acetate; dimethyl fumarate; teriflunomide; natalizumab; alemtuzumab; cladribine) не се наблюдава разлика в титъра антитела спрямо нелекувани болни. Болните на тези терапии демонстрират аналогичен серологичен отговор към ваксинацията. По отношение на вида приложена ваксина пациентите на посочените по-горе терапии, които са ваксинирани с Comirnaty на Pfizer-BioNTech, имат значимо по-добър IgG отговор, спрямо тези с Vaxzevria на Oxford-AstraZeneca ($p<0,001$). (14)

Най-обемното изследване включва 780 МС пациенти (88,8% от тях с имуномодифицираща терапия), които са тествани преди и 4 седмици след приложена иРНК ваксина (76% – Pfizer-BioNTech, 24% – Moderna). След ваксинацията при 677 пациенти (86,8%) се установяват позитивни титри на антитела. В сравнение с нелекувани МС болни, нивата на антитела при пациентите на ocrelizumab, fingolimod и rituximab са значимо по-ниски. При 56,5% от пациентите на ocrelizumab, 36% от тези на Rituximab и 7,1% на Fingolimod не се устано-

вяват детектабилни нива на IgG 4 седмици след втората доза ваксина. Интересно е, че данните от това проучване показват 3,25 пъти по-високи титри на антитела след ваксината на Moderna в сравнение с тази на Pfizer-BioNTech ($p < 0.001$). (13) Междинни данни, съобщени от J. Sabatino на ACTRIMS Forum 2022, показват отслабен имунен отговор при горепосочените имуномодифициращи терапии и след приложение на трета доза ваксина. Пациентите, приемащи терапия с анти-CD-20 моноклонални антитела и сфингозин-1-фосфат (S1P) рецепторни модулатори, все още имат значимо намален титър на антитела към S-протеина и/или неговия рецепторно-свърз-

ващ домейн (RBD), две седмици след бустерна доза ваксина срещу SARS-CoV-2. Позитивни IgG титри към общия S-протеин се наблюдават при 75,5% от пациентите на ocrelizumab, 100% от тези на терапия със S1P рецепторни модулатори и 100% от здравите контроли. За RBD IgG антителата сероконверсията е съответно 50% за ocrelizumab, 71,4% – за S1P-рецепторните модулатори, и 100% при контролите.

Актуалните препоръки, основани на наличните към днешна дата клинични данни, относно времето за приложение на SARS-CoV-2 ваксините при имуномодифицираща терапия са обобщени в таблица 2.

Таблица 2. Приложение на ваксините за SARS-CoV-2 при имуномодифицираща терапия за МС (съгласно препоръките на US National MS Society)

ИМУНОМОДИФИЦИРАЩА ТЕРАПИЯ	ПРЕДИ ЗАПОЧВАНЕ НА ТЕРАПИЯ	ПО ВРЕМЕ НА ТЕРАПИЯ
INTERFERON-BETA	без ограничения	без ограничения
GLATIRAMER ACETATE	без ограничения	без ограничения
TERIFLUNOMIDE	без ограничения	без ограничения
DIMETHYL FUMARATE	без ограничения	без ограничения
NATALIZUMAB	без ограничения	без ограничения
ALEMTUZUMAB	≥ 4 седмици	≥ 24 седмици след последната инфузия
CLADRIBINE	≥ 2 седмици	без специални препоръки
S1P-R МОДУЛАТОРИ	≥ 2 седмици	без корекция в терапията
АНТИ-CD-20 МОА	≥ 2 седмици	≥ 12 седмици след последната инфузия
METHYLPREDNISOLONE	-	3-5 дни след последната инфузия

В заключение, ваксините (включително тези за COVID-19) са безопасни и ефективни при пациентите с МС. Съображения относно безопасността има единствено по отношение приложението на живи атенюирани ваксини при определени модифициращи болестта терапии (teriflunomide, dimethyl fumarate, natalizumab, fingolimod, cladribine, ocrelizumab, alemtuzumab). В тези случаи не се препоръчва използване на живи ваксини поради повишен риск от ваксинална инфекция. Същевременно терапията с някои имуномодифициращи медикаменти е свързана с повишен риск от различни инфекции. В този смисъл най-добрият подход за превенция и протекция от инфекциозни усложнения при пациентите с МС е приложението на всички необходими ваксини преди започване на лечението.

Този подход ще позволи също така избягване на възможността терапията за МС да повлияе негативно върху ефикасността на ваксините. Някои имуномодифициращи медикаменти, понижаващи сигнификатно имунните клетки, са свързани с отслабен имунен отговор на организма към определени ваксини. Поради това е възможно при тези болни да се развие по-слаб и нетраен поствакцинален имунитет. Това се наблюдава при МС и по отношение на ваксините за SARS-CoV-2, специално при пациенти на терапия със S1P-рецепторни моду-

латори и анти-CD-20 моноклонални антитела. В този смисъл, своевременната ваксинация на МС болните допълнително ще избегне и необходимостта от принудителни корекции в терапевтичния план (избор на медикамент и време за приложението му).

Библиография:

1. Achiron A, Dolev M, Menascu S, et al. COVID-19 vaccination in patients with multiple sclerosis. MSJ 2021; 27 (6): 864-70.
2. Achiron A, Mandel M, Dreyer-Alster S, et al. Humoral immune response to COVID-19 mRNA vaccine in patients with multiple sclerosis treated with high-efficacy disease-modifying therapies. Ther Adv Neurol Disord, 2021; 14: 1-8.
3. Allen-Philbey K, Stennett A, Begum T, et al. Experience with the COVID-19 AstraZeneca vaccination in people with multiple sclerosis Mult Scler Relat Disord 2021; 52: 103028.
4. Bar-Or A, Freedman MS, Kremenchutzky M, et al. Teriflunomide effect on immune response to influenza vaccine in patients with multiple sclerosis. Neurology 2013; 81: 552-8.
5. Brill L, Rechtman A, Zveik O, et al. Effect of cladribine on COVID-19 serology responses following two doses of the BNT162b2 mRNA vaccine in patients with multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord 2022; 57: 103343.
6. Di Filippo M, Cordioli C, Malucchi S, et al. mRNA COVID-19 vaccines do not increase the short-term risk of clinical relapses in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2022; 93 (4): 448-50.
7. Grothe C, Steffen F, Bittner S. Humoral immune response and lymphocyte levels after complete vaccination against COVID-19 in a cohort of multiple sclerosis patients treated with cladribine tablets. J Cent Nerv Syst Dis 2021; 13: 1-6.

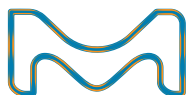
8. Kappos L, Mehling M, Arroyo R, et al. Randomized trial of vaccination in fingolimod-treated patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2015; 84: 872-9.
9. Kaufman M, Pardo G, Rossman H, et al. Natalizumab treatment shows no clinically meaningful effects on immunization responses in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2014; 341: 22-7.
10. Langer-Gould A, Qian L, Tartof S, et al. Vaccines and the risk of multiple sclerosis and other central nervous system demyelinating diseases. *JAMA Neurol* 2014; 71 (12): 1506-13.
11. Moiola L, Barcella V, Benatti S, et al. The risk of infection in patients with multiple sclerosis treated with disease-modifying therapies: a Delphi consensus statement. *Mult Scler* 2020; 27: 331-46.
12. Otero-Romero S, Ascherio A, Lebrun-Frenay C. Recommendations for vaccination in patients with multiple sclerosis who are eligible for immunosuppressive therapies: Spanish consensus statement. *Neurologia* 2020; 35: 50-60.
13. Sormani MP, Inglese M, Schiavetti I, et al. Effect of SARS-CoV-2 mRNA vaccination in MS patients treated with disease modifying therapies. *EBioMedicine* 2021; 72: 103581
14. Tallantyre E, Vickaryous N, Anderson V, et al. COVID-19 Vaccine Response in People with Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2022; 91: 89–100.
15. von Hehn C, Howard J, Liu S, et al. Immune response to vaccines is maintained in patients treated with dimethyl fumarate. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018; 5: e409.

MERCK

Добре дошли в света на
MAVENCLAD®

*Най-много 20 дни перорален прием в рамките на 2 години, като през следващите 2 години не е необходимо допълнително лечение. За важна информация относно безопасността, моля, направете справка със съкратената Продуктова информация.

Mavenclad, 10 mg таблетки, е лекарствен продукт по лекарско предписание, съдържащ кладрибин (cladribine).
Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Нидерландия
Дата на последно одобрение на КХП: декември 2021 г.
BG-MAV-00023, ИАЛ-12472/17.03.2022



 **MAVENCLAD®**
cladribine tablets
INNOVATIVELY SIMPLE®

Съвременни принципи на лечение на шизофрения

В. Мариноска, Х. Кожухаров

Втора психиатрична клиника, УМБАЛ „Св. Марина“, Варна

Заболяването шизофрения крие все още много неясноти по отношение на причината и процеса на възникване. Протичането, от своя страна, остава неизменно през десетките години на изучаване на психичното разстройство. Независимо от променящите се условия, при които е поставено обществото, заболяемостта също остава постоянна – около 1%. В около 40% от случаите шизофренията протича пристъпно-прогредиентно с психотични епизоди, последвани от нечиста ремисия с нарастване на изявата на негативните симптоми (т.нар. промяна на личността) и бързо преминаване към резидуалната фаза на болестта. По съвременните критерии за добра медицинска практика поддържащо лечение е необходимо и в активната, и в резидуалната фаза на болестта. Важна стъпка в менажирането на инвалидизиращото разстройство е изграждането на терапевтичен контакт с близките на заболялия с цел да се осигури подкрепяща и терапевтична семейна среда и изграждане на критично отношение на болния към симптомите за по-стриктно придържане към лечението.

Ключови думи: шизофрения, лечение, атипични антипсихотици, холистичен подход

Recent Principles of the Treatment of Schizophrenia

V. Marinaska, H. Kozuharov

Second Psychiatric Clinic, UMHAT „St. Marina“, Varna

Schizophrenia still has many ambiguities about its cause and mechanism of development. The course, in turn, remains unchanged during the decades of studying the mental disorder. Despite the change in the conditions under which the society is living, the incidence also remains constant – about 1%. In about 40% of cases, schizophrenia progresses tantivy with psychotic episodes, followed by incomplete remission with an increase in the manifestation of negative symptoms (so-called change of personality) and a rapid transition to a residual phase of the disease. An important step in the management of this disabling disorder is to establish therapeutic contact with the relatives of the patient in order to provide a supportive and therapeutic family environment and build a critical attitude of the patient to the symptoms for stricter adherence to treatment.

Keywords: schizophrenia, treatment, atypical antipsychotics, holistic approach

Как лекуваме шизофрения?

Познавайки етиологията, патогенетичните механизми, клиничната картина и хода на едно заболяване, медикът може успешно да провежда лечение. Заболяването шизофрения крие все още много неясноти по отношение на причината и процеса на възникване. Макар и да има ясни критерии за диагноза, и понастоящем психиатрите от различни школи са на различни мнения кои са фундаменталните симптоми на болестта. Протичането, от своя страна, остава неизменно през десетките години на изучаване на психичното разстройство. Както повечето заболявания, шизофренията също започва с продромална фаза, когато налице са неспецифични белези: отдръпване от приятели, самоизолация, потиснато настроение, загуба на интерес към обичайните дейности и поради това – невъзможност за осъществяването им, нару-

шения на съня. Тя може да протече от седмици до няколко години. Консултирането с психиатър настъпва, когато са налице позитивните симптоми на психозата – халюцинации и налудности, и е настъпила активната фаза на болестта. Именно в тази фаза заболяването се диагностицира и започва лечението. Предвид бавния ход на повлияване на симптомите, наличието на странични ефекти при приема на медикаменти и лошото придържане към предписаната терапия, риска от агресия и автоагресия е удачно лечението в началото на активната фаза да се провежда при стационарни условия, включително с парентерални медикаменти. След оценка на отговора и динамиката на риска се продължава с перорално лечение. Психотичният епизод, довел до хоспитализация, може да е един-единствен в живота на заболялия и след това да настъпи пълно излекуване или да

се премине в резидуална фаза на болестта. Възможни са и следващи един след друг във времето психотични епизоди. В около 30% от тези случаи се наблюдава пълноценно възстановяване между епизодите и достигане на преморбидно функциониране на личността – т.нар. пристъпно протичане. В около 10% след всеки епизод не се наблюдава пълно излекуване, а след острия психотичен епизод има остатъчни негативни симптоми. В около 40% от случаите шизофренията протича пристъпно-прогредиентно – психотични епизоди, последвани от нечиста ремисия с нарастване на извъната на негативните симптоми (т.нар. промяна на личността). Резидуалната фаза на заболяването може да настъпи след всеки психотичен епизод, когато ходът на протичане се стабилизира и в клиничната картина позитивните симптоми са потиснати и преобладават негативните.

По съвременните критерии за добра медицинска практика поддържащо лечение е необходимо и в активната, и в резидуалната фаза на болестта. Важна стъпка в менажирането на инвалидизиращото разстройство е изграждането на терапевтичен контакт със семейството, информирането на близките за болестта, обучаването в разпознаване на продроми и поведение в определени ситуации с цел да се осигури подкрепяща и терапевтична семейна среда на заболялия. Част от болестта са отсъствието на критично отношение на болния към симптомите, неприемането на заболяването, отказът от прием на медикаменти и като цяло – непридържане към лечението. Това е предпоставка за обостряне на разстройството и необходимост от чести хоспитализации. Провеждането на депо лечение с дългодействащи медикаменти е стратегия за справяне с този проблем.

Лечебни подходи до 1952 г.

Когато лекуваме дадено заболяване стремежът за лечение е да се доближим максимално до етиологията на болестта, за да го повлияем оптимално. Когато говорим за шизофрения – заболяване, все още криещо неясноти в етиопатогенезата си, лечението е предимно симптоматично. До началото на XX век пациентите с шизофрения са били принудително физически имобилизирани и изолирани в далечни райони и на практика не са били лекувани или са били третирани с подходи, които понастоящем бихме описали като изтезания. През 1933 г. Manfred Sakel въвежда лечение с предизвикана от инсулин кома. Година по-късно, след като провежда патоанатомични изследвания, Ladislav Meduna открива ефективността на терапиейта от метразол/кардиазол индуцирани гърчове. През 1936 г. в Португалия е извършена първата лоботомия след напътствията на професора по неврология Egas Moniz. Италианските учени Ugo Cerletti и Lucio Bini използват електричество за предизвикване на конвулсии, което се оказва по-лесно приложимо в практиката и измества прилагането на химически агенти (инсулин, медрозол), с което през 1938 г. започва ерата на електроконвулсивната терапия (ЕКТ). Скоро след въвеждането на лоботомията методът търпи критики в Европа поради нехуманността си и последствията за страдащите и бива забранен, докато в САЩ е прилаган широко до средата на 60-те години. За въвеждането му Egas Moniz получава Нобелова награда за физиология и медицина през 1949 г. Освен описаните методи на лечение, друг основен подход е психодинамичната психотерапия, прилагана към този момент като единствен прием за повлияване на психичните страдания въобще.

Някои от изредените похвати имат съмнителна ефективност, но са част от еволюцията в лечението на това инвалидизиращо социалнозначимо заболяване. С доказателства за достигане на ремисия, повлияване на симптомите на болестта и признание от психиатричните среди е ЕКТ, която и поради натиск от обществото, и поради затруднения в сформирването на медицински екип за провеждане на процедурата почти не се прилага освен при изключително стриктни индикации. Заедно с това със синтезирането на хлорпромазин през 1952 г. настъпва нова ера в лечението на шизофрения.

Конвенционални антипсихотици

Френският военен хирург Henri Laborit наблюдава ефекта на хлорпромазин, разработен като синтетичен антихистамин за приложение в анестезиологията, върху възбудата на пациентите си и изказва предположение, че би имало полза от приложението му при психиатрични пациенти. Още през същата 1952 г. Jean Delay и Pierre Deniker прилагат медикамента при пациент с шизофрения и отбелязват значимото повлияване на възбудата и агресията, оповестявайки ефекта в началото като ганглиоплегия, впоследствие като невролепсия, а препаратата наричат невролептик. В следващите години се синтезират множество разнообразни в химическо отношение молекули с подобно действие, формирайки групата на невролептиците. Ефектът, който предизвикват, се нарича невролепсия и се изразява в психомоторно забавяне, анксиолитизация и афективно безразличие. Дължи се на антагонизма на невролептиците при свързването им с различни рецептори в главния мозък: допаминови, мускаринови, норадренергични, серотонинови и хистаминови. Медиаторите, свързани с функцията на тези рецептори са в сложни взаимнорегулируеми връзки и определят работата на различни органи и системи в тялото ни. В зависимост от афинитета си към рецепторите медикаментите от тази групата имат доминиращи едни или други ефекти, включително нежелани лекарствени явления. Счита се, че лечебният ефект на невролептиците върху психозата, т.нар. антипсихотичен ефект – повлияването на халюцинации и налудности, се дължи на блокада на D₂ рецепторите в мезолимбичния отдел на главния мозък. Блокирането на допаминови неврони в мезокортикалния път води до афективно безразличие (емоционално изравняване), в мезостриаталния – до редица неврологични странични ефекти, в мезоинфундибуларния – до антиеметично действие и хиперпролактинемия със съответните последствия. Молекулите, разработвани като невролептици със силен афинитет към D₂ рецепторите, се наричат антипсихотици. От групата на конвенционалните невролептици към днешна дата в страната все още се прилагат:

- **Фенотиазини:** хлорпромазин (хлоразин) ампули – прилага се за болнично лечение; **флуфеназин** (модитен депо) – медикамент за поддържащо лечение, който се прилага в схема на 10, 14, 20 или 30 дена по преценка на лекуващия психиатър.
- **Тиоксантени:** зуклопентиксол (клопиксол) – при таблетната форма се използва предимно седацията и хипнотичен ефект и понастоящем не се прилага като основен препарат в поддържащото лечение за шизофрения; парентерални форми: „асирфазе“ – изключително за овладяване на психомоторна възбуда при стационарни условия, и „депот“ – прилага се като поддържащо лечение за шизофрения на 14, 21 или 30 дена; **флупентиксол** (флуанк-

сол) – таблетната форма се прилага при тревожни състояния, част е от състава на комбинирания медикамент деанксит; парентерална форма „derot“ – за поддържащо лечение на шизофрения; *хлорпротиксен* – таблетна форма, прилага се при спектър от психични разстройства, но не и като основен препарат в поддържащото лечение за шизофрения.

- *Бутирофенони: халоперидол*, таблетна форма с минимално приложение за поддържащо лечение на шизофрения, парентерална форма – за овладяване на остър психотичен епизод при стационарни условия.

Широкият рецепторен профил на първите антипсихотици определя до голяма степен недобрата поносимост и множеството странични ефекти на този клас медикаменти, което е стимул за търсене на нови молекули и синтезирането на представители на следващата генерация – атипичните антипсихотици.

Атипични антипсихотици

Разнородна в химическо отношение група медикаменти, които попадат тук заради антипсихотичния си ефект въпреки по-слабото свързване с D₂ рецепторите в сравнение с конвенционалните антипсихотици. Това свързване, от една страна, се обяснява с по-слаб афинитет към рецепторите, а от друга, с по-бързото дисоцииране на медикамента. Общото за представителите на групата е, че имат по-голям афинитет към серотониновите рецептори (5-HT_{2A} антагонисти), което осигурява по-продължителен антипсихотичен ефект. Подобно на предходната група и тук съществува разнообразие по отношение на афинитет към останалите рецептори в главния мозък: α-, β-адренергични рецептори, мускаринови, хистаминови, други серотонинови и рецептори от фамилията D. Страничните ефекти на медикаментите се определят до голяма степен именно от рецепторния им профил. В по-малка степен се наблюдават двигателните разстройства, характерни за конвенционалните антипсихотици, като на преден план втората генерация невролептици предизвиква разнообразни метаболитни усложнения като дислипидемия, хипергликемия, повишаване на телесното тегло. Механизмът на настъпване на метаболитен синдром не е докрай изяснен, вероятно се дължи на ангажирането на хистаминовите, мускариновите и серотониновите рецептори. Не е за подценяване хиперпролактинемията, резултат на допаминов антагонизъм в мезоинфундибуларния тракт, което се свързва с оплаквания от страна на пациентите от гинекомастия, галакторея, нарушения в менструационния цикъл до аменорея и нарушения в либидото. Като цяло за групата е характерно удължаването на QT и PR интервалите, свързано с риска от камерна аритмия, като някои от представителите са с описан кардиотоксичен ефект и необходимост от често мониториране с ЕКГ. Атипичните антипсихотици са с ефективност, сравнима, а според някои клинични изследвания и надвишаваща, тази на конвенционалните. Отсъствието на често срещаните странични ефекти при типичните невролептици под формата на двигателни разстройства ги прави медикаменти на избор при лечение на шизофрения. Представителите на тази генерация, с които разполагаме в страната, са медикаменти за перорално или парентерално лечение, но само в поддържащата фаза.

Клозапин (наличен само в таблетна форма) е първият атипичен антипсихотик, чийто страничен ефект – неутропения,

може да е с летален изход. Синтезиран е още през 1956 г. като метаболит на трицикличния антидепресант имипрамин, навлизането му в психиатричната практика е бавно и несигурно, като след поредица от клинични изпитвания започва масовата му употреба в началото на 70-те години. След обявени осем случая на смърт на пациенти с шизофрения, лекувани в клозапин през 1976 г., приложението му се ограничава. В началото на 90-те години след поредица от клинични изпитвания медикаментът е реабилитиран и остава средство на лечение при пациенти с резистентна шизофрения. Механизмът на неутропенията остава неясен. Насоките за лечение препоръчват често мониториране на ДКК. Свързва се с риск от увеличаване на телесното тегло, хипергликемия, с чести оплаквания от хиперсаливация, която се повлиява от антихолинергични препарати. Липсват клинични данни за сънливост, отсъстващ е рискът от двигателни разстройства.

Рisperидон (понастоящем само в таблетна форма) – с висок риск от двигателни разстройства, хиперпролактинемия и в по-редки случаи – метаболитен синдром. Пациентите нерядко описват оплаквания на ортостатична хипотония.

Оланзапин (таблетна форма и парентерална форма, прилага се за поддържащо лечение на 14 или 30 дни) – води до повишаване на телесно тегло и метаболитен синдром, в по-редки случаи – двигателни разстройства и хиперпролактинемия. Регистрирани са оплаквания от седация. При инжекционната форма е наблюдаван т.нар. „постинжекционен синдром“, състояние, което настъпва най-често до третия час след апликацията с картината на объркване, дезориентация, възбуда или сънливост. Лечението е симптоматично и е удачно да бъде проведено при стационарни условия.

Амисулприд (таблетна форма) – с риск от хиперпролактинемия, двигателни разстройства, липсва седация.

Зипразидон (наличен е само под формата на капсули) – изключително важно е приемът да се осъществява по време на храна, с данни за кардиотоксичност и необходимост от често проследяване чрез ЕКГ. Данни за двигателни разстройства (медикаментозен паркинсонизъм, акатизия). Не се наблюдават седация и хиперпролактинемия.

Кветиапин (таблетна форма) – с оплаквания от седация, метаболитен синдром, по-слабо изразен от този при оланзапин. Не се наблюдават двигателни разстройства и хиперпролактинемия.

Сертиндол (таблетна форма) – свързва се кардиотоксичен ефект, което налага често проследяване чрез ЕКГ; клинични данни за ортостатична хипертония.

Палиперидон (таблетна и парентерална форма – за поддържащо лечение с апликации на медикамента на 1 или 3 месеца) – активен метаболит на рисперидон, със сходни нежелани странични ефекти; с предимно бъбречна екскреция.

Луразидон (таблетна форма) – структурен аналог на зипразидон, с изисквания за прием с висококалорийна храна. Медикаментът е изключително безопасен по отношение на сърдечно-съдовата система. Не се очаква повишаване на телесното тегло. Не се наблюдава седация. Има данни за риск от двигателни разстройства.

При започване на лечение с антипсихотици е редно титриране на дозата с цел адаптация към ефекта и страничните реакции. Представителите на атипичите са като цяло с дълъг плазмен полуживот, което прави възможна еднократната им употреба за деня, като нежеланият ефект „седация“ в някои

случаи може да се използва за повлияване на инсомния. Важно е да се подчертае, че след започване на лечение при остър психотичен епизод или при смяна на антипсихотика оценка на ефективността е разумно да се направи не по-рано от шестата седмица от лечението.

Дългодействащите инжекционни антипсихотици имат някои предимства пред пероралните форми: осигурява се стриктно придържане към терапията, постигат се по-стабилни плазмени концентрации в сравнение с пероралната терапия, с по-малко и по-редки пикови и намаляване на някои от страничните ефекти, снижен е рискът от случайно или преднамерено предозиране, осигуряват се чести консултации с медицинско лице и като цяло се редуцира рискът от релапс и хоспитализация и се осигурява превенция от достигане до резидуалната фаза на болестта. За всеки пациент, дал отговор на лечение с перорална форма, е подходящо преминаването към съответния дългодействащ инжекционен антипсихотик.

Арипипразол (таблетна и паренетрална форма – прилага се за поддържащо лечение с апликации на 30 дена) – медикаментът е разглеждан като междинен поради рецепторния си профил. Той е парциален D_2 -агонист, което го отличава от останалите представители на второто поколение антипсихотици, заедно с това е 5-HT_{2A}-антагонист, което го доближава до тях. Модулира невротрансмисията на допамин предимно в мезолимбичния и мезокортикалния път, което води до намаляване на позитивната симптоматика. Едно от обясненията на механизма на действие на арипипразол при шизофрения е способността му да повишава допаминергичната активност от субнормална до нормална активност в мезокортикалния път, с което повлиява негативните симптоми при шизофрения. От страничните ефекти по-рядко се наблюдава метаболитен синдром, а от двигателните разстройства най-често се среща акатизия. Особени нежелани реакции, които са показани като причина за преустановяване на терапията, са вомитус и нозеа.

Антипсихотици трето поколение: засега в страната единствен представител е **карипразин** (наличен е само под формата на капсули). Като рецепторен профил е 5-HT_{2A}-антагонист, което поддържа хипотезата за антипсихотичния ефект на този механизъм на действие. Заедно с това е D_2 -парциален агонист – инхибира свръхстимулираните допаминови рецептори, когато нивата на ендогенния допамин са ниски. Специфичният му афинитет към D_3 рецепторите се обяснява с липсата на двигателни разстройства. Окупацията на допаминовите рецептори е дозозависима. Установен е прокогнитивен ефект, който го прави подходящ при повлияване на негативните симптоми. Слаб афинитет към адренергични, мускаринови и хистаминови рецептори, поради което при приложението му се наблюдават изключително рядко странични ефекти.

Допълнителни терапевтични подходи

В практиката често се налага допълване на основното лечение с медикаменти с балансиращ ефект (тимостабилизиращ) върху афекта: соли на валпроевата киселина, карбамазепин, ламотрижин, литий. Изборът се предопределя от поносимостта на пациента и клиничната картина. Заедно с това, в хода на заболяването пациентите с шизофрения споделят оплаквания, които налагат включването и на други групи медикаменти – антидепресанти, анксиолитици.

Употребата на други лекарства се прави след преценка на състоянието, съвместимостта с поддържащото антипсихотично лечение и наслагването на нежелани странични явления.

В страната и по света все по-рядко се прилага ЕКТ, но през последните 20 години друг един апаратен метод става все по-широко приложим: репетитивна транскраниална магнитна стимулация (rTMS). Представлява електромагнитно поле със специфични характеристики, което е насочено към определени мозъчни центрове. Процедурата се извършва без анестезия или допълнителна медикация, не се наблюдават нежеланите странични ефекти – главоболие и загуба на памет, характерни за ЕКТ. Клинични проучвания сочат, че методът по ефективност е сравним с предшественика си. Данните са предимно за повлияване на рефрактерни на медикаментозно лечение слухови халюцинации и на негативни симптоми при шизофрения. Процедурите се провеждат ежедневно, на фона на продължаващ прием на медикаменти, като оценка на ефективността се прави след четвърта-пета процедура, с възможност за продължаване до десет или двадесет.

Психотерапията, която през миналия век е била основен приют за въздействие на пациентите с шизофрения, все още е актуална. Изследванията показват ролята на психотерапията в нейния широк смисъл – трениране в социални умения, психообучение, възстановяване на някои изгубени умения и навици, изграждане на нови, обучение на близките. Данни сочат за ползата от провеждане на когнитивно-поведенческа психотерапия и фамилна терапия, като целите са не само повлияване на симптомите, но и подобряване на придържането към медикаментозното лечение.

Нерядко психиатрите използват определението „резистентна“ за шизофрения, тъй като в 30-40% от случаите не настъпва повлияване на симптомите или то е минимално. Това поставя нови въпроси за етиологията и патогенетичните механизми на заболяването, отговорите на които отправят учените към нови хипотези за болестта и търсенето на нови терапевтични подходи.

Библиография:

1. Апостолов Ж., Радева Т., Кожухаров Х., Кръстева С., Караджова Д., Шизофрения – кратък обзор, PRO MEDIC, 70-75, 2020.
2. Апостолов Ж., Възможности за психотерапевтични интервенции при шизофрения GP News 23 (1), 2022.
3. Апостолов Ж., Нови и бъдещи фармакотерапевтични възможности при лечението на шизофрения, PRO MEDIC 3 (2), 76-82, 2021.
4. МКБ-10. Психични и поведенчески разстройства. БПА, София, 2008.
5. Попов Г., Психопатология. Феноменология. Методология., ИК Стено-Варна, 2012.
6. Психиатрия. Учебник за студенти и специализиращи лекари под редакцията на проф. д-р Вихра Миланова, д.м.н., Медицина и Физкултура, София, 2013.
7. Радева Т., Има ли алгоритъм за съобщаване на скръбна вест?, сп. GP Medic, година III, брой 1/2021.
8. Радева Т., Алекситимия- кратък обзор върху възгледите за понятието, e-journal VFU- Психология, бр. 15/2021.
9. Радева Т., Групов психотерапия- кратък обзор, Психично здраве бр. 2 (5), 2021г.
10. Andreasen NC, Symptoms, signs and diagnosis of schizophrenia. Lancet, 1995.
11. Ban T., Fifty years chlorpromazine: a historical perspective. Neuropsychiatr Dis Treat. 2007
12. Dickerson L., Evidence-based psychotherapy for schizophrenia, J Nerv Ment Dis, 2011.
13. Geddes JR, Lawrie SM. Obstetric complications and schizophrenia: a meta-analysis, Br J Psychiat, 1995.
14. Jones PB, Buckley PF, Schizophrenia, Elsevier, 2006.
15. Kendler KS, Diehl SR. Schizophrenia: genetics. Williams & Wilkins, 1995.

16. Keshavan M, Lawler A, Nasrallah H, Tandon R. New drug development in psychosis: challenges, opportunities and strategies. *Prog Neurobiol.* 2017.
17. Lysaker P.H., Dimaggio G., Metacognitive capacities for reflection in schizophrenia: implications for developing treatments. *Schizophr Bull.*, 2014.
18. Mailman R.B., Murthy V., Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity?, *Current Pharmaceutical Design.* 2010.
19. Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry.* 2005.
20. Moncrieff J., Does antipsychotic withdrawal provoke psychosis? Review of the literature on rapid onset psychosis (supersensitivity psychosis) and withdrawal-related relapse, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2016.
21. Pedersen CB, Mortensen PB. Family history in place and season of birth as risk factors for schizophrenia in Denmark: a replication and reanalysis. *Br J Psychat*, 2001.
22. Perez S, Lodge D. New approaches to the management of schizophrenia: focus on aberrant hippocampal drive of dopamine pathways. *Drug Design, Development and Therapy.* 2014.
23. Sacchetti E., Vita A., Siracusano A., Fleischhacker W., Adherence to Antipsychotics in Schizophrenia, Springer Science & Business Media, 2013.
24. Stroup T.S., Gerhard T., Crystal S., Huang C., Olfson M., Geographic and clinical variation in clozapine use in the United States, *Psychiatric Services*, 2014.
25. Wassermann E.M., Zimmermann T., Transcranial magnetic brain stimulation: therapeutic promises and scientific gaps, 2012.



По лекарско предписание

Когато шизофренията е разрушила живота,
Реагила възстановява усещането!



REAGILA®

CARIPRAZINE

1,5 mg x 28 твърди капсули

3 mg x 28 твърди капсули

Прегърни живота отново

 **ГЕДЕОН РИХТЕР**

За пълна информация: 1330 София, бул. "Акад. Иван Гешов" №2Е, Бизнес център "Сердика",
тел.: 02/ 812 90 63; факс: 02/ 812 90 76; Лекарствена безопасност и медицинска информация тел.: 02/ 812 90 77
EU/1/17/1209/003-013/18.12.2017

Два полюса на афективната дисрегулация при шизофрения: ключ към загадките на раздвоената психика

Е. Хараланова, С. Хараланов

Първа психиатрична клиника, УМБАЛНП „Св. Наум“, София;
Катедра по психиатрия и медицинска психология, Медицински университет – София

След задълбочен сравнителен анализ на основните противоречия в класическите и в съвременните концепции за същността на шизофренията, изтъкваме необходимостта от цялостна интегративна концепция за механизмите на раздвоената психика при това заболяване. На базата преди всичко на собствени емпирични и теоретични проучвания, съпоставени с данни от литературата, обосноваваме оригинална концепция, според която шизофреният процес в мозъка предизвиква болестно раздвояване на афективността, свеждащо се до два паралелни полюса на афективна дисрегулация. За разлика от афективната биполарност при биполарно афективно разстройство (БАР), която е по дименсията на емоционалната валентност, тази при шизофрения е по дименсията на емоционалното активиране (ЕА), като на единия ѝ полюс са процесните негативни симптоми (с понижено ЕА спрямо емоционално значими стимули), а на другия – психотичните позитивни симптоми (с повишено ЕА спрямо емоционално незначими стимули). Докато при БАР двата афективни полюса (маниен и депресивен) са алтернативни и се редуват във времето, при шизофрения негативният и позитивният полюс могат да съществуват едновременно, в различни съотношения помежду си. В настоящата работа се обсъжда клиничното и теоретичното значение на разработената концепция. Прави се извод, че тя не просто предлага логично обяснение на съществуващите в литературата противоречия, но създава и предпоставки за вникване във все още неизяснената енигматична и противоречива същност на шизофренията.

Ключови думи: шизофрения, болестен процес, психоза, афективност, емоционална дисрегулация, биполарност, негативни симптоми, позитивни симптоми

Two Poles of Affective Dysregulation in Schizophrenia: Key to the Enigma of Split Psyche

E. Haralanova, S. Haralanov

First Psychiatric Clinic, University Hospital of Neurology and Psychiatry „St. Naum“, Sofia;
Department of Psychiatry and Medical Psychology, Medical University - Sofia

After an in-depth comparative analysis of the main contradictions in classical and modern conceptions of the nature of schizophrenia, we emphasize the need for a comprehensive integrative concept of the mechanisms of split psyche in this disease. Based primarily on our own empirical and theoretical studies, compared with data from the literature, we substantiate an original concept, according to which the schizophrenic process in the brain causes a morbid split of affectivity, which could be reduced to two parallel poles of affective dysregulation. Unlike the affective bipolarity in bipolar disorder (BD), which is projected on the dimension of emotional valence, that in schizophrenia is projected on the dimension of emotional arousal (EA), at the one pole being the process-related negative symptoms (with reduced EA to emotionally relevant stimuli), and at the other – the psychosis-related positive symptoms (with elevated EA to emotionally irrelevant stimuli). While in BD the two affective poles (manic and depressive) are alternative and alternate over time, in schizophrenia the negative and positive poles may co-exist simultaneously, in different proportions between them. The present paper discusses the clinical and theoretical implications of the developed concept. It is concluded that it not only offers a logical explanation of the contradictions existing in the literature, but also creates preconditions for a new insight to the still obscure, enigmatic, and contradictory nature of schizophrenia.

Keywords: schizophrenia, disease process, psychosis, affectivity, emotional dysregulation, bipolarity, negative symptoms, positive symptoms

Въведение

Шизофренията е най-значимата и същевременно най-загадъчната психиатрична болест. На нея са посветени над сто хиляди научни публикации, от които десетки монографии, както и няколко специализирани международни списания. (1-3,9) За лечение и рехабилитация на шизофренно болни ежегодно се отделят милиарди долари, а още толкова се изразходват за фундаментални и приложни научни изследвания. Но въпреки огромните разходи на средства, време и енергия, болестта и до днес остава неразгадана и енигматична. Редица нейни аспекти все още не са обяснени логично, а наличните обяснения в повечето случаи са повърхностни и незадоволителни. Красноречив факт е, че в диагностиката и лечението ѝ исторически са доминирали разнопосочни (понекога коренно противоположни) идеи за нейната същност, голяма част от които и досега не са интегрирани в единна и цялостна концепция. Такава концепция обаче е необходима, за да бъдат систематизирани и осмислени необозримите емпирични данни и след повече от 120 години проучвания най-после да се вникне в механизмите на тази сложна, многопластова и противоречива болест.

Противоречия в класическите концепции за същността на шизофренията

Болестта е обособена и описана за първи път от родоначалника на съвременните психиатрични класификации Emil Kraepelin (1896), който ѝ дава названието „dementia praecox” с идеята, че се касае за дегенеративно мозъчно заболяване, подобно на други пресенилни деменции, дебютиращи с когнитивна психотична продукция (налудни идеи и халюцинации) и завършващи с когнитивен дефицит. (1-3,9) Малко по-късно обаче той я концептуализира и като ендогенна психоза, разграничавайки я от манийно-депресивната болест и по такъв начин разделя обособената преди него единна ендогенна психоза в две нозологични категории (Крепелинова дихотомия). Аргументът му е, че при dementia praecox прогнозата е значително по-лоша поради развитието на трайни психични и психосоциални дефицити, засилващи се прогресивно след всеки пореден психотичен епизод и достигайки своя апогей в изходната фаза. Но разглеждането на болестта едновременно като ендогенна психоза и като ранна деменция създава впечатление за противоречиво дефиниране на нейната същност, доколкото не е ясно как и по какви механизми една генетично обусловена психоза постепенно се трансформира в деменция.

Диаметрално противоположна концепция за същността на болестта е разработена от Eugen Bleuler (1911). Той оспорва неизбежността на крайния изход в деменция и поставя акцента върху раздвояването („схизиса“, дисоциацията, разцепването) на психичните функции, поради което предлага и съвременното название „шизофрения” (раздвоена психика). Според концепцията му раздвояването на психичните функции е резултат от болестен процес в мозъка, който пряко обуславя фундаментални (първични) дефицитни симптоми, а косвено активира допълнителни (вторични) психодинамични защитно-компенсаторни реакции, лежащи в основата на психотичните симптоми. (1-3,9) Последните не са задължителни за диагнозата и може да липсват при латентна и проста шизофрения. Това разделяне на шизофренните симптоми (известно като Блейлерова дихотомия) фактически сменя парадигмата в концептуализирането на

болестта. Вместо върху *постпсихотичните* (невродегенеративни) дефицити акцентът се поставя върху *предпсихотичните* (процесни) дефицити и техните клинични прояви се приемат за диагностичен критерий. В същото време симптомите на самата психоза се разглеждат като допълнителни и отразяващи вторични *психологични* реакции спрямо преките прояви на болестния процес в мозъка. Както многократно сме обосновавали, Блейлеровата дихотомия до известна степен може да се приеме за първообраз на съвременната биполарност между негативни (дефицитни) и позитивни (продуктивни) шизофренни симптоми. (1-3,9,10) Нейната връзка с диагнозата и диференциалната диагноза обаче изглежда противоречива. Докато в диагнозата на самата болест Bleuler дава приоритет на дефицитните процесни симптоми, в диференциалната диагноза с манийно-депресивните психози той изтъква значението на *параноидните* психотични симптоми. (9)

Само вторият подход е приет и формализиран в декларираните като атеоретични, но лесни за прилагане (прагматични) диагностични и диференциално-диагностични критерии, предложени от представителя на феноменологичната психиатрия Kurt Schneider (1939). В противоречие с Bleuler и Kraepelin той пренебрегва значението на *негативните* (предпсихотични и постпсихотични) шизофренни симптоми и се фокусира върху параноидните *позитивни* (психотични) симптоми, които разделя на такива от I-ви и от II-ри ранг в зависимост от диагностичната им специфичност. (1-3,9) Schneider съставя списък от стриктно дефинирани критерии за първоранговите симптоми, приемайки, че установяването дори на един от тях е достатъчно за поставянето на диагноза, както и за диференциалната диагноза с манийно-депресивните психози. Първият психотичен епизод се счита за начало на болестта, а предпсихотичните негативни симптоми на Bleuler са отделени от самата болест и са обозначени като „предболестни” (преморбидни). Можем да обобщим, че подходът на Schneider не само не доразвива предходните концепции за същността на шизофренията, но фактически им противоречи, тъй като от него следва, че шизофренният процес в мозъка пряко обуславя определени (параноидни) психотични симптоми, към които се очаква да бъде насочено и евентуалното лечение на болестта.

Противоречия в съвременните концепции за същността на шизофренията

Когато се откриват първите невролептици и става ясно, че ефективността им е спрямо позитивните (психотични) шизофренни симптоми, фокусът на теоретичното мислене трайно се измества към тях и критериите на Schneider започват повсеместно да се прилагат в клиничната практика и в научните изследвания. (1-3,9,16) Същият подход е актуален и досега. Аргументът е, че именно психотичните симптоми определят диагнозата и лечението на болестта, а ефективността на самото лечение се измерва чрез степента на тяхното трайно потискане. Този центриран върху психозата подход явно противоречи на Блейлеровата концепция за същността на шизофренията, според която евентуално медикаментозно лечение на болестния процес в мозъка би трябвало да е насочено към предпсихотичните му дефицитни симптоми. Съвременната терапевтична практика обаче е противоположна. Ефективното лечение на заболяването е антипсихотично, насочено към *позитивните* симптоми, а ефективно

лечение на *негативните* симптоми все още липсва. От друга страна, в последните години клиничната практика и многобройни проучвания (10,14) убедително доказват, че успешното лечение на позитивните симптоми не е достатъчно за връщане на болните към нормален живот. С натрупването на опит става все по-ясно, че антипсихотичната терапия не е антишизофренна и не просто не лекува процесните негативни симптоми, но дори ги влошава. Ето защо те постепенно излизат на преден план и нерядко завършват в шизофренен дефет (апатико-абулична промяна на личността или *dementia praecox* по Kraepelin). Осмислянето на подобни факти доведе до подновяване на интереса към *негативните* шизофренни симптоми и до тенденция за тяхното много по-задълбочено изучаване с оглед на евентуалното им ефективно лечение. Проведените целенасочени научни изследвания послужиха за основа на две влиятелни съвременни концепции за мозъчните механизми на шизофренията: нео-Блойлеровата за патология в невротизмента и нео-Крепелиновата за невродегенерацията. (1-3,10,14) Първата аргументира необходимостта от своевременно разкриване и лечение на предпсихотичните негативни симптоми с оглед превенция на бъдеща психотична декомпенсация на шизофрениен процес, а втората – необходимостта от превантивно поддържащо лечение след прекаран психотичен епизод с оглед предотвратяване на бъдещи психотични рецидиви, които евентуално биха довели до постпсихотична невродегенерация и свързано с нея влошаване на негативните шизофренни симптоми. Макар и да си противоречат относно хронологията спрямо първия психотичен епизод, двете концепции са обединени от фокуса си върху *негативните* симптоми като пряко следствие от шизофрениен процес в мозъка. И двете обаче влизат в логическо противоречие с все още преобладаващото в съвременната психиатрия концептуализиране на шизофренията като ендегенна психоза с презумпцията, че *позитивните* симптоми на параноидните шизофренни психози са пряко обусловени от болестния процес в мозъка. В крайна сметка и до днес не е окончателно изяснено кои от биполарните шизофренни симптоми (негативните или позитивните) са пряко следствие от този (засага неустановим на нивото на отделния пациент) болестен процес и по какви конкретни механизми се осъществява биполарното шизофренно симптомообразуване.

Афективна биполарност при шизофрения

Крепелиновата дихотомия разглежда манийно-депресивните психози като афективни, а тези при *dementia praecox* – като когнитивни. (1-3,9) Съвременната ѝ версия разграничава афективни от неафективни ендегенни психози, причислявайки шизофренните към *неафективните*. Но според Блойлеровата дихотомия само дефицитните (негативни) симптоми включват понижена афективност (апатия и анхедония), докато психотичните (позитивни) симптоми на заболяването са свързани с повишена афективност (параноиден страх и психотична социална тревожност). (1-3,9) Именно въз основа на тези биполарни афективни дисфункции Bleuler определя прогнозата при даден пациент: добра при повишена, но лоша при понижена афективност. (1-3,9) Обстояните ни аналитични обзори на проучванията върху афективната дисрегулация при шизофрениен установиха неочакван парадокс. (1-3,9,16) Докато в невробіологични и психофармакологични проучвания афективността на шизофренно болните най-често се разглежда като абнормно *понижена*, а самите шизофрен-

ни психози – като неафективни, в повечето психологични и психотерапевтични проучвания афективността по време на остри параноидни психози се разглежда като абнормно *повишена*. (1-3,9,16) Така излиза, че от невробіологична гледна точка шизофренните психози са с болестно понижена афективност (неафективни), докато от психологична гледна точка те не само не са такива, но отклонението от нормата при тях е към болестно повишена афективност (хиперафективност). Въпреки целенасочените ни усилия, не успяхме да открием експлицитно формулиране на този парадокс в достъпната ни литература, съответно не открихме каквото и да било обяснение за него.

За да изясним каква всъщност е посоката на афективната дисрегулация при остри шизофренни психози (с отчетливо доминиране на позитивните симптоми), проведохме серия от проучвания чрез прецизно компютърно измерване на емоционалното активиране (ЕА) при такива пациенти в сравнение със здрави контроли. (3-7,9,11,12,16-22) Проучванията ни стартираха в Германия и САЩ (съвместно с международно известни учени) и за първи път доказаха емпирично, че в началната (ранна) фаза от развитието на болестта измереното ЕА е абнормно *повишено*, макар и само спрямо *неафективни* (неутрални, емоционално амбивалентни) социални стимули. (3,15-22) Точно обратното обикновено се констатира при шизофренно болни с доминиращи негативни симптоми, особено в изходната (късна) фаза на болестта, при които ЕА е абнормно *понижено*, но най-вече спрямо *афективни* (с позитивна или с негативна емоционална валентност) социални стимули. (3,6,13,16) По-късно разкрихме, че след успешна антипсихотична терапия абнормно повишеното по време на активната психоза ЕА (спрямо неафективни стимули) се редуцира статистически значимо, макар и да остава повишено спрямо нормата при прехода от пристъп в ремисия (подобряване без нормализиране). (3,4,9,15,16,19,20) Така беше потвърдена хипотезата ни, че разкритото емоционално *хиперактивиране* е пряко свързано с механизмите на самата шизофренна психоза, а клинично ефективното антипсихотично лечение го потиска (приближавайки го към нормата). Що се отнася до многократно установяваното при шизофренно болни емоционално *хипоактивиране* спрямо афективни стимули, ефектът на антипсихотичната терапия върху него е в посока на допълнително потискане, което на практика води до още по-голямо отдалечаване от нормата (влошаване). (3,4,9,15) Макар че посоката на ефекта и в двата случая е към *понижаване* на първоначалното ЕА, последствията всъщност са *двулоосочни*, тъй като понижаването на абнормно повишеното ЕА спрямо неафективни стимули води до *подобряване* (намаляване на отклонението от нормата), докато понижаването на абнормно пониженото ЕА спрямо афективни стимули води до *влошаване* (увеличаване на отклонението от нормата). Огледално противоположен е ефектът на медикаментите, които подобряват *негативните* шизофренни симптоми (психостимуланти, антидепресанти и антипаркинсонови допаминови агонисти). (3,4,9,16) Макар че повишават болестно пониженото ЕА спрямо афективни стимули, тези медикаменти допълнително увеличават абнормно повишеното ЕА спрямо неафективни стимули, създавайки предпоставки за активиране на налични позитивни симптоми или за тяхното провокиране при пациенти в ремисия. И тук, въпреки съвпадението в посоката на въздействието (*повишаване* на пър-

воначалното ЕА), последствията са двупосочни – към *подо-бравяне* на болестно понижено ЕА спрямо афективни стимули (чрез намаляване на отклонението му от нормата), но с цената на *влошаване* на абнормно повишеното ЕА спрямо неафективни стимули (чрез увеличаване на отклонението му от нормата). Можем да обобщим, че разкритата от нас афективна биполарност при шизофрения (3,6,9,13,16) не само отразява биполарността на негативните и позитивните шизофренни симптоми, но хвърля и нова светлина върху биполарността на последствията от тяхното лечение. (3,4,9,13) Терапевтичното повлияване на свързаната с позитивните шизофренни симптоми хиперафективност крие опасност от влошаване на свързаната с негативните шизофренни симптоми хипоафективност, както и обратното: терапевтичното повлияване на свързаната с негативните шизофренни симптоми хипоафективност крие опасност от влошаване на свързаната с позитивните шизофренни симптоми хиперафективност. От теоретична гледна точка тези нови факти позволяват да се вникне по-задълбочено в двойствената същност на заболяването и емпирично потвърждават интуитивните прозрения на Bleuler за биполарност на шизофренните симптоми и съответна биполарност на афективните дисфункции в контекста на изтъкваното от него раздвояване на психиката. От практическа гледна точка, прецизното компютърно измерване на ЕА спрямо афективни (емоционално значими) и неафективни (емоционално незначими) стимули дава възможност за принципно ново стратифициране на шизофренно болните в зависимост от понижената и/или от повишената им афективност спрямо едните и/или другите стимули (3,8,9,13). От своя страна, стратифицирането по тези биполарни количествено измерими афективни параметри позволява индивидуализирано прецизиране на терапията и нейното персонализирано количествено мониториране в хода на лечението (4,9,15,19,20), по отношение както на хиперафективността спрямо емоционално незначими, така и на хипоафективността спрямо емоционално значими стимули. Тук е мястото да напомним, че при биполарно афективно разстройство биполарността на манийната и депресивната афективност е по дименсията на емоционалната *валентност* (в кръговия дименсионален модел на емоциите). (3,13,16) Тя се проявява като *алтернативно* редуване на двата полюса във времето, а съответната (манийна или депресивна) афективност определя същността на конкретния епизод (маниен или депресивен), дори и при смесен епизод. (3) При шизофрения обаче разкритата от нас афективна биполарност е по дименсията на емоционалното *активиране* и двата ѝ полюса могат да са налице *едновременно*, тъй като се проявяват спрямо различни по своята емоционална значимост стимули. (3,9,13)

Обяснителна концепция за афективната биполарност при шизофрения

Ако погледнем отвъд конкретните факти и се опитаме да намерим тяхното логично обяснение, налага се да осмислим изложеното дотук и да го интегрираме в по-цялостна и по-задълбочена представа за *механизмите* на афективната биполарност при шизофрения. Ето защо разработихме оригинална концепция (3,9,13,16), според която шизофреният процес в мозъка предизвиква базисно раздвояване на *афективността*. Най-общо казано, то се дължи на два паралелни (а не алтернативни) полюса на афективна дисрегу-

ляция. Единият от тях е в посока на редуцирано *активиране* на нормалната афективност в отговор на значими събития от обективната реалност, а другият – в посока на редуцирано селективно *инхибиране* на абнормна афективност, свързана с нахлуващи от подсъзнанието патологични субективни преживявания, които не отразяват адекватно значимостта на събитията в обективната реалност. (3,5,7,9,11-13,16-22) Това базисно раздвояване на афективността има две полярни клинични последствия. Едното е свързано с пряко обуславяната от шизофрениния процес *хипоафективност* в перцепцията на емоционално значими стимули, която е в основата на *негативните* му симптоми, а другото – с косвено обуславяната (вследствие на инхибиторния дефицит) ендогенна психотична *хиперафективност* (3,5,7,9,11-13,15-22), която несъзнавано се проектира върху емоционално незначими стимули, придавайки им несъществуваща емоционална значимост. Въпросното субективно деформиране на обективната реалност е в основата на параноидното налудообразуване и халюциногенеза, които в крайна сметка завършват с *позитивните* симптоми на шизофрениата психоза (клинично установими параноидни налудности и вербални халюцинации). Именно биполарността между афективните *дефицити*, водещи до болестно *отслабен* афективен контакт с обективната реалност (процесен аутизъм) и афективната *продукция*, водеща до болестно *засилен* афективен контакт със субективната реалност (психотичен аутизъм), според нас е в основата на раздвоената психика при шизофрения. (3,6,8,9,11) Остава да добавим, че концепцията ни е обоснована много по-подробно и задълбочено в предходни наши монографични трудове (3,9,16). Тя е съобразена с данните от литературата и особено с Блойлеровата концепция за същността на шизофренията, въпреки че значително се различава от нея, включвайки нови познания за механизмите и проявите на болестта, както и за механизмите на медикаментозните въздействия върху тях.

Заклучение

Според разработената от нас оригинална концепция за същността на шизофренията болестният процес в мозъка предизвиква едновременно два паралелни (а не алтернативни) полюса на афективна дисрегулация. Единият е свързан с първична (процесна) *хипоафективност* спрямо емоционално значими събития, а другият – с вторична (психотична) *хиперафективност*, породена от непълноценно изтласкани в подсъзнанието субективни преживявания, но несъзнавано проектирана върху емоционално незначими (амбивалентни) обективни събития. Тези два афективни полюса обуславят съответно негативните симптоми на шизофрениния процес и позитивните симптоми на шизофрениата психоза, които следва да бъдат разглеждани като техни биполарни клинични прояви. Считаме, че както едните, така и другите са резултат от болестно оттегляне на афективната енергия от обективната реалност (аутизъм), което обаче се дължи на два биполарно отклонени от нормата механизма. Единият е пряко следствие от първичната (процесна) абнормна *редукция* на афективна енергия и води до пасивно оттегляне и дезинтересиране от действителността, а другият е косвено следствие от дефицита на селективна инхибиция и води до вторична (психотична) *дизинхибиция* на абнормна *продукция* на афективна енергия, насочена към субективните преживявания на болния вместо към обективната реал-

ност (активно избягване на действителността). Изводът е, че концепцията ни не просто дава логично обяснение на наши и чужди противоречащи си емпирични резултати, но и създава предпоставки за вникване в двойствената и вътрешно противоречива същност на самата болест.

Библиография:

1. Хараланов С. Шизофрения. В: Психиатрия: учебник за студенти и специализиращи лекари (п/р В. Миланова). София: Медицина и физкултура, 2013, с.171-197.
2. Хараланов С, Хараланова Е. Шизофрения, шизотипни и налудни разстройства. В: Психопатология: казуси. Първа част (п/р Н. Маджирова). Пловдив: Лакс бук, 2018, с.304-318.
3. Хараланова Е. Афективна и социално-когнитивна дисрегулация при шизофрения. Докторска дисертация по клинична/медицинска психология. Медицински университет – София, Катедра по психиатрия и медицинска психология, 2016.
4. Хараланова Е, Хараланов С. Нов подход към механизмите на антипсихотичната фармакотерапия при параноидна шизофрения. Неврология и психиатрия (МедикАрт), 2014; 4: 38-43.
5. Хараланова Е, Хараланов С. Афективни механизми на параноидното симптомообразуване при неафективни психози. Неврология и психиатрия (МедикАрт). 2015; 5: 53-58.
6. Хараланова Е, Хараланов С. Социално-когнитивна биполярност при параноидна шизофрения. Неврология и психиатрия (МедикАрт), 2016; 6: 18-24.
7. Хараланова Е, Хараланов С. Нов подход към афективността при „неафективни“ психози. В: Сборник по клинична психология (п/р В. Матанова и Д. Стоянов). Том I: Психопатология, невронаука и психично развитие. София, Изд. „Стено“, 2017, с.72-79.
8. Хараланова Е, Хараланов С. Нов подход към аутизма при шизофрения: биполярност на процеса и психотичен аутизм. Неврология и психиатрия (МедикАрт), 2017; 7: 58-65.
9. Хараланова Е, Хараланов С. Емоции и шизофрения: нов подход към афективността при „неафективни“ психози. София: Изд. „Изток-Запад“, 2017.
10. Хараланова Е, Хараланов С. Разграничаване между болестен процес и психоза при шизофрения: ключ към загадките на раздвоената психика. GPNNews. 2022; 23 (1): 30-37.
11. Хараланова Е, Хараланов С, Шкодрова Д. Емоционална дисрегулация и психотично симптомообразуване при параноидна шизофрения. Българска неврологична и психиатрична практика, 2007; 1: 13-16.
12. Хараланова Е, Хараланов С, Шкодрова Д. Емоционална продукция при „неафективни“ психози: клинично и теоретично значение. Рр/Неврология и психиатрия, 2008; 1: 24-27.
13. Хараланова Е, Шкодрова Д, Хараланов С. Афективна биполярност при шизофрения: клинично и теоретично значение. Неврология и психиатрия (МедикАрт), 2012; 2: 8-16.
14. Haralanov S, Haralanova E. Dissecting schizotaxia from psychosis in schizophrenia: clinical and theoretical implications. Arch Philos Ment Health, 2009; 1: 63-64.
15. Haralanov S, Haralanova E, Terziyanova P, Möller H-J, Hennig-Fast K. Subjective emotional over-arousal to neutral social scenes in paranoid schizophrenia psychosis is significantly reduced by antipsychotic pharmacotherapy. Am J Psychol Cogn Sci, 2015; 1(2): 48-60.
16. Haralanova E. Cognitive-Affective Dysregulation in Paranoid Schizophrenia During and After Psychosis: Clinical and Theoretical Perspectives. Master Thesis in Cognitive Neuropsychology; Ludwig Maximilian University, Department of Psychology; Munich: Germany, 2006.
17. Haralanova E, Beraldi A, Haralanov S, Fast K. Interactions between affect and cognition in paranoid schizophrenia: the role of psychosis. J Int Neuropsychol Society (JINS), 2006; 12 (Suppl S2): ii/5.
18. Haralanova E, Beraldi A, Haralanov S, Fast K. Neuropsychological measures for cognitive-affective dysregulation in paranoid schizophrenia: implications for functional neuroimaging research. Eur Neuropsychopharmacol, 2006; 16 (Suppl. 4): S388.
19. Haralanova E, Fast K, Haralanov S, Beraldi A. Treatment-responsive emotional over-arousal in paranoid schizophrenia psychosis. Int J Neuropsychopharmacology, 2008; 11 (Suppl.1): S250.
20. Haralanova E, Gur RC, Gründer G. Treatment-responsive arousal misattribution to neutral faces in psychosis: implications for psychopharmacology studies. Eur Neuropsychopharmacol, 2009; 19 (Suppl.3): S493.
21. Haralanova E, Haralanov S, Beraldi A, Fast K. Emotional over-arousal to neutral social scenes in paranoid schizophrenia. Schizophr Res, 2008; 102 (Suppl.2): 225-226.
22. Haralanova E, Haralanov S, Beraldi A, Möller H-J, Fast-Hennig K. Subjective emotional over-arousal to neutral social scenes in paranoid schizophrenia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2012; 262 (1): 59-68.

Психиатрията и COVID-19

Г. Хранов

Научно дружество по невропсихофармакология и невронауки

COVID-19 като невротропен вирус освен кардио-респираторни манифестации има и чести неврологични и психиатрични симптоми вследствие засягането на ЦНС. Очевидно има двупосочна връзка между психичните разстройства и COVID-19, която повишава значително болестността и предизвиква дългосрочни психопатологични последици при пациентите. Тя само донякъде променя терапевтичните подходи, които като цяло остават познатите ни.

Ключови думи: COVID-19, депресия, тревожност, ПТСР, инсомния, ОКР, когнитивни нарушения

Psychiatry and COVID-19

G. Hranov

Scientific society of neuropsychopharmacology and neurosciences

Abstract: COVID-19 as neurotropic virus causes not only cardio-respiratory manifestations, but frequent neurological and psychiatric symptoms, resulting from CNS invasion. Obviously there is bidirectional link between psychiatric disorders and COVID-19, which increases significantly incidence and causes long-lasting psychopathological consequences.

Keywords: COVID-19, depression, anxiety, PTSD, insomnia, obsessive-compulsive disorder, cognitive disturbances

Забеляването COVID-19 се извършва с тежка мултиорганна патология, която освен кардио-респираторни манифестации засяга и функцията на ЦНС. SARS-CoV-2, подобно на другите коронавируси, е невротропен. Вирусната инфекция на ствола може да усложни курса на заболяването, като наруши централния кардио-пулмонален контрол; системното възпаление, както и това на нервната система, се свързва с огромно нарастване на проинфламаторните молекули; невроглиалната реактивност и промяната в неврохимичната регулация водят до патологично ремоделиране на невроналните мрежи. Това обяснява и честите психични и неврологични симптоми, свързани с прекарването на инфекцията. Точният път, по който човешките коронавируси достигат ЦНС, все още се изследва. Разпределението в тъканите на приемника на рецептора за ангиотензин-конвертиращ ензим 2 (ACE2) вероятно не е достатъчно само по себе си да обясни вирусния тропизъм, като е вероятно да са въввлечени и механизми като аксоналния транспорт. Аерозолните частици позволяват на вируса първо да се разположи в назалната лигавица на инфекцирания гостоприемник, после той достига до ЦНС чрез транскрибирания път. Същевременно вiremията десимилира вируса чрез кръвния поток. След като достигне ЦНС, свързани с мембраната ACE2 рецептор, разпространен и по ендотела на мозъчните капиляри, глиалните клетки, невроните, дава възможност коронавируса да се свързват с протеините по повърхността им. След като е осигурена силна адхезия, аксоналният транспорт води до разпространение на ранната инфекция в пириформното ядро и други зони, свързани с обонянето. Няколко дни след инфектирането вирусът се разпространява широко из ЦНС. Подобни транспортни механизми вероятно засягат всички сензорни нерви и така инфекция на тригемина или вагуса може също да доведе до инвазия в мозъчните ядра в ствола, и от там – в главния и малкия мозък. Инфектираните глиални клетки и неврони

може също да играят роля в тъканната увреда на ЦНС чрез отделяне на цитокини, които потенциално водят до демиелинизация, едем и дългосрочни неврологични последици. (1) Трудно е да се разграничи дали високата болестност от психиатрични разстройства, диагностицирани при предходните SARS-CoV-1 епидемии и при пациентите със SARS-CoV-2, са директни последици от промените в ЦНС, или са следствие от тежки психологични ефекти на карантината, самоизолацията и нарушението на личния и социалния начин на живот. При всички положения обаче тези органични промени, заедно с натрупания стрес от терапия, пандемия и социална изолация, подпомагат възникването на афективни заболявания, различни психози, ОКР и ПТСР, задълбочаването на зависимостите и повишаването на суицидните идеи. (2) Проучванията са както проспективни, така и ретроспективни. Taquet и сътр. изследват над 44000 души, като съобщават поставяне на нова психиатрична диагноза (такава като тревожност, депресия, инсомния или деменция) при 5,8% 14-90 дни след диагностицирането на COVID-19, докато при контролите то е само при 2,5-3,4%. (3) Mazza и сътр. описват индикации за ПТСР, депресия, тревожност, ОКР, инсомния при 56% от изследваните в период от един месец след изписването на пациентите или след оценка в спешно звено. (4,5) Скорешни находки показват, че екстремният страх е най-значимият предиктор за развитие на депресия и ПТСР. Според СЗО, всеки суицид сред популацията се придружава от поне 20 опита и модели, базирани на данните от 63 страни, предвиждат 20-30% повишение на нивата на суицидите, свързани с пандемията от COVID-19. Разбира се, ясно е, че то може да е причинено от активацията на мощен имуноен отговор на възпалението. Има доказана връзка между депресивните разстройства и нивата на цитокините, включително TNF alpha, интерлевкини (IL-1, IL-6) и други. Теоретично, това може да става чрез ензима indoleamine 2,3 dioxygenase, който раз-

гражда триптофан (есенциална аминокиселина за синтеза на серотонин).

Различни когнитивни увреждания (като проблеми с концентрацията, краткосрочната памет, загуба на памет, на специфично внимание) са изследвани в над 25 проучвания. Резултатите показват от липса на увреда до понижено справяне в поне един домейн при 78%. Има спорни данни, че нарушението корелира с нивата на С-реактивния протеин (CRP), системното възпаление и нивата на d-dimer.

Все още има малко данни за дългосрочните ефекти на COVID-19 върху когнитивната. Едно проучване на 279 хоспитализирани пациенти с COVID-19 установява загуба на памет при 34% и нарушена концентрация при 28% около 3 месеца след изписването. Подобни находки има след инфекция с други коронавируси, при които 20% съобщават за когнитивни дефицити месеци или години след началната инфекция. В проучването на Taquet и сътр. нововъзникналата деменция след хоспитализация от COVID-19 е 2-3 пъти по-честа, отколкото наблюдаваната след хоспитализация по други медицински причини.

В по-тежките случаи на COVID-19 дългосрочните когнитивни дефицити вероятно са последица от делир, преживян по време на острата фаза на болестта. Особено сред по-възрастните делирът е един от най-честите симптоми при COVID-19 пациенти на интензивна грижа. Това се случва при поне 30% от тях. Делир също е бил описан при болни, които нямат тежки медицински усложнения, или „замъгляване“ на съзнанието при пациенти, които никога не са били хоспитализирани. При такива случаи е уместно да се проведе скрининг с инструменти като Montreal Cognitive Assessment (MoCA test) или Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Cognitive Function. Трябва да се направи скрининг за коморбидни състояния, засягащи когнитивната (депресия, тревожност, умора, инсомния), за обратими причини (хранителен дефицит, ендокринопатии, метаболитни изменения) и при наличието им да се лекуват. До момента няма избрана базирана на доказателствата медикаментозна терапия за когнитивните нарушения. Все пак ацетилхолинестеразните инхибитори и мемантинът вероятно са подходящи при тези състояния. Пациентите с COVID-19 имат повишен риск от развитие на делир поради директната инвазия на вируса в ЦНС, индукцията на медиатори на възпалението в ЦНС, вторичен ефект от системните нарушения на другите органи, терапията като продължителна механична вентилация, седативи, кортикостероиди, имобилизация, социална изолация и стрес. Уместно е да се наблегне на подобряване на ориентацията, намаляване на сензорната депривация, като се редуцират доколкото може ненужни медикаменти или седативи и се подобри продължителността на съня на пациентите. (6)

Както вече споменахме, по време на боледуване от COVID-19 и след това пациентите са с повишен риск от развитие на депресивни и тревожни разстройства. Депресията и тревожността по време на пандемията от COVID-19 са оценени в повече от 45 проучвания, като резултатите варират от липса на депресия и тревожност до презентация при над 30% от проследените. Има и данни и за по-висока болестност - депресия 45% (95% CI: 37-54%, I² = 96%), тревожност 47% (95% CI: 37-57%, I² = 97%) и нарушения на съня 34% (95% CI: 19-50%, I² = 98%). (7)

В някои от проучванията тежестта на COVID-19 се приема за рисков фактор както като протичане, така и като нарушено функциониране след инфекцията, т.е. развити усложнения. Симптомите намаляват след 1 до 3 месеца, като очевидно персистират повече от физическите симптоми. Значение има и коморбидността при заболяването. Ако пациентът страда само от COVID-19, тревожност и депресия има само при 9%, докато ако има и друго заболяване, това става при 22% от пациентите. Около един месец след инфекцията 31-38% от пациентите имат депресивни симптоми, 22-42% симптоми на тревожно разстройство, 20% обесивно-компулсивни симптоми. По-сре-

щани са сред женската популация и сред тези с инфектирани членове на семейството, физически дискомфорт след инфекцията, тежка инфекция или повишени маркери на възпалението. По-чести са и при предходна психиатрична диагноза. Суицидните идеи също нарастват след прекаран COVID-19. Едно проучване показва такива идеи при 3,5% от пациентите един месец след инфекцията. Прогресивната мускулна релаксация и интегрирани интернет интервенции са показали в китайски болници, че са ефикасни. Като цяло стандартният подход за тези състояния изглежда е удачен, като се цели да се щадят органите, засегнати от инфекцията чрез промяна на дозировките на медикаментите. Има данни, че hydroxyzine е добра начална опция при тревожност, а при запазена ренална функция - и gabapentin, СИСТ се толерира добре като цяло.

ПТСР е едно от най-честите разстройства сред преживелите SARS и MERS, с болестност около 40% половин година след изписването. ПТСР при пациенти с COVID-19 е описано в повече от 20 статии, с резултати за болестност сред пациентите от 6,5% до 42,8%. Трябва да се отбележи, че проучванията са проведени все пак скоро като време след изписването на участниците. Като рисков фактор се отбелязва приемането в интензивно отделение, но резултатите са противоречиви. Депресивните и тревожните симптоми по време на острата инфекция са предиктори за развитието на ПТСР. Към момента ПТСР изглежда се развива при 20-30% от COVID-19 пациентите, като най-значимите рискови фактори са по-младата възраст, женският пол и нуждата от интензивно лечение. Хоспитализацията вероятно е протективен фактор. Няколко проучвания показват подобрене при лечение с prazosin или КПТ. Трябва да се отбележи, че началната психологична интервенция може даже да навреди и се избягва.

Симптомите на ОКР са оценени в две проучвания, като Mazza и сътр. скринират пациентите за ОКР и откриват, че 20% страдат от ОК симптоми при проследяването, а също и че симптомите на ОКР се подобряват след 1 до 3 месеца. (4)

Още в началото на пандемията от COVID-19 едно китайско проучване показва 25% повишение на психотичните разстройства. Около 0,9-4% от хората, изложени на вирусни инфекции, развиват психози. Няма достатъчно данни да се опише типичната презентация на психоза при пациентите с COVID-19, но често се посочват дезорганизация и объркване, нетипична възраст за начало на заболяването, липса на фамилен обремененост и може би по-малко параноя или налудности, свързани с COVID-19. За щастие, те като че ли се повлияват и по-бързо от ниски дози антипсихотици. Разбира се, психозите могат да са причинени и от chloroquine и hydroxychloroquine, които бяха използвани при лечението на COVID-19, или от прилагането на високи дози кортикостероиди. (8)

Библиография:

1. Orsini, A., Corsi, M., Santangelo, A. et al. Challenges and management of neurological and psychiatric manifestations in SARS-CoV-2 (COVID-19) patients. *Neurol Sci* 41, 2353-2366 (2020). <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04544-w>
2. Steardo, L., Steardo, L. & Verkhatsky, A. Psychiatric face of COVID-19. *Transl Psychiatry* 10, 261 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41398-020-00949-5>
3. M. Taquet, S. Luciano, J.R. Geddes, P.J. Harrison. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: a study of 62,354 COVID-19 cases, *MedRxiv* (2020), 10.1101/2020.08.14.20175190
4. M.G. Mazza, R. De Lorenzo, C. Conte, S. Poletti, B. Vai, I. Bollettini, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: role of inflammatory and clinical predictors, *Brain Behav Immun* (2020), 10.1016/j.bbi.2020.07.037
5. Sandra Willi, Renata Lüthold, Adam Hunt, Nadescha Viviane Hänggi, Donikë Sejdiu, Camilla Scaff, Nicole Bender, Kaspar Staub, Patricia Schlagenhauf, COVID-19 sequelae in adults aged less than 50 years: A systematic review, *Travel Medicine and Infectious Disease*, Volume 40, 2021, 101995, ISSN 1477-8939, <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2021.101995>.
6. Kotfis, K., Williams Roberson, S., Wilson, J.E. et al. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Crit Care* 24, 176 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02882-x>
7. J. Deng, F. Zhou, W. Hou, Z. Silver, C.Y. Wong, et al. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci*, 1486 (1) (2020), pp. 90-111.
8. Nakamura, Z.M., Nash, R.P., Laughon, S.L. et al. Neuropsychiatric Complications of COVID-19. *Curr Psychiatry Rep* 23, 25 (2021). <https://doi.org/10.1007/s11920-021-01237-9>

Дирижирай
настроението!

Escitil[®]

Escitalopram



За лечение на:

- Голем депресивни епизоди
- Паническо разстройство с или без агорафобия
- Социално тревожно разстройство
- Генерализирано тревожно разстройство
- Обсесивно-компулсивно разстройство



За пълна информация: ТП ЕГИС ФАРМАСЮТИКЪЛС
София 1113, ул. Александър Жендов № 6
ет. 6, тел. 02/ 987 60 40
www.egis.bg



Клиничен опит с тразодон при пациенти с депресивни разстройства и алкохолна зависимост

П. Василев¹, Д. Борисова²

¹ДПБЛНА, София

²МЦ „Невромед“, София

Алкохолната зависимост бележи все по-широко разпространение. Тя има сложна мултифакторна генеза, подчертана социална значимост, полиморфна клинична картина, в която от най-ранния стадий на заболяването интерферират различно изразени по степен психични и соматични разстройства. Част от картината на алкохолната зависимост е абстинентният синдром, който включва комплекс от симптоми, появяващи се след спране на приема на алкохол, употребяван редовно за дълго време. Абстинентният синдром е индикатор за оформила се алкохолна зависимост, която често е съпътствана от депресивен синдром, тревожност, сексуална дисфункция, нарушения в архитектурата на съня.

Тразодон е антидепресант, който действа като серотонинов (5-HT₂) антагонист и рептейк инхибитор и се смята за мултифункционален психофармакологичен агент въз основа на неговия уникален рецепторен профил. Според механизма си на действие се отнася към т.нар SARI. Той се прилага при депресивни разстройства с/без тревожност, но по преценка на лекуващия лекар би могъл да се приложи и като заместител на бензодиазепините, поради анксиолитичния си и сънотворен ефект.

Ключови думи: *клиничен опит, тразодон, депресивни разстройства, алкохолна зависимост*

Clinical Experience with Trazodone in Patients with Depressive Disorders and Alcohol Dependence

P. Vasilev¹, D. Borisova²

¹SPHTDAA, Sofia

²MC „Neuromed“, Sofia

Alcohol dependence is becoming more and more widespread. It has a complex multifactorial genesis, emphasized social significance and polymorphic clinical picture. In the earliest stage of the disease the latter is interfered by mental and somatic disorders with varying intensity. Part of the alcohol dependence picture is the withdrawal syndrome, which includes a complex of symptoms that appear after stopping the regular and continuous use of alcohol. The withdrawal syndrome is an indicator of alcohol dependence, which is often accompanied by depressive syndrome, anxiety, sexual dysfunction, disorders in the sleep architecture.

Trazodone is an antidepressant that acts as a serotonin (5-HT₂) antagonist and reuptake inhibitor and is considered a multifunctional psychopharmacological agent based on its unique receptor profile. According to its mechanism of action, it refers to the so-called SARI. It is used for depressive disorders with or without anxiety, but at the discretion of the attending physician it could also be used as a substitute for benzodiazepines due to its anxiolytic and hypnotic effect.

Keywords: *clinical experience, trazodone, depressive disorders, alcohol dependence*

Въведение

Тразодон е антидепресант, който действа като серотонинов (5-HT₂) антагонист и реъптейк инхибитор и се смята за мултифункционален психофармакологичен агент въз основа на неговия уникален рецепторен профил. Според механизма си на действие се отнася към т.нар. SARI. Той се прилага при депресивни разстройства със/без тревожност, но по преценка на лекуващия лекар би могъл да се приложи и като заместител на бензодиазепините поради анксиолитичния си и сънотворен ефект. При употреба в основната индикация на тразодон - голяма, предимно униполарна депресия, той се прилага в дозов диапазон от 150 мг до 600 мг.

Алкохолна зависимост

Алкохолната зависимост бележи все по-широко разпространение. Тя има сложна мултифакторна генеза, подчертана социална значимост, полиморфна клинична картина, в която от най-ранния стадий на заболяването интерферират различно изразени по степен психични и соматични разстройства. Част от картината на алкохолната зависимост е абстинентният синдром, който включва комплекс от симптоми, появяващи се след спиране на приема на алкохол, употребяван редовно, за дълго време. Абстинентният синдром е индикатор за оформила се алкохолна зависимост, която често е съпътствана от депресивен синдром, тревожност, сексуална дисфункция, нарушения в архитектурата на съня.

Абстинентен синдром и тразодон

Споделяме нашия клиничен опит с тразодон при тридесет и шест пациенти във възрастовия диапазон от 25 до 60 години., оценени с алкохолна зависимост, отговарящи на диагностичните критерии на МКБ-10.

Клиничният ни опит е свързан с прилагането на тразодон в общата психофармакологична схема за лечение на абстинентен синдром при алкохолна зависимост.

Отчетохме много добър ефект по отношение на намаляването на тревожността и увеличаването на продължителността на съня при включване на тразодон, дозиран до 150 мг дневно. Отчетохме много добър анксиолитичен ефект при медикамента, съпоставим с този при бензодиазепините, който обаче ги превъзхожда с това, че няма потенциал да създава зависимост.

Използвахме тразодон, като го прилагаме след седмия ден в общата терапевтична схема за лечение на абстинентен синдром. Включването му предостави възможност да бъде намалена дозата на бензодиазепините, чийто прием е свързан с риск от зависимост при продължителна употреба.

Освен това, на фона на прилагането на тразодон се намали необходимостта от прием на невролептици при някои от случаите с по-тежко протичане и така се избегна възможността за проявата на страничните им ефекти.

Тразодон и превенция на рецидив

След овладяване на абстинентния синдром, особено при пациенти със съпътстващ депресивен синдром, тревожност, сексуална дисфункция, персистиращи нарушения на съня, продължихме да прилагаме тразодон за период между два и три месеца. При съпътстващ депресивен синдром използвахме медикамента в дозов режим от 150 мг до 300 мг дневно. Отчетохме добър терапевтичен отговор. Използването на тразодон за овладяване на съпътстващия депресивен синдром и тревожност ни даде възможност да избегнем възможните странични ефекти на SSRI като повишаване на телото, сексуални дисфункции и др.

За нарушенията в съня, които персистираха по-дълго във времето, прилагането на тразодон до 150 мг еднократно вечер показва добър ефект относно нормализирането на физиологичната архитектура на съня, увеличаването на неговата дълбочина и продължителност. Както е известно, лишаването от дълбок сън води до намален праг на болката и повишен интензитет на болковите усещания. В тази връзка и нашият клиничен опит потвърждава, че тразодон не само подобрява качеството на съня, но наблюдавахме и добър терапевтичен ефект върху болката, която често съпътства депресивния синдром и тревожността.

Опитът ни показва добър терапевтичен отговор на тразодон при алкохолна зависимост тип 2 и тип 3 по Lesch.

Тразодон и когнитивно-поведенческа терапия

Гледната точка на когнитивната терапия към зависимостта е, че зависимото поведение е заучено и може да бъде повлияно чрез промяната на когнитивно-поведенчески процеси. Хората с алкохолна зависимост вярват, че приемането на алкохол е автоматичен процес извън техния контрол. Ето защо, терапевтичната стратегия се основава на разбирането за последователността между активиращите стимули, когнициите и поведението. Това дава възможност за контрол над влечението чрез промяна на начина на мислене. Когнитивно-поведенческата терапия на алкохолната зависимост включва промяна на дисфункционални мисли и поведения, както и превенция на рецидив.

За групата пациенти с алкохолна зависимост тип 2 и тип 3, успоредно с медикаментозната терапия, прилагаме и когнитивно-поведенческа терапия, като установихме, че на фона на тразодон се отчита повишено сътрудничество в терапевтичния процес и улесняване на изграждането на когниции за контрол (когниции, свързани с алкохола и разрешаващи приема на алкохол когниции).

Заключение

Въз основа на клиничния ни опит с тразодон за овладяване на депресивно-тревожни състояния при пациенти с алкохолна зависимост може да обобщим:

- Наблюдавахме ползите от тразодон в общата терапевтична схема за лечение на абстинентния синдром и смятаме, че е добра алтернатива на бензодиазепините, избягвайки риска от злоупотреба и оформяне на зависимост.
- Отчетохме добър терапевтичен ефект от тразодон при съпътстваща алкохолната зависимост психопатология като депресивен синдром, тревожност, нарушения в съня. Препаратът може да бъде прилаган продължително време за овладяването им.
- Вследствие на нашето наблюдение установихме, че тразодон е особено подходящ терапевтичен избор при пациенти с алкохолна зависимост тип 2 и тип 3 по Lesch, при които също така, на фона на терапия с него, се отчита и намаляване на риска от срив

и рецидив, което повишава шанса за достигане до по-добра ремисия.

- При провеждане на когнитивно-поведенческа терапия при пациенти с алкохолна зависимост, на фона на терапия с тразодон, се отчита улесняване на изграждането на когнитивни за контрол по отношение на неустойчивото желание за прием на алкохол и повишаване на сътрудничеството в терапевтичния процес.

Библиография:

1. Леш, О.-М., Валтер, Х., Ветчка, К., Хеселброк, М., Хеселброк, В., „Алкохол и тютюн“, 2011.
2. Василев, П., „Терапевтични общности“, 2009.
3. Jarvis, T., Tebbutt, J., Mattick, R., Treatment approaches for alcohol and drug dependence, 1995.



Latuda®

(lurasidone) tablets

37mg



**Latuda® е първият атипичен
антипсихотик, одобрен за лечение
на пациенти с шизофрения между
13 и 17 години¹**

LATUDA is a registered trademark of Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.
All rights reserved. 01/2021. Licensed images are being used for illustrative
purposes only. Any person depicted is a model.

Референции:
1. Latuda КХП

Лекарствен продукт по лекарско предписание.
За допълнителна информация:
"Анджелини Фарма България" ЕООД
бул. Асен Йорданов 10, София 1592



Angelini
Pharma

Приложение на високотехнологични ултрасонографски методики при системна склероза

Р. Каралилова

Клиника по ревматология, УМБАЛ „Каспела“, Пловдив; МУ – Пловдив

Системната склероза (SSc) е хронично мултисистемно заболяване с многофакторна етиология, вариабилна клинична симптоматика и ограничени терапевтични възможности. (1) Имуннообусловеният и фибротичен процес, инвалидизиращ пациентите в различна степен, високият летален риск предопределят социалната значимост на SSc в световен мащаб. (2) Клиничната хетерогенност на заболяването затруднява диагнозата, която често е закъсняла, особено имайки предвид ниската му честота. В много случаи засягането на таргетните органи остава скрито, докато не настъпи трайно увреждане в тях. В ранните стадии на SSc диагностичният процес е труден и това довежда до необходимостта от обективни и лесно достъпни методи за оценка на промените в кожата и вътрешните органи. (3,4) Все по-значима роля заема ултрасонографията в изследването на тези пациенти. Този образен „биомаркер“ се превърна в незаменим инструмент в ръцете на съвременния ревматолог за оценка на съдовото ангажиране, кожата, белия дроб, ставите, вътрешните органи. (5, 6)

Ключови думи: системна склероза, ултрасонография

Use of New Developments in Ultrasound in Systemic Sclerosis

R. Karalilova

Clinic of Rheumatology, UMHAT „Kaspela“, Plovdiv; Medical University of Plovdiv

Systemic sclerosis (SSc) is a chronic multisystem disease with a multifactorial etiology, variable clinical symptoms, and limited therapeutic options. (1) Autoimmune and fibrotic processes, leading to disability of patients, and high lethal risk determine the social significance of SSc worldwide. (2) Clinical heterogeneity of the disease complicates the diagnosis, which is often delayed. The low prevalence of the disease also contributes to this fact. In many cases, the involvement of target organs remains insidious until permanent damage occurs.

The diagnostic process is difficult in the early stages of SSc, and this leads to the need of objective and easily accessible methods for assessing changes in the skin and internal organs. (3,4) The importance of ultrasonography in the assessment of these patients is growing. This imaging „biomarker“ has become an invaluable tool for contemporary rheumatologists for assessment of vascular, skin, lungs, internal organs involvement. (5,6)

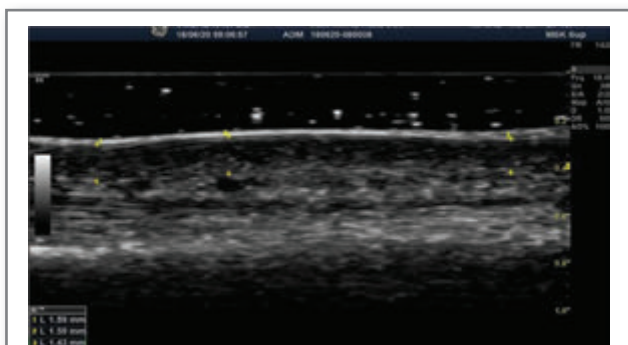
Keywords: systemic sclerosis, ultrasonography

Кожното засягане е водеща клинична проява и характерна отличителна особеност при пациентите със SSc. На тази база се основава най-често прилаганата класификация на заболяването – дифузна (dcSSc) и ограничена (lcSSc) кожна форма. Видът и темпът на прогресия на кожното ангажиране го определят като важен предиктор за влошаване на болестта. В ранните стадии на SSc диагностичният процес е труден, особено за кожното въвлечение, независимо че то присъства почти неизменно при SSc. (7) В допълнение на това моделът на засягане се различава при lcSSc и dcSSc. Пациентите с прогресивна фиброза на кожата имат по-висок процент на спад на белодробната функция и по-високи нива на смъртност поради всякакви причини в сравнение със SSc без прогресиращо кожно заболяване. (8) Най-широко разпространена и използвана методика, прилагана и понастоящем, е въведеният през 1979 г. модифициран кожен показател на Роднан –

modified Rodnan Skin Score (mRSS), за полуколичествена оценка на задебеляването и уплътняването на кожата посредством палпация. Независимо че методът е възприет както в рутинната практика, така и като изходна мярка за SSc в клиничните изпитвания, през последните години все повече се дискутира въпросът за недостатъчната му сензитивност.

Изследвана е ролята на ултразвук за оценка на кожните промени при SSc. (2) Ултрасонографията (УС) е в състояние да обективизира настъпили промени, включително в участъци от кожата, определени като „неангажирани“ посредством физикален преглед. (7) Висококачествената УС (HFUS) се доказва като образна методика, способна да верифицира кожната дебелина и да предостави обективна и надеждна оценка на активността на заболяването. (8) В ранните му стадии дермата се представя с по-голямата дебелина и по-ниска ехогенност, включително при много ранно заболяване (<2 години) и дифузна кожна форма в

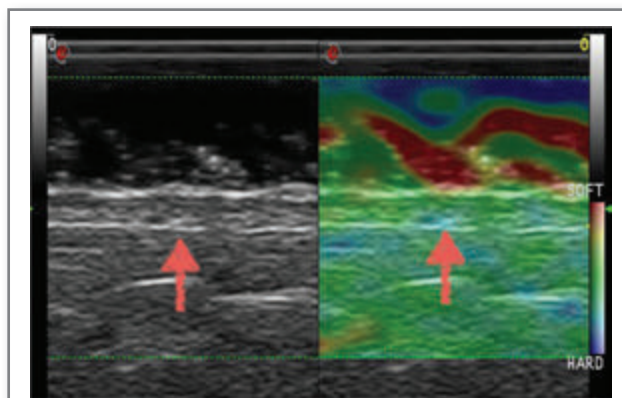
сравнение с ограничена кожна SSc и здрави контроли. (7) Тази обратна зависимост между ехогенността на кожата и нейната дебелина при пациентите със SSc с по-кратка продължителност на състоянието отразява едематозната фаза на болестта. Степента на удебеляване на кожата има тенденция да намалява с по-голямата продължителност на заболяването. С цел да бъде обективно оценено кожното засягане, особено в ранната оточна фаза, е изработен ултразвуков mRSS (mRUSS). УС се извършва на места, преповтарящи 17-те точки на mRSS при пациентите със SSc. Методът е лесно приложим и позволява обективизиране на количествените промени в кожата при тези пациенти. HFUS на кожата открива свързаните с болестта както ранни промени, дължащи се на оток, така и късни промени, дължащи се на фиброза. Разграничението между двете фази е важно, тъй като пациентите в ранната оточна фаза е по-вероятно да отговорят на терапевтична интервенция. Съобщава се за връзката между степента на удебеляване на кожата, оценена с УС, тежестта на микроангиопатията и отговора към лечението. Това дава основание HFUS да се използва за откриване и проследяване на кожното участие при SSc, тъй като може да предостави информация за активността на заболяването и системното засягане.



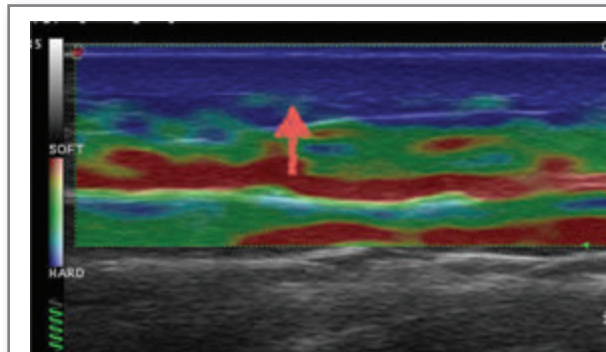
Фиг. 1. Високофреквентна УС на кожа при пациент с ранна dcSSc на нивото на гърба на ръката. Маркирана е дермата, която се представя с увеличена дебелина и намалена ехогенност

Количествените и качествените промени, настъпващи в кожата при SSc, се отразяват върху нейната плътност и еластичност. (7) Соноеластографията е съвременна техника, която съчетава в себе си УС и еластография и позволява неинвазивна визуализация на еластичните качества на изследваните тъкани, осигуряваща цветна карта, надграждаща B-Mode УС. Shear-wave elastography (SWE) е вид еластографска образна модалност, която навлиза като надежден метод за количествена оценка на фиброза на кожата. SWE притежава по-висока възпроизводимост и има по-висока чувствителност за оценката на състоянието на кожата при SSc не само от mRSS, но и от Gray Scale УС, особено в случаите на промени, които не се откриват при физикалната оценка. Нещо повече, плътността и твърдостта на кожата по-добре отразяват степента на нейното засягане при пациенти със SSc, отколкото нейната дебелина. Това е важен аспект, свързан със субклиничното дермално участие при SSc. Тази неинвазивна техника позволява да се оцени плътността и твърдостта на кожата и може да се счита за независима от оператора, тъй като благодарение на свръхбързата си техника за изобразяване може да намали риска от артефакти, дължащи се на движения на пациента или изследователя. Друга еластографска техника е компресионната еластография *strain EUS*, която оценява кожната еластичност посредством мануална компресия върху тъканите с УС трансдюсер. (7) Базира се на сравняването на УС вълни преди и след прилагана компресия с трансдюсера, използвайки

„free hand” техника. Образните промени, които се наблюдават при пациентите със SSc, показват редуциране на разтегливостта на дермата с прогресия на заболяването, което е резултат на загуба на еластичност, и се визуализират в цветна скала. Ограничението на *strain EUS* идва от факта, че тя изследва разликата в еластичността между две съседни структури с различна еластичност и ги сравнява помежду им.

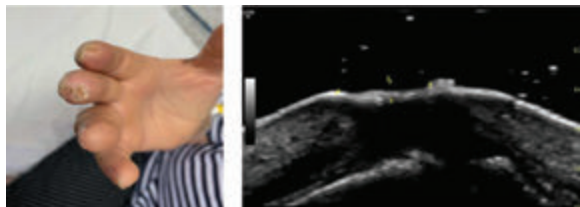


Фиг. 2. B-Mode УС (вляво) и кореспондиращият образ от *strain* еластография (вдясно) на кожа на здрав индивид. Със стрелки е посочена таргетната зона – дермата. Цветовите индикатори съответстват на дерма със запазена еластичност



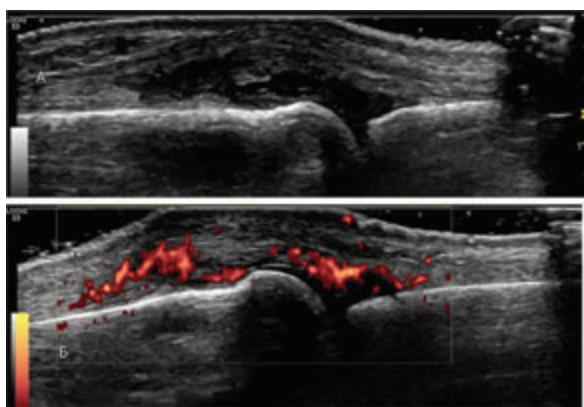
Фиг. 3. *Strain* еластография на кожа на пациент със SSc. Тъмносинята оцветка на дермата съответства на плътна кожа с намалена еластичност

HFUS е прилагана за изследване на спектъра на дигиталните улцерации (DUs) при SSc, от диференцирането им от неязвените лезии (засягащи само епидермалния слой), оценка на подлежащата калциноза, наличие на Power Doppler сигнал. УС има многообещаваща роля при оценката на морфологията на DU, степента и подлежащата патология при пациенти със SSc. DUs се нуждаят от особено внимание, тъй като предвещават лошо качество на живот и намален функционален капацитет. Установено е, че наличието на DUs предсказва в голяма степен сърдечно-съдовото засягане. Пациентите със SSc с DUs са склонни да развият по-тежко сърдечно засягане, по-висок процент на исхемични събития, по-високостепенно намаляване на фракцията на изтласкване на лявата камера (EF) и диастолна дисфункция в проследявания период. (9)

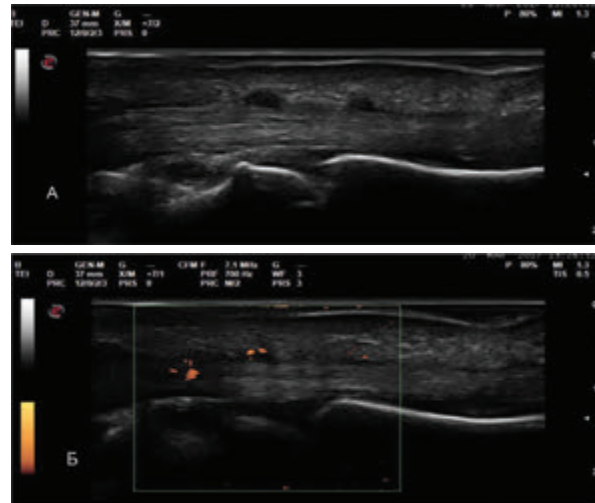


Фиг. 4. Пациентка с dcSSc и дигитални улцерации. УС образ на улцерацията (вдясно)

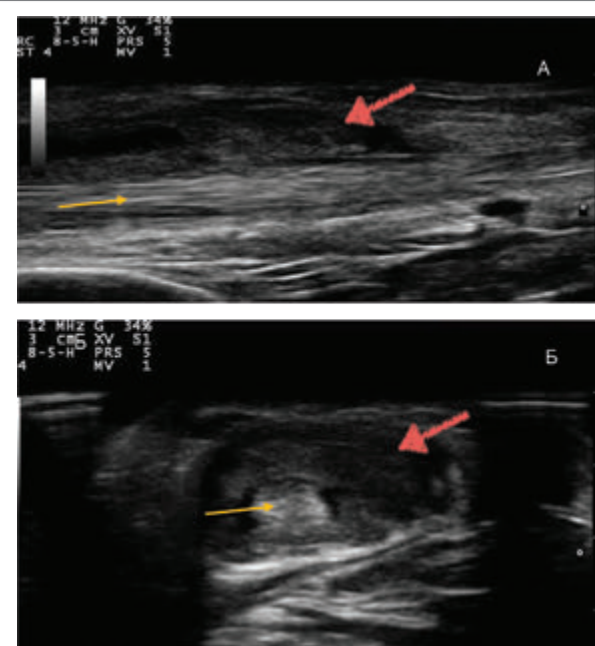
Ангажирането на *опорно-двигателния апарат* (ОДА) при пациенти със SSc се регистрира с честота от 24% до 97% в хода на заболяването. (10,11) Често е първоначален симптом и може да бъде много разнообразно, вариращо от артралгии до изявен артрит, синовити, теносиновити, вътреставни изливи, бурсити, ерозии, синдром на карпалния тунел (CTS), контрактури, триене на сухожилията (TFR), акроостеолитиза, миопатия, мекотъканни калцификати. (7,10-12) Въпреки това точната клинична оценка на участието на ОДА при пациенти със SSc много често е предизвикателство, например поради обширното засягане на кожата и ставните контрактури. Подпухналите пръсти (puffy fingers) са важен ранен симптом на заболяването и са един от кардиналните белези при много ранна SSc (VEDOSS). Степента и видът на засягане на ОДА зависят от продължителността, от нивото на цялостна активност на болестта и от вида на кожното ангажиране, но установяването му е от съществено значение. TFRs представлява възлов критерий при клиничното изследване на SSc и е важен предиктор по отношение на вида SSc, тежестта и прогресията на заболяването. (12) Синовит, TFRs и ставни контрактури е по-вероятно да настъпят едновременно и да се срещнат по-често сред пациенти с dcSSc. Независимо от важността на тези находки, наличието на синовит и възпалителни промени на сухожилията е в значителна степен недооценявано при физикалното изследване. Наблюдението на ОДА при пациенти със SSc може да играе важна роля за идентифициране на патологични промени, включително при липса на явни клинични признаци на артрит и невъзпалителна артропатия. (11)



Фиг. 5. Ултрасонография на метакарпофалангеална става на пациент със SSc. B-Mode US (А) визуализира синовиалната пролиферация, а Power Doppler US (Б) демонстрира високата възпалителна активност



Фиг. 6. УС на флексорно сухожилие на пациент със SSc. А – налице е Gray scale теносиновит на ниво МКФ става, а Power Doppler модальността носи информация за неговата активност (Б)

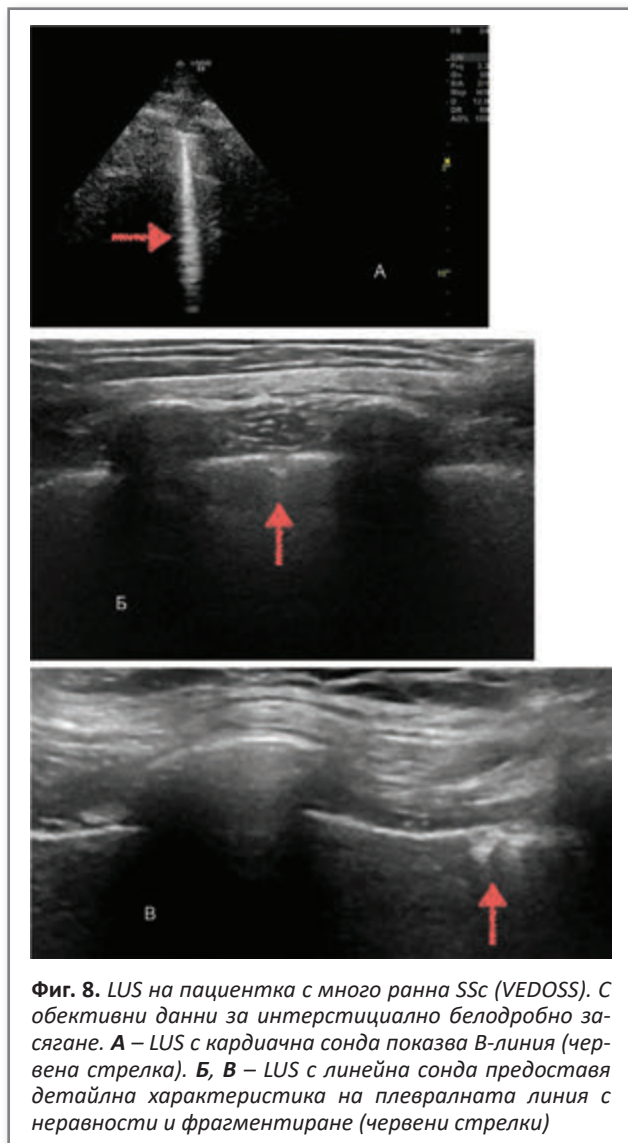


Фиг. 7. Ултрасонографски образ на анатомичния субстрат на палпаторно доловим TFR при пациентка с дифузна кожна SSc – (А) лонгитудинален скен и (Б) трансверзален скен изобразяват пролиферативната компонента (червена стрелка), обграждаща сухожилието (жълта стрелка) в неговото влагалище

Белодобрното включване при пациентите със SSc понастоящем е една от водещите причини за неблагоприятен изход, заедно с пулмоналната хипертония. Това определя важността на скрининговата оценка на това органно засягане с оглед своевременна терапевтична намеса. Характерни за заболя-

ването са интерстициалната белодробна фиброза и съдовите увреждания, които често пъти са налице в едни и същи лезии. Крайностите на спектъра са представени от чиста интерстициална белодробна болест (ILD) и чисто белодробно съдово засягане с изолирана пулмонална артериална хипертония (PAH), но в повечето случаи комбинация от двете състояния е налице при един и същ пациент. (1)

Интензивно е проучвана ролята на трансторакалната ехография на бял дроб (TTUS) за оценката на различни белодробни състояния (13) и детайлно е описана в литературата. През последните години се изследва валидността на методиката при оценката на белодробната фиброза при пациенти със SSC. Ехографията на бял дроб (LUS) успя да извоюва своето място като неинвазивна, евтина, лесно усвоима, без лъчево натоварване, с висока чувствителност и специфичност за диагностиката, дори и в ранна предклинична фаза на ILD. (14) Основните LUS признаци за оценка на ILD-SSc са *В-линии* и изменения на плевралната линия. В-линиите се дефинират като дискретни вертикални хиперехогенни реверберационни артефакти, които изхождат от плевралната линия, от отразяването на УС сноп от задебелената субплеврална интерлобуларна септа, достигащи долната част на екрана, без да избледняват, и се движат синхронно с движението на белия дроб. Те могат да бъдат оценени от различни видове трансдюсери без никакви клинично важни разлики. Специфичността, сензитивността, позитивната и негативната предиктивна стойност на LUS за оценка на белодробното засягане са оценени в съпоставка на методиката със златния стандарт – компютърна томография с висока резолюция (HRCT) (Warrick score). Потвърдена е положителна корелация между броя на В-линиите и резултатите от Warrick score и отрицателна корелация между В-линии и DLCO. Нещо повече, броят на В-линиите се увеличава заедно с прогресията на капиляроскопското увреждане и е установена статистически значима разлика в броя на В-линиите между пациенти със и без Dus. (15) *Променни по плеврата* (неравности – PI, задебеляване, фрагментиране) и *субплеврални промени* са много типични за SSC-ILD, особено в по-напредналите стадии на заболяването. Оценява се т.нар. pleural score. По този начин се потвърждава не само диагностичната чувствителност на двете променливи като по-висока от стандартната рентгенова снимка на гръдния кош, но и по-високата отрицателна предиктивна сила на PI резултата в сравнение с B-line резултата. Докато В-линиите могат да се срещнат и при здрави хора без ILD, при нито един здрав индивид не се намират променени плеврални профили с повече от 2,8 mm, неравни, задебелени или фрагментирани в повече от два изследвани белодробни сегмента. Субплевралните промени включват плевралните нодули. Всяка сканирана зона се описва като позитивна, ако са видими един или повече нодули. Промените в плевралния профил, изразени като задебеляване, прекъсване и фрагментация, са по-чувствителни маркери при диагностицирането на ILD. Освен това, УС плеврална неравност е полезна при разграничаване на фалшива позитивност на В-линии поради възраст или белодробна конгестия при пациенти, които не са засегнати от ILD. Така LUS се явява отличен неинвазивен метод за скринингова оценка на ILD при пациенти със SSC. (2) Корелационните анализи на ROC криви разкриват, че 10 УС В-линии са границата (cut off), при която има най-голяма вероятност от наличие на значима SSC-ILD. По този начин откриването на поне 10 В-линии е силно предиктивно за наличието на HRCT на SSC-ILD. При пациенти със SSC оценяването на белите дробове като средство на първи избор за образна диагностика може да бъде ефективна опция за определяне на най-подходящия момент за извършване на HRCT на гръдния кош. (16) Въпреки това, за да се оценят тежестта на засягане на белите дробове и индивидуалният риск от прогресия към заболяване в крайния стадий, HRCT остава златен стандарт за определяне на степента и вида на белодробното включване.



Фиг. 8. LUS на пациентка с много ранна SSC (VEDOSS). С обективни данни за интерстициално белодробно засягане. А – LUS с кардиачна сонда показва В-линия (червена стрелка). Б, В – LUS с линейна сонда предоставя детайлна характеристика на плевралната линия с неравности и фрагментиране (червени стрелки)

Сърдечно-съдовото засягане при SSC е често срещано при пациентите със SSC и е една от водещите причини за смъртност. (7) Смята се, че засягането на миокарда е комплексно, вследствие некроза на кардиомиоцити от увреждане на микроциркулацията, отразяващо повтарящи се епизоди на исхемия-реперфузия поради „миокарден феномен на Рейно“ и развиващата се фиброза. Диастолната дисфункция на лявата камера става обект на все по-голямо внимание, тъй като се счита за предшественик на сърдечна недостатъчност (CH) със запазена фракция на изтласкване (EF). (2) Тя е по-силен предиктор за смъртност от PAH, оценена посредством дясна сърдечна катетеризация (RHC). Дисфункцията на дясната камера (RV) може да бъде първична (пряко засягане на миокарда) или вторична (поради PAH, LV дисфункция или ILD). Ехокардиографското изобразяване на RV позволява нейното рутинно изследване при SSC. Ехокардиографията е скринингов метод за оценка на диастолната CH в хода на сърдечната фиброза. Значима интерстициална и периваскуларна фиброза на сърцето може да се прояви при липсата на клинично

доказано ангажиране на този орган, а миозитът на скелетната мускулатура при SSC в отделни случаи е придружен от остър миокардит. Сърдечните усложнения на SSC може дълго време да останат недиагностицирани, като по този начин се пропускат терапевтичните възможности.

На PAH се дължат повече от половината от смъртните случаи при SSC, като над 90% от тях настъпват в рамките на четири години от диагнозата, което подсказва важността на бързото справяне с това усложнение. (17,18) Най-съществената и важна промяна в тази насока е хемодинамичната преоценка и дефиниция на PAH. Средната граница на белодробното артериално налягане (mPAP), измерена чрез RHC, е намалена от 25 на 20 mmHg. Едно от най-новите проучвания за пациенти със SSC с граничен mPAP показва, че тази конкретна подгрупа има по-ниски показатели от 6-минутния тест с ходене (6MWT), по-нисък сърдечен индекс и по-голяма белодробна съдова резистентност при натоварване. Респираторното увреждане е един от най-важните патологични аспекти при SSC и често се дължи на белодробно засягане, което може да се прояви като ILD или като PAH или и двете. Трансторакалната ехокардиография е рутинен индиректен метод за скринингова оценка на повишението на налягането в белодробната артерия.

Съдовото засягане е отличителна проява на SSC. (2) Микроангиопатията се счита за най-ранния патологичен процес при SSC, но могат да бъдат включени и по-големи съдове. Микровакуларното участие, оценено с видеокапиляроскопията на нокътното ложе (NVC), е критерий за ранна диагностика на заболяването и информира за развитието и прогнозата му. Изследвано е приложението на Colour Doppler Ultrasound (CDUS) на нокътното ложе за обективизиране на васкуларизацията и съдовата увреда на периферните артерии при пациенти с първичен и вторичен феномен на Рейно (RP). (19) Извършена е CDUS с високочестотен линеен трансдюсер по предварително изработен протокол. Установена е разлика във васкуларизацията на стайна температура между здравите контроли и пациентите с вторичен RP. Пациентите с първичен RP имат запазена васкуларизация на стайна температура, но за разлика от здравите контроли проявяват патологична реактивност при динамични температурни промени. CDUS на нокътното ложе е лесна за изпълнение, с висока възпроизводимост методика, което дава добра информация на състоянието на болестния процес.

Еластография на слезка и черен дроб

SSC като хронично мултисистемно заболяване, характеризиращо се с отлагане на колаген на засегнатите тъкани, води до прогресивна фиброза и потенциално засягане на вътрешните органи. (1) Ултразвукова еластография (USE) на слезката е използвана като част от оценката на плътността на черния дроб, порталната хипертония и вариците на хранопровода. Намират се промени в плътността на слезката, дори когато тази на черния дроб остава непроменена. USE на слезката позволява оценка на чернодробната фиброза и определяне на нейната степен, която вече замества инвазивната чернодробна биопсия. USE на слезката се използва и за диагностика и оценка на други медицински състояния и заболявания. С оглед изследване на възможното участие на паренхимните вътрешни органи във фиброзния процес е проведено еластографско изследване на слезка и черен дроб при здрави индивиди и сравнени с тези на пациенти със SSC. (20)

Установена е значително по-висока плътност на слезката в групата пациенти със SSC в сравнение със здравите контроли. Значително по-висока средна плътност на слезката се наблюдава при пациентите с dcSSc в сравнение с групата на lcSSc. Плътността на слезката показва сигнификантна, макар и слаба връзка с BMI на пациентите и липса на връзка между продължителността на заболяването и размера на слезката. pSWE осигурява обективна и надеждна оценка на състояние-

то на слезката, която като паренхимен орган вероятно отразява наличието на системна фиброза при SSC. Освен това слезката може да служи като индикатор за фиброзното състояние на другите вътрешни органи.

Заклучение

Наличието на съвременни високотехнологични сонографски методики, задълбочените познания и добрата подготовка дават в ръцете на съвременния ревматолог възможност за своевременна оценка на различните домейни в проявите на SSC.

Библиография:

1. Varga J, Trojanowska M, Kuwana M. Pathogenesis of systemic sclerosis: recent insights of molecular and cellular mechanisms and therapeutic opportunities. *J Scleroderma Relat Disord* 2017; 2: 137–152. <https://doi.org/10.5301/jsrd.5000249>
2. Каралилова Р. Образни и серумни биомаркери за белодробно и ставно включване при пациенти със системна склероза. Дисертационен труд за присъждане на научна степен „доктор на науките“. 2020.
3. Rutka K, Garkowski A, Karaszewska K, Łebkowska U. Imaging in Diagnosis of Systemic Sclerosis. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 248. <https://doi.org/10.3390/jcm10020248>
4. Wolf M, Montesi S. Novel Imaging Strategies in Systemic Sclerosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2020 Aug 12;22(9): 57. doi: 10.1007/s11926-020-00926-3. PMID: 32785794.
5. А. Баталов. СТАВНА ЕХОГРАФИЯ в съвременната ревматология. Медицинско издателство ЛАКС БУК, 2013.
6. T. Sapundzhieva, R. Karalilova, A. Batalov. Musculoskeletal ultrasound in rheumatology – new horizons. *Folia Medica* 2020, 62 (1): 7-16 DOI: 10.3897/folmed.62.e47772.
7. Каралилова Р. Диагностични възможности на нови ултрасонографски техники за оценка на кожно, ставно, периставно и белодробно ангажиране при системна склероза. Дисертационен труд за присъждане на научно-образователна степен „доктор“. 2017.
8. Wu W, Jordan S, Graf N, et al. Progressive skin fibrosis is associated with a decline in lung function and worse survival in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis in the European Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) cohort. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 648–56.
9. Coppi F, Giuggioli D, Spinella A, et al.: Cardiac involvement in systemic sclerosis: identification of high-risk patient profiles in different patterns of clinical presentation. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2018; 19: 393–5.
10. Avouac J, Walker U, Tyndall A, et al. Characteristics of joint involvement and relationships with systemic inflammation in systemic sclerosis: results from the EULAR Scleroderma Trial and Research Group (EUSTAR) database. *J Rheumatol* 2010; 37: 1488–501.
11. Sandler R, Matucci-Cerinic M and Hughes M. Musculoskeletal hand involvement in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2020; 50 (2): 329–334.
12. Avouac J, Walker U, Hachulla E, et al. Joint and tendon involvement predict disease progression in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study. *Ann Rheum Dis* 2016;75:103–109.
13. Mohammadi A, Oshnoei S, Ghasemirad M. Comparison of a new, modified lung ultrasonography technique with high-resolution CT in the diagnosis of the alveolo-interstitial syndrome of systemic sclerosis. *Med Ultrason* 2014; 16: 27–31.
14. Wang Y, Gargani L, Barskova T, Furst De, Matucci-Cerinic M. Usefulness of lung ultrasound B-lines in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a literature review. *Arthritis Res Ther* 2017; 19: 206.
15. Gigante A, Rossi Fanelli F, Lucci S, et al. Lung ultrasound in systemic sclerosis: correlation with high-resolution computed tomography, pulmonary function tests and clinical variables of disease. *Intern Emerg Med* 2016; 11: 213–7.
16. Tardella M, Di Carlo M, Carotti M, Filippucci E, Grassi W, Salaffi F: Ultrasound B-lines in the evaluation of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis: Cut-off point definition for the presence of significant pulmonary fibrosis. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e0566.
17. Kolstad K, Li S, Steen V, Chung L: Long-Term Outcomes in Systemic Sclerosis-Associated Pulmonary Arterial Hypertension From the Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma Registry (PHAROS). *Chest* 2018; 154: 862–71.
18. Coghlan J, Wolf M, Distler O, et al.: Incidence of pulmonary hypertension and determining factors in patients with systemic sclerosis. *Eur Respir J* 2018.
19. Keberle M, Tony H, Jahns R, Hau M, Haerten R, Jenett M. Assessment of microvascular changes in Raynaud's phenomenon and connective tissue disease using Colour Doppler ultrasound. *Rheumatology* 2000; 39: 1206–13.
20. Karalilova R, Doykova K, Batalov Z. et al. Spleen elastography in patients with Systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 2021; 41, 633–641. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04772-5>

ОДОБРЕН ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА СВЪРЗАНА СЪС СИСТЕМНА
СКЛЕРОЗА ИНТЕРСТИЦИАЛНА БЕЛОДРОБНА БОЛЕСТ (SSc-ILD),
КАКТО И ИДИОПАТИЧНА БЕЛОДРОБНА ФИБРОЗА (IPF)¹

ДА ПОГЛЕДНЕМ SSc-ILD

ДИРЕКТНО

и да променим прогресията на
заболяването, като забавим спада
на белодробната функция^{1,2}

ILD е водеща причина за смърт при SSc,
отговорна за до 35% от смъртните случаи
свързани със заболяването³

1-ви

OFEV® е първият и
единствен одобрен
медикамент за
лечение на пациенти
със SSc-ILD¹



В най-голямото фаза III
клинично проучване при
пациенти със SSc-ILD
(SENSCIS®), OFEV®
демонстрира намаляване
на спада на FVC с 44% за
период от 52 седмици^{1,2}



Най-честите странични реакции
са били свързани с леки до
умерени прояви от страна
на гастро-интестиналната
система и ефективно са били
управлявани при повечето
пациенти със SSc-ILD^{1,2}

Лесно дозиране: По 1 капсула два пъти дневно¹

Избрана информация от КХП OFEV® Ofev 150 mg меки капсули и Ofev 100 mg меки капсули.

Качествен и количествен състав: **Ofev 100 mg меки капсули**. Една мека капсула съдържа 100 mg нинтеданиб (nintedanib) (под формата на езилат). **Ofev 150 mg меки капсули**. Една мека капсула съдържа 150 mg нинтеданиб (nintedanib) (под формата на езилат). **Терапевтични показания**: Ofev е показан при възрастни за лечение на идиопатична белодробна фиброза (ИДФ). Ofev е показан също при възрастни за лечение на други хронични фиброзиращи интерстициални белодробни болести (ИББ) с прогресивен фенотип. Ofev е показан при възрастни за лечение на свързана със системна склероза интерстициална белодробна болест (ССк-свързана ИББ). **Дозировка и начин на приложение**: Препоръчителната доза нинтеданиб е 150 mg два пъти дневно, приложена приблизително през 12 часа. Дневна доза от два пъти по 100 mg се препоръчва за използване само при пациенти, които са показали непоносимост към дневна доза от два пъти по 150 mg. Не трябва да се надвишава препоръчителната дневна доза от 300 mg. **Специални популации**: Пациенти в старческа възраст (≥ 65 год) - като цяло не са наблюдавани разлики в безопасността и ефикасността при пациенти в старческа възраст. Не се налага априори адаптиране на дозата в зависимост от възрастта на пациентите. Бъбречно увреждане: Не се налага корекция на началната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Черндобно увреждане: При пациенти с леко черндобно увреждане (Child Pugh A) препоръчителната доза Ofev е 100 mg два пъти дневно с интервал приблизително 12 часа. Не се препоръчва лечение с Ofev при пациенти с умерено (Child Pugh B) и тежко (Child Pugh C) черндобно увреждане. **Противопоказания**: Сърдечно-съдовата система: сърдечно-съдови нарушения, фибрилация или свръхчувствителност към нинтеданиб. **Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**: Стомашно-чревни нарушения: Диария: Диария е най-честата стомашно-чревна нежелана реакция, съобщена при 62,4% спрямо 18,4% от пациентите, лекувани съответно с Ofev и плацебо. Пациентите трябва да бъдат лекувани при първите прояви с адекватно хидратиране и антидиарийни лекарствени продукти, като лоперамид, като може да се наложи прекратяване на лечението. Лечението с Ofev може да се поднови с намалена доза (100 mg два пъти дневно) или с цялата доза (150 mg два пъти дневно). **Гадене и повръщане**: Често съобщавани нежелани реакции от страна на стомашно-чревния

тракт са гадене и повръщане. При повечето пациенти с гадене и повръщане събитията е леко до умерено. **Черндобна функция**: Не са проучени безопасността и ефикасността на Ofev при пациенти с умерено (Child Pugh B) или тежко (Child Pugh C) черндобно увреждане. По тази причина не се препоръчва лечение с Ofev при такива пациенти. Повишения на черндобните ензими (ALT, AST, алкална фосфатаза (ALP) в кръвта, гамаглутамилтрансфераза (GGT)) и билирубина в повечето случаи са обратими след намаляване на дозата или прекъсване на лечението. Ако се установи повишаване на трансаминазите (AST или ALT) > 3 пъти ГГТ, препоръчително е да се намали дозата или да се прекрати лечението с Ofev. **Бъбречна функция**: В случай на бъбречно увреждане/бъбречна недостатъчност, трябва да се обмисли корекция на терапията. **Кръвоизлив**: Потискането на рецепторите на съдовия ендотелен растежен фактор (VEGFR) може да е свързано с повишен риск от кръвене. Пациентите с известен риск за кръвене, включително пациентите с наследствено предразположение към кръвене или пациентите, които получават антикоагулантно лечение с цел доза, не са включени в проучванията. Тези пациенти трябва да бъдат лекувани с Ofev само ако очакваната полза превишава потенциалния риск. **Артериални тромбоемболични събития**: Пациентите с анамнез за скоршен инфаркт на миокарда или инсулт са били изключени от изпитванията. Бъдете внимателни, когато лекувате пациенти с по-висок сърдечен риск, включително известна исхемична болест на сърцето. **Венозна тромбоемболия**: Не се наблюдава повишен риск от венозна тромбоемболия при лекуваните с нинтеданиб пациенти. **Перфорации на стомашно-чревния тракт**: Необходимо е особено внимание, когато се лекуват пациенти с предходна коремна операция, анамнез за пептична язва, дивертикуларна болест или получаващи съпътстващи кортикостероиди или НПВС. Лечението с Ofev трябва да се започва най-малко 4 седмици след коремна операция. **Хипертензия**: Прилагането на Ofev може да повиши кръвното налягане. Системното кръвно налягане трябва да се измерва перидно и според клиничните показания. **Бременност**: Няма информация относно употребата на Ofev при бременни жени, но предклиничните проучвания при животни са показали репродуктивна токсичност на това активно вещество. Ако пациентката забременее по време на приема на Ofev, лечението трябва да

се преустанови и тя трябва да бъде информирана за потенциалния риск за плода. Трябва да се обмисли преустановяване на лечението с Ofev. **Кърмене**: Няма информация за екскрецията на нинтеданиб и неговите метаболити в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с Ofev. **Фертилитет**: На база на предклиничните проучвания няма данни за нарушение на фертилитета при мъжки животни. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини: Ofev повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат посветени да бъдат внимателни, когато шофират или използват машини по време на лечението си с Ofev. **Нежелани лекарствени реакции**: Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции, свързани с употребата на нинтеданиб, включват диария, гадене и повръщане, болка в корема, намален апетит, загуба на тегло и повишаване на черндобните ензими. **Диария**: за диария се съобщава при 62,4% от пациентите, лекувани с нинтеданиб. При това събитие се съобщава за тежко протичане при 3,3% от лекуваните с нинтеданиб пациенти. Повече от две трети от пациентите, които получават диария, съобщават за първа поява през първите три месеца на лечението. Диарията води до окончателно преустановяване на лечението при 4,4% от пациентите. **Повишени черндобни ензими**: За повишение на черндобните ензими се съобщава при 13,6% от лекуваните с нинтеданиб пациенти. Повишенията на черндобните ензими са обратими и не са свързани с клинично проявено черндобно заболяване. **Предозиране**: Няма специфичен антидот или лечение при предозиране на Ofev. В случай на предозиране, лечението трябва да се преустанови и да се предприемат подходящи общи поддържащи мерки. **Срок на годност**: Да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. По лекарско предписание. Преди да предприемите OFEV, моля прочетете пълната Кратка характеристика на продукта (КХП), достъпна на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: www.ema.europa.eu. Пълната, актуална КХП може да ви бъде предоставена и от медицинския представител на Boehringer Ingelheim.

Референции: 1. OFEV® Кратка характеристика на продукта. 2. Distler O, Highland KB, Gahlemane M, et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med*. 2019; DOI:10.1056/NEJMoa1903076. 3. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10):1809-1815.

GI, гастро-интестинална система.

OFEV® е показан за лечение на свързана със системна склероза интерстициална белодробна болест (SSc-ILD) и идиопатична белодробна фиброза (IPF)¹

PC-BG-100866



Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ – клон България,
София 1505, Сердика Офиси, бул. Ситняково 48, ет. 8, тел. 02/958 79 98.



Приложение на etoricoxib (Arcoxia®) в ревматологичната практика

Зл. Коларов

Клиника по ревматология, УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“, София

Разгледан е механизмът на действие на нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС) и на съвременните COX2 инхибитори. Анализирани са качествата на един от основните представители на COX2 инхибиторите – etoricoxib (оригинален препарат Arcoxia®) с терапевтичен ефект, съизмерим с конвенционалните, неселективни НСПВС и със значително по-добра стомашночревна поносимост.

Ключови думи: COX2 инхибитори, etoricoxib, ревматични болести

Use of Etoricoxib (Arcoxia®) in Rheumatology

Zl. Kolarov

Clinic of Rheumatology, UMHAT „St. Iv. Rilski“, Sofia

The mechanism of action of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and modern COX2 inhibitors is considered. The properties of one of the main representatives of COX2 inhibitors - etoricoxib (original drug Arcoxia®) with a therapeutic effect comparable to conventional, non-selective NSAIDs and with significantly better gastrointestinal tolerability.

Keywords: COX2 inhibitors, etoricoxib, rheumatic diseases

Международната асоциация за изучаване на болката (IASP) определя болката като неприятно сетивно и емоционално преживяване, свързано с актуално или потенциално увреждане на тъканите. В този смисъл, болката е субективен симптом, генериран от ноцицептивната система, вследствие на тъканна увреда или неврологично нарушение. Ноцицептивната болка е с възпалителен произход, каквато е при различните ревматоидни болести. Основната медикаментозна терапевтична група при овладяване на болката, оточка и възпалението при възпалителните ревматични болести са нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС). Те са лекарства с различна химична структура и сходни лечебни (болкоуспокояващ, противовъзпалителен и температуропонижаващ) и сходни странични ефекти (поява на нова и обостряне на стара стомашна или дуоденална язва, кървене от стомашночревния тракт, нефротоксичност при продължително приемане, рядко – левкопения, анемия, тромбоцитопения).

Проф. Джон Вейн от Великобритания открива механизма на въздействие на НСПВС през 1971 г. – потискат активността на циклооксигеназата (COX), а оттам и на синтеза на арахидоновата киселина и производните ѝ простагландини, тромбосани и левкотриени. При човека простагландините, произхождащи от арахидоновата киселина, имат преобладаваща биологична роля. Арахидоновата киселина се намира във фосфолипидните мембрани в естерифицирана форма. Чрез действието на фосфолипаза А2 от естерифицираната форма се получава арахидонова киселина, от която по-нататък се синтезират простагландини и тромбосани (циклооксигеназен или цикличен път) или левкотриени (липоксигеназен или линеен път).

За това откритие, десет години по-късно, проф. Вейн получава Нобелова награда за медицина и титлата „сър“ от английската кралица.

В периода 1989-1991 г. е изолирана втора изоформа на COX и се създава „COX-концепцията“. COX1 се експресират нормално в клетките и участват в клетъчната хомеостаза. Те са с отношение към синтеза на физио-



логичните простагландини, които протектират стомашната лигавица и бъбречния паренхим. COX2 са с отношение към синтеза на провъзпалителните медиатори в зоната на възпалението – индуцират се при наличие на тъканно увреждане и водят до синтез на провъзпалителни простагландини. Последните индуцират вазодилатация чрез увеличаване на пропускливостта на съда, а с това и появата на тъканен оток; сензибилизират ноцицепторите към медиатори на възпалението и допринасят за повишаване на телесната температура.

Логично, потискането на COX2 ще намали активността на провъзпалителните медиатори и ще съхрани протективните простагландини, синтезирани чрез COX1. Това е научната основа за синтезиране на нова група за времето препарати – COX2 инхибитори, които потискат активността на COX2 и много по-слабо на COX1. Поради това, терапевтичният им противовъзпалителен, болкоуспокояващ и температуропонижаващ ефект е сходен със стандартните, неселективни НСПВС (diclofenac, indomethacin, naproxen, piroxicam), но значително по-слабо са изразени страничните им ефекти върху стомашночревния тракт и бъбречния паренхим.

COX2-инхибиторите се определят и като „коксии“ от COX.

Според специфичността и селективността при потискането на COX2, спрямо COX1, се обособяват две групи COX2 инхибитори:

1. Специфични – meloxicam и nimesulid.
2. Селективни – etoricoxib и celecoxib.

Селективните COX2 инхибитори понастоящем са последният, най-висш етап от развитието на НСПВС и на COX2 инхибиторите, с намален в значителна степен стомашночревен риск и риск от увреда на бъбречния паренхим.

Водещ представител е etoricoxib (оригинален препарат Arcoxia®). Таблетките са от 60, 90 и 120 mg. Приемат се веднъж дневно. Показан е за овладяване на болката и възпалението при остеоартроза – 30-60 mg еднократно дневно, ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит – 60-90 mg, еднократно дневно, остра подагрозна криза – 120 mg еднократно дневно и следоперативна стоматологична болка – 90 mg еднократно дневно.

Заклучение

COX2-инхибиторите повишават терапевтичните възможности и разширяват обхвата на рутината ревматологична практика при овладяването на болката и отока при възпалителните ставни заболявания. Терапевтичният им обезболяващ и противовъзпалителен ефект е съизмерим с конвенционалните НСПВС. Нежеланите стомашночревни усложнения като обостряне на съществуваща или поява на нова стомашна или дуоденална язва, кървене от стомаха и перфорация на язва е значително по-малък. Водещ COX2 инхибитор е etoricoxib с доказан ефект при остеоартроза, ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилартрит, подагрозна криза и болка след стоматологични интервенции. Благодарение на дългият плазмен полуживот се приема еднократно дневно. Таблетките са от 90, 60 и 120 mg. Дозировката при остеоартроза е 1 таблетка от 60 mg/дн, при ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилартрит и стоматологични интервенции – 1 таблетка от 90 mg/дн и при подагрозна криза – 1 таблетка от 120 mg/дн. Безспорни достоинства на препарата си многократно по-добрата стомашночревна поносимост, в сравнение с конвенционалните НСПВС, добрият обезболяващ и противовъзпалителен ефект, съизмерим с diclofenac и другите НСПВС, периферният ефект върху ставното възпаление, неповлияване на тромбоцитната агрегация, еднократният дневен

прием. Това го прави предпочитан препарат за лечение на посочените ревматични болести с оглед напредналата възраст на повечето ревматични болни, значителна част от които са полиморбидни, лекувани със значителен брой различни медикаменти, с анамнеза за различни стомашночревни болести и оплаквания, а оттам и с повишен стомашночревен риск.

Библиография:

1. Коларов, Зл., Ревматична болка. Патофизиологични механизми, клиника характеристика и терапевтичен подход (ръководство за специалисти). – „МЛН“ ООД, С. 2003
2. Монова, Д. и С. Монов. Нови нетрадиционни нестероидни противовъзпалителни средства., Ревматология VII, 1/1999, 17-28
3. Монова, Д. и С. Монов. Селективност на циклооксигеназните инхибитори, Ревматология VIII, 4/2000
4. Шейтанов, Й., Ц. Петранова, И. Шейтанов. Нестероидните противовъзпалителни средства в края на 20-ия век., Ревматология VI, 4/1998, 8-13
5. Arendt – Nielsen, L., et al. Evidence for a Central Mode of Action for Etoricoxib (COX-2 Inhibitor) in Patients With Painful Knee Osteoarthritis. Pain 2016; 157 (8): 1634-44
6. Brooks, P. M. et R. O. Day. Non-steroidal anti-inflammatory drugs - differences and similarities. - N. Engl. J. Med. 324, 1991, 1716-1725
7. Brooks, P., Kubler P. Etoricoxib for arthritis and pain management. Therapeutics and Clinical Risk Management 2006; 2(1): 45-57
8. Chiou, G. C. Y. et S. H. L. Liu. Novel non-arachinodate mediated nonsteroidal anti-inflammatory agents. - Exp. Opin. Invest. Drugs. 3. 1994, 725-732
9. Chiou, G. C. Y. et S. H. L. Liu. Novel, non-traditional, nonsteroidal, anti-inflammatory agents. - Exp. Opin. Ther. Patients, 6, 1996, 41-56
10. Cryer, B. et M. Feldman. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. - Am. J. Med., 104, 1998, 2, 413-421
11. Dallob, A., Hawkey CJ, Greenberg H et al. Characterization of Etoricoxib, a Novel, Selective COX-2 Inhibitor. Journal of Clinical Pharmacology, 2003;43:573-585
12. Dubois, R. N. et al. Cyclooxygenase in biology and disease. - Faseb. J. 12, 1998, 7, 1063-1073
13. Garsia-Rodriguez, L. A. et H. Jick. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. - Lancet, 343, 1994, 769-772
14. Jouzeau, J.-Y. et al. Cyclooxygenase isoenzymes. - Drugs, 53, 1997, 5, 563-582
15. Kurumbail, R. G. et al. Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. - Nature, 384, 1996, 6, 644-648
16. Moore, R. A., et al. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults - an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 9
17. van Ryn, J., et M. Pairet. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: pharmacology, clinical effects and therapeutic potentials. - Exp. Opin. Invest. Drugs, 6, 1997, 6, 609-614
18. Vane, J. et al. Studies on Meloxicam (Mobic) - a cyclooxygenase inhibitor with selectivity towards COX-2. - Br. J. Rheumatol., 35, 1996, Suppl. 1, 1-77

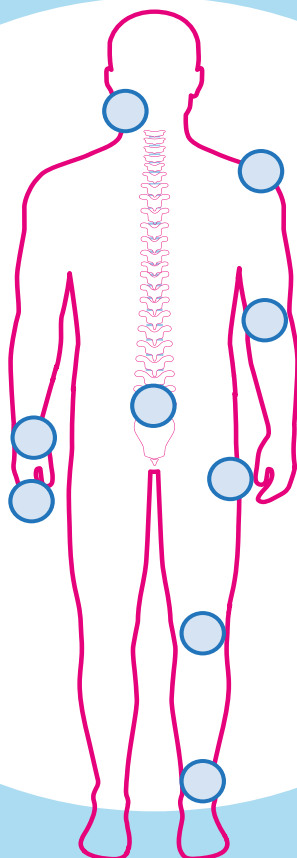
Остра

**Постоперативна
болка след дентална
операция**

до **90 mg** 1 × за 3 дни

**Остър подагрозен
артрит**

до **120 mg** 1 × за 8 дни

**Хронична**

Остеоартрит

до **60 mg** веднъж дневно

Ревматоиден артрит

до **90 mg** веднъж дневно

Анкилозиращ спондилит

до **90 mg** веднъж дневно

ARCOXIA™
(etoricoxib)



organoncare.bg



Органон (И.А) Б.В - клон България
Адрес - Лендмарк център, 5-ти и 6-ти етаж,
бул. "Цар Освободител" 14, Град София 1000
Copyright 2022 Organon group of companies. All rights
reserved.

VeevaPM BG-CXB-110001 | Date of preparation: April 2022

Лекарствен продукт по лекарско предписание за възрастни: Съдържа
60 mg, 90 mg, 120 mg еторикоксиб, КХР № 57400, 57401, 57397/13.01.2022.
ИАЛ № 16267/11.04.2022

ВТОРА НАУЧНА КОНФЕРЕНЦИЯ

ХРОНИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

патогенеза, диагностика, клиника и превенция



19–22 май 2022
х-л Аква Парадайз Ризорт
гр. Несебър



Dopezal®

donepezil hydrochlorid

Лекарствен продукт по лекарско предписание
КПХ: 27.11.2019

...ЗА СИГУРЕН СТАРТ

Лечение на лека
до умерена
форма на
болестта на
Алцхаймер



YMANA

memantine



Лекарствен продукт по лекарско предписание
КПХ: 24.03.2020

... И ВСЕКИ МИГ СИ СТРУВА

Лечение на
умерена до тежка
форма на болестта
на Алцхаймер



АЛКАЛОИД ЕООД
София 1407,
бул. Никола Й. Вапцаров 51-А, ет. 4
e-mail: office@alkaloid.bg


АЛКАЛОИД

Roteas®

edoxaban

НОАК С ЕДНОКРАТЕН ДНЕВЕН ПРИЕМ*



МКБ по НЗОК:
I26.0, I48, I69.3, I69.4, I80.1, I80.2

СЪКРАТЕНА ЛЕКАРСТВЕНА ИНФОРМАЦИЯ*

Roteas 15 mg филмирани таблетки, Roteas 30 mg филмирани таблетки, Roteas 60 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа съответно 15 mg, 30 mg или 60 mg едоксабан (edoxaban) (като тозилат).

Терапевтични показания: Roteas е показан за профилактика на инсулт и системна емболия при възрастни пациенти с неклатно предсърдно мъждене (НКПМ), с един или повече рискови фактори като застойна сърдечна недостатъчност, хипертония, възраст ≥ 75 години, захарен диабет, предшестваш инсулт или транзиторна исхемична атака (ТИА).

Roteas е показан за лечение на дълбока венозна тромбоза (ДВТ), белодробна емболия (БЕ) и за профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ при възрастни.

Дозировка и начин на приложение:

Дозировка

Профилактика на инсулт и системна емболия: Препоръчителната доза е 60 mg едоксабан веднъж дневно. Лечението с едоксабан при пациенти с НКПМ трябва да е продължително.

Лечение на ДВТ, лечение на БЕ и профилактика на рецидивиращи ДВТ и БЕ (венозна тромбоемболия, ВТЕ): Препоръчителната доза е 60 mg едоксабан веднъж дневно след начална доза парентерален антикоагулант за най-малко 5 дни. Едоксабан и първоначалният парентерален антикоагулант не трябва да се прилагат едновременно. Продължителността на терапията при ДВТ и БЕ (ВТЕ) и профилактиката на рецидивираща ВТЕ, трябва да бъдат определени индивидуално след внимателна преценка на ползата от лечението спрямо риска от кървене. Кратката продължителност на терапията (най-малко 3 месеца) трябва да се основава на преходни рискови фактори (напр. скорошна хирургична намеса, травма, имобилизиране), а по-голямата продължителност трябва да се основава на постоянни рискови фактори или идиопатични ДВТ или БЕ.

За НКПМ и ВТЕ препоръчителната доза е 30 mg едоксабан веднъж дневно при пациенти с един или повече от следните клинични фактори:

- Умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс (CrCl) 15 – 50 ml/min)
- Ниско телесно тегло ≤ 60 kg
- Съпътстваща употреба на следните инхибитори на Р-гликопротеин (Р-gp): циклоспорин, дронедарон, еритромицин или кетоконазол.

Начин на приложение

За перорално приложение. Едоксабан може да се приема със или без храна.

Популация в старческа възраст: Не се изисква понижение на дозата.

Бъбречно увреждане: Бъбречната функция трябва да се оцени при всички пациенти, като се изчисли CrCl (преди започване на лечението с едоксабан, за да се изключат пациентите с терминална бъбречна недостатъчност (т.е. CrCl < 15 ml/min), да се използва правилната доза едоксабан при пациенти с CrCl 15 – 50 ml/min (30 mg веднъж дневно), при пациенти с CrCl > 50 ml/min (60 mg веднъж дневно) и когато се взема решение за използването на едоксабан при пациенти с повишен CrCl.

Чернодробно увреждане: Едоксабан е противопоказан при пациенти с чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и риск от клинично значимо кървене. Едоксабан не се препоръчва при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане. При пациенти с лека до умерено тежка степен на чернодробно увреждане, препоръчителната доза е 60 mg едоксабан веднъж дневно. Едоксабан трябва да се прилага предпазливо при пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане. Пациентите с повишени чернодробни ензими

(аланин аминотрансфераза (ALT) или аспартат аминотрансфераза (AST) > 2 x горната граница на нормата (ULN)) или общ билирубин ≥ 1.5 x ULN са изключени в клиничните проучвания. Следователно едоксабан трябва да се използва предпазливо при тази популация. Преди да се започне едоксабан, трябва да се извършат изследвания на чернодробната функция.

Телесно тегло: За пациенти с телесно тегло ≤ 60 kg препоръчителната доза е 30 mg едоксабан веднъж дневно.

Съпътстваща употреба на Roteas с инхибитори на Р-гликопротеина (Р-gp): При пациенти, приемащи съпътстващо Roteas и следните инхибитори на Р-gp: циклоспорин, дронедарон, еритромицин или кетоконазол, препоръчителната доза е 30 mg Roteas веднъж дневно. Не е необходимо понижение на дозата при съпътстваща употреба на амиодарон, хинидин или верапамил. Не е проучвана употребата на Roteas с други инхибитори на Р-gp, включително HIV протеазни инхибитори.

Педиатрична популация: Безопасността и ефикасността на едоксабан при деца на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Пациенти, при които се предприема кардиоверсия: Приемът на Roteas може да започне или да продължи при пациенти, при които може да има нужда от кардиоверсия. При кардиоверсия, насочвана от трансезофагеална ехокардиография (ТЕЕ) при пациенти, които преди това не са лекувани с антикоагуланти, лечението с Roteas трябва да започне най-малко **2 часа** преди кардиоверсията, за да се гарантира подходяща антикоагулация. Кардиоверсията трябва да се извърши не по-късно от 12 часа след дозата Roteas в деня на процедурата.

За всички пациенти, при които се предприема кардиоверсия: Преди кардиоверсията трябва да се поиска потвърждение, че пациентът е приел Roteas според предписанието. Решенията за започване и продължителност на лечението трябва да следват установените указания за антикоагулантно лечение при пациенти, при които се предприема кардиоверсия.

Противопоказания: Свързливост с активното вещество или към някое от помощните вещества. Клинично значимо активно кървене. Чернодробно заболяване, свързано с коагулопатия и риск от клинично значимо кървене. Лезия или състояние, ако бъде счтено, че представлява значим риск от голямо кървене. Това може да включва настояща или скорошна гастроинтестинална язва, наличие на злокачествени неоплазми с висок риск от кървене, скорошно нараняване на главния или гръбначния мозък, скорошна операция на главния мозък, гръбначния мозък или очите, скорошна вътречерепна хеморагия, известни или suspectни езофагеални варици, артериовенозни малформации, съдови аневризми или големи интраспинални или интрацеребрални съдови аномалии. Неконтролирана тежка хипертония. Съпътстващо лечение с други антикоагуланти, напр. нефракциониран хепарин, хепарин с ниско молекулярно тегло (енксапарин, далтепарин и др.), производни на хепарина (фондапаринукс и др.), перорални антикоагуланти (варфарин, дабигатран етексилат, ривароксабан, аписабан и др.), освен при специални обстоятелства на смяна на лечението с перорален антикоагулант или когато НФХ се прилага в дози, необходими за поддържането на отворен централен венозен или артериален катетър.

Специални предупреждения: Едоксабан 15 mg не е показан като монотерапия, тъй като може да доведе до намалена ефикасност. Той е показан само в процеса на преминаване от едоксабан 30 mg (пациенти с един или повече клинични фактори за повишена експозиция) на АВК, заедно с подходяща доза АВК.

Механизъм на действие: Едоксабан е високоселективен, директен и обратим инхибитор на Fxа, серинпротеазата, която участва в крайния общ път на коагулационната каскада. Едоксабан инхибира свободния Fxа и активността на протромбинина комплекс. Инхибирането на Fxа в коагулационната каскада понижава образуването на тромбин, удължава времето на съсирване и понижава риска от образуване на тромб.

Притежател на разрешението за употреба: Berlin-Chemie AG, Glenicker Weg 125, 12489 Berlin, Германия

*Кратка характеристика на продукта Roteas® 15 mg, Roteas® 30 mg и Roteas® 60 mg. Актуализация на текста: декември 2021 г.
НОАК - не-витамино К антагонистичен орален антикоагулант

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Лекарствени продукти по лекарско предписание. Информация за медицински специалисти. Преди да назначите Roteas®, моля, прочетете пълната кратка характеристика на продукта, предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. За допълнителна информация се обърнете към Берлин-Хеми /А. Менарини България ЕООД, София, бул. Цариградско шосе 90, e-mail: bcsofia@berlin-chemie.com
Безплатна линия за съобщаване на нежелани лекарствени реакции: 0800 80 828
BG-ROT-02-2022-v01-vision Дата на одобрение: януари 2022.



KXP на Roteas®