

**БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО ГЛАВОБОЛИЕ И БОЛКА**

# CERHALGIA

THE OFFICIAL JOURNAL OF THE BULGARIAN HEADACHE AND PAIN SOCIETY

**VOLUME 15**

**NUMBER 1 AND 2**

**DECEMBER 2013**



**BULGARIAN  
HEADACHE  
AND PAIN  
SOCIETY**

# BACLOFEN – Polpharma

10 mg и 25 mg

50 таблетки в опаковка

Свобода на движението!

Лекарствени продукти  
по лекарско предписание



Постепенно титриране на дозата и индивидуално адаптиране на дозата спрямо нуждите на пациента.

#### За повече информация:

ТП „З.Ф. ПОЛФАРМА С.А.“, ул. „проф. Кирил Попов“, No 46,  
ет. 1, офис 4, Студентски град, София 1734, България  
тел. 02/4400843, email: office.bg@polpharma.com  
www.polpharma.com

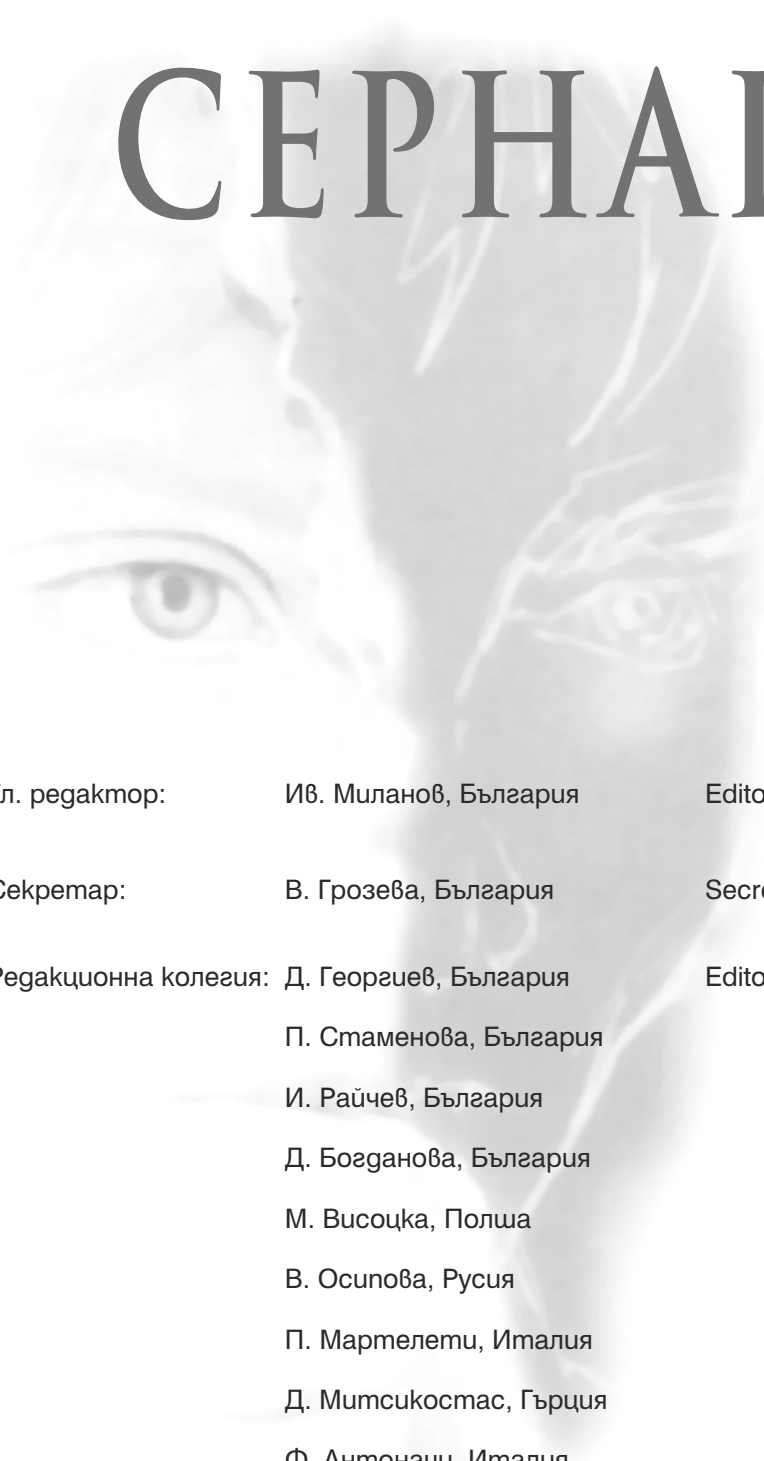
#### Референции: КХП – 20493-4/17.12.2012

Притежател на разрешението за употреба:  
Pharmaceutical Works POLPHARMA SA  
19 Pelplinska Street  
83-200 Starograd Gdanski, Полша

IAL 55626/13.12.2013

 **polpharma**

# CERHALGIA



Гл. редактор: Ив. Миланов, България

Editor-in-chief: I. Milanov, Bulgaria

Секретар: В. Грозева, България

Secretary: V. Grozeva, Bulgaria

Редакционна колегия: Д. Георгиев, България  
П. Стаменова, България  
И. Райчев, България  
Д. Богданова, България  
М. Висоцка, Полша  
В. Осипова, Русия  
П. Мартелети, Италия  
Д. Митсикостас, Гърция  
Ф. Антоначи, Италия  
Дж. Сандрини, Италия  
Дж. Напи, Италия

Editorial Board: D. Georgiev, Bulgaria  
P. Stamenova, Bulgaria  
I. Rajchev, Bulgaria  
D. Bogdanova, Bulgaria  
M. Wisocka, Poland  
V. Osipova, Russia  
P. Marteletti, Italy  
D. Mitsikostas, Greece  
F. Antonachi, Italy  
G. Sandrini, Italy  
G. Nappi, Italy

Техн. секретар: В. Грозева, България

Technical secretary: V. Grozeva, Bulgaria



# CERHALGIA

## СЪДЪРЖАНИЕ

### ОБЗОРИ

**Д. Цонева**

ОЦЕНКА НА БОЛКАТА  
ПРИ КРИТИЧНО БОЛНИ ПАЦИЕНТИ  
В ИНТЕНЗИВНО ОТДЕЛЕНИЕ ..... 8

**Н. Чаушев**

МЕТОДИ НА ЛЕЧЕНИЕ  
ПРИ ТРИГЕМИНАЛНА НЕВРАЛГИЯ ..... 14

### КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

**Г. Стоянова, Р. Кузманова, Н. Топалов,  
С. Пашкунова, И. Велчева**

СИНДРОМ НА FAHR  
И ИДИОПАТИЧЕН ХИПОПАРАТИРЕОИДИЗЪМ ..... 19

### ОБЗОРИ

**Н. Чаушев**

СИНКОП  
ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАСИФИКАЦИЯ,  
ПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИКА ..... 25

**Н. Чаушев**

СИНКОП  
ДИАГНОЗА, МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ,  
ЛЕЧЕНИЕ ..... 37

**С. Георгиева-Жостова, О. И. Колев**

ПЕРИФЕРНИ  
ВЕСТИБУЛАРНИ НАРУШЕНИЯ ..... 50

**С. Георгиева-Жостова, О. И. Колев**

МОРФОФУНКЦИОНАЛНА  
И ПАТОФИЗИОЛОГИЧНА ОЦЕНКА  
НА ВЕСТИБУЛАРНИЯТ КОРТЕКС ..... 58

### КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

**Д. Димитрова, Й. Докова**

ХИВ-СВЪРЗАНА ДЕМЕНЦИЯ ..... 65

### ОБЗОРИ

**проф. г-р Ив. Миланов**

ЛЕЧЕНИЕ НА НЕВРОПАТНИТЕ БОЛКИ ..... 72

## CONTENTS

### REVIEWS

**D. Tzoneva**

PAIN ASSESSMENT  
IN CRITICALLY ILL PATIENTS  
IN THE INTENSIVE CARE UNIT ..... 8

**N. Chaushev**

METHODS OF TREATMENT  
IN TRIGEMINAL NEURALGIA ..... 14

### CASE REPORT

**G. Stoyanova, R. Kuzmanova, N. Topalov,  
S. Pashkunova, I. Velcheva**

FAHR'S SYNDROME  
AND IDIOPATHIC HYPOPARATHYROIDISM ..... 19

### REVIEWS

**N. Chaushev**

SYNCOPE  
DEFINITION, CLASSIFICATION,  
PATHOGENESIS, CLINICAL FEATURES ..... 25

**N. Chaushev**

SYNCOPE  
DIAGNOSIS, METHODS OF INVESTIGATION,  
TREATMENT ..... 37

**S. Georgieva-Zhostova, M.D.**

PERIPHERAL  
VESTIBULAR DISORDERS ..... 50

**S. Georgieva-Zhostova, M.D.**

MORPHOFUNCTIONAL  
AND PATHOPHYSIOLOGICAL ASSESSMENT  
OF THE HUMAN VESTIBULAR CORTEX ..... 58

### CASE REPORT

**D. Dimitrova, Y. Dokova**

HIV-ASSOCIATED DEMENTIA ..... 65

### REVIEWS

**Prof. Ivan Milanov, MD, PhD, DSc.**

NEUROPATHIC PAIN TREATMENT ..... 72

**ИНСТРУКЦИИТЕ КЪМ АВТОРИТЕ НА БЪЛГАРСКИ И АНГЛИЙСКИ**

„Cephalgia“ е официален орган на Българското Дружество по Главоболие и Болка и се издава 2 пъти годишно. Публикуват се обзорни статии, оригинални статии, кратки научни съобщения и клинични случаи и писма до редактора от всички области на неврологията. Приемат се само непубликувани материали. Авторите подписват декларация, че предоставения материал не е предложен за печат на друго място. Предоставените материали и описаните в тях изследвания трябва да отговарят на етичните стандарти. При съавторство утвърдената за печат статия трябва да бъде подписана от всички автори.

Ръкописите трябва да бъдат отпечатани в един екземпляр, на лист със стандартен размер - A4 на интервал 1,5. Всяка страница трябва да съдържа 30 машинописни реда, с 60 знака на ред. Трябва да бъдат и записани на CD или USB, на редакторска програма Windows Microsoft Word 97/2000XP и подходяща програма за приложенията.

**НАЧИН НА ОФОРМЯНЕ НА СТАТИИТЕ:**

**Редакционна статия** с текст до 3 страници. Възлага се от Редколегията.

**Обзорните статии** трябва да съдържат резюме, да бъдат до 10 стандартни страници и с до 40 книгописни източника.

**Оригинални статии** - до 8 страници, включително резюме, таблици, фигури и книгопис. Включват заглавна страница, резюме, кратък увод, контингент, методи, резултати, обсъждане и книгопис (до 20 източника).

**Кратки научни съобщения и клинични случаи** до 4 страници и книгопис (до 10 източника).

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

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

**Заглавната страница** съдържа пълно и съкратено заглавие, имената на авторите с инициалите им, техните академични степени и места-работа, адрес за кореспонденция, на български и английски език, с телефон, факс и e-mail. Институтцията, в която авторите работят, се означава с цифра зад името им, ако работят на различни места.

**Резюмето** е на български и английски език, общо до 40 реда, отпечатани на отделна страница. Трябва да съдържа заглавие, имената на авторите, въведение, информация за целта и обекта на проучването, методиките, получените резултати и обсъждане. Посочват се до 6 ключови думи, подредени по азбучен ред.

**Таблиците и илюстрациите** (фигури, диаграми, формули) се представят на отделен лист, номерирани, с кратко заглавие, като в текста се отбелязва мястото им. Трябва да са готови за непосредствено полиграфично възпроизвеждане. Текстовете под фигурите се представят на отделен лист. Публикуват се само ясни черно-бели снимки. Публикуването на цветни снимки се заплаща от автора. Мерителните

единици да се представят по SI-система и да се изписват на латиница.

**Книгописът** трябва да се отпечата на отделен лист. Авторите да се подреждат по азбучен ред, като се изписват фамилиите и инициалите на всички автори. В началото се изброяват източниците на кирилица, а след тях на латиница. Заглавията да се представят изцяло, а съкратените названия на списанията - както в Index Medicus. В текста цитираните автори се означават с поредния номер от книгописа. Данните в книгописа се представят по следния начин:

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

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

**Цяла книга:** Автор (и). Заглавие. Подзаглавни данни. Местоиздаване, издателство, година на издаване, общ брой страници. Пример: Calligaro, K., DeLaurentis, D., Baker, W. Management of Extracranial Cerebrovascular Disease. Philadelphia-New York: Lippincott - Raven Publishers, 1997, 217 pp.

**Изпращайте материалите на адрес:**

Главен редактор на "Cephalgia"

Проф. д-р Иван Миланов,

член - кореспондент към БАН

УМБАЛНП "Св. Наум"

София 1113, ул. "Любен Русев" № 1, IV км

<http://www.cephalgia.org>

## INSTRUCTIONS FOR AUTORS

Cephalgia is the official journal of the Bulgarian Headache and Pain Society. It is published 2 times per year. It publishes reviews, original articles, short communications and case reports, and letters to the editor in neurology and related areas. Manuscripts are considered for publication with the understanding that they have not been published elsewhere except in abstract form. The authors have to confirm this by signing a declaration. All co-authors have to sign the final version of the accepted for publication material. All materials and published examinations should correspond to the ethical standards. Articles undergo peer review.

Papers must be written in English. Please submit your printed manuscript and illustrations (standard A4 pages), accompanied by electronic version (text in Windows Microsoft Word 97/2000XP and figures in an appropriate Windows program) written on CD or USB.

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

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

**Review articles** up to 10 standard typewritten pages (30 lines, 60 characters per line) and up to 40 reference sources.

**Original papers** - up to 8 standard pages, including tables, figures and references. References may contain up to 20 sources. The original papers include short introduction, material, methods results, discussion and references. The measures should be given according to SI-system. All abbreviations should be explained when appeared for the first time.

**Short communications and case reports** up to 4 pages and up to 10 references.

**Letters to the Editor** with comments on previously published papers, short case reports and discussion on current problems. The limit is 1 page, not including the title page, abstract, tables, figures and up to 10 references.

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

Authors are kindly asked to prepare the manuscripts in the following way:

**The title page** should carry the full title, the short running title, the authors with their initials, academic degrees, institutional affiliations, address for correspondence, with telephone, fax and e-mail. If there are more than two authors from different institution, please mark their names with a superscript index.

An **abstract** in Bulgarian and English languages up to 40 lines on a separate sheet is required. The abstract should contain title, authors, objective, background, methods, results and conclusions plus up to 6 keywords in alphabetic order.

The **tables** should be numbered consecutively throughout, presented on separate sheets with a short title.

The **illustrations** (figures, diagrams, formulas) should be ready for reproduction. Explanatory legends should be provided on a separate sheet of paper.

**Pictures** Please, submit only well-contrasted black and white high-quality pictures. Colour illustrations will be accepted if the author pays the extra costs.

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

The reference should be presented as follows:

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

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

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

**Offprints** may be purchased, provided the order is received with the corrected proof.

### Please send the materials to the following address:

Editor-in-chief of "Bulgarian neurology"  
Prof. Ivan Milanov, MD, PhD, DSc.  
University Hospital "St. Naum"  
1, "Luben Rusev" str,  
Sofia 1113, Bulgaria  
<http://www.glavobolie.org>

## ЕТИЧНИ ПРИНЦИПИ НА CERHALGIA

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

### Дизайн на научната работа и Етика

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

### Авторство

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

### Конфликт на интереси и представяне

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

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

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

### Основни грешки при публикуване

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

### Рецензиране

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

### Редакторски решения

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

### Оригиналност. Преглед. Връзки с медиите

В Cerhalgia се публикуват оригинални материали, които не са публикувани другаде. Повторно публикуване на друг език или едновременно публикуване в няколко различни списания с различни аудитории, може да се приеме, при условие, че е налице обявяване на оригиналния източник по време на подаването на статията към редакторския екип. По време на подаване на статията към редакцията, авторите трябва да представят детайлно всички свои статии свързани с публикувания вече материал, дори и те да са на друг език, всички техни авторски статии публикувани по тази тема в пресата, всички техни авторски статии на тази тема, публикувани в миналото дори и тези, които са под печат.

### Рекламирање

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

### Реагиране при евентуално нарушение

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

## ETHICAL PRINCIPLES OF CEPHALGIA

**Study Design and Ethics**

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

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

**Authorship**

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

**Disclosure and conflicts of interest**

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

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

**Fundamental errors in published works**

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

**Peer Review**

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

**Editorial Decisions**

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

should be periodically assessed to assure optimal journal performance, and must contribute to decisions on reappointment.

**Originality, Prior Publication, and Media Relations**

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

**Advertising**

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

**Responses to possible misconduct**

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

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

## ОБЗОРНА СТАТИЯ

ОЦЕНКА НА БОЛКАТА ПРИ КРИТИЧНО БОЛНИ ПАЦИЕНТИ  
В ИНТЕНЗИВНО ОТДЕЛЕНИЕ

## РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА НА БОЛКАТА  
ПРИ КРИТИЧНО БОЛНИ ПАЦИЕНТИ  
В ИНТЕНЗИВНО ОТДЕЛЕНИЕ

Д. Цонева

*МУ-София, УМБАЛ "Александровска" - София,  
Катедра Анестезиология и ИЛ*

**Резюме:** Обичайно използваните скали за количествена оценка на острата болка (напр., Numerical Rating Scale - NRS, Visual Analog Scale - VAS) не винаги са приложими при пациентите в ИО, поради остатъчно влияние на анестетици/седативи; когнитивни нарушения; напреднала възраст; кома или интубация на трахеята/апаратна вентилация и други. В тези случаи се използват скали, включващи поведенчески показатели. *Целта* на проучването е да определим надеждността и валидността на поведенческата скала Behavioural Pain Scale (BPS) за оценка на болката при критично болни пациенти в старческа възраст, лекувани в ИО. *Материал и метод:* В проучването за включени пациенти в старческа възраст, лекувани в ИО след операции на гастроинтестиналния тракт. Критерии за включване са възраст  $\geq 65$  години, неспособност пациентите сами да съобщават за ниво на болка. Болката бе оценявана с помощта на BPS в покой, при болезнени процедури и след обезболяване. Максимално приемлив резултат по BPS е 5 точки. Нивото на седация е определяно с Ramsay Score (RS). *Резултати:* Резултатите по BPS при болезнени процедури са сигнификантно по-високи от резултатите след обезболяване ( $p < 0,001$ ). Наблюдаваме сигнификантно повишение както на сърдечна честота, така и на средното артериално налягане при болезнени процедури, но не установяваме значима корелация между резултатите по BPS и хемодинамичните променливи ( $p > 0,05$ ). По-високите нива на седация по скалата RS корелират с по-ниски резултати по BPS ( $p < 0,001$ ). *В заключение:* Скалата BPS е валиден и надежден инструмент за определяне на нивото на болката при критично болни пациенти в старческа

## SUMMARY

PAIN ASSESSMENT  
IN CRITICALLY ILL PATIENTS  
IN THE INTENSIVE CARE UNIT

D. Tzoneva

*Medical University - Sofia,  
University Hospital "Alexandrovskia" - Sofia,  
Department of Anesthesiology and Intensive Care*

**Abstract:** The commonly used tools for quantitative assessment of acute pain (eg, Numerical Rating Scale - NRS, Visual Analog Scale - VAS) are not always applicable to patients in Intensive Care Units (ICU), due to the residual effect of anaesthetics/sedatives; cognitive disorders; advanced age; coma or endotracheal intubation/mechanical ventilation etc. In these cases are used scales, including behavioural indices. *The purpose* of this research is to determine the reliability and validity of Behavioural Pain Scale (BPS) in pain assessment in critically ill elderly patients, treated in ICU. *Materials and Methods:* The research included elderly patients who had undergone gastrointestinal surgery treated postoperatively in ICU. The inclusion criteria were age  $\geq 65$  years, patients' inability to self-report their pain levels. The pain was assessed using the BPS at rest, at painful procedures and after analgesia. The maximum acceptable score by BPS is 5 points. The level of sedation was determined by Ramsay Score (RS). *Results:* The results by BPS at painful procedures were significantly higher than the results after pain relief ( $p < 0,001$ ). We observed significant increase of heart rate as well as of the mean blood pressure during painful procedures, but we do not find significant correlation between the results by BPS and hemodynamic variables ( $p > 0,05$ ). The higher sedation levels by RS correlated with the lower results by BPS ( $p < 0,001$ ). *In conclusion:* The scale BPS is a reliable and valid pain assessment tool in critically ill elderly patients; it is easy to use and interpret in everyday clinical practice. There need to be further researches and summary of the results at using behavioural scales for pain assessment in this patient population.

**Key words:** pain, elderly patients, intensive care unit, pain assessment tools.

възраст; тя е лесна за приложение и интерпретация в ежедневната клинична практика. Необходими са бъдещи изследвания и обобщение на резултатите при използването на поведенчески скали за оценка на болката при тази популация пациенти.

**Ключови гуми:** болка, интензивно отделение, пациенти в старческа възраст, скали за оценка на болката.

Познанията за острата болка и възможностите за нейното лечение през последните десетилетия бележат значителни постижения. Въпреки това редица изследователи съобщават, че неадекватното обезболяване е нерядко срещано, то води до компрометиране на дишането и може да провокира допълнителни усложнения (напр., 25-50% от хоспитализираните пациенти в Австралия имат поне един епизод на умерена до силна болка) [9,17,18,20,23,26,29,]. Правилната оценка на болката е първа стъпка и предпоставка за нейното оптимално лечение [26]. Част от пациентите в Интензивно Отделение (ИО) не могат сами да оценят своята болка по субективни критерии, тъй като имат промени в нивото на съзнание (сегация, кома), провеждат апаратна вентилация (АВ), някои от тях имат когнитивни, зрителни и слухови нарушения или деменция - състояния, които нерядко са срещани при хората в старческа възраст [12,16]. По литературни данни системното провеждане на оценка на болката в ИО намалява употребата на аналгетици/ седативи, продължителността на АВ, честота на вентилатор-свързаната пневмония и престоя в ИО ( $p < 0,01$ ) [5,17,19]. Понастоящем няма специфичен невробиологичен параметър за оценка на болката. Традиционните физиологични маркери (артериално налягане, сърдечна честота, дихателна честота) може да бъдат повлияни от редица състояния, които често са срещани в ИО, като сепсис, хипоксия, тревожност и други, а също така и в

резултат от използваните медикаменти (напр., вазопресори, антиаритмици и др.) [13]. Различни скали за количествена оценка на острата болка (напр., Numerical Rating Scale - NRS, Visual Analog Scale - VAS) [1,14] не винаги са приложими при пациентите в ИО, поради остатъчно влияние на анестетици/ седативи; липса на адекватни вербални умения (новородени, деца под 3-годишна възраст); когнитивни промени; напреднала възраст; кома или интубация на трахеята при провеждане на АВ; прояви на делир в постоперативния период и други [3,8]. В тези случаи за откриване и количествено определяне на болката се използват скали, включващи поведенчески показатели - изражение на лицето, произнасяне на гуми, положение на тялото [10,25]. Скалите BPS (Behavioral Pain Scale) и FLACC (Face, Legs, Activity, Cry, Consolability) са разработени специално за оценка на болката при седирани пациенти, провеждащи АВ [20], а тяхната валидност и надеждност са доказани в последвали проучвания [1,4,9,24,25,30]. Скалата COMFORT [2] е широко изучавана в педиатричната практика. Понастоящем няма общоприет инструмент за оценка на болката при пациенти в ИО.

Следователно оценката на болката при пациенти в ИО остава предизвикателство за клиницистите и изследователите. Проучванията показват, че използването на поведенчески скали може да е ефективно в оценката на болката при невербални пациенти. За да са полезни в

клиничната практика, скалите трябва да са прости за изпълнение, да са приложими при различни популации и да са лесно приспособими в условията на ИО.

**Целта** на проучването е да определим надеждността и валидността на поведенческата скала Behavioural Pain Scale (BPS) за оценка на болката при пациенти в старческа възраст, които са лекувани в ИО и не са в състояние сами да оценят своята болка.

**Материал и метод:** Извършваме проспективно проучване при пациенти в старческа възраст ( $n=37$ ), оперирани по повод различни заболявания на гастроинтестиналния тракт (ГИТ) и лекувани в КАИЛ, УМБАЛ "Александровска" - София, КХ за периода януари - април 2012. Критерии за включване са възраст  $\geq 65$  години, неспособност пациентите сами да съобщават за ниво на болка (поради ендотрахеална интубация и АВ, промени в съзнанието или когнитивни нарушения). Пациенти с периферна невропатия, с епидурален катетър или получаващи мускулни релаксанти са изключвани от проучването. В постоперативния период пациентите получават обичайната инфузионна и медикаментозна терапия; проведено е стандартно мониториране на виталните белези и лабораторните показатели в динамика. Обезболяването при всички пациенти е осъществявано с комбинация от нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) и опиоиди съгласно протокол. Болката бе оценявана повторно с помощта на BPS (Behavioral Pain Scale) в покой, при болезнени процедури (репозициониране) и 15-30 минути след обезболяване. Оценката с BPS се осъществява от изследователя след наблюдение на пациента за около 1 минута и се базира на три субскали: изражение на лицето, движение на горните крайници и синхронизация с дишането/АВ (**фиг. 1**). Всяка субскала се оценя от 1 точка (липса на отговор) до 4 точки (пълнен отговор) или общият резултат по BPS е в диапазона от 3

точки (липса на болка) до 12 точки (максимална болка) [1,20]. Максимално приемлив резултат по BPS е 5 точки [5]. Нивото на седация е определяно с Ramsay Score (RS) (1=тревожен, възбуден, неспокоен; 2=сътруднически, ориентиран, спокоен; 3=сънен/заспал, реагира лесно на команди; 4=заспал, реагира бързо на леко почукване по челото; 5=заспал, реагира бавно на леко почукване по челото; 6=заспал, не реагира на леко почукване по челото) [22]. Резултатите от едновременната оценка по BPS и RS се нанасят в медицинската документация. Събирани са също демографски данни, вид заболяване, ASA-статус. Данните са анализирани със статистически пакет SPSS. Вътрешната консистентност на скалата BPS е определена с помощта на коефициента на надеждност Alpha Cronbach [7]. Корелациите за всяка субскала удовлетворяват изискванията ( $\text{Alpha} \geq 0,7$ ). Количествените променливи да представени като средни  $\pm$ SD. Значения на  $p < 0,05$  са обсъждани за статистически значими.

**Фигура 1.** Описание на скалата Behavioral Pain Scale (BPS) (общ резултат = 3-12)<sup>1,2</sup>

| Item                        | Description                                              | Score |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------|-------|
| Facial expression           | Relaxed                                                  | 1     |
|                             | Partially tightened (eg. brow lowering)                  | 2     |
|                             | Fully tightened (eg. eyelid closing)                     | 3     |
|                             | Grimacing                                                | 4     |
| Upper limbs                 | No movements                                             | 1     |
|                             | Partially bent                                           | 2     |
|                             | Fully bent with finger flexion                           | 3     |
|                             | Permanently retracted                                    | 4     |
| Compliance with ventilation | Tolerating movement                                      | 1     |
|                             | Coughing but tolerating ventilation for most of the time | 2     |
|                             | Fighting ventilator                                      | 3     |
|                             | Unable to control ventilation                            | 4     |

<sup>1</sup>Payen JF, et al., 2001

<sup>2</sup>В проучването е използван собствен превод на скалата BPS на български език

**Резултати и Дискусия:** В проучването са включени общо 37 критично болни пациенти на средна възраст  $73 \pm 2$  години (диапазон: 65-89 години) със заболявания на ГИТ, лекувани постоперативно в ИО. Престоят на пациентите в ИО по време на оценка на болката средно е  $4,7 \pm 3,2$  дни (диапазон: 1-15 дни). Седем от пациентите са били интубирани и са провеждали АВ в асистиран режим. Получени са общо 98 групи оценки по BPS. В таблица 1 са представени основните изходни характеристики на изследваната популация.

**Таблица 1.** Характеристика на пациентите

|                  |                                                         |
|------------------|---------------------------------------------------------|
| Брой, n          | 37                                                      |
| Възраст, год.    | $73 \pm 2$                                              |
| Пол, м/ж         | 16/21                                                   |
| ASA II/III/IV, n | 6/24/7                                                  |
| Диагноза, n      | заболявания на хепатобилиарната система и панкреаса, 17 |
|                  | заболявания на стомаха, 5                               |
|                  | заболявания на дебелото черво и ректума, 13             |
|                  | кървене от ГИТ, 2                                       |

В таблица 2 и таблица 3 са представени съответно резултатите по скалата за болка BPS и промяната на хемодинамичните показатели за изследвания период.

**Таблица 2.** Резултати по скалата - BPS общ и по субскали в покой, при болезнена процедура и след обезболяване за изследвания период

|                                    | покой         | болезнени процедури | след обезболяване | p-значение |
|------------------------------------|---------------|---------------------|-------------------|------------|
| BPS - общ резултат                 | $3,7 \pm 0,9$ | $5,8 \pm 1,0$       | $3,4 \pm 0,7$     | <0,001     |
| BPS - изразение на лицето          | $1,2 \pm 0,4$ | $2,3 \pm 1,0$       | $1,4 \pm 0,3$     | <0,001     |
| BPS - движение на горните крайници | $1,1 \pm 0,2$ | $1,6 \pm 0,7$       | $1,2 \pm 0,4$     | <0,001     |
| BPS - синхронизация с дишането/АВ  | $1,5 \pm 0,5$ | $1,8 \pm 0,7$       | $1,1 \pm 0,4$     | <0,001     |

**Таблица 3.** Промяна на хемодинамичните показатели за изследвания период

|            | покой       | болезнени процедури | след обезболяване | p-значение |
|------------|-------------|---------------------|-------------------|------------|
| СЧ, уд/мин | $85 \pm 21$ | $97 \pm 23$         | $79 \pm 23$       | <0,001     |
| АНср, mmHg | $76 \pm 18$ | $79 \pm 20$         | $75 \pm 21$       | 0,04       |

Скалата BPS отразява обективно наблюдаваното поведение на пациента в определен момент (в течение на 1 минута). Резултатите по BPS при болезнени процедури са сигнификантно по-високи от резултатите след обезболяване (средно  $5,8$  [95% CI:  $4,8-6,8$ ] спрямо средно  $3,4$  [95% CI:  $2,7-4,1$ ];  $p < 0,001$ ), което потвърждава валидността на скалата. Това съответства на публикуваните в литературата данни, че BPS е валидна и надеждна за измерване на нивото на болката при некомуникативни пациенти в ИО при извършване на интервенции [1], както и при седирани и вентилирани пациенти в ИО [20]. Наблюдаваме сигнификантно повишение както на сърдечна честота (СЧ), така и на средното артериално налягане (АНср) при болезнени процедури, но не установяваме значима корелация между резултатите по BPS и хемодинамичните променливи ( $r=0,14$ ;  $p=0,12$  за СЧ и  $r=-0,04$ ;  $p=0,63$  за АНср). Средни стойности за сегация по скалата RS са  $3,2 \pm 1,4$ , като по-високите нива на сегация корелират с по-ниски резултати по BPS ( $r=-0,412$ ;  $p < 0,001$ ).

Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT) е друг полезен инструмент за оценка на болката при пациенти в ИО, който включва 4 поведенчески категории (изражение на лицето, движения на тялото, мускулно съпротивление, синхронизация с АВ/вокализация), всяка от които се оценява от 0 до 2 точки и предвижда общ резултат от 0 до 8 точки [11]. Необходими са, обаче, бъдещи изследвания за допълнително доказване на нейната валидност и надеждност, както и тестване при различни групи критично болни пациенти в ИО [4,11]. Широко изучавани в педиатричната практика са скалите COMFORT [2] и разработената от Wong и Baker Faces pain scale (FPS) [27,28]. Последната се използва и при възрастни, но не е подходяща при пациенти с когнитивни и зрителни нарушения [6]. Скалите COMFORT, BPS и CPOT са разработени специал-

но за оценка на острата болка при пациенти в ИО и включват категория за оценка на респираторния отговор или синхронизация с АВ, което може да е особено полезно при пациенти, провеждащи АВ [2,11,20]. Скалата FLACC (Face, Legs, Activity, Cry, Consolability) притежава отлични психометрични свойства и е общоприета и широко използвана в САЩ за оценка на болката при пациенти в ИО; преведена е на няколко езика. В проучване при критично болни в ИО (29 възрастни и 8 деца) Terri Voerel-Lewis и сътрудници оценяват надеждността и валидността на FLACC [24] и правят извода, че макар да е подобна по съдържание на други поведенчески скали за оценка на болката, скалата FLACC може да бъде използвана при всички популации пациенти (деца, възрастни с когнитивни нарушения и критично болни възрастни) в условията на ИО, като резултатите са сравними с тези на най-често използваните цифрови рейтингови скали. Друга лесна за употреба скала и адаптирана от FLACC е скалата Non-verbal Pain Scale (NVPS). Тя е разработена за оценка на болката при невербални пациенти с изгаряния [18], а нейната валидност и надеждност при пациенти в ИО са показани в проучване на Kabes AM и сътрудници [15]. Според Todorov-Vranic J и колектив приложението на NVPS при невербални критично болни пациенти, лекувани в ИО след травма и неврохирургични интервенции по повод онкологични и мозъчно-съдови заболявания, подобрява оценката на болка, увереността на персонала при нейното оценяване и документирането на резултатите [23]. Алгоритъмът P.A.I.N. (pain assessment, intervention, and notation) представлява структурирано ръководство за оценка на болката и включва поведенчески и физиологични показатели [21]. Неговата вътрешна надеждност, обаче, не може да бъде гарантирана, защото алгоритъмът P.A.I.N. не е стандартизирано наблюдение. Освен това прекалено подробната информация, съдържаща се в него, го прави

труден за рутинна употреба в заангажираната ежедневна работа на ИО.

Обективната оценка на болката минимизира последствията на прекомерното или недостатъчното обезболяване, подобрява качеството на аналгезията и оптимизира клиничните резултати. Независимо от това каква скала за оценка на болката е избрана, интерпретацията на резултатите трябва да се осъществява в контекста на клиничното състояние на пациента, включително и повлияването от обезболяване, като се сравняват резултатите от проведените в динамика повторни оценки и се търси неочаквана промяна в употребата на аналгетици, в локализацията, тежестта или характера на болката.

**В заключение:** Използването на поведенческа скала за определяне нивото на болката при критично болни пациенти в старческа възраст помага при нейната оценка и лечение. Скалата BPS (Behavioral Pain Scale) е с доказана валидност и надеждност и същевременно е лесна за приложение и интерпретация в ежедневната клинична практика. Необходими са бъдещи изследвания и обобщение на резултатите при използването на поведенчески скали за оценка на болката при пациенти в старческа възраст в нашата страна, което ще подобри лечението на болката при тази популация пациенти чрез последователен подход при нейната преценка.

**Адрес за кореспонденция:**

д-р Дочка Цонева, дм  
УМБАЛ "Александровска" - София;  
Клиника по Анестезиология и ИЛ  
бул. "Георги Софийски" № 1  
София 1431  
e-mail: dochka\_tobova@abv.bg

**Address for correspondence:**

D. Tzoneva, M.D.  
Medical University - Sofia,  
University Hospital "Alexandrovskia" - Sofia,  
Department of Anesthesiology and Intensive Care  
Georgi Sofiyski bul. 1, 1431 Sofia, Bulgaria  
e-mail: dochka\_tobova@abv.bg

# ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES:

1. Aissaoui Y, Zeggwagh AA, Zekraoui A, Abidi K, Abouqal R: Validation of a behavioural pain scale in critically ill, sedated, and mechanically ventilated patients. *Anesth Analg.* 2005; 101:1470-1476.
2. Ambuel B, Hamlett KW, Marx CM, Blumer JL. Assessing distress in paediatric intensive care environments: the COMFORT scale. *J Pediatr Psychol.* 1992; 17(1):95-109.
3. Bird J. Selection of pain measurement tools. *Nurs Stand.* 2003; 18:33-39.
4. Cade CH. Clinical tools for the assessment of pain in sedated critically ill adults. *Nurs Crit Care.* 2008; 13(6):288-97.
5. Chanques G, Jaber S, Barbotte E, Violet S, et al. Impact of systematic evaluation of pain and agitation in intensive care unit. *Crit Care Med.* 2006; 34:1691-1699.
6. Chibnall JT, and Tait RC. Pain assessment in cognitively impaired and unimpaired older adults: a comparison of four scales. *Pain.* 2001; 92:173-86.
7. Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika.* 1951; 16:297-334.
8. Deiner S, and Silverstein JH. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Br J Anaesth.* 2009; 103(suppl. 1):i41- i46.
9. Erdek MA, and Pronovost PJ. Improving assessment and treatment of pain in the critically ill. *Int J Qual Health Care.* 2004; 16:59-64.
10. Feldt KS. The Checklist of Nonverbal Pain Indicators (CNPI). *Pain Manag Nurs.* 2000; 1:13-21.
11. Gülinas C, Fillion L, Puntillo KA, Viens C, Fortier M. Validation of the Critical-Care Pain Observation Tool in adult patients. *Am J Crit Care.* 2006; 15(4):420-427.
12. Herr K, Bjoro K, Decker S. Tools for assessment of pain in nonverbal older adults with dementia: a state-of-the science review. *J Pain Symptom Manage.* 2006; 31(2):170-192.
13. Ho K, Spence J, and Murphy MF. Review of pain-measurement tools. *Ann Emerg Med.* 1996; 27:427-32.
14. Huskisson EC: Measurement of pain. *Lancet.* 1974; 2:1127-1131.
15. Kabes AM, Graves JK, Norris J. Further validation of the nonverbal pain scale in intensive care patients. *Crit Care Nurse.* 2009; 29(1):59-66.
16. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB: Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med.* 2000; 342:1471-1477.
17. Martin J, Franck M, Sigel S, Weiss M, Spies CD: Changes in sedation management in German intensive care units between 2002 and 2006: a national follow up survey. *Crit Care.* 2007; 11:R124.
18. Odhner M, Wegman D, Freeland N, Steinmetz A, Ingersoll GL. Assessing pain control in nonverbal critically ill adults. *Dimens Crit Care Nurs.* 2003; 22:260-267.
19. Payen JF, Bosson JL, Chanques G, Mantz J, Labarere J; DOLOREA Investigators: Pain assessment is associated with decreased duration of mechanical ventilation in the intensive care unit: A post Hoc analysis of the DOLOREA study. *Anesthesiology.* 2009; 111:1308-1316.
20. Payen JF, Bru O, Bosson JL, Lagrasta A, Novel E, Deschaux I, Lavagne P, Jacquot C: Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit Care Med.* 2001; 29:2258-2263.
21. Puntillo K, Stannard D, Miaskowski C, Kehrle K, and Gleeson S. Use of a pain assessment and intervention notation (P.A.I.N.) tool in critical care nursing practice: nurses' evaluations. *Heart Lung* 2002; 31:303-314.
22. Ramsay MAE, Savege TM, Simpson BRJ, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxolone-alphadolone. *Br Med J.* 1974; 2:656-9.
23. Topolovec-Vranic J, Canzian S, Innis J, Pollmann-Mudryj MA, McFarlan AW and Baker AJ. Patient satisfaction and documentation of pain assessments and management after implementing the adult nonverbal pain scale. *Am J Crit Care.* 2010; 19:345-354.
24. Voepel-Lewis T, Zanoliti J, Dammeyer JA, and Merkel S. Behavioral Tool in Assessing Acute Pain in Critically Ill Patients Reliability and Validity of the Face, Legs, Activity, Cry, Consolability. *Am J Crit Care.* 2010; 19:55-61.
25. Voepel-Lewis T, Merkel S, Tait AR, Trzcinka A, Malviya S. The reliability and validity of the Face, Legs, Activity, Cry, Consolability observational tool as a measure of pain in children with cognitive impairment. *Anesth Analg.* 2002; 95:1224-1229.
26. Walder B, Tramer MR: Analgesia and sedation in critically ill patients. *Swiss Med Wkly.* 2004; 134:333-346.
27. Wong D, and Baker C. Reference manual for the Wong-Baker faces pain rating scale. Wong and Baker, Tulsa; 1995.
28. Wong DL, and Baker CM. Pain in children: comparison of assessment scales. *Okla Nurse.* 1988; 33:8.
29. Yates P, Dewar A, Edwards H, Fentiman B, Najman J, Nash R, Richardson V, and Fraser J. The prevalence and perception of pain amongst hospital in-patients. *J Clin Nurs.* 1998; 7:521-30.
30. Young J, Siffleet J, Nikolett S, Shaw T. Use of a Behavioural Pain Scale to assess pain in ventilated, unconscious and/or sedated patients. *Intensive Crit Care Nurs.* 2006; 22(1):32-9.

# ОБЗОРНА СТАТИЯ

## МЕТОДИ НА ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ТРИГЕМИНАЛНА НЕВРАЛГИЯ

### РЕЗЮМЕ

#### МЕТОДИ НА ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ТРИГЕМИНАЛНА НЕВРАЛГИЯ

*Н. Чаушев*

*МБАЛНП "Св. Наум"*

Тригеминалната невралгия е едно от най-силно болезнените състояния познати на медицината. Характеризира се с подобна на електрически ток стрелкаща болка по хода на един или повече клонове на тригеминалния нерв. Болката е толкова силна, че провокира спазъм на лицевата мускулатура познат като "tic douloureux". Тригеминалната невралгия се подразделя на класическа, атипична и симптоматична. Лечението ѝ бива медикаментозно и неврухургично. Препоръчаните медикаменти на този етап са основно антиконвулсанти и миорелаксанти, но ако те не дават резултат, в съображение влизат и неврухургичните методи.

**Ключови думи:** тригеминална невралгия, методи на лечение.

Тригеминалната невралгия се извява с пристъпи от едностранна, силна краткотрайна болка, като електрически ток в областта на мандибуларния и/или максиларния и много рядко офталмичния клон на тригеминалния нерв (1). Пристъпите възникват спонтанно или се провокират от незначителни по сила стимули. Обикновено болката е едностранна и продължава от секунди до 1-2 минути. В повечето случаи се последва от кратък безболков рефрактерен период, по време на който нов стимул обикнове-

### SUMMARY

#### METHODS OF TREATMENT IN TRIGEMINAL NEURALGIA

*N. Chaushev*

*MHATNP "Sv. Naum"*

Trigeminal neuralgia is one of the most painful medical conditions characterized by electric shock like pain episodes along one or more branches of the trigeminal nerve. The pain is so intense that provoke spasm of facial muscles known as "tic douloureux". The condition is subdivided into classical, atypical and symptomatic. The basic treatment options are pharmacological and neurosurgical. Preferred drugs at this stage are mainly anticonvulsants and muscle relaxants, but if they do not work, neurosurgical methods also come in consideration.

**Key words:** trigeminal neuralgia, treatment methods

но не провокира следващ пристъп. Съществуват и атипични случаи, при които е налице постоянна и по-тъпа болка без ясно разграничени рефрактерни периоди. Някои автори подразделят тригеминалната невралгия на тип 1, при който е налице >50% пристъпна по характер болка и тип 2, при който е налице > 50% постоянна болка. Механизмите за възникването им не са изяснени, но се приема че тип 2 по-трудно се поддава на лечение. С течение на времето е възможно преминаване на тип 1 в тип 2 (4).

Международното гружество по главоболие подразделя тригеминалната невралгия на три подвиги - класическа, атипична и симптоматична. При класическата невралгия, макар наречена "идиопатична", по време на неврохирургични интервенции често се установява наличие на т.нар. "съдово-нервен конфликт". Обикновено се касае за притискане на коренчетата на нерва в областта на навлизането им в ствола или в тригеминалния ганглий от артериален или венозен съд. В повечето случаи съдовата компресия е от горната малкомозъчна артерия (75-88%), по-рядко от предната долна малкомозъчна артерия (6-25%), още по-рядко от грениращите вени на понса или церебелума (6-13%), (6). Тази компресия води до локална демиелинизация и аксонопатия, която предизвиква ефатична трансмисия на импулси между увредените, добре миелинизирани нервни влакна за гонир и по-слабо миелинизирани влакна за болка. Затова дори и лек гонир може да провокира пристъп. Спонтанните болкови кризи възникват вследствие функционална хипервъзбудимост на тригеминалния нерв, която се дължи на спонтанни ектопични възбуди разряди в определени невронни популации, в които прагът за възникване на повтарящи се залпове е нарушен. Впоследствие се включват и механизмите на централна сензитизация (1). Теорията за съдово-нервния конфликт не може да обясни случаите, при които се открива двустранна компресия на нервните коренчета, но е налице само едностранна клинична изява, както и случаите при които болката персистира въпреки провеждане на микроваскуларна декомпресия на нерва. Тези случаи предполагат наличие и на други етиологични фактори. Към симптоматичната тригеминална невралгия, се причисляват случаите причинени от видими структурни лезии, като голяма извиваща се артерия или вена в основата на мозъка притискаща тригеминалните коренчета (вертебробазиларната долихоектазия), в други случаи

се установява тумор в понто-церебеларния ъгъл (неврином на слуховия или тригеминалния нерв, менингеом, холестеатом, епидермоид), множествена склероза (плака разположена до входната зона на коренчетата на нерва в моста), деформитети на черепа, травми, стволов инфаркт и други патологични процеси в задна черепна ямка.

Съществуват фармакологични и неврохирургични методи на лечение на тригеминалната невралгия. При класическата невралгия се започва по правило с медикаментозното лечение в различните му варианти и комбинации. Понастоящем се използват предимно антиконвулсанти, чието основно действие в крайна сметка се свежда до стабилизиране на свръхвъзбудимите невронални мембрани и намаляване на синаптичното предаване на ектопичните импулси. Дозата на медикаментите се покачва бавно и внимателно до постигане на ефект, като се следи и за странични действия. Ако състоянието не се поддава на лечение, колкото и упорито да е то, се обмисля някоя от неврохирургичните процедури. Те основно биват перкутанни аблативни техники, (радиочестотна термокоагулация, балонна дилатация, глицеролова ризолиза), които водят по един или друг начин до деструкция на постганглионерните тригеминални коренчета и инвазивни неврохирургични интервенции, като микроваскуларна декомпресия. В последните години в някои страни се въведе и стереотактична радиационна терапия или гама нож.

Carbamazepine е едно от средствата на първи избор и класическо средство за лечение на тригеминална невралгия (**таблица 1**). Макар carbamazepine да е по-ефективен, неговият кетоаналог oxcarbazepine има по-малко странични ефекти. Точният механизъм на действие не е съвсем ясен, но се приема че блокира волтаж-зависими натриеви канали, което води до стабилизиране на свръхвъзбудените невронални

мембрани и намалява синаптичното предаване на абнормните разряди. Терапевтичните дози обикновено са по-ниски от тези за лечение на епилепсия. Този тип лечение дава доста добри резултати. Страничните ефекти включват сънливост, замаяност, гагене, диплопия, атаксия, завишени трансминази и хипонатриемия. Наблюдават се и алергични реакции, миелосупресия, хепатотоксичност. Лечението изисква следене на чернодробните ензими, кръвната картина и натрия. Oxcarbazepine е кето-аналог на carbamazepine, който бързо се метаболизира до фармакологично ефективния си 10-monohydroxy метаболит и има малко по-добър профил на безопасност. Започва се обикновено с 150 mg двата пъти дневно и постепенно се покачва с 150-300 mg на три дни до постигане на терапевтичен отговор. Поддържащите дози са от порядъка на 300-600 mg дневно (4).

Lamotrigine, baclofen, gabapentine, pregabalin, topiramate и levetiracetam са средства на втори избор (виж **таблица 1**). Baclofen е GABA B рецепторен агонист, който също има способността да потиска ектопичните възбудни импулси. Странични ефекти са гагене, замаяност, сънливост, отпадналост, стомашен дискомфорт. Lamotrigine действа на волтаж-зависимите натриеви канали. Започва се с 25 mg дневно и се титрира много бавно до достигане на ефективната доза, която обикновено е 200-300 mg разпределена на два приема. Колкото по-бавно се титрира медикамента, толкова по-малка е вероятността от развиване на странични реакции. Потенциалните странични ефекти са гагене, замаяност, замъглено зрение, атаксия. Билзо 10% от болните развиват кожни обриви в рамките на първите 4-8 седмици от началото на лечението, които обикновено изчезват след неговото спиране. Описани са и случаи на Stevens-Johnson синдром. Gabapentine е друг ефективен и широко използван медикамент за лечение на невропатни болкови синдроми от

различно естество. Започва се с доза 300 mg/дневно, която се покачва 300 mg през 2-3 дни до ефективна доза обикновено 900-1200 mg на ден разделена на три приема. Страничните ефекти са обикновено замаяност, сънливост, гагене. Pregabalin е също ефективен медикамент в доза от 150 до 600 mg/дневно. Има проучвания с ниски дози Topiramate 50-100mg дневно, прилага се и Levetiracetam 1000-3000 mg/дневно. Tizanidine (12-24 mg/дневно) е добре познат медикамент, който действа като централен алфа-агрегиративен агонист. Има и успешни опити с ботулинов токсин тип A приложен директно под кожата върху засегнатите райони (4). Прилагат се още Phenytoin, Valproate, Clonazepam, Pimozid (виж **таблица 1**). На практика обикновено се започва с carbamazepine или oxcarbazepine, а ако има противопоказания с baclofen или lamotrigine, или се избира рационална комбинация от медикаменти съобразена със спецификите на конкретния случай.

**Табл. 1** Медикаменти използвани за лечение на тригеминална невралгия (7).

| медикамент    | Дозов диапазон (mg/дневно) |
|---------------|----------------------------|
| Carbamazepine | 400 - 800                  |
| Phenytoin     | 300 - 500                  |
| Baclofen      | 40 - 80                    |
| Clonazepam    | 1,5 - 8                    |
| Valproate     | 500 - 1500                 |
| Lamotrigine   | 150 - 400                  |
| Pimozide      | 4 - 12                     |
| Gabapentin    | 900 - 2400                 |
| Oxcarbazepine | 900 - 1800                 |
| Topiramate    | 25 - 400                   |
| Pregabalin    | 150 - 600                  |
| Tizanidine    | 12 - 24                    |
| Levetiracetam | 1000 - 3000                |

Неврохирургичните методи на лечение обикновено са показани при рефрактерни на медикаментозната терапия случаи, както и при наличие на много силна болка, неповлияваща се от най-малко три от изброените по-горе медикаменти в подходящите им дозировки (4). Понастоящем най-използваните неврохирургични методи на лечение на тригеминална невралгия са:

1. Микроваскуларна декомпресия.
2. Стереотактична радиационна терапия, гама нож.
3. Перкутанна балонна микрокомпресия.
4. Перкутанна глицеролова ризолиза.
5. Перкутанна радиочестотна терапия на ganglion Gasseri.
6. Стимулация/невромодулация на g. Gasseri (експериментален).

Перкутанните процедури върху ganglion Gasseri, микроваскуларната декомпресия и гама ножът са предпочитаните средства за неврохирургично лечение на медикаментозно резистентна тригеминална невралгия. Оперативните методи за лечение са или деструктивни (аблативни), при които сетивната функция на тригеминалния нерв се нарушава или недеструктивни, при която се извършва декомпресия на тригеминалния нерв, като се запазва нормалната му функция. Всички перкутанни техники върху ganglion Gasseri са деструктивни (ризолиза, ризотомия). Тяхното предимство е че са минимално инвазивни, не изискват дълбока анестезия, което ги прави подходящи за по-възрастни пациенти с придружаващи заболявания и носят по-малкия риск за живота на пациента, но водят по-често до рецидивирание на пристъпите след различен период от време. Те включват радиочестотна термокоагулация (RFT), балонна компресия и перкутанна глицеролова ризолиза (PGR). Извършват със специално устройство подобно на игла, с което се прониква през бузата. Под радиографски контрол, устройството се насочва и преминава през foramen ovale разположен на основата на черепа, откъдето се достига до

ганглия или коренчетата на нерва, след което се осъществява частична деструкция чрез радиочестотно-индуцирана топлина, инжектиране на глицерол или балонна компресия (5). Близко 90% от пациентите чувстват облекчение след извършването на тези процедури. След 1 година от тяхното провеждане между 68% и 85% от пациентите са все още без оплаквания, след 3 години - 54-64%, а след 5 години само 50% от пациентите са все още без пристъпи след RFT. Най-честите странични ефекти са загубата на чувствителност, дизестезия, анестезия, хипералгезия, корнеална анестезия (4%), която крие опасност от кератит. Техниките прилагани върху ganglion Gasseri изискват кратка анестезия и обикновено пациента може да бъде изписан след едно денонощие (4). Понастоящем радиочестотната термокоагулация е най-често прилаганият перкутанен неврохирургичен метод за лечение на тригеминална невралгия. Методът е по-слабо ефективен спрямо микроваскуларната декомпресия, но крие по-малко усложнения. Глицероловата ризолиза включва инжектиране на стерил глицерол в ganglion Gasseri или ретроганглийните коренчета. Балонната микрокомпресия на тригеминалния ганглий се осъществява с форгартов балонен катетър, който се инсертира флуороскопски (4).

Към неврохирургичните методи в задна черепна ямка спадат микроваскуларната декомпресия (MVD), стереотактичната радиохирургия с гама нож и парциалната ризотомия. При MVD, съдовете, които са в контакт с коренчетата на нерва се коагулират, а артериите се отделят от контакта им с нерва посредством тифлонова гъба, която се поставя между тях. С микроваскуларна декомпресия по Janetta, понастоящем се постига най-дълъг ефект, като над 90% от болните съобщават за подобрение веднага след процедурата и над 80% са все още без пристъпи 1 година по-късно, 75% - три години по-късно и 73% - 5 години по-късно. Методът обаче изисква провеждане на неврохирургична интервенция, задна краниотомия (ретромас-

мои ден достъп) за достигане до коренчетата на тригеминалния нерв в задна черепна ямка. Микроваскуларната декомпресия се основава на хипотезата, че в основата на тригеминалната невралгия стои компресията от аберентен съд. До този момент съществуват много доклади върху MVD. Предимствата на метода са високата му ефективност и малката честота на рецидивите. Недостатъчност на метода са макар и редките смъртни случаи (0.2%), стволът инфаркт (0.1%). Други потенциални усложнения са образуването на хематом в ЗЧЯ, ликворея, инфекциозни усложнения, засягане на VII и VIII черепно-мозъчни нерви. Техниката за осъществяване на парциалната ризотомия е същата както на MVD - през задна черепна ямка. При този метод се резецира само сетивната част на нерва, докато моторната му част се съхранява. Резултатите от този метод са близки до тези при MVD. Анестезия и дизестезия се наблюдава при 8% от случаите (5).

При стереотаксичната радиохирургия или т.нар. гама нож се поставя стереотаксична рамка на черепа и чрез стереотаксичен монитор се фокусира с голяма точност сноп радиационни лъчи в областта на коренчетата на тригеминалния нерв в задна черепна ямка в доза около 70 Gy, което води до неселективна увреда на г. Gasser. Предимството му е, че е неинвазивен метод и за неговото осъществяване се изисква само локален анестетик и лека седация, но недостатък е, че ефекта настъпва късно - средно 2 до 6 месеца след процедурата. (5). Облекчение се постига при 60-70% от пациентите. Една година след проведеното лечение 69% от болните не изпитват болка и не приемат допълнителни медикаменти. В рамките на 3 години броя им се свежда до 52%. Странични ефекти са сетивни усложнения, които могат да се развият до 6 месеца след лечението, безчувственост в областта на лицето 9-37%, която може да се подобри след време, парестезии 6-13% и дизестезия - при 10% (2,3,5). Наблюдават се и усложнения в областта

на облъчването, като некрози. Резултатите не са така добри, както при MVD, но методът е подходящ за болни, които са противопоказани за голяма невротична интервенция или имат рецидив след MVD, или някои от перкутанните процедури върху ganglion Gasser. Качеството на живот на болните след този тип терапия се подобрява при 88%. Големите разходи по провеждането на метода и трудната му достъпност ограничават неговото приложение до случаите, които са противопоказани за отворена хирургия или пациенти, които приемат антикоагуланти.

#### **Адрес за кореспонденция:**

г-р Н. Чаушев  
МБАЛНП "Св. Наум"  
ул. "Любен Русев" 1  
София 1113  
e-mail: ninochaushev@yahoo.com

#### **Address for correspondence:**

N. Chaushev, MD  
University Hospital "St. Naum"  
1 Luben Russev Str., 1113 Sofia  
e-mail: ninochaushev@yahoo.com

#### **ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES:**

1. Миланов, И. Болка в неврологичната практика. Медицина и физкултура, 2009, 367 сmp.
2. Kleef, M., Genderen, W., Narouze, S., et al. Trigeminal neuralgia. Pain practice, 2009, 9, 4, 252-259.
3. Kondziolka, D., Lunsford, D., Flickinger, J., et al. Stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia: a multi institutional study using gamma knife. J Neurosurg, 1996, 84, 940-945.
4. Obermann, M. Treatment options in trigeminal neuralgia. Ther Adv Neurol Disord., 2010, 3, 2, 107-115.
5. Ong, K., Keng, S. Evaluation of surgical procedures for trigeminal neuralgia. Anesth Prog, 2003, 50, 181-188.
6. Park, K-J., Kondziolka, D., Kano, H., et al. Outcomes of Gamma Knife surgery for trigeminal neuralgia secondary to vertebrobasilar ectasia. J Neurosurg, 2012, 116, 73-81.
7. Rosen, T., Capobianco, T., Dalessio, D. Cranial neuralgias and atypical facial pain. B: Silberstein, S., Lipton, R., Dalessio, D., nog peg. Wolff's headache and other head pain, 2001, Oxford University Press, 625 сmp.

# КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ/CASE REPORT

## СИНДРОМ НА FAHR И ИДИОПАТИЧЕН ХИПОПАРАТИРЕОИДИЗЪМ

### РЕЗЮМЕ

#### СИНДРОМ НА FAHR И ИДИОПАТИЧЕН ХИПОПАРАТИРЕОИДИЗЪМ

Г. Стоянова<sup>1</sup>, Р. Кузманова<sup>1</sup>, Н. Топалов<sup>1</sup>,  
С. Пашкунова<sup>2</sup>, И. Велчева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Клиника за Пароксизмални състояния,  
МБАЛНП "Св. Наум", София

<sup>2</sup>Клиника по Ендокринология, ВМА, София

Синдромът на Fahr е рядка клинична единица, протичаща с разнообразни симптоми. Характеризира се с двустранни, симетрични калциеви отлагания в определени мозъчни структури, по-изразено в базалните ганглии и малкомозъчните ядра. Заболяването може да се прояви с невропсихиатрични, екстрапирамидни, церебеларни и други симптоми. Представяме случай на Синдром на Fahr при 38 годишен пациент с генерализирани тонично-клонични припадъци, дизартрия и идиопатичен хипопаратиреоидизъм. Компютърната томография на главния мозък установи масивни калцификати в базалните ганглии и малкия мозък. След коригиране на калциевия дефицит се постигна добро повлияване на епилептичните пристъпи.

**Ключови думи:** базални ганглии, епилептични припадъци, калцификати, синдром на Fahr.

### SUMMARY

#### FAHR'S SYNDROME AND IDIOPATHIC HYPOPARATHYROIDISM

G. Stoyanova<sup>1</sup>, R. Kuzmanova<sup>1</sup>, N. Topalov<sup>1</sup>,  
S. Pashkunova<sup>2</sup>, I. Velcheva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinic for Paroxysmal Disorders,  
University Multiprofile Hospital for Active Treatment  
in Neurology and Psychiatry "St. Naum", Sofia

<sup>2</sup>Clinic for Endocrinology, Military Medical Academy, Sofia

Fahr's syndrome is a rare clinical entity that presents with various signs and symptoms. It is characterized by bihemispherical and symmetrical calcium deposits in certain areas of the brain, particularly in the basal ganglia and may presents with neuropsychiatric, extrapyramidal, cerebellar and other symptoms. We report a case of Fahr's syndrome in a 38 - year - old man who presented with generalized tonic - clonic seizures, dysarthria and idiopathic hypoparathyroidism. Cranial computer tomography (CT) revealed extensive diffuse calcifications located in the basal ganglia and cerebellum. After correction of the calcium deficit good therapeutic influence of the epileptic seizures was achieved.

**Key words:** basal ganglia, calcifications, epileptic seizures, Fahr's syndrome.

## ВЪВЕДЕНИЕ

Синдромът на Fahr (известен още като билатерална стрио- палидо- гентатна калциноза, цереброваскуларна ферокалциноза) е рядко срещана клинична единица, която се характеризира със симетрични, двустранни интрацеребрални калцификати, локализирани в globus pallidus, putamen, nucleus caudatus, thalamus, малкия мозък, предимно в nucleus dentatus, бялото мозъчно вещество и capsula interna (27).

Клиничните симптоми при синдрома на Fahr са разнообразни: епилептични пристъпи, гвигателни, предимно екстрапирамидни прояви, когнитивни нарушения и деменция, смущения в говора и зрението, световъртеж, главоболие. Заболяването може да протече и асимптомно или да се асоциира с психични прояви, най- често депресия и шизофреноподобна психоза (32). Регистърът на фамилната болест на Fahr показва преобладаващи - в 55 % гвигателни нарушения (24), докато при синдрома на Fahr, свързан с други заболявания, водещите неврологични прояви са различни.

Немският патоанатом Karl Theodor Fahr описва първия случай на възрастен пациент с клинични и хистологични данни за двустранни калцификати в базалните ганглии през 1930 г., но първото описание на церебрална калциноза е направено още от Vamberger през 1855 г. (25).

Патохистологични проучвания при синдрома на Fahr са показали екстрацелуларна периваскуларна минерализация, най-често около мозъчните капиляри в базалните ганглии, бялото мозъчно вещество и малкомозъчните структури, която се състои от хидроксиапатит и други елементи като цинк, желязо и магнезий, разположени в богата на протеини строма (33). Предполага се, че този процес е обусловен от локално нарушение на кръвно-мозъчната бариера, вероятно свързано с първично увреждане на перицитите (19, 23), нарушение в кислородния (7) и глюкозния метаболизъм (8) или в невронния

метаболизъм на калция (23). В патогенезата на калцинозата на базалните ганглии при хипопаратиреоидизъм с нарушена калциево- фосфорна обмяна се обсъжда участие на паратиреоиден хормон 2 (ПТХ 2) рецепторите в мозъка и супероксидна продукция в митохондриите (12). Отговорни за разпределението на биоелементите в организма при болест на Fahr са някои транспортери като фосфатния PiT2 (35).

Началото на клиничните прояви при синдрома на Fahr е най-често между 30 и 60 годишна възраст, но са описани и случаи с по-ранно начало, включително и в детска възраст. Истинската честота на заболяването не е известна, но съществуват проучвания върху разпространението на калцификати в базалните ганглии при рутинно КТ сканиране, които варират между 0.3% и 1.2% (11,15). Основен метод на образна диагностика при синдрома на Fahr е КТ, където те се визуализират като хипердензни зони, видът на които не е строго свързан с тяхната етиология (10). Магнитно-резонансното изобразяване при синдром на Fahr показва неспецифична находка с хипоинтензни лезии на мястото на калцификатите, поради което няма голям принос при диагностициране на заболяването. С помощта на еднофотонна емисионна компютърна томография е наблюдавано снижение на мозъчния кръвен ток в таламусите (26). При пациентите с най-обширни калцификати, Kazis (17) е установил клинично проявен хипопаратиреоидизъм. Snopce D. Roztoczynska et al. (31) мозъчните калцификати при хипопаратиреоидизъм са свързани с продължителността на заболяването.

Синдромът на Fahr често се асоциира с хипопаратиреоидизъм и други заболявания на паращитовидните жлези. В диференциално-диагностичен план трябва да се изключат мозъчни тумори с вкалцявания, системни заболявания (склеродермия, еритематоген лупус), инфекции (токсоплазмоза, цистицерко-

за), вродени или генетични заболявания (синдром на Соскаупе, туберозна склероза, синдром на Down, митохондриална енцефалопатия), като при всички тях се наблюдават мозъчни калцификати. Описана е и фамилна болест на Fahr с автозомно-доминантно унаследяване, за която Geschwind et al. (13) в генетично проучване предполагат като причина мутация в ген, локализиран в дългото рамо на 14 хромозома (14q). За болестта на Fahr са типични следните характеристики: клинично начало в 4-то или 5-то десетилетие, наличие на психични прояви, отсъствие на друго предшестващо заболяване и на биохимични промени в кръвта, фамилна анамнеза за автозомно-доминантно унаследяване (20).

#### КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме клиничен случай на мъж на 38 г. (К. И. В.), който 15 г. преди приемането в клиниката започва да получава генерализирани тонично-клонични епилептични пристъпи. По този повод, в началото на изявата им е проведено сканиране на главния мозък, с което са открити двустранни перивентрикулни калцификати в базалните ганглии. Започнато е лечение с Tegretol и други антиепилептични медикаменти, за които липсва документация. От 7 г. приема Depakine Chrono 1000 mg дневно и Rivotril 2 mg дневно, на фона на които епилептичните пристъпи персистират. През 2010-2011 г. те зачестяват и се прибавят оплаквания от периодична краткотрайна скованост в мускулите на гврата крака, обичайно провокирана от физически усилия. Болният е с лека към умерена умствена изостаналост от детска възраст. По анамнестични данни липсва фамилност.

При изследване на общото състояние прави впечатление ниският ръст - 153 см, а неврологичният статус разкрива положителни тетанични феномени-симптоми на Хвостек и Труссо; лека дисметрия при носо-показалечна проба, двуст-

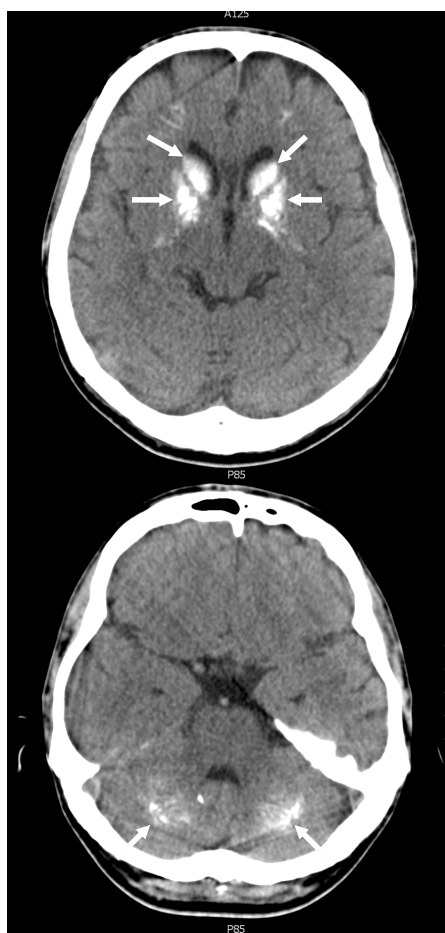
ранно; сухожилните и надкостни рефлексии са умерено оживени, двустранно еднакви; симптомата на Маринеску-Радович е положителен; установява се лека дизартрия.

Лабораторните изследвания показват лека левкоцитоза (12,6 G/L при норма до 10,5 G/L), хипокалциемия (1,35 mmol/L при норма 2,12-2,62 mmol/L); хиперфосфатемия (2,4 mmol/l при норма 0,77-1,36 mmol/l); стойности на СК 593 u/l (при норма 30-200 u/l); Паратхормон 0,9 (при норма 1,05-6,8 pmol/l) и нормални нива на TSH и TPO. Резултатите от изследването на обща урина бяха в норма.

С компютърна томография на главния мозък се визуализират симетрични масивни калцификати в базалните ганглии, двустранно фронтално в мозъчния паренхим и в семиовалните центрове, лекостепенно разширени фронтотемпорални субарахноидни пространства (**Фиг. 1**). Електроенцефалограмата е със забавена за възрастта активност с леки дифузни неспецифични промени, а електромиографията - с данни за латентна тетания. Ехографията на щитовидната жлеза съответства на ногозна струма на фона на суспекция за аутоимунно тиреоидно заболяване. Остеоденситометрия с T-score в границите на нормата. Отоневрологичното изследване открива централен отоневрологичен синдром със стволова монока. Невропсихологично изследване показва лека степен на изоставане в умственото развитие с редуцирани възможности за извършване на абстрактно-логически операции от невербален тип. Поведението на болния е инфантилно, пуерилно. ЕКГ-данни за непълен десен бегрен блок.

При болния се проведе лечение с: Vit. B1, B6, B12 i.m.; Nootropil 2 g. i.v., Depakine Chrono 1000 mg дневно; Rivotril 1 mg дневно и в сътрудничество с ендокринолог стационарно лечение с Calcium Gluconicum i.v., Magnesium tabl. Лечението на идиопатичния хипопаратиреоидизъм продължи с Calcium 1800 mg дневно и Alpha D3 1 mcg/дневно.

Контролните изследвания след период от два месеца показаха повишаване стойностите на серумния Са до 1,98 mmol/L (2,12- 2,62 mmol/L) и ЕМГ находка за добре компенсирана латентна тетания. Наблюдава се значително подобрение по отношение на мускулната скованост и отсъствие на епилептични пристъпи.



**Фигура 1.** Нативно КТ изследване на пациента показващо двустранни, симетрични вкалцявания в globus pallidus, caput nuclei caudati, nucleus dentatus и субкортикалното бяло мозъчно вещество фронтално.

## ОБСЪЖДАНЕ

Епилептичните пристъпи са честа клинична проява при синдрома на Fahr, свързан с идиопатичен хипопаратиреоидизъм (5, 9, 14, 16, 18, 22, 28, 30). Те са най-често генерализирани тонично-клонични или комплексни парциални с вторично генерализиране (16) срещат се при около 54% от болните с хипопаратиреоидизъм (9), корелират значимо с големината на калцификатите и по-

слабо със серумното ниво на фосфатите (14). Описани са и миоклонични пристъпи на гъркателната и оралната мускулатура при предизвикана от четене рефлексна епилепсия (22). Други автори (31) не намират зависимост на неврологичните симптоми от големината и локализацията на калцификатите при хипопаратиреоидизъм. В съгласие с нашите наблюдения при всички описани в литературата случаи на хипопаратиреоидизъм със синдром на Fahr се установяват снижени серумни концентрации на калций и ПТХ и повишение на серумните фосфати (28,30,36) Епилептичните пристъпи при тези болни са съчетани най-често с двигателни екстрапирамидни прояви, когнитивни и поведенчески разстройства (30,36). И. Нисимов и гр.(2) представят три клинични случая, при които водещи са били двигателни нарушения, епилептични пристъпи или нарушения в координацията и световъртеж. С преобладаващи хореоатетозни хиперкинези са описаните от Е.Василева и гр.(1) и М. Хадж-Ахмет и гр. (3) пациенти.

Особен интерес предизвиква лечението на неврологичните прояви при тези болни. Известно е, че както паркинсоновият синдром, така и епилептичните пристъпи при синдрома на Fahr, свързан с хипопаратиреоидизъм не се повлияват съществено от лечението с леводопа (6,36) или съответно с антиконвулсанти (29). Приложение то на калциеви препарати и vit. D обаче води до значително подобрение на неврологичните симптоми (28,30,33,36) даже и след редуциране или спиране на антиепилептичното лечение (5,22). Подобно преустановяване на епилептичните пристъпи след започване на лечение на хипопаратиреоидизма наблюдавахме и при нашия случай. Трябва да се отбележи също, че някои антиепилептични медикаменти като фенитоин, фенobarбитал, карбамазепин и до известна степен валпроатите влошават епилептичния синдром в условията на хипокалцемиа. Нещо повече, те самите при дългогодиш-

на употреба могат да предизвикат хипокалцемиа по механизма на индуциране на чернодроб-

# **Адрес за кореспонденция:**

д-р Г. Стоянова  
Клиника за Пароксизмални нарушения  
МБАЛНП "Св. Наум"  
ул. "Любен Русев" 1, София, 1113,  
e-mail: dr.gstoyanova@gmail.com

# **Address for correspondence:**

G. Stoyanova, M. D.  
Paroxysmal Disorders Clinic  
MHATNP "St. Naum"  
Luben Russev Str. 1, 1113 Sofia, Bulgaria  
e-mail: dr.gstoyanova@gmail.com

# **ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:**

1. Василева Е., Клисурски М., Даскалов М. Синдром на Fahr с принос на един случай. Българска неврология 2001;1(2):46-47.
2. Нисимов И., Дренска Д., Георгиев В., Пейчев Г., Масларов Д. Синдром на Fahr: Съобщение на три случая. Българска неврология 2011;11(2): 112.
3. Хадж-Ахмед М., Балкански Г., Балгаранов Д. Мозъчни калцификати и хипопаратиреоидизъм: Съобщение за случай с болест на Fahr. НПН 1990;2:58-60.
4. Ali FE., Al-Bustan MA., Al-Busairi WA., Al-Mulla FA. Loss of Seizure control due to anticonvulsant- induced hypocalcaemia. Ann Pharmacother 2004;38:1002-5.
5. Armelissasso C., Vaccario ML., Pontecorvi A., Mazza S. Tonic-clonic seizures in a patient with primary hypoparathyroidism: A case report. Clin EEG Neurosci. 2004;35:97-9.
6. Asokan AG., et al. Fahr's Syndrome-An Interesting Case Presentation. J Clin Diagn Res. 2013 March; 7(3):532-533.
7. Beall SS., Patten BM., Mallette L., Jankovic J. Abnormal systemic metabolism of iron, porphyrin, and calcium in Fahr's syndrome. Ann Neurol. 1989;26(4):569-75.
8. Benke T., Karner E., Seppi K., Delazer M., Marksteiner J., Donnemiller E. Subacute dementia and imaging correlates in a case of Fahr's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:1163-1165.
9. Bhadada SK., et al. Spectrum of neurological manifestations of idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. 2011;59(4):586-589.
10. Faria AV., Pereira IC., Nanni L. Computerized tomography findings in Fahr's syndrome. Arq Neuropsiquiatr 2004;62:789-792.
11. Fenelon G., et al. A prospective study of patients with CT detected pallidal calcifications. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993;56:622-625.
12. Fujita T. Mechanism of intracerebral calcification in hypoparathyroidism. Clin Calcium. 2004;14(6):55-7.
13. Geschwind DH., Loginov M., Stern JM. Identification of a locus on chromosome 14q for idiopathic basal ganglia calcification (Fahr's disease). Am J Hum Genet 1999;65:764-772.
14. Gupta M., Lehl S S., Sachdev A. Idiopathic hypoparathyroidism: an unusual cause of acute encephalopathy. BMJ Case Rep. 2011 March 24. doi: 10.1136/bcr.12.1210.3593
15. Harati Y, Jackson JA, Benjamin E. Adult onset idiopathic familial brain calcifications. Arch Intern Med 1984; 144:2425-2427.
16. Hoque MA., et al. Fahr's disease: a very rare cause of epilepsy. Mymensingh Med J. 2010 Jan;19(1):127-9.
17. Kazis AD. Contribution of CT scan to the diagnosis of Fahr's syndrome. Acta Neurologica Scandinavica 1985;71(3):206-211.
18. Kim K., Lee WG., Na JY., Lee J. Fahr's Syndrome Presenting with Recurrent Epileptic Seizures. J Korean Epilepsy Soc. 2010;14(1):27-30.
19. Kobayashi S., Yamadori I., Miki H., Ohmori M. Idiopathic nonarteriosclerotic cerebral calcification (Fahr's disease): an electron microscopic study. Acta Neuropathologica 1987;73(1):62-66.
20. Lazar M., et al. Fahr's syndrome: diagnosis issues in patients with unknown family history of disease. Romanian Journal of Morphology and Embryology 2009; 50(3):425-428.
21. Lee RH., Lyles KW., Colon- Emeric C. A review of the effect of anticonvulsant medication on bone mineral density and fracture risk. Am J Geriatr Pharmacother. 2010;8(1):34-46.
22. Maeda K., Sekine O. Reading epilepsy as the initial symptoms of idiopathic hypoparathyroidism. Intern Med. 2011;50(11):1235-7.
23. Malik R., Pandya VK., Naik D. Fahr Disease- A Rare Neurodegenerative Disorder. Ind J Radiol Imag 2004;14(4):383-384.

24. Manyam BV., Walters AS., Narla KR. Bilateral striopallidodentate calcinosis: clinical characteristics of patients seen in a registry. *Mov Disord.* 2001; 16(2):258-64.
25. Manyam BV., What is and what is not "Fahr's disease". *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11(2):73-80.
26. Ogi S., et al. Imaging of bilateral striopallidodentate calcinosis. *Clin Nucl Med.* 2002;27(10):721-4.
27. Osborn A., et al. Diagnostic imaging brain 2004; 16- 18.
28. Pesic M., et al. Epileptic seizure as the first sign of hypoparathyroidism. *Vojnosanit Pregl.* 2011;68(1):81-4.
29. Ramisa J., et al. Extraparasydral symptoms due to calcinosiscerebri in a patient with unknown primary hypoparathyroidism. *Endocrinol Nutr.* 2012;59(1):69-71.
30. Rizvi I., Ansari NA., Beg M., Shamim MD. Widespread intracranial calcification, seizures and extrapiramydal manifestations in a case of hypoparathyroidism. *N Am J Med Sci.* 2012;4 (8): 369-372.
31. Roztoczynska D., et al. Neurological disorders in patients with hypoparathyroidism. *Przegl Lek.* 2010;67(11):1149-54.
32. Shakibai SV., Johnson JP., Bourgeois JA. Paranoid delusions and cognitive impairment suggesting Fahr's disease. *Psychosomatics* 2005;46:569-572.
33. Soares FB., et al. Fahr's syndrome due to Hypoparathyroidism Following Thyroidectomy. 2013;4(6):380-384.
34. Svalheim S., Roste LS., Nakken KO., Tauboll E. Bone health in adults with epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2011;(191):89-95.
35. Takagi M., et al. Decreased bioelements content in the hair of patients with Fahr' disease (idiopathic bilateral calcification in the brain). *Biol Trace Elem Res.* 2013;151(1):9-13.
36. Verulashvili IV., et al. Basal ganglia calcification: Clinical manifestation and diagnostic evaluation. *Georgian Med News* 2006;140:39-43.

## ОБЗОРНА СТАТИЯ

## СИНКОП

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАСИФИКАЦИЯ, ПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИКА

## РЕЗЮМЕ

СИНКОП  
ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАСИФИКАЦИЯ,  
ПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИКА

Н. Чаушев

*МБАЛНП "Св. Наум", гр. София  
Клиника по нервни болести  
за пароксизмални състояния*

Синкопът се характеризира с бързонастъпваща загуба на съзнание и постурален тонус вследствие на намалена мозъчна перфузия. Основно се различават 5 типа синкоп: неврално-медиран (рефлекторен), ортостатичен, свързан с нарушение на сърдечния ритъм, свързан със структурно сърдечно заболяване и цереброваскуларен. Тъй като причините за синкоп са различни, първото нещо, което трябва да направи лекуващия лекар е да отгифицира обикновено доброкачествения вазовагален синкоп от потенциално животозастрашаващи състояния, като кардиогенния синкоп. Нерядко при диагностика и лечението е необходима тясна колаборация между невролога и кардиолога. Повишената симпатикова активност се проявява с бледост, палпитации, пилоерекция, вазоконстрикция и повишеното потене, които дават типичната проява от студена пот. Вазусовото активиране води до коремен дискомфорт, гадене и повръщане. Вазодепресорния отговор може да се тригерира от различни стимули, като ортостатичен тест, емоционален стрес, кръвозагуба, силна болка, рязко покачване на интракраниалното налягане, по време на кихане или уриниране. Най-честата причина е изправения стоеж. Съвременният начин на живот поднася редица стресорни моменти, които също могат да окажат въздействие. Точната патофизиология на синкопа все още е неясна. Склонните към синкоп индивиди не могат да поддържат адекватни

## SUMMARY

SYNCOPE  
DEFINITION, CLASSIFICATION,  
PATHOGENESIS, CLINICAL FEATURES

N. Chaushev

*University Hospital of Neurology and  
Psychiatry "St. Naum", Sofia.  
Neurology clinic for paroxysmal disorders*

Syncope is characterized with rapid onset loss of consciousness and postural tone due to decreased cerebral perfusion. Basically 5 different types of syncope are known: neurally-mediated (reflex), orthostatic, associated with heart rhythm disorder, associated with structural heart disease and cerebrovascular. Since the causes of syncope are different first thing the doctor should do is to differentiate generally benign vasovagal syncope from potentially life-threatening conditions such as cardiogenic syncope. Often the diagnosis and treatment requires close collaboration between the neurologist and cardiologist. Increased sympathetic activity is manifested by pallor, palpitations, piloerection, vasoconstriction and increased sweating, giving the typical appearance of a cold sweat. Vagal activation lead to abdominal discomfort, nausea and vomiting. Vasodepressor response can be triggered by various stimuli such as orthostatic testing, emotional stress, blood loss, pain, increase of intracranial pressure during urination, or sneezing. The most common cause is standing. Modern lifestyle presents a number of stressor moments that can also have an impact. The exact pathophysiology of syncope is still unclear. Syncope prone individuals are unable to maintain the adaptive neurocardiovascular responses when standing for a prolonged period of time. A complex hemodynamic response develops including bradycardia, hypotension and loss of consciousness. Debates about the causes of this condition are still going on.

те неврокардиоваскуларни отговори в изправено положение за продължителен период от време. Развива се комплексен хемодинамичен отговор включващ брадикардия, хипотония и загуба на съзнание. Все още се дебатира върху причините за това състояние.

**Ключови думи:** синкоп, патогенеза, клиника, класификация.

### Увод и определение:

Причините провокирали написването на две статии посветени на темата синкоп са зачестилите случаи на пациенти постъпващи за диагностично уточняване по повод епизоди на загуба на съзнание и честите диагностични и терапевтични затруднения, които обикновено се срещат. Синкопът се дефинира, като бързонастъпваща краткотрайна загуба на съзнание в резултат на глобална мозъчна хипоперфузия със загуба на постуралния тонус, последвана от спонтанно и пълно възстановяване. С него се срещат както невролози, така и кардиолози и общо практикуващи лекари. Синкопалният епизод трае обикновено 20-30 секунди (рядко над 5 минути). Най-често срещаният синкоп е неврално-медицирания, наречен още рефлексорен. Това състояние се причинява от вагусово индуцирана брадикардия и вазодилатация, водещи до системна хипотония, последващ пресинкоп и синкоп. Други често срещани причини включват ортостатична хипотония, сърдечна аритмия, органични сърдечни заболявания, кардиопулмонални нарушения, стийл синдром и др. Честотата с която се срещат различните видове синкоп са в зависимост от възрастта, например кардиогенните синкопи са по-редки при млади индивиди, но честоти при по-възрастните. Основното правило при пациент с внезапна загуба на съзнание е да се диференцира синкоп от други състояния протичащи с внезапна загуба на съзнание, както

**Key words:** syncope, classification, pathogenesis, clinical features.

и разграничаването на доброкачествените от потенциално опасните причини т.е. кардиогеният от некардиогенен синкоп. Поради спорадичния характер на синкопалните епизоди диагностицирането не винаги е лесно. Синкопът може да е проява на различни заболявания и при голяма част от случаите етиологията му остава неизвестна. Той се разграничава от редица други състояния, които също се проявяват с преходна загуба на съзнание, като например епилептичен припадък, хипогликемия и др. В повечето случаи детайлно снемата анамнеза и статус, и идентификацията на тригерните фактори, помагат да се изяснят причините довели до синкоп. Терминът пресинкоп се използва за случаите, които наподобяват клиничните продроми на синкопа, но не водят до загуба на съзнание.

### Етиология:

Синкопът е често срещан проблем в клиничната практика. Популационно базирани проучвания посочват, че близо 40% от хората във възрастната популация са прекарвали синкопален епизод (обикновено описван като колабиране), като жените по-често съобщават за такива епизоди. Честотата му е около 3.5% в общата популация, като при близо 40% причината за синкопа остава неясна, а 30% от пациентите получават повторни пристъпи. Заболяемостта се покачва с напредване на възрастовия диапазон, което корелира с приема на вазоактивни медикаменти и сърдечни аритмии при по-

възрастната популация (11). Синкопът съставлява 1-3% от всички причини за посещение на звената за спешна помощ и 6% от всички хоспитализации за година (10). Заболяемостта е 1.3-2.7 на 1000 (2). В Холандия от 2 до 9 на 1000 посещения на личен лекар са вследствие припадък (5). Рефлекторният синкоп е най-често срещания, като съставлява около 21% от всички видове синкоп в общата популация, 35-48% от синкопите регистрирани в спешните центрове и 56-78% от диагностицираните в специализираните звена.

Различните видове синкоп се характеризират с определена възрастова предиспозиция. При млади пациенти се наблюдава предимно неврално-медианен механизъм, докато при по-възрастни пациенти се наблюдават и кардиогенния, и церебро-васкуларния. Вазовагалният синкоп е най-често срещания вариант при млади индивиди. Клиничните проучвания показват, че заболяемостта от вазовагален синкоп е най-висока в диапазона между 10 и 30 годишна възраст (6). На базата на все по-честото регистриране на вазовагални синкопи и при възрастни пациенти обаче, някои автори приемат бимодално възрастово разпределение на заболяемостта от вазовагален синкоп с два възрастови пика (12). Като цяло при по-възрастните пациенти са характерни кардиогенните причини, ортостатична и постпрандиална хипотония, както и медикаментозно обусловената хипотония, докато вазовагалния механизъм е по-необичаен за тази възрастова група (5). При по-възрастни пациенти често се открива ритъмно или проводно сърдечно заболяване, структурна сърдечна увреда, дегенеративни заболявания на централната нервна система, захарен диабет II тип, както и по-честа употреба на медикаменти от различни фармакологични групи. Като цяло болестността от синкоп варира от 15% в педиатричната популация до 19% при популацията на възрастните (4).

### Етиология и класификация:

Понастоящем класификацията на синкопа е етиологична. Основно се различават 5 типа синкоп: неврално-медиан (рефлекторен), ортостатичен, свързан с нарушение на сърдечния ритъм, свързан със структурно сърдечно заболяване и цереброваскуларен. Проучванията посочват, че от всички синкопи, честотата на неврално-медианния възлиза на около 66%, ортостатичната хипотония при 10%, първични аритмии в 11%, структурно сърдечно или кардиопулмонално заболяване при 5%, несинкопални пристъпи при 6% и необясними пристъпи при 2% (3). Други автори обобщават че неврално-медианния синкоп се наблюдава в 36-62% от случаите, кардиогенния при 10-30%, ортостатичния при 2-24% и цереброваскуларния при 1% (9).

### Класификация на синкопа

#### I. Неврално-медиан рефлекторен синкоп

##### 1. Вазовагален синкоп

2. Ситуационен синкоп (например при уриниране, дефекация, кихане и кашляне, гълтане, излагане на топлина, болка, продължителен изправен стоеж, физически упражнения, венопункция и др.).

3. Синус каротикус синкоп (хиперчувствителност на синус каротикус).

#### II. Ортостатичен синкоп

1. При автономна недостатъчност: първична (мултисистемна атрофия, паркинсонова болест) и вторична (при амилоидна, алкохолна, диабетна невропатия).

2. Медикаментозно-индуцирана ортостатична хипотония (антидепресанти, диуретици, антихипертензивни, вазодилататори).

3. Рестрикция на обем (кръвоизлив, диария, болест на Адисон).

#### IV. Синкоп свързан с нарушения на сърдечния ритъм.

1. Дисфункция на синусовия възел (бради/тахикардия синдром, синусова брадикардия  $<40$  уд./мин., синоатриален блок или паузи  $>3$  сек.).

2. Нарушено провеждане през AV възела (високостепенен AV-блок или Mobitz II).

3. Пароксизмална надкамерна и камерна тахикардия.

4. Wolff-Parkinson-White синдром.

5. Наследствени синдроми (синдром на дългия QT интервал, Brugada синдром).

6. Малфункция на имплантиран кардиовертер/дефибрилатор или пейсмейкър.

7. Медикаментозно-индуцирани аритмии (при прием на антиаритмични, антипсихотици, антихипертензивни, антихистаминови и др.).

#### **V. Синкоп свързан със структурно сърдечно заболяване.**

1. Обструктивни клапни или механични заболявания на сърцето (аортна стеноза, митрална стеноза), кардиомиопатия (исхемична или дилатативна).

2. Кардиопулмонално заболяване (белодробна тромбоемболия, белодробна хипертензия).

3. Предсърден миксом.

4. Тампонада на перикарда.

5. Коронарна болест на сърцето (миокарден инфаркт).

6. Аортна дисекция.

#### **VI. Синкоп при мозъчносъдови заболявания.**

1. Съдов стийл синдром (например субклавиен).

2. Заболявания на ВБС (ТИА във ВБС)

3. Заболявания на каротидната система.

4. Мигрена (фамилна хемиплегична мигрена, базилярна мигрена).

5. Катаплексия.

6. Епилепсия.

#### **VII. Синкоп при метаболитни нарушения.**

1. Хипогликемия

2. Хипокалциемия

#### **VIII. Психогенен псевдосинкоп.**

1. Паническо разстройство.

2. Конверзионно разстройство.

#### **IX. Синкоп с неопределен произход.**

#### **Неврално-медиан (рефлекторен)**

##### **синкоп**

Неврално-медианният или рефлекторен синкоп бива вазовагален, ситуационен и синус каротикус синкоп. В основата му стои рефлекторен отговор на хиперактивация на парасимпатикуса провокиран от различни стимули, последван от ексцесивна брадикардия и вазодилатация, водещи до системна хипотония и мозъчна хипоперфузия. Ситуационният синкоп се провокира от определени стимули, като микция, дефекация, напъни при кихане и кашляне (аналогични с пробата на Валсалва), ортостатичен стрес, силни емоции, болка, уплах, венепункция, гледка на кръв, нараняване, топли и препълнени помещения, продължителен изправен стоеж (войници припадащи по верме на парад), физически упражнения. Той често възниква в банята или във препълнен ресторант при горещо време. Синкопът по време на физически упражнения трябва да бъде внимателно диференциран от кардиогенния (динамични проби). Изобилстват и форми на неврално-медиан синкоп, които се различават от описаните класически форми, при които липсва ясно разграничим провокиращ фактор. Тези случаи се диагностицират обикновено чрез изключване на други причини за синкоп (наличие или липса на сърдечно заболяване, ортостатичен интолеранс или синдром на хиперчувствителния синус каротикус).

##### **Ортостатичен синкоп**

Наблюдава се при наличие на ортостатична хипотония, която се дефинира като спадане на систоличното артериално налягане  $> 20$  mmHg и диастоличното  $> 10$  mmHg в рамките на 3 минути след изправяне (1). Причинява се вследствие колапс на венозното кръвообращение и връщане на недостатъчен обем венозна

кръв към сърцето, следствие задържането ѝ в голните крайници и сплахникуса при рязко изправяне. Това води до намаляване на ударния обем и от там на мозъчната перфузия. Появата на синкоп след 10-та минута при изправяне насочва към друг тип синкоп (вазовагален). Липсата на ускоряване на сърдечната честота или минимално покачване на пулса, показва нарушение на барорефлекса, което често се наблюдава при възрастни пациенти и се дължи на дегенеративни промени. Този вид синкоп обикновено се проявява след изправяне или при стоене продължително време прав (например при чакане на опашка или в рейс) в топло и препълнено помещение. Ортостатична хипотония се наблюдава при първични и вторични автономни нарушения. Първичните включват първична автономна недостатъчност (ПАН), мулти-системна атрофия (МСА) и паркинсонова болест (ПБ). При ПАН се наблюдава засягане на автономната нервна система (дегенеративни промени в периферните симпатикови ганглии), докато при МСА и ПБ дегенеративния процес засяга различни части на ЦНС (1). Вторичните форми на дисавтономия се наблюдават при алкохолна, диабетна и амилоидно-невропатия. Ортостатичната хипотония е налице, когато автономната дисфункция възпрепятства нормалния вазоконстрикторен отговор при постурално спадане на артериалното налягане (нарушен барорефлекс). Ортостатичен синкоп може да възникне и вследствие прием на хипотензивни и диуретични медикаменти, трициклически антидепресанти, антипаркинсонови средства, както и при хиповолемиа (намален циркулаторен обем), (3).

#### **Синус каротикус синкоп (синдром на каротидния синус)**

Наблюдава се хиперчувствителност на аферентния или еферентния клон на каротидния рефлекс, което води до стимулиране на вагуса и инхибиране на симпатикуса водещо до брадикар-

дия и хипотония. Рядко се наблюдава под 50 годишна възраст и е често причина за синкоп при по-възрастни пациенти (14% от случаите на синкоп при по-възрастни хора). Провокира се от механично дразнене или масаж на синус каротикус (наблюдава се асистолия за > 3сек или спадане на артериалното налягане с повече от 50 mmHg). В клиничната картина на този вид синкоп обикновено присъстват провокиращи моменти, като рязко завъртане на главата (особено при носене на стегната яка или патология на шийните прешлени) или натиск в областта по време на бръснене.

#### **Кардиоогенен синкоп**

Кардиоогенният синкоп се причнява от заболявания засягащи структурата на сърцето или сърдечния ритъм, например синусова брадикардия (< 40 уд/мин), SA блок, AV блок, камерна тахикардия, суправентрикуларна тахикардия, дълъг QT синдром и др., както и структурни кардиопулмонални заболявания, като аортна стеноза, хипертрофична кардиомиопатия, миксом на предсърдието, пулмонална хипертензия, перикардна тампонада, миокарден инфаркт, дисекция на аортата. Независимо дали поради засягане ритъма или структурата на сърцето и в двата случая намаления помпен обем е причина за синкопа. Едни от най-честите причини за кардиоогенен синкоп са различните състояния протичащи с бради- или тахикардия. Внезапен синкоп причинен от асистолия с интермитентен AV блок е известен още като MAS (Morgani-Adams-Stokes) синдром. Други аритмии, които често водят до внезапни промени на хемодинамиката са сино-атриалния блок и камерната тахикардия. Като цяло, ритъмните сърдечни нарушения са втората по честота причина за синкоп след неврално-медиация.

Тахикардитмите или брадикардитмите могат до доведат до внезапно намаляване на ударния обем на сърцето, което се последва от

бърза загуба на съзнание. Пациентите със структурно сърдечно заболяване (например с анамнеза за прекаран миокарден инфаркт) също често правят впоследствие ритъмни нарушения, като камерна тахикардия, която е свързана с мястото на образувания ръбец и сърдечен арест, които крият опасност от внезапна сърдечна смърт (10-20% годишен риск). Пациентите с генетични синдроми, като синдром на дългия QT-интервал и Brugada синдром, също са заплашени от синкоп и внезапна смърт. От другата страна на спектъра са пациенти с нормални по структура сърца и обикновени форми на надкамерна тахикардия, които също могат да се покажат с картина на синкоп. Брадиаритмични обикновено възникват при възрастни пациенти на базата на дегенеративни промени (фиброзиране) на синусовия възел или специализираната проводна тъкан на сърцето (AV-възела или снопа на His-Purkinje). Доказателства за проводни нарушения са наличието на пълен ляв бегрен блок, трифасцикулерен блок, а за дисфункция на синусовия възел - паузи алтерниращи с предсърдни тахикардии (тахикарди синдром). По-рядко кардиогенения синкоп може да се дължи на механична обструкция или на изхода от лявата камера (хипертрофична кардиомиопатия, аортна стеноза) или на входа (митрална стеноза, атриален миксом). Кардио-генният синкоп може да възникне във всяка една поза. Обикновено са налице остри промени и възстановяването е бързо. Често синкопа вследствие на тахикардию не се предшества от усещане на палпитации. При всеки един пациент със синкоп трябва да се изключи кардио-генна причина поради възможността за наличие на животозастрашаваща камерна тахикардия, която може да се наблюдава при пациент с анамнеза за прекаран миокарден инфаркт, фамилна анамнеза за сърдечно заболяване или внезапна сърдечна смърт в млада възраст (<40 години). Такива случаи изискват

незабавна консултация с кардиолог. Механична обструкция винаги трябва да се подозира при синкоп по време на физически усилия, но повечето пациенти с хипертрофична кардиомиопатия или аортна стеноза обикновено получават синкоп или по време на почивката или при леко физическо натоварване. Не напоследно място, пациента трябва да бъде добре разпитан за медикаментите, които приема поради възможността за наличие на медикаменти удължаващи QT-интервала (7).

### Цереброваскуларен синкоп

Цереброваскуларният синкоп възниква най-често на базата на намалена мозъчна перфузия свързана с мозъчносъдово заболяване. Най-честата причина е транзиторната исхемична атака (ТИА). Тя рядко води до загуба на съзнание обикновено ако е във вертебробазиларната система (ВБС) и тогава се придружава от диплопия, гизартрия, нистагъм, атаксия, вертиго, парестезии. Такава причина следва да се мисли и при поява на главоболие или замаяност във фазата на възстановяване от синкоп. Друг типичен пример за цереброваскуларен синкоп е субклавииния стийл синдром, който възниква при обструкция на a.subclavia, намираща се преди излизането на вертебралната артерия. Така при физическо натоварване, кръвта се пренасочва преференциално към ръката през брахиалната артерия за сметка на хипоперфузия на мозъка през вертебралната артерия. Пациенти с тежко засягане на ВБС или каротидната система могат да получат синкоп, но обикновено придружен с огнищна неврологична симптоматика. Физикалното изследване при тези пациенти ще покаже каротидни промени (стенотичен шум) или отслабен брахиален или радиален пулс. Този вид синкоп възлиза на близо 1%.

Аритмогенен синкоп по време на епилептичен пристъп се получава вследствие промяна на сърдечния ритъм по време на епилептичния

припадък. Обикновено тахикардиите съпътстват епилепсиите, макар че рядко са симптомни. По-редки са брадиартимиите, които обикновено се асоциират с левостранни възбудни огнища и водят до загуба на съзнание, която е по-скоро с характер на синкоп, отколкото поради епилептичния припадък. Тези случаи са изключително трудни за отгиференциране (едновременно ЕЕГ и ЕКГ мониториране по време на пристъпите).

Интермитентна оклузивна хидроцефалия (колоидна киста на трети вентрикул) може да наподоби дроп атаки (без загуба на съзнание) поради разтягане на кортикоспиналния тракт съдържащ влакната за долните крайници.

Мигренният синкоп обикновено се проявява с постепенна загуба на съзнание в контекста на другите обичайни мигренозни симптоми и често се асоциира с фамилна хемиплегична мигрена или базиларен тип мигрена, която се предшества от симптоми на ствола - причерняване пред очите, вертиго, диплопия.

#### **Несинкопални пристъпи**

Те не са резултат от глобална мозъчна хипоперфузия и често се бъркат със синкоп. Тук се включват ситуации без загуба на съзнание, като случайни падания, психогенни пристъпи и състояния с частично или пълно нарушение на съзнанието свързани с интоксикации и метаболитни нарушения (хипогликемия, хипоксия, хипервентилация с хипокапния).

Психичните заболявания също могат да се проявят с картина на синкоп. Най-често срещаните нарушения са паническото разстройство (особено това с хипервентилация) и конверзионното разстройство. Понякога един пациент може да получава и психогенни пристъпи, и синкопи. Паническото разстройство може да доведе до синкоп по механизма на хипервентилацията, която води до хипокапния и мозъчна вазоконстрикция. При псевдопристъпите при конверзионно разстройство е налице по-голяма продължителност, нормален цвят на лицето и

дишането (или е налице хипервентилация), движенията са непостоянни и обикновено липсва нараняване, прехапване на езика и постпристъпна обръканост, и най-вече не се установяват промени при обективното изследване.

При катаплексия се наблюдава загуба на постурален тонус причинен от силни емоции, особено силен смях. Те приличат на синкопи и по време на пристъпите пациентите не отговарят, въпреки че напълно осъзнават заобикалящата среда.

#### **Метаболитен синкоп**

Метаболитните нарушения често водят до картина на синкоп. Хипогликемията лесно се установява и овладява, винаги трябва да се мисли за нея при пациенти с нарушение на съзнанието. Инсулинолечението на захарния диабет е най-честата причина за него. Инсулинома е рядък и рядко се мисли за него. Други нарушения, като хипокалциемия също могат да се проявят, като пресинкоп и по-рядко като синкоп. Метаболитният синкоп се проявява с повтарящи се пристъпи на загуба на съзнание, състояние на обръканост, поведенчески промени и конвулсии. Хипокалциемията (например при хипопаратиреоидизъм) се характеризира с мравучкане, карпо-педални спазми и може да доведе до синкоп.

#### **Диференциална диагноза на синкоп**

Един от най-честите, но и най-трудни за изясняване диагностични проблеми в клиничната практика е пациента със загуба на съзнание. Основното правило е да се отгиференцира синкоп от други състояния протичащи с внезапна загуба на съзнание (които не са малко), както и разграничаването на доброкачествените от потенциално опасните причини т.е. кардиогенният от некардиогенен синкоп. Най-често неврално-медицирания синкоп се разграничава от епилепсия и кардиогенен синкоп (Таблица 2).

Необходимо е да се наблегне на верифицирането на синкопалния епизод, обстоятелствата преди по време и след него, асоциацията му с различни стимули и изключване на сърдечно или неврологично заболяване (мозъчно-съдово, епилепсия, белодробна емболия, сърдечна аритмия, миокарден инфаркт и др.). Синкоп свързан с гръдна болка и палпитации насочва към кардиогенна причина, позиционния синкоп насочва към ортостатична хипотония, прием на сърдечни, антипаркинсонови, неврологични и кардиологични медикаменти говори за медикаментозно индуциран синкоп. Още по определението си синкопа се разграничава от някои състояния, като ТИА, при която са налице отпадни неврологични симптоми (с продължителност до 24 часа), но рядко със загуба на съзнание, травмата също може да причини загуба на съзнание (но не поради мозъчна хипоперфузия), комплексни парциални епилептични пристъпи (постуралния тонус е съхранен има промяна, но не загуба на съзнание), интоксикация или хипогликемия (протичат пролонгирано и не преминават спонтанно). Хипервентилацията с хипокапния причинява мозъчна вазоконстрикция, която може да доведе до замаяване, отпадналост, тръпнене, рядко води до загуба на съзнание при липса на придружаващ вазовагален отговор. Епизодите на падане също могат да наподобяват синкоп. Те са чести при възрастни индивиди вследствие загуба на постурален тонус (drop attacks) или вследствие отслабване на постуралните рефлексии, но при тях няма загуба на съзнание.

Епилептичните пристъпи са първични нарушения на мозъчната електрическа функция и често се подозират при болни със синкоп. Всъщност обаче синкопа е по-чест от епилепсията (3.5% срещу 0.5%). От клинична гледна точка двете състояния са трудни за разграничаване, особено при оскъдна анамнеза. Дезориентацията след пристъпа (постиктална

фаза), по-бавното идване в съзнание или по-продължителна загуба на съзнание (> 5 минути) са по-характерни за епилептичните пристъпи и обикновено не се наблюдават при синкоп. Клонични или миоклонични гърчове са характерни за епилепсия (особено ако са едностранни), но подобни движения се наблюдават и при близо 12% от пациентите със синкоп (т.нар. конвулсивни синкопи) и тяхното наличие може да насочи към погрешна диагноза епилепсия (8). Клоничните потрепвания при конвулсивния синкоп се обуславят от мозъчна хипоперфузия, а не от пароксизмална мозъчна електрическа активност. В клиничната картина на синкопа са характерни наличието на прилежняване, замаяност, гадене, слабост, причерняване пред очите, стесняване на зрителното поле или шум в ушите, изпотяване, продължителен изправен стоеж или рязко изправяне, провокация от микция, дефекация или при гледка на кръв, палпитации, гръдна болка, забавен пулс, ниско артериално налягане, които предшестват пристъпа. За епилептичния припадък са характерни появата на аура - странно усещане в епигастриума, усещане на определен вкус или миризма преди пристъпа, по време на пристъпа - прехапване на езика, пана на устата, цианоза, тонично-клонични гърчове, инконтиненция, постпристапна обърканост, фокални неврологични прояви. При конвулсивния синкоп също са налице миоклонии, но те не са така фразиращи, както тоничния или клоничен гърч при генерализирания припадък и обикновено няма цианоза. Първичните идиопатични епилепсии, от които трябва да се диференцира вазовагалния синкоп, също са характерни за детско-юношеския контингент. Завъртането на главата и автоматизмите са характерни повече за епилепсия. Някои от атипичните пристъпи обаче, особено атоничните могат да наподобяват синкоп. Поради това на базата на един единствен пристъп, особено при липсата

на достатъчно данни от анамнезата (поради амнезията на болния и липсата на данни от очевидци) не винаги е възможна. В тези случаи задължителни за разграничаване на двете състояния са ЕЕГ и тилт тест.

Сърдечно-съдовия статус може да покаже клапни или ритъмни сърдечни нарушения, ортостатичния тест - ортостатична хипотония, а неврологичния статус - огнищни белези. Затова тяхното прецизно извършване е от голямо от значение за диференциалната диагноза. Хиперчувствителност на каротидния синус е честа причина за синкоп при по-възрастни хора. Характерно за него е че се провокира от рязко завъртане на главата при носене на висока яка и може да се провокира от масаж на каротидния синус (този маньовър е противопоказан при хора с каротидна стеноза или наскоро прекарвали мозъчно-съдов инцидент). Често пациентите със синдром на каротидния синус нямат спомен за това, че са загубили съзнание по време на пристъпа, затова те често се представят с картина на внезапни необясними падания. При т.нар. грон атаки (drop attacks) при мозъчно-съдова болест, също се наблюдават внезапни

падания поради загуба на мускулен тонус, но при тях няма загуба на съзнание. Не трябва да се забравя и за т.нар. психогенни синкопи (псевдосинкопи), които съставляват една-трета от случаите в специализираните центрове за синкоп и близо 30% от пациентите с рефрактерна епилепсия (установяват се след провеждане на ЕЕГ и видео-еег мониторинг). При психогенните пристъпи, по време на тилт тест теста липсват промени в артериалното налягане и пулса.

Важна особеност, която трябва да се има предвид при пациент със загуба на съзнание е комплексния подход, който често излиза извън рамките на конкретната специалност. Например пациенти със синкоп приети в неврологично отделение не бива да бъдат изследвани само неврологично, необходима е и консултация с кардиолог (или поне интернист) и задължително ЕКГ за изключване на сърдечно заболяване. Въпреки наличието на съвременни методи на изследване по литературни данни, между 25 и 42% от пациентите постъпващи с картина на синкоп се изписват без уточнена диагноза.

**Таблица 2.** Клинично разграничаване на неврално-медиан синкоп от епилептични пристъпи и кардиогенен синкоп (7).

|                               | Вазовагелен синкоп                            | Епилепсия                                                                | Кардиогенен синкоп                            |
|-------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Тригер                        | Често (изправено положение, баня, кръв, игли) | Рядко (светкавици, хипервентилация)                                      | Физ. натоварване, обструкция на лявата камера |
| Продроми                      | Почти винаги (пресинкоп)                      | Често (аура)                                                             | Не е характерно                               |
| Начало                        | Постепенно (обикновено минути)                | Обикновено внезапно                                                      | Внезапно                                      |
| Продължителност               | 1-30 сек.                                     | 1-3 мин.                                                                 | Вариабилно                                    |
| Конвулсивни гърчове           | Често (кратки)                                | Често (продължителни)                                                    | Често (кратки)                                |
| Инконтиненция                 | Не е характерна                               | Обичайна                                                                 | Не е характерна                               |
| Прехалване на езика странично | Мн. рядко                                     | Често                                                                    | Мн. рядко                                     |
| Цвят на кожата на лицето      | Много бледа, студена кожа                     | Бледа или зачервена при парциални, цианоза при тонично-клонични пристъпи | Много бледа и студена кожа                    |
| Следпристъпно объркване       | Много рядко (осъзнава се още на пода)         | Честа (обикновено се осъзнава в линейката)                               | Рядко                                         |
| Възстановяване                | Бързо, ориентиран                             | Бавно, объркваност                                                       | Бързо, ориентиран                             |
| Следпристъпна умора           | Минути или часове                             | Минути или часове                                                        | Няма умора                                    |

### Патогенеза

Намалена мозъчна перфузия е в основата на всички видове синкоп. Изправянето от легнало положение води до изместване на 300 до 800 ml кръв от торакалната област в долните крайници и сплахникуса. В сравнително тесен диапазон т.нар. мозъчна авторегулация осигурява постоянството на мозъчния кръвоток независимо от системното артериално налягане. Така млади и здрави индивиди могат да толерират спад в систоличното артериално налягане до 70 mm Hg без загуба на съзнание, но това не се отнася за хора в напреднала възраст и такива с хипертонична болест и мозъчна артериосклероза, които са податливи дори на сравнително ниски спадове на артериалното налягане (9). При рефлексно-медицирания синкоп обикновено няма данни за сърдечно заболяване. Нормално при промяна в позицията на тялото, съответните невро-хормонални промени поддържат постоянството на мозъчната перфузия. Нормално намаленото венозно връщане към сърцето при изправяне и последващото намалено левокамерно пълнене, води до повишен симпатиков тонус и повишаване контрактилитета на лявата камера. Но при повишена чувствителност на левокамерните рецептори е възможно погрешно отчитане на хиперконтрактилитета, като сигнал за пренапълване, което да доведе до погрешно инхибиране на симпатиковата стимулация и стимулиране на парасимпатиков отговор, което води до парадоксална хипотония, брадикардия и синкоп (9). Точната патогенеза на синкопа все още е неясна. В нея участват както периферни, така и централни механизми. Склонните към синкоп индивиди не могат да поддържат адаптивните неврокардиоваскуларни отговори в изправено положение за продължителен период от време. Развива се комплексен хемодинамичен отговор включващ брадикардия, хипотония и загуба на съзнание. Все още се дебатира върху причините за това състояние. Провока-

цията от медикаменти действащи на различно ниво в рефлексните пътища, като isoproterenol, nitroglycerin или clomipramin, показва че различни патофизиологични механизми могат да причинят вазовагална реакция. Патофизиологията на вазовагалния синкоп се характеризира с рефлексна активация водеща до бързо забавяне на сърдечната честота и спадане на съдовия тонус. Според едни от първите теории - на Bezold от 1867 и Jarisch от 1937, тези генераторни рефлексни механизми произлизат от сърцето. Внезапното изправяне води до задържане на около 800 ml венозна кръв в долните крайници. Оцеляването в случая е възможно благодарение на задействането на автономни рефлексни механизми водещи до вазоспазм и ускоряване на сърдечната честота, което поддържа нормален циркулиращ обем. В първите моменти на вазовагалния синкоп се наблюдава ехокардиографски "изпразване на сърцето", следствие внезапно намаляване на преднатоварването (синдром на празното сърце). Това води до активиране на механорецептори в стената на лявата камера, аортата и белодробната артерия. Рецептори с немиелинизирани вагусови аференти (открити основно в лявата камера, но и в мехура, белите дробове и хранопровода), контролират пълненето на сърцето за да осигурят нормален циркулаторен обем. Стимулирането на тези инхибиторни рецептори чрез разтягане, химични субстанции или медикаменти увеличава парасимпатиковата и намалява симпатиковата активност. Вагусови влакна C-тип, свързват сърцето с мозъчния ствол. Там възбудата по парасимпатиковите структури потиска симпатиковите. Активирането на този рефлексен инхибиторен механизъм провокира брадикардия, вазодилатация и хипотония. В допълнение се включват и хуморални фактори като ренин, катехоламини, глюкокортикоиди и обратно, намалената активност по инхибиторните пътища, увеличава тонуса на симпатикуса и секрецията на

ренин и вазопресин. Основния триггер за възбуждане на тези рефлексни пътища е намаленото венозно пълнене на сърцето по време на изпразвяне. Различни други, като психически стрес или фактори на средата например топло време, също могат да повлияят. Някои по-нови проучвания показват, че неврално-медицирания синкоп може да бъде причинен не само от повишен симпатиков тонус, но и от някои централни неврогенни механизми с участие на серотонинергичните системи.

#### Клинична картина:

Вазовагалният (рефлекторен) синкоп е най-обичайната причина за синкоп. Обикновено е доброкачествено състояние и е може би най-обичайното обяснение за епизод на загуба на съзнание при здрав млад индивид. Синкопът е най-характерния вазовагален синдром, макар че често пациентите се представят и с т.нар. пресинкоп - състояние което се характеризира с поява на замаяване, омалвяване, но без загуба на съзнание. Често се среща и продромален синдром с различна продължителност, който се представя с прималвяване, слабост, чувство за недостиг на въздух или хипервентиляция, сърдечен дискомфорт, палпитации, замъгляване на зрението, нарушение в зрителното поле, гадене и др. завършващи често със синкоп или пресинкоп. Възстановяването обикновено е бързо и спонтанно след заемане на легнала позиция, но някои индивиди продължават да имат замаяност, гадене и диафореза (силно потене) за по-продължителен период от време след пристъпа. Не са редки и случаите без продромални симптоми, поради което са възможни сериозни наранявания по време на синкопалния инцидент. По принцип вазовагалния синкоп има 3 отличителни фази: продромална, загуба на съзнание и постсинкопална. Провокиращ фактор (емоционален стрес, травма, болково гразнене, виждане на кръв, право положение на тялото и др.) обикновено са

идентифицируеми. Прогромите (пресинкоп) продължаващи 1-5 минути включват, замаяност, чувство за изпразване на главата, гадене, изпотяване, причерняване пред очите, намален слух или шум в ушите, епигастрален дискомфорт, умора, слабост, прозяване, гадене са следствие на повишен парасимпатиков тонус и продължават от секунди до минути. Повишената симпатикова активност се проявява с бледост, палпитации, пилоерекция, вазоконстрикция и повишеното потене, които дават типичната проява от студена пот. Лягането или избягването на провокиращия момент могат да предотвратят появата на синкоп. По време на самия пристъп очевидците могат да забележат прибледняване, изпотяване, студена кожа и кратки конвулсии. Инконтиненцията и латерално прехапване на езика не са обичайни. Възстановяването е обикновено без пост-пристъпна обърканост или ако има такава, тя е кратка за секунди. Въпреки че пациентите с неврално медициран синкоп са ориентирани след пристъпа, те обикновено усещат умора и слабост в продължение на минути и часове след пристъпа, за разлика от пациентите с кардиогенен синкоп, които се възстановяват напълно почти веднага след идване в съзнание. Постсинкопалният период може да продължи часове и включва обърканост, гадене, замаяност. Наличието на продължителен постсинкопален период налага допълнителни тестове.

#### Адрес за кореспонденция:

г-р Н. Чаушев  
МБАЛНП "Св. Наум"  
ул. "Любен Русев" 1  
София 1113  
e-mail: ninochaushev@yahoo.com

#### Address for correspondence:

N. Chaushev, MD  
University Hospital "St. Naum"  
1 Luben Russev Str., 1113 Sofia  
e-mail: ninochaushev@yahoo.com

# ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES:

1. Велчева, И., Чаушев, Н., Дамянов, П. Неврогенна ортостатична хипотония. Неврология и психиатрия. 2013, 3, 33-35.
2. Aydin, M., Salukhe, T., Wilke, I., Wilems, S. Management and therapy of vaso-vagal syncope: a review. World J Cardiol, 2010, 2, 2(10), 308-315.
3. Brignole, M. Diagnosis and treatment of syncope. Heart, 2007, 93, 130-136
4. Chen, L., Benditt, D., Shen, W-K. Management of syncope in adults: an update. Mayo Clin Proc. 2008, 83(11), 1280-1293.
5. Colman N, Nahm K, Ganzeboom KS, Shen WK, Reitsma J, Linzer M, Wieling W, Kaufmann H. Epidemiology of reflex syncope. Clin Auton Res, 2004, 14 Suppl 1, 9-17.
6. Ganzeboom KS, Colman N, Reitsma JB, Shen WK, Wieling W. Prevalence and triggers of syncope in medical students. Am J Cardiol 2003; 91: 1006-1008.
7. Hadjikoutis, S., O'Callaghan, P., Smith, P. The investigation of syncope. Seizure, 2004, 13, 537-548.
8. McKean, A., Vaughan, C., Delanty, N. Seizure versus syncope. Lancet Neurol, 2006, 5, 171-80.
9. Miller, T., Kruse, J. Evaluation of syncope. Am Fam Physician, 2005, 72, 1492-1500.
10. Parry, S., Kenny, R. The management of vasovagal syncope. Q J Med., 1999, 92, 697-705.
11. Parry, S., Tan, M. An approach to the evaluation and management of syncope in adults. BMJ, 2010.
12. Tan, M., Parry, S. Vasovagal syncope in the older patient. J Am Coll Cardiol, 2008; 51: 599-606.

## СИНКОП ДИАГНОЗА, МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ, ЛЕЧЕНИЕ

### РЕЗЮМЕ

#### СИНКОП ДИАГНОЗА, МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ, ЛЕЧЕНИЕ

*Н. Чаушев*

*МБАЛНП "Св. Наум", гр. София  
Клиника по нервни болести  
за пароксизмални състояния*

Макар и често срещан в практиката, все още няма ефективно лечение на синкопа и неговото диагностициране изисква консултации с разнообразни специалисти и скъпоструващи изследвания, като ЕКГ-мониторинг, ехокардиография, ЕЕГ и видео-ЕЕГ, невроизобразяващи изследвания КТ и МРТ, каротидна доплерова сонография, белодробна сцинтиграфия и др. Подробно снемане на анамнеза и статус, както и провеждане на 12-канално ЕКГ и ортостатичен тест (измерване на артериално налягане в легнало и изправено положение) са основните диагностични мероприятия при всеки пациент със синкоп и те са достатъчни за установяване на причината при близо половината от случаите. Ако не може да се постави диагноза се приминава към допълнителни изследвания и консултации. Лечението на синкопа се извършва от съответния специалист, според неговата етиология. При некардиогенен синкоп - вазовагален, ортостатичен и синус каротикус синкоп, се извършва предимно с обучение на пациента как да избягва пристъпите и какво да предприеме при поява на продроми. Кардиогенният синкоп се лекува от кардиолог. Освен това пациенти с чести и необясними синкопи трябва да не шофират и да не работят на височини.

**Ключови думи:** синкоп, диагноза, методи на лечение, терапия.

### SUMMARY

#### SYNCOPE DIAGNOSIS, METHODS OF INVESTIGATION, TREATMENT

*N. Chaushev*

*University Hospital of Neurology and  
Psychiatry "St. Naum", Sofia.  
Neurology clinic for paroxysmal disorders*

Although common in practice, there is still no effective treatment for syncope and its diagnosis requires consultation with various specialists and expensive tests such as ECG monitoring, echocardiography, EEG and video-EEG, neuroimaging studies CT and MRI, carotid Doppler sonography, pulmonary scintigraphy and others. Detailed history taking and status, as well as conducting a 12-lead ECG, and orthostatic test (measurement of blood pressure in the supine and standing position) are the primary diagnostic events in any patient with syncope and they are sufficient to establish the reason for nearly half of cases. If you can not get a diagnosis further research and consultations should be undertaken. Treatment of syncope is done by the specialist to its etiology. In neurally mediated syncope - vasovagal, orthostatic and carotid sinus syncope is mainly done by training the patient how to avoid attacks and what to do at the onset of prodromes. Cardiogenic syncope is treated by a cardiologist. Furthermore, patients with frequent and unexplained syncope should not drive or work at heights.

**Keywords:** syncope, diagnosis, methods of investigation, treatments, therapy.

## УВОД

Макар и често срещан в практиката, все още няма ефективно лечение на синкопа и неговото диагностициране изисква консултации с разнообразни специалисти и скъпоструващи изследвания, като ЕКГ-мониторинг, ехокардиография, ЕЕГ и видео-ЕЕГ, невроизобразяващи изследвания КТ и МРТ, каротидна доплерова сонография, белогробна сцинтиграфия и др. Подробно снемане на анамнеза и статус, както и провеждане на 12-канално ЕКГ и ортостатичен тест (измерване на артериално налягане в легнало и изправено положение) са основните диагностични мероприятия при всеки пациент със синкоп и те са достатъчни за установяване на причината при близо половината от случаите. Ако не може да се постави диагноза се приминава към допълнителни изследвания и консултации със специалисти. Основните алармиращи белези са наличието на гръдна болка и задух по време на пристъпите, анамнеза за сърдечно заболяване или данни за такова от прегледа, например шум на сърцето или ЕКГ абнормности. Най-често срещаните ЕКГ нарушения са вентрикулна тахикардия, разширен QRS комплекс ( $>120$  msec), синусова брадикардия ( $< 50$  уд./мин.), удължен или скъсен QT-интервал ( $>450$  msec или  $<300$  msec), патологичен Q зъбец, негативна Т-вълна в десните прекордиални отвеждания (V1-V3), десен бегрен блок със ST елевация и отрицателни Т-вълни във V1-V3 (Brugada синдром). Пристъпи с продължителна загуба на съзнание и с постпристъпна обърканост и прехапване на езика или с отпадна огнищна неврологична симптоматика са също алармиращи и налагат спешно уточняване с ЕЕГ или видео-ЕЕГ.

Обемът на основните диагностични процедури включва на първо място изследване на ПКК с електролити и биохимични показатели, съчетани задължително с 12-канална ЕКГ, която може да покаже наличие на различни ритъмни и

структурни сърдечни заболявания обуславящи появата на синкоп (AV-блок, левокамерна хипертрофия, дълъг QT-синдром, исхемични промени и др.). ЕКГ абнормности се наблюдават при 90% от пациентите с кардиогенен синкоп и при 6% от тези с неврогенен синкоп. Установяването им налага провеждане на други специализирани изследвания от кардиолог. При предполагаема аритмия се препоръчва провеждане на 24 или 48 часов ЕКГ запис. Диагностицирането на синкоп вследствие аритмия изисква регистриране на такава на ЕКГ по време на пристъпите. Липсата на такава корелация обаче не винаги изключва аритмията като причина. За провеждането на това изследване е необходимо симптомите да се проявяват често. Външният рекордер носен в продължение на 1-2 месеца увеличава възможността за улавяне на аритмия, но при този метод е необходимо имплантиране на дермални електроди, което не винаги се толерира дълго време, а и възможността пациента да пропусне активирането на записващото устройство по време на пристъпа го правят трудно приложим. Ехокардиографията се прилага при суспектна кардиомиопатия, клапни сърдечни нарушения и др. Динамичните тестове могат да покажат коронарния резерв на сърцето или аритмии провокирани от физическо натоварване. Интракардиалните електрофизиологични тестове се провеждат при пациенти с установено кардиологично заболяване.

При пациенти с вероятен неврално медиран синкоп се препоръчва tilt table тест или масаж на синус каротикус. Дългите интервали между отделните синкопални епизоди могат да обяснят случаите на нормален tilt table тест, поради което отрицателен тест не изключва диагнозата. Ако чрез тези тестове причината за синокопа не се установи се преминава към други тестове и консултации.

Лечението на синкопа се извършва от съответния специалист, според неговата етиология. При некардиогенен синкоп - вазовагален, ортостатичен и синус каротикус синкоп, се извършва предимно с обучение на пациента как да избягва пристъпите и какво да предприеме при поява на прогнати. Кардиогенният синкоп се лекува от кардиолог. Освен това пациенти с чест и необясними синкопи трябва да не шофират и да не работят на височини.

Поставянето на правилна диагноза изисква щателна и целенасочена анамнеза, внимателна и подробна оценка на обективното състояние на пациента и провеждане на ЕКГ. Осъществяването на такъв първоначален подход води до диагностицирането на приблизително 45% от случаите на синкоп, а за други 8% се изготвя предполагаема диагноза, която може да се потвърди с насочени изследвания.

#### **Анамнеза**

Анамнеза снета от опитен клиницист, включваща данни на очевидци е обикновено достатъчна за ориентиране към правилна диагноза без необходимост от излишни скъпоструващи допълнителни изследвания. Анамнезата трябва да се фокусира върху няколко елемента: провокиращи фактори, прогномални симптоми, характер на пристъпите (данни на очевидци) и симптоми по време на възстановяването. Те трябва да се съпоставят с данните от предишни подобни пристъпи, минала и фамилен анамнез за сърдечни, неврологични и психични заболявания, подробности относно приеманите медикаменти, прием на алкохол, социален статус, професия и шофиране. Ясно е, че пациенти с анамнез за прекаран миокарден инфаркт или данни за застойна сърдечна недостатъчност насочват към кардиогенен синкоп. Тези пациенти трябва щателно да бъдат кардиологично изследвани за изключване на възможността за животозастрашаващи състояния като камерни тахикардии.

#### **Физикален преглед**

Изследването на пулса, сърдечния ритъм и артериалното налягане изискват особено внимание. Изследването на пулса и артериалното налягане в легнато и изправено положение е задължително при пациенти със синкоп, особено при по-възрастни пациенти със съмнение за ортостатична хипотония. При болни с евентуален вазовагален синкоп, артериалното налягане обикновено не се променя или дори леко се покачва при първоначалното изправяне. Измерването на артериалното налягане и пулса на гвете ръце спомага при диагностициране на ТИА вследствие субклавиен стийл синдром. Аускултацията на сърцето спомага за установяване на структурни особено клапни сърдечни заболявания. Не се препоръчва рутинното извършване на масаж на синус каротикус в неспециализирани за целта звена. Установяването на шум на сърцето или промени в пулса са насочващи за кардиогенна аритмия.

#### **ЕКГ**

Прилага се задължително при всички пациенти със синкоп. Основно показва промени при сърдечна причина за синкопа (помага за диагностицирането на 5% от синкопите). Показва наличието на ритъмни нарушения, проводни нарушения, различни степени на блок (AV-блок, бифасцикулерен, трифасцикулерен блок и др.) и патерни характерни за сериозни аритмии, като WPW-синдром, синдром на дългия QT- интервал. Важно е разчитащия кардиолог да познава онези ЕКГ-патерни, които са свързани с опасност от внезапна сърдечна смърт, като наличието на патологичен Q-зъбец - белег за трансмурален миокарден инфаркт, който е субстрат за камерна тахикардия (свързана с образування ръбец), една от най-честите причини за внезапна сърдечна смърт, предшествана от картина на синкоп

(Таблица 1)

ЕКГ е лесно приложим и широко достъпен метод, с който могат да бъдат установени значими промени при голяма част от болните, затова той се препоръчва като задължителен при всички пациенти със синкоп, като може би единствено изключение биха били млади здрави индивиди с явни вазовагални синкопи.

### ЕХОКАРДИОГРАФИЯ

Трансторакалната ехокардиография е неинвазивно изследване, за което трябва рано да се мисли при диагностицирането на синкоп, особено ако се предполага сърдечна причина. Пациентите с неясен синкоп могат да се подразделят на две групи - такива със сърдечно заболяване засягащо структурата на сърцето с висок риск за внезапна сърдечна смърт и такива с изцяло нормални ехокардиограми, които са обикновено с нисък риск. Данни за прекаран миокарден инфаркт, клапно сърдечно заболяване и кардиомиопатия, увеличават вероятността синкопа да се дължи на животозастрашаваща камерна тахикардия. Между 3 и 10% от болните с т.нар. синкоп с неясен произход са следствие структурно сърдечно заболяване, от които една трета са вследствие камерна тахикардия. Нелекувани, тези пациенти имат 10-20% годишен риск за внезапна сърдечна смърт поради сърдечен арест. Следователно пациентите със синкоп с неясен произход, при които се установява структурно сърдечно заболяване трябва спешно да се насочат за по нататъшно кардиологични/електрофизиологични изследвания. При по-голямата част от пациентите с неясен синкоп и нормални сърца се касае за доброкачествено състояние, като неврално-медианен синкоп, но при наличие на атипична за неврално-медианен синкоп клинична картина и фамилен анамнез за внезапна сърдечна смърт в млада възраст, трябва да се мисли за първично ритмично нарушение (Brugada синдром) или състояние, които трудно биха се

установили ехокардиографски (хипертрофична кардиомиопатия).

Ехокардиографията се прилага за откриване на предполагаемо структурно сърдечно заболяване, при съмнение за кардиогенен синкоп. Показана е при всички пациенти със синкоп с неясен произход, след щателно снета анамнеза, статус и ЕКГ анализ. При определени състояния, тя се прави спешно: структурно сърдечно заболяване, например абнормен кардиоваскуларен статус, абнормно ЕКГ, синкоп при физическо натоварване или наличие на главни сърдечни рискови фактори, като възраст >60 години, тютюнопушене, диабет, хипертония, дислипидемия. Кардиогенен синкоп, например провокиращ се в седнало или легнало положение при липса на продроми и бързо възстановяване. Трябва да се мисли за кардиогенен синкоп и при по-възрастни пациенти и при такива с оплаквания от палпитации в анамнеза. Ехокардиографията е задължителна и преди преминаването към динамични стрес тестове при диагностициране на синкоп при физическо усилие (3).

### ДИНАМИЧНИ ТЕСТОВЕ

Тестовете по време на физическо натоварване се прилагат при пациенти, за които се предполага заболяване на коронарните съдове, както и за установяване на аритмия провокираща се от физическо натоварване, която съставлява може би около 1% от всички синкопи. Това изследване се прави след проведена ехокардиография за изключване на обструкция на лявата камера (аортна стеноза, хипертрофична кардиомиопатия). Показана е при всички пациенти със синкоп, при които симптомите са свързани с физическо натоварване и при съмнение за заболяване на коронарните съдове (3).

### ЕКГ-МОНИТОРИНГ

Най-добрият диагностичен тест при кардиогенен синкоп е ЕКГ записа по време на спонтанен синкоп. ЕКГ-мониторинг може да се

извършва в продължение на 24-48 до 72 часа (Holter мониторинг) или за няколко седмици (продължително записващи устройства). Продължително записващите имплантируеми устройства (implantable loop recorders), се активират от пациента след възстановяване на съзнанието или може да бъдат настроени да записват автоматично събитията под или над зададена сърдечна честота. Записът на определени аритмии, като камерна тахикардия, до голяма степен обяснява причината за синкопа, дори ако не се асоциира с типични симптоми по време на записа. За останалите форми на аритмия по принцип се приемат като причина за синкопа ако корелират със съответната симптоматика. При здрави асимптомни индивиди също могат да се установят нарушения, като I степен блок или синусова брадикардия, особено по време на сън. При пациенти със значими структурни увреждания и синкоп вследствие на свързана с рбеща вентрикулна тахикардия могат да се установят II или III степен блок, което показва значителна деструкция на миокарда. Тези пациенти се нуждаят от внимателно изследване, тъй като изискват не само пейсинг (постоянен кардиостимулатор), но и имплантиране на дефибрилатор. Посочва се, че 19% от пациентите показват промени по време на Holter мониторинга, от които 4% с проява на аритмия по време на типични симптоми, а 15% - синкопални прояви без аритмия. Друго изследаване показва, че продължаването на мониторирането от 24 на 48 или 72 часа увеличава диагностицирането на аритмии с още 11-15%, но без да се асоциират с типични синкопални симптоми (3).

#### ПРОДЪЛЖИТЕЛЕН ЕКГ МОНИТОРИНГ

При пациенти с редки пристъпи е необходим запис с имплантируемо дългозаписващо устройство, което може да направи едноканален ЕКГ запис в продължение на повече от година до улавяне на синкоп. Устройството се имплантира субкутанно в областта на левия хемиторакс.

То може да се активира от пациента или да се настрои да записва автоматично всички събития под или над определена честота. Пациентите се проконтролират на всеки 3 месеца, при което дистанционно се извлича записаната информация, като се изтрива ненужната до поставяне на окончателна диагноза.

Използват се два типа имплантируеми устройства външни - external loop recorders (ELRs) и вътрешни ILRs. Тези устройства се включват по по време на поява на симптомите и се носят продължително време. Те имат ретроспективна (loop) памет, която постоянно записва и изтрива ЕКГ-та, може да се активира от пациента при поява на симптоми и те да бъдат записани, но съществуват и автоактивиращи се устройства, които позволяват записването на аритмичните епизоди, без да е необходимо да се включват от пациента. Тези устройства имат висока диагностична стойност (56% за ELR). Единственият проблем е че пациентите не са съгласни да носят устройството за повече от няколко седмици и така корелацията между симптомите и ЕКГ не винаги може да се направи ако пристъпите са редки (с интервал > 1 месец). През последните години са създадени устройства, които могат да записват ЕКГ близо 50 минути и батерии с продължителност 3 години. Съществуват и начини за дистанционна безжична трансмисия на данни от устройството, което позволява изтриването на ненужната информация и освобождаване на пространство за записване на нова (7).

Продължителен ЕКГ-мониторинг е показан при пациенти със синкоп, при които се предполага структурно сърдечно заболяване, например бнормно ЕКГ или възраст > 60 години, при подозиране на аритмогенен синкоп (кратка загуба на съзнание без продроми, поява на палпитации, бързо възстановяване), при пациенти с фамилна анамнеза за внезапна сърдечна смърт.

## ЕЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

Диагностичните електрофизиологични тестове включват перкутанно поставяне на електроди в сърдечните кухини (през феморалните вени) за оценка на сърдечния ритъм в отговор на предсърдно и камерно стимулиране. Близко 90% от пациентите с ри-ентри тахикардия се провокират по време на това изследване. Намира приложение при пациенти с неясен синкоп с данни за структурно сърдечно заболяване, като прекаран инфаркт. Пациентите с индуцируема камерна тахикардия са показани за имплантиране на дефибрилатор поради повишена опасност от сърдечен арест. Само 2% от пациентите с необясним синкоп, насочени от кардиолог провеждат подобно изследване и дори по-нисък процент ако са насочени от друг специалист. Въпреки това този метод има значение за определяне нуждата от поставяне на пейсмейкър при пациенти със синкоп без структурно сърдечно заболяване, но с ЕКГ абнормности, като синусова брадикардия, II степен AV блок, бифасцикулерен блок, но чувствителността на метода не е висока. Показани за такова изследване са пациенти с повтарящи се епизоди на синкоп и структурно сърдечно заболяване (3).

**Тилт мейбъл тест (tilt table test)** се използва в диагностиката на вазовагалния синкоп от 1986г. Този метод е един от базовите тестове при диагностициране на пациент със синкоп, особено при млади индивиди, при които се предполага вазовагален или друг невралномедиан синкоп. Прави се в два варианта - пасивно изправяне и с добавяне на фармакологичен агент. Пациентът се изследва обикновено сутрин на гладно. По протокол, след покой в легнало положение за около 20-30 минути, пациентът се изправя пасивно на 60-80 градусов наклон за по-малко от 45 минути (около 20 мин.) и се следи за поява на симптоматика, като през това време се следят артериалното налягане и

пулса. Тестът е позитивен (налице е вазовагален синкоп) при поява на характерните за пациента пресинкопални прояви или поява на синкоп. Възможни са следните отговори: класически вазовагален, който се характеризира с изразена брадикардия (т.нар. кардиоинхибиторен отговор, когато пулса се забави с >10% от първоначалните стойности) и/или хипотония (т.нар. вазодепресорен отговор - спад на систоличното артериално налягане с >20 mmHg и на диастоличното с >10 mmHg), дисавтономен отговор - наблюдава се паралелно снижаване на систолоното и диастононото артериално налягане до загуба на съзнание, психогенен или психосоматичен отговор - тези пациенти получават синкоп по време на изследването, но без да е налице обективна промяна в пулса или артериалното налягане, транскраниалния доплеров сигнал или ЕЕГ. Синдром на постурална ортостатична тахикардия - характеризира се с нарастване на сърдечната честота с повече от 30 удара в минута спрямо базалната пулсова честота (или поява на честота 120 уд./ мин.) в рамките на 10 минути от изправянето, която не е свързана с изразено снижаване на артериалното налягане (1).

При негативен пасивен тест, но сигурни данни от анамнезата в подкрепа на вазовагален синкоп, някои автори препоръчват прилагане на фармакологична провокация с нитрати или isoproterenol. Тилт мейбъл тестът приложен без фармакопровокация се позитивира при близо 50% от пациентите с вазовагален синкоп. С прилагането на медикаменти, теста се позитивира при 64%. Трябва да се има предвид, че освен, че се увеличават положителните, се увеличава и броя на фалшиво положителните резултати. Описани са случаи на изразена брадикардия и хипотония след приложение на isoproterenol, а даже и асистолия с епилептичен гърч, затова е необходимо прилагането на фармакопровокация да се извършва само ако в лабораторията, където се

извършва изследването може да се извърши незабавно кардиопулмонална ресуспитация. Медикаментът е противопоказан при пациенти с коронарно сърдечно заболяване или аритмия. Друг фармакологичен агент, който често се прилага е сублингвалния нитрат. Според проучванията сублингвалното прилагане на isosorbit dinitrate (Isoket spray) увеличава броя на положителните резултати (от 13 на 87%). В други проучвания се сравняват сублингвален нитроглицерин с изопроterenол. Установява се, че диагностичната точност на двата медикамента е сходна, с тази разлика че сублингвалния нитроглицерин е по-лесен за приложение, по-добре се толерира и е по-безопасен спрямо ниски дози isoproterenol.

Най-важното при тилт тейбъл тест са появата на характерните за болния пресинкопални симптоми или синкоп. Наличието на хемодинамични промени без симптоми се приема за негативен тест. Относителни противопоказания за прилагане на тилт тейбъл теста са коронарна болест на сърцето, високостепенна митрална стеноза, значителна обструкция пред лявата камера и тежко мозъчносъдово заболяване. Тестът не се извършва и при пациенти, които имат от самото начало симптоми на ортостатизъм или картина на пресинкоп. Тилт теста няма съществено значение и при пациенти с данни за ситуационен синкоп, например при уриниране или дефекация, повръщане, кашляне. Тестът също обичайно се позитивира при пациенти с психогенни пристъпи.

Съществува и още една особеност на метода по отношение на неговата възпроизводимост, която варира в широки граници между 54 и 77%. Въпреки широкото приложение на метода, все още се дебатира относно ъгъла на изправяне (60-90 градуса), продължителността на теста (20-45 мин.), типа на провокиращия фармакологичен агент (нитроглицерин или изопроterenол). Посочва се, че механизма на тригерирания

синкоп по време на tilt table теста не е еквивалентен на този при реални условия. Тестът не може да възпроизведе всички симптоми изпитвани от пациента по време на синкоп. Много е обръкваща и вариабилната диагностична стойност, която варира между 11% и 87%. Това показва, че много от пациентите биха имали фалшиво отрицателни резултати, което показва че отрицателния тест не може да изключи наличието на вазовагален синкоп. Описани са и комбиниране на тилт тейбъл тест с ЕКГ- мониторинг или ЕЕГ мониторинг.

Индикации: тилт тейбъл тест е показан при пациенти с пристъпи на синкоп (за който се предполага че е вазовагален), при които е изключено с необходимите методи структурно сърдечно заболяване, като причина за синкопите. Тестът се използва също така и при пациенти с вече доказан вазовагален синкоп за проследяване ефекта от приложеното лечение. Допълнително позитивния тилт-тейбъл тест, помага на пациента да разбере симптомите и така да намали честотата на синкопите, като вземе предпазни мерки.

#### **МАСАЖ НА СИНУС КАРОТИКУС**

Прилага се при пациенти над 45-50 години без данни за сърдечно заболяване. Осъществява се, като се регистрира сърдечната честота и артериално налягане по време на кратък масаж на каротидните синуси, обикновено под контрол на продължителен ЕКГ запис и мониториране на артериално налягане. Преди прилагането на теста, каротидните артерии трябва да се аускултират и ако има възможност е желателно да се направи каротидна доплерова сонография, тъй като масажа е противопоказан при наличие на каротидна стеноза. По време на теста пациента е в легнало положение, като шията е леко опъната, артерията се масажирва (не се притиска) леко за 5 секунди. Ако тестът е негативен, тогава след минимум 15 секундна почивка се масажирва и другата артерия.

Едновременно масаж на двете артерии не се препоръчва. Честотата на неврологичните усложнения от този метод е около 0.14% (опасност от поява на исхемичен инсулт при 1/1000.) Синдром на каротидния синус се диагностицира при поява на характерните симптоми, а на ЕКГ се регистрира 3 секундна пауза. Или се регистрира спад на систолното налягане с >50 mmHg или и двете. Хемодинамични асимптомни промени (хиперчувствителност на каротидния синус) се установява при 10% от по-възрастната популация.

Индикации: теста е показан при по-възрастни пациенти със синкоп с повтарящи се епизоди на необясним синкоп, особено ако анамнезата и оплакванията насочват към синдром на синус каротикус (3).

### **ЕЕГ**

При липса на белези за епилепсия, неврологичните изследвания обикновено са в норма при пациенти със синкоп. От друга страна при 0.5 до 2% от младите индивиди се установяват епилептиформни промени на интерикталната ЕЕГ. Наличието на миоклонични или клонични потрепвания на крайниците и инконтиненция може да се наблюдава и при някои синкопи. Понякога въпреки провеждането на ЕЕГ включително и с провокация трудно могат да бъдат отгиференцирани тези състояния. Затова в тези случаи някои автори дори препоръчват емпирично започване на добре толериран антиконвулсант и проследяване на пациента.

ЕЕГ е задължително при наличие на конвулсивен синкоп. Времето за неговото провеждане е също от значение. Близо 50% от болните с генерализиран конвулсивен епиприпадък ще имат абнормен ЕЕГ запис в рамките на 24 часа от пристъпа, след 48 часа при 21-34% се установява епилептиформна активност, макар че има и други характерни ЕЕГ-промени (забавяне на записа). При по-млади пациенти е характерно

наличието на епилептиформни промени в ЕЕГ, докато при възрастни пациенти е характерно фокално или генерализирано забавяне на трасето (5). В случаите, когато е затруднено гиференцирането на епилепсия от конвулсивен синкоп може да се приложи и ЕЕГ по време на тилт-тейбъл теста. ЕЕГ записа по време на сън също може да даде допълнителна информация, тъй като по време на сън се провокират ЕЕГ промени, които не се наблюдават при другите записи в будност, а сънния запис след пълна или частична сънна депривация води до още по-голяма активация на ЕЕГ промените.

ЕЕГ е показано при пациенти със синкоп, при които отгиференцирането от епилепсия е трудно (например наличие на конвулсии, поспристъпна обрканост, инконтиненция и др.) особено при индивиди под 25 годишна възраст или се подозира епилепсия. Едновременно ЕЕГ и ЕКГ мониторинг помага в случаите, когато не може със сигурност да се каже дали се касае за синкоп или епилепсия.

Видео ЕЕГ мониториране може лесно да се комбинира с отвеждане на ЕКГ, за идентифициране на придружаващи аритмии по време на епилептичните пристъпи. Видео мониторирането с ЕЕГ помага при гиференцирането на епилепсия и психогенен пристъп (3).

### **НЕВРОИЗОБРАЗЯВЕНЕ**

КТ или МРТ са показани при пациенти с неясни синкопи или когато има съмнения за епилепсия, или наличие на обща или огнищна неврологична симптоматика. Към провеждане на КТ или МРТ при пациенти с загуба на съзнание без анамнеза за травма се налага в случаите, при които се подозира епилептичен припадък или е налице огнищен неврологичен дефицит (3).

### **ДУПЛЕКС СКАНИРАНЕ**

Каротидната доплерова сонография е показана при съмнение за мозъчно-съдови

инциденти, drop attacks, amaurosis fugax и др., наличие на стенотичен шум на каротидните артерии, както и преди масажире на синус каротикус.

### Функционални автономни тестове

Има редица други автономни тестове, които са лесно приложими и показателни за наличие на автономна дисфункция. Основните са измерването на артериалното налягане и пулса в легнало и изправено положение на първата и втората минута, наблюдаване наличието на промяна в сърдечната честота по време на пробата на Valsalva или тест с дълбоко дишане или динамометричен тест. Тези допълнителни автономни тестове са показани най-вече при наличие и на други белези за автономна дисфункция, като сухота в устата, инконтиненция или ретенция, обстипация и др.

При една четвърт от пациентите с необясним синкоп се установява паническо разстройство или хипервентилационен синдром. Провокиране на характерните симптоми също може да е от помощ (за лекаря и пациента) за изясняване на състоянието. Хипервентилационният тест се извършва, като пациента се подканя да диша дълбоко в продължение на 3 минути. Обичайно възникват замаяност, нестабилност и замъгляване на зрението (след 20-30 сек), по-късно се появяват и парестезии по пръстите и лицето. На около третата минута пациентите обикновено съобщават и за гръдна болка. Появата на тези симптоми трябва да се приеме с внимание, тъй като те се проявяват при повечето хора, които хипервентилират добре. Тестът е противопоказан при пациент с исхемична болест на сърцето, мозъчно-съдови заболявания, дихателна недостатъчност, хипервискозитетен синдром, анемичен синдром, неконтролирана артериална хипертония (3).

### ЛАБОРАТОРНИ ТЕСТОВЕ

При пациенти със синкоп се извършват и някои лабораторни изследвания (ПМК, кръвна

захар, електролити и биохимия). При съмнение за инсулином 72 часова диета поровокира хипогликемични епизоди при високи нива на ендогенен инсулин.

**Табл. 2** Инструментални и функционални тестове използвани при синкоп.

| Тест                                   | Предполагаема причина за синкопа |
|----------------------------------------|----------------------------------|
| Масаж на синус каротикус               | Неврогенен                       |
| Tilt-table тест                        | Неврогенен                       |
| Ехография                              | Кардиогенен                      |
| Holter/EKG                             | Кардиогенен                      |
| Електрофизиологични тестове            |                                  |
| Имплантируем рекордер                  | Неврогенен и кардиогенен         |
| <b>Допълнителни тестове</b>            |                                  |
| Електроенцефалогия (ЕЕГ)               | Епилепсия и ТИА                  |
| Компютърна томография на мозъка (КТ)   | Епилепсия и ТИА                  |
| Магнитен резонанс на мозъка (МРТ)      | Епилепсия и ТИА                  |
| Дуплекс сканиране на каротидни артерии | Епилепсия                        |
| Коронарна ангиография                  | Кардиогенен                      |
| КТ на бял дроб/сцинтиграфия            | Кардиогенен                      |
| Ро-графия на бял дроб и сърце          | Кардиогенен                      |
| Абдоминална ехография                  | Придружаващи заболявания         |

### ЛЕЧЕНИЕ

Наличието на медикаменти от различни фармакологични групи предлагани за лечение на вазовагален синкоп са ясен индикатор, както за сложността на състоянието, така и за липсата на медикамент с доказан ефект. Все пак дължни сме да споменем за основните средства, които в повечето случаи се опитват. Тъй като има различни типове синкоп, не може да се започне лечение без да сме наясно с неговия механизъм на възникване. Методите на лечение се делят на нефармакологични и фармакологични. Към първите спадат изоволуметричното съкращение срещу съпротивление, кръстосване на долните крайници, свиване на ръцете в юмрук. Повечето медикаменти, които биха могли да влязат в употреба се считат за неособено ефективни. Има и такива като midodrine и paroxetine, които в някои проучвания са показали ефект в лечението на вазовагален синкоп. Разбира се, тук основно си остават различните нефармакологични прийоми. При по-възрастни пациенти с определено сърдечно заболяване се налага провеждане на

специфично лечение със съответните кардиологични медикаменти. Основната цел в лечението на синкопа е да се редуцира максимално тяхната честотата и физическата травма. Има и пациенти с еднични пристъпи непрактикуващи опасни професии (не са шофьори или пилоти), които не се нуждаят задължително от специфично лечение. В тези случаи доброто обучение на пациента как да избягва провокиращите фактори и обясненията относно доброкачествения характер на състоянието са достатъчни.

Трябва да се избягват тригериращи фактори като гореща и влажна среда, продължително стоене прав и да се осигури нормален прием на течности и соли. Може да се наложи спиране или редукция на употребата на вазоактивни хипотензивни медикаменти. Пациентите трябва да се научат да разпознават продромите на синкопа. Лягането или клякането при тяхното започване може да предотврати или намали силата и появата на пристъпите и възможността за травматично нараняване. Приоми като свиване на ръцете, стягането на мускулите или на пръстите в юмрук и кръстосване на краката, може да предотврати появата синкоп, като увеличава венозното връщане към сърцето и намали депонирането в долните крайници. По-сложно е осъществяването на така наречения tilt-training (ортостатичен тренинг) - пациентът стои два пъти дневно в продължение на 30-40 минути в изправено положение опрян до стената. Няма достатъчно данни за ефективността на метода.

Фармакологичните методи включват бета блокери, disopyramide, scopolamine, theophylline, ephedrine, etiefrin, midodrin, clonidine и SSRI. Няма убедителни данни за превъзходството на някой от тези медикаменти по отношение на останалите. Данните от плацебо-контролирани проучвания с тия медикаменти са доста ограничени (**Таблица 3**).

## БЕТА-БОЛКЕРИ

Съществуват няколко проведени проучвания с тази група медикаменти. Презумцията за тяхната употреба е намаляването на симпатиковата активност и предотвратяване на свръхактивните вагусови реакции. Проучванията с metoprolol, propranolol, nadolol или atenolol обаче не показват сигурен положителен ефект в дългосрочен аспект. От друга страна, някои автори посочват, че тяхната употреба при пациенти с кардиоинхибиторен отговор е крайно неуместна, тъй като това би довело до засилване на брадикардията.

Това са най-често предписваните при синкоп медикаменти и се използват от няколко години. Ефектите им са разнообразни. Основно се приема, че техния отрицателен инотропен ефект намалява хиперстимулацията на механорецепторите в лявата камера, които участват в инхибиторен Bezold-Jarisch тип рефлекс, който е отговорен за вазовагалния епизод. Допълнително действат, като модифицират нивото на циркулиращия епинефрин и сърдечната честота, което е пропорционално на намалена симпатикова активация. Повечето проучвания правени с медикаменти от тази група показват, че водят до известно подобрение и намаляване честотата на пристъпите, но има и такива, които показват липса на ефект (**Таблица 3**).

**Midodrin** (Gutron) - е алфа агонистичен вазоконстриктор, който действа на гладкомускулните клетки на артериалните и венозните съдове без да повлиява сърдечния ритъм и контрактилитет. Няма ефект по отношение на ЦНС. Механизма му на действие е чрез предизвикване на периферна веноконстрикция и по този начин намаляване на ортостатизма. Метаболизира се до активния метаболит desglymidodrin. Прилага се три пъти дневно в началото се започва с 5 mg, тъй като полуживотът му е 2-3 часа. В 3 малки рандомизирани

проучвания медикамента е довел до намаляване на честотата на пристъпите и подобряване качеството на живот (4). Медикаментът се използва основно при ортостатична хипотония, но напоследък се прилага и в лечението на вазовагален синкоп.

### SSRI

За разлика от вазоконстрикторните медикаменти, селективните инхибитори на обратния захват на серотонина (SSRI), могат да намалят централната симпатикова активност. Механизмът им на действие все още е неясен, макар да се знае, че медиатора серотонин участва в централната регулация на артериалното налягане. При животински модели стимулирането на 5HT<sub>2</sub> рецепторите води до покачване на артериалното налягане, а стимулирането на 5HT<sub>1A</sub> рецепторите го намалява.

Няколко проучвания показват, че тези медикаменти могат да намалят честотата на вазовагалния синкоп (**Таблица 3**). В рамките на 25 месеца, само 17.6% от пациентите, които получили лечение с пароксетин са имали повторни синкопи спрямо 52.9% от тези в плацебо групата. Други автори обаче посочват, че пароксетин не намалява честотата на синкопите свързани с масажа на синус каротикус.

### FLUDROCORTISONE

Представлява синтетичен минералгормон, който действа на нивото на дисталните тубули, като води до задържане на натрий и вода. Този ефект води до хиперволемия. Медикамента усилва чувствителността към циркулиращите пресорни катехоламини. Единственото рандомизирано проучване при юноши, показва еднакъв ефект на fludrocortison спрямо atenolol, макар че проучването не е било контролирано с плацебо. Основните странични ефекти на медикамента включват хипокалиемия, задръжка на течности и обременяване на сърцето. Медикаментът е показан основно при синкоп свързан с неврогенна ортостатична хипотония (2).

### THEOPHYLLINE

Представлява methylxanthine с различни фармакологични действия в зависимост от серумната концентрация. Проявява антагонизъм спрямо аденозиновите рецептори чието стимулиране води до вазодилатация (5).

### ENALAPRIL

Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим досега са избягвани при вазовагален синкоп поради хипотензивния им ефект, но неотдавнашни проучвания при възрастни пациенти с вазовагален синкоп показва, че от 24 пациента приемащи медикамента, нито един не е получавали синкоп в рамките на едноседмичен интервал, спрямо 10 които са били със синкоп в плацебо групата (**Таблица 3**).

**Табл. 3** Рандомизирани проучвания за лечение на вазовагален синкоп (McKean, A., et al., 2006).

| Автор                         | n  | Медикамент                                                  | Терапевтичен отговор |
|-------------------------------|----|-------------------------------------------------------------|----------------------|
| Elsayed et al. 1996 г.        | 20 | Сол, плацебо                                                | Ефект от солта       |
| Brignole и съавт.             | 30 | Atenolol, dihydroergotamine, domperidon, cafedrine, плацебо | Еднаква ефективност  |
| Mahanonda и съавт. 1995 г.    | 42 | Atenolol, плацебо                                           | Ефект от atenolol    |
| Biffi и съавт., 1997 г.       | 20 | Metoprolol, clonidine                                       | Ефект от metoprolol  |
| Jhamb и съавт. 1996 г.        | 28 | Metoprolol, verapamil                                       | Ефект от metoprolol  |
| Scott и съавт. 1995 г.        | 59 | Atenolol, fludrocortison                                    | Еднаква ефективност  |
| Fitzpatrick и съавт., 1991 г. | 13 | Atenolol, scopolamine, clonidine, placebo                   | Еднаква ефективност  |
| Morillo и съавт.              | 22 | Disopyramide, placebo                                       | Еднаква ефективност  |
| Ward и съавт., 1998 г.        | 16 | Midodrin, placebo                                           | Ефект от midodrine   |
| Моя и съавт.                  | 30 | Etiefrine, placebo                                          | Еднаква ефективност  |
| Di Girolamo и съавт.          | 68 | Paroxetine, placebo                                         | Ефект от paroxetine  |
| Zeng и съавт. 1998 г.         | 24 | E nalapril, placebo                                         | Ефект от enalapril   |
| Сопolly и съавт. 1999 г.      | 54 | Двукамерен пейсинг                                          | Ефект от пейсинга    |

**Заклучение:**

В диагностицирането на синкопа голямо значение има добре снетата анамнеза и статус, които при близо половината от пациентите са достатъчни за поставяне на точната диагноза без необходимост от скъпо струващи изследвания. Въпреки това обаче при всеки пациент със синкоп трябва рутинно да се проведе и ЕКГ. Трябва да се познават и онези типични ЕКГ абнормности, които са потенциално рискови и могат да се асоциират със синкоп, затова когато при невролога дойде такъв пациент, той трябва тясно да колаборира с кардиолога. Изборът на по-нататъшни изследвания зависи от клиничните прояви на синкопа, наличието на атипични симптоми, както и от възможността за наличие на подлежащо кардиологична причина. При наличие на такава, обикновено се назначава ехокардиография, ЕКГ-мониторинг, електрофизиологични и динамични тестове.

24-48 часа ЕКГ (Holter) мониторинг, чрез 3-12 повърхностни електрода е все още едно от най-често прилаганите диагностични тестове при пациенти с предполагаем кардиогенен синкоп. Но тъй като при голяма част от пациентите пристъпи по време на носене на апарата не се наблюдават, то този тест има сравнително ниска диагностична стойност, но ако пациента получава чест и ежедневни пристъпи, тогава би имал голяма диагностична стойност. Методът е и много подходящ за установяване на психогенни пристъпи.

По-висока диагностична стойност при по-редки пристъпи има поставянето на записващо устройство, което може да се носи с месеци. Той се имплантира субкутанно с автоматично или активирано от пациента регистриране на ЕКГ. Този метод е много подходящ за регистриране на рядко проявяващи се артимии. Но тъй като устройството е сравнително инвазивно и скъпо, се прилага само при неясните случаи. Все още се дискутира въпроса кой и кога да бъде имплан-

тиран, особено що се касае за по-млади пациенти без обективни данни за структурна кардиопатия. Нещата стоят по друг начин при пациенти с доказана аритмия или структурна кардиопатия и несяни синкопи. Поставянето на постоянен кардиостимулатор при тежко протичащи форми на синкоп е противоречиво и недовре проучено.

Когато няма сърдечно заболяване, тилт-тест (при съмнение за вазовагален или ортостатичен синкоп) може да се окаже полезен.

Въпреки наличието на разнообразни апаратни методи на изследване, повторното снемане на анамнеза си остава най-ценния метод при диагностициране на пациенти с необясними припадъци.

Лечението на синкопа е в процес на развитие, тъй като патогенезата на вазовагалния синкоп не е напълно изяснена. При всички случаи се започва с нефармакологичните методи в последствие се прибавят и останалите ако е необходимо. Съществуват осъдени данни върху действието на някои медикаменти като рагохетин и midodrin в лечението на вазовагалния синкоп. Въпреки че резултатите от фармакологичното лечение на неврално-медицирания синкоп са разочароващи, консервативните методи, като обучение на пациента, информирането му относно характера на състоянието, достатъчен прием на течности и сол, избягване на провокиращи фактори и лягането при поява на продромални симптоми могат да бъдат доста полезни. Също така изометричното съкращаване на мускулите на крайниците при поява на продромални симптоми, може да предотврати появата на синкоп, като подобри венозното връщане. Бета блокерите са най-често прилаганите медикаменти при това заболяване, макар че според някои автори повторната поява на синкопи при пациенти приемащи atenolol и metoprolol е близка до тази на пациенти приемащи плацебо, а може да се окажат и вредни при кардиоинхибиторни (протичащи с брадикардия) форми на синкоп. Съществуват проучвания показващи предимството на metoprolol пред

плацебо, но съществуват и такива при, които след едногодишен прием, значима разлика не се установява. Midodrin съществено подобрява ортостатичния толеранс по време на тилт тестът. Този медикамент е показан при пациенти с ортостатичен синкоп и хипотония, но не е ефективен при пациенти с кардиоинхибиторен вазовагален синкоп, който основно се проявява с брадикардия. Fludrocortison също значително подобрява ортостатичните симптоми, като намалява вазодепресорния отговор, но са налице и доста нежелани странични реакции от дълготривото приложение на медикамента. Etilefrine също е проучван в рандомизирани проучвания с тази цел, но ефекта му е не по-различен от този на плацебо. Paroxetine е показал ефективност в едно рандомизирано проучване, но е необходимо потвърждение и от други такива проучвания.

**Адрес за кореспонденция:**

д-р Н. Чаушев  
МБАЛНП "Св. Наум"  
ул. "Любен Русев" 1  
София 1113  
e-mail: ninochaushev@yahoo.com

**Address for correspondence:**

N. Chaushev, MD  
University Hospital "St. Naum"  
1 Luben Russev Str., 1113 Sofia  
e-mail: ninochaushev@yahoo.com

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES:**

1. Велчева, И. Заболявания на автономната нервна система. В: Миланов, И. под ред. Неврология. Изд. Медицина и физкултура, 2012, 1055 стр.
2. Велчева, И., Чаушев, Н., Дамянов, П. Неврогенна ортостатична хипотония. Неврология и психиатрия. 2013, 3, 33-35
3. Hadjikitidis, S., O'Callaghan, P., Smith, P. The investigation of syncope. Seizure, 2004, 13, 537-548.
4. Kaufmann H, Saadia D, Voustianiouk A. Midodrine in neurally mediated syncope: a double-blind, randomized, crossover study. Ann Neurol 2002; 52, 342-345)
5. McKean, A., Vaughan, C., Delanty, N. Seizure versus syncope. Lancet Neurol, 2006, 5, 171-80)
6. Parry, S., Kenny, R. The management of vasovagal syncope. Q J Med., 1999, 92, 697-705).
7. Rossano, S., Schwarz, E., Ware, D., Vitarelli, A. Syncope in adults: Systemic review and proposal of a diagnostic and therapeutic algorithm. Int J Cardiol, 2011.

## ПЕРИФЕРНИ ВЕСТИБУЛАРНИ НАРУШЕНИЯ

### РЕЗЮМЕ ПЕРИФЕРНИ ВЕСТИБУЛАРНИ НАРУШЕНИЯ

*С. Георгиева-Жостова, О. И. Колев*

*МБАЛНП "Св. Наум", гр. София  
Клиника по нервни болести  
за паркосизмални състояния*

Най-честите вестибуларни нарушения са Бенигнен позиционен пароксизмален световъртеж, Фобийно постурално вертиго, Вестибуларен неврит и Мениерова болест.

Бенигненият позиционен пароксизмален световъртеж (BPPV) се характеризира с кратки епизоди на световъртеж при заемане на определена позиция на главата, постурална нестабилност, нарушена концентрация и гагене. Той се диагностицира и лекува с физикални маньоври. Много често диагнозата се поставя късно и състоянието може да се отрази сериозно на професионалния и социалния живот на индивида.

Вестибуларният неврит се характеризира с остро начало на продължителен ротаторен световъртеж, патологично изместване на субективния зрителен вертикал към засегнатото ухо, спонтанен хоризонтален нистагъм към незасегнатото ухо с ротационна компонента, осцилопсия, патологичен тест на Halmagyi-Curthoys, постурална нестабилност с отклонение към засегнатото ухо, гагене и повръщане. Лечението му включва медикаменти, целящи потискане на световъртежа, кортикостероиди, физиотерапия. В 10-15 % от пациентите с вестибуларен неврит се развива BPPV в засегнатото ухо след няколко седмици. Друго важно усложнение на вестибуларният неврит е развитие на соматоформно фобийно постурално вертиго.

Фобийното постурално вертиго се изразява в кратки пристъпи на замаяност и чувство за

### SUMMARY PERIPHERAL VESTIBULAR DISORDERS

*S. Georgieva-Zhostova, M.D.*

*University hospital  
for Neurology and Psychiatry "St. Naum"*

The most frequent vestibular disorders are benign positional paroxysmal vertigo, phobic postural vertigo, vestibular neuritis and Mëniere's disease.

BPPV is presented with short attacks of positioning vertigo, postural imbalance, difficulty in concentrating and nausea. It is diagnosed and treated with physical maneuvers. Very often the diagnosis is established late and the condition may reflect the occupation and social activities of the patients.

The vestibular neuritis is presented with acute onset of continuous rotational vertigo with pathologic adjustments of the subjective visual vertical towards the affected ear, horizontal spontaneous nystagmus toward the non affected ear with a rotational component associated with oscillopsia, a pathologic head-impulse test, postural imbalance toward the unaffected ear, nausea and vomiting. The treatment includes antivertiginous drugs, corticosteroids and physical therapy. In 10-15 % of the cases BPPV may develop in a few weeks on the side of the lesion. Vestibular neuritis can also develop into a somatoform phobic postural vertigo.

The diagnosis of phobic postural vertigo is based on attacks of dizziness or postural vertigo and subjective disturbance in the upright posture, often provoked by environmental factors. There is a tendency for avoidance behaviour to develop. Anxiety and distressing vegetative symptoms often (57 %), but not always, accompany the vertigo attack. Typically, an obsessive-compulsive type personality is often found and the onset of the condition is frequently after the patient has experienced psychosocial

нестабилност, най-често при провокиращи фактори на средата. Има тенденция към развитие на избягващо поведение. Настъпва най-често след стрес, преобладава при лица с obsесивно-компулсивна разстройство и може да се съчетае с тревожност.

Мениеровата болест е заболяване на вътрешното ухо, известно още като идиопатичен ендолимфен хидропс. Характеризира се с пристъпи на ротаторен световъртеж, тинитус, загуба на слух и чувство за пълнота в ухото. Лечението е симптоматично по време на пристъп. В междупристъпния период първа стъпка е диетичен режим. С годините пристъпите на световъртеж намаляват. Тинитусът обаче остава и повлиява негативно качеството на живот.

**Ключови думи:** вестибуларен, световъртеж, нистагъм

Най-разпространените вестибуларни нарушения са Бенигнен позиционен пароксизмален световъртеж (BPPV) (20%), Фобийно постурално вертиго (PPV) (17%), Вестибуларен неврит (7,9%) и Мениерова болест (7,8 %).

#### **Бенигнен позиционен пароксизмален световъртеж (BPPV)**

Бенигненият позиционен пароксизмален световъртеж (BPPV) е най-честата причина за световъртеж и 20 % от всички отоневрологични диагнози (13). Около 2 % от хората имат пристъп на позиционен световъртеж през живота си (14). BPPV е причина за 50 % от оплакванията от замаяност при възрастни пациенти (15). Най-честата причина за BPPV при пациенти под 50 годишна възраст е травма на главата; приема се, че световъртежът е резултат от силата на удара, предизвикващ разместване на отокониите (7). При лица на възраст над 50 години BPPV е най-често идиопатичен и се свързва с възрастова дегенерация на отолитовата мембрана. Понякога BPPV е вследствие на травма на вътрешното ухо по време на диагностични и терапевтични процедури, както и след дълъг период на обездвижване (2). BPPV може да настъпи спонтанно (13), но се наблюдава и след вестибуларен неврит (3) и Мениерова болест (16). BPPV е по-често при жени (13), понякога отзвучава спонтанно за 6 до 12 месеца. Билатерално ангажиране има в 10 до 20 % от случаите. Клиничното протичане е с много бързо възстановяване на симптомите, но понякога се наблюдават рецидиви (5, 6, 19). Повторни кризи на BPPV са съобщени в 40 % (18). Състоянието може да се отрази сериозно на професионалния и социалния живот на индивида. Представлява риск за здравето поради увеличена вероятност от падане, предизвикано от замаяността и нарушеното равновесие.

stress and psychodynamic conflicts.

Münire's disease is a disorder of the inner ear that is also known as idiopathic endolymphatic hydrops. Münire's disease is presented with fluctuating hearing loss, occasional episodic vertigo with a spinning sensation, tinnitus and aural fullness. The treatment is symptomatic during the attack. Between episodes dietary changes are usually the first step. The vertigo attacks decrease with time. Tinnitus persists and worsens the quality of life.

**Key words:** vestibular, vertigo, nystagmus

Клиничното протичане е с много бързо възстановяване на симптомите, но понякога се наблюдават рецидиви (5, 6, 19). Повторни кризи на BPPV са съобщени в 40 % (18). Състоянието може да се отрази сериозно на професионалния и социалния живот на индивида. Представлява риск за здравето поради увеличена вероятност от падане, предизвикано от замаяността и нарушеното равновесие.

BPPV се характеризира с кратки епизоди на световъртеж с продължителност до 1 минута, провокиращи се при бърза промяна в позицията на главата спрямо гравитацията. Други симптоми са постурална нестабилност между атаките, нарушена концентрация и загуба на слух (13). При ангажиране на задният полуокръжен канал проб-

лемни движения на главата са поглед нагоре, обръщане и ставане от леглото.

Разграничават се подтипове на BPPV в зависимост от засегнатия полуокръжен канал и от това дали кристалчетата или друг конгломерат са свободно плуващи в полуокръжния канал (каналолитиаза) или са прикрепени към купулата (купулолитиаза). Най-честата форма, установена в 81-90% от случаите е каналолитиаза на задния полуокръжен канал (14). Патологичният механизъм се обяснява с отлепване на отокониите (кристалчета калциев карбонат) от мембраната на утрикулуса, при което те започват да плуват свободно в един от полуокръжните канали. Нормално каналите реагират само на ротация на главата, но когато потекли от ендолимфата частици попаднат в лумена на канала, той става гравитационно чувствителен и реагира патологично при промяна в позицията на главата (17). Частиците с по-висока плътност от ендолимфата потъват в най-ниската точка на канала под силата на гравитацията. При движение на главата в равнината на съответния полуокръжен канал се провокира движение на ендолимфата и дефлексия на купулата в зависимост от посоката на движение (7). Купулата започва да изпраща фалшиви сигнали към мозъка, провокира се световъртеж и нистагъм.

Състоянието може да се диагностицира (Dix-Hallpike маньовър) и лекува с физикални маньоври (маньовър на Epley) (19). Dix-Hallpike маньовър се провежда след като пациентът е седнал на кушетката с изпънати крака и глава, завъртяна 45° надясно или наляво, след това той бързо се отвежда в легнало положение с екстензиране на главата около 20° назад под нивото на кушетката. Очите на пациента се наблюдават за около 45 секунди, защото има 5-10 секунди характерен латентен период до началото на нистагъм. Всички характеристики на провокираният нистагъм могат да се обяснят с

каналолитиазата (12). Ако е налице BPPV, тази проба ще предизвика след кратък латентен период кресченго-декресченго ротаторен нистагъм с посока на бързата фаза към засегнатото ухо. Посоката на бързата фаза при позиционния нистагъм се определя от ротацията на очите - по посока на часовниковата стрелка или обратно на нея. Продължителността на нистагъма съответства на времето, необходимо на частиците да се утаят при новата позиция на канала. След като частиците излязат от полуокръжния канал, неговата функция се възстановява. При неколкотократно повторение на теста нистагъма намалява. При положителен тест след изправяне посоката на нистагъма се обръща за кратък период от време. Не се препоръчва повторно позициониране, поради възможността процедурата от изчистване на кристалчетата да е по-малко ефективна във връзка с евентуално разпръскване на частиците при повторни движения и многократни процедури.

### Вестибуларен неврит

Вестибуларният неврит е с честота 3,5 на 100,000 души (1). Той е третата най-честа причина за световъртеж от периферен произход (13) и засяга 7% от пациентите с вестибуларни нарушения. Вестибуларният неврит се среща при пациенти между 30 и 60 години (11), с пик в четвъртата декада за жените и шестата за мъжете. Няма сигнификантна полово разлика. Характеризира се с остро начало на продължителен ротаторен световъртеж, засилващ се при движения на главата с патологично изместване на субективният зрителен вертикал към засегнатото ухо, спонтанен хоризонтален нистагъм към незасегнатото ухо с ротаторна компонента свързана с осцилопсия, патологичен тест на Halmagyi-Curthoys, постурална нестабилност с отклонение към засегнатото ухо, гадене и повръщане (28). Отоневрологичното изследване установява нарушен следящ

погледен тест със сакади и погледно предизвикан нистагъм към бързата фаза на спонтанния нистагъм. Всички тези симптоми са породени от спонтанния нистагъм, който показва нарушен вестибуларен тонус в хоризонталната и фронталната равнина между двата лабиринта. Спонтанният нистагъм е хоризонтален поради засягане на хоризонталния полуокръжен канал и има ротаторна компонента поради ангажиране на вертикалния горен канал. Този периферен вестибуларен нистагъм типично се потиска или намалява по амплитуда от фиксация, защото зрителната фиксация потиска вестибулоокулярния рефлекс. Това се наблюдава при интактни централни структури - ствол и малък мозък. Интензитетът на спонтанния нистагъм се засилва при затваряне на очите, от очилата на Frenzel, по време на конвергенция. Ако няма сигнификантна разлика в интензитета на нистагъма с и без фиксация, това означава централна лезия и изключва вестибуларен неврит. Съгласно закона на Alexander, амплитудата и скоростта на бавната фаза се увеличават с изместване на погледа към посока на бързата фаза и намаляват при насочване на погледа в посока на бавната фаза на нистагъма. Нормалният вестибуларен апарат генерира еднаква честота на възбуда и покой върху вестибуларния нерв билатерално. Непрекъснатата възбуда достига до вестибуларните ядра чрез вестибуларния нерв. Патологичният процес засяга вестибуларния апарат и води до промяна в честотата на възбуда и нарушение на неговия тонус. Това провокира спонтанен нистагъм с посока на бавната фаза на очните движения към засегнатия лабиринт. Този дисбаланс е причина и за други прояви - перцептивни (ротаторно вертиго, изместване на субективния вертикал), окуломоторни (освен нистагъм, се установява и очна торзия), постурални и автономни симптоми (отпадналост, пребледняване, изпотяване, гадене, повръщане) (3, 13, 28). Вестибуларният неврит пред-

ставява частична егностранна вестибуларна лезия (28), при която се засяга тази част на вестибуларния нерв, която инервира хоризонталния, предния полуокръжен канал, макулата на утрикулус и предногорната част на сакулус и има собствен път и ганглии (23, 27). Незасегнати остават нервните влакна, които инервират задния полуокръжен канал и заднодолната част на сакулус (13). Това може да обясни защо пациенти с вестибуларен неврит страдат и от BPPV на задния канал (9). Световъртежът е породен от нарушено равновесие на тоничната вестибуларна активност на вестибуларните ядра (3). Предполага се вирусна инфекция на вестибуларния нерв (3, 13).

Острите симптоми на вестибуларния неврит преминават сравнително бързо (48-72 часа) (13), с последващо постепенно възстановяване за няколко седмици (3, 13). В острия фаза целта на лечението е да потисне симптомите (3). След 5 до 7 дни спонтанният нистагъм намалява при фиксация при поглед напред, но се наблюдава в продължение на 2 до 3 седмици с очила на Frenzel и при отвеждане на погледа в обратна на лезията страна. След възстановяване на периферната вестибуларна функция спонтанният нистагъм обръща посоката при някои от пациентите. Това става поради възстановяване функцията и на централните структури. След 1 до 6 седмици повечето пациенти са без оплаквания, но истинското възстановяване зависи от това колко бързо настъпва функционалното възстановяване на вестибуларния нерв по време на фазата на компенсация (8) и вероятно от провежданата от пациента вестибуларна рехабилитация. Бързи очни движения могат да провокират осцилопия на зрителното поле и да нарушат равновесието при тези, които не са възстановили напълно лабиринтната функция. Това обяснява защо само 34 от 60 пациента (57%) съобщават за пълно възстановяване на субективните симптоми при

проследяване във времето, което съответства на 59 до 70% пълно възстановяване на лабиринтната функция, оценена чрез калорична стимулация (24, 25). Средното възстановяване, базирано на 10 проучвания показва тенденция за функционално възстановяване не само в първите няколко месеца, но и след 10 години (5). В 10-15 % от пациентите с вестибуларен неврит се развива BPPV в засегнатото ухо след няколко седмици (9). Другото важно усложнение на вестибуларния неврит е развитието на соматоформно фобийно постурално вертиго (4). Преживяването на персистиращ органичен ротаторен световъртеж провокира страх и самонаблюдение, водещи до соматоформно, флукутиращо и персистиращо постурално вертиго, което се засилва в специфични ситуации и кулминира във фобийно поведение с избягване на определени ситуации.

Лечението на вестибуларния неврит е симптоматично с лекарствени средства (дименхидринат), целящи потискане на световъртежа, замаяността и гаденето; тези медикаменти не се препоръчва да се приемат за по-дълго от 3 дни, поради оказването от тях забавяне на процеса на централна компенсация (30). Назначават се и кортикостероиди с цел възстановяване на периферната вестибуларна функция; метилпреднизолон се включва към терапията до 3 дни от началото на симптоматиката, като лечението продължава за период от 3 седмици (първоначално 100 мг/дневно и след това с намаляващи дози от 20 мг на 3 дни). В проведено проучване, имащо за цел да установи дали кортикостероидите, противовирусните медикаменти или комбинацията от тях подобряват прогнозата и възстановяването е съобщава, че монотерапия с кортикостероиди води до сигнификантно възстановяване на периферната вестибуларна функция. Не се установява синергия при едновременно използване на кортикостероиди с valacyclovir (28); Препоръчва

се и физикална терапия (вестибуларни и координационни упражнения) за да се подобри централната вестибуларна компенсация на периферния дефицит (29). Започва се със статична стабилизация, последвана от динамични упражнения за равновесие и погледна стабилизация по време на движения на очите, главата и тялото. Трябва да се увеличава трудността на упражненията при нормални условия, с и без зрителна стабилизация. Физиотерапията подобрява централната вестибулоспинална компенсация при пациентите (28).

### Фобийно постурално вертиго

Концепцията за фобийно постурално вертиго (PPV) е развита от Brandt и съпр. (4) и предизвиква широк интерес. Състоянието на фобиен световъртеж се описва с прояви на замаяност или субективно оплакване за нарушено равновесие при прав стоеж или ходене, въпреки наличието на нормални тестове за баланс (Ромберг, сенсibiliзиран Ромберг, постурографско изследване) (4). Наблюдава се флукутираща епизодична нестабилност за секунди до минути или моментна перцепция за илюзорни телесни смущения. Най-често се установява провокиращ фактор на средата (мост, стълби, празна стая, улица) или социална ситуация (голям магазин, ресторант, тълпа, концерт), въпреки че атаките възникват и спонтанно. Има тенденция за бързо влошаване, развитие на генерализирано и избягващо поведение. В 57 % от случаите е описана тревожност или са налице автономни симптоми по време на пристъпа на замаяност или след него. Тези симптоми са по-чести при лица с обсесивно-компулсивна нагласа, с емоционална лабилност и лека депресия. Началото на състоянието е най-често след период на емоционален стрес, тежко заболяване или органично вестибуларно нарушение.

PPV е описано като неротационна форма на замаяност. В поне 21 % от случаите е вследствие на остра вестибуларна дисфункция - BPPV

или вестибуларен неврит. Възможно е да се прояви след период на психосоциален стрес или болест. Средната възраст на пациентите при поставяне на диагнозата е 41,5 години. Мъжете и жените са еднакво засегнати (4, 20). Brandt и сътр. предполагат, че PPV може да възникне на базата на налична отолитова дисфункция (4). Описват и хипотетичен механизъм, като предполагат, че пациенти с PPV изпитват сензорно несъответствие между очакваното и действителното движение. Тази дезинтеграция може да е провокирана от непрекъснат тревожен контрол върху поддържане на равновесието (4). Постуралният контрол е изследван при тези пациенти и е установено засилване на нестабилността в честотния интервал от 3,53-8 Hz по време на изправен стоеж. Те са по-неспособни да стабилизират позата си по време на зрителна стимулация в сравнение със здрави лица (21, 26). При по-трудни условия на баланс, стоеж върху нестабилна платформа, те изработват постурални стратегии близки до здравите контроли (26). PPV е често нарушение (17%) при пациенти, изследвани в отоневрологични клиники (4). Лечебният подход, предположен от Brandt и сътр. включва пълно отоневрологично изследване, обяснение на непатологичната, а преди всичко психологичната страна на проблемите и препоръка за непрекъснато излагане в ситуации, провокиращи замаяност. Две проследяващи проучвания са проведени на пациенти с такава диагноза. В първото проучване, продължило средно 2,5 години, 22 % от пациентите са били с пълно възстановяване на симптомите, 50 % са се подобрили значително, а 28 % са били без подобрене и/или с влошаване в симптоматиката (4). Установена е висока честота на персистиращи психологични проблеми, въпреки намаляване на симптомите на нарушено равновесие (22). Персистиращи физикални симптоми, като тинитус и болка в шийната област, допринасят за неблагоприятното протичане. Установена е тенден-

ция за по-добра прогноза при по-кратко начало на симптоматиката.

В по-късно проследяване на същата популация (8,5 години), 27 % от пациентите са без оплаквания, 48% са подобрили, 22 % са без подобрене, а 3% са влошени (20). Рецидивите са по-чести при мъже. В тази популация 47% от болните са получавали медикаменти (селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI) или анксиолитици), 29 % са провели психотерапия, 22 % физиотерапия и 17 % друг тип терапии. Често пациентите са получавали и комбинирано лечение. При 42 пациента с PPV е проведено клинично интервю с психиатър (22), при което често е установено паническо разстройство с агорафобия. По-голяма част от пациентите не страдат от панически атаки или тревожност, а основно от нарушено равновесие. Установено е, че всички 42 пациенти са имали личностови нарушения, а 20 от тях са били с обесивно-компулсивно разстройство. Много от пациентите са преживяли тежък психологичен стрес. Въз основа на тези наблюдения Brandt и сътр. смятат, че PPV трябва да се разграничи от паническо разстройство с агорафобия (4).

### Мениерова болест

Мениеровата болест е заболяване на вътрешното ухо, известно още като идиопатичен ендолимфен хидропс. Това е състояние на повишено налягане в ендолимфната система на вътрешното ухо. Повишеното налягане води до флукуираща слухова загуба, епизодичен пристъпен световъртеж, тинитус и чувство за пълнота в ухото (13). Мениеровата болест е идиопатична и трябва да се разграничи от Мениеровият синдром, който е провокиран от различни процеси нарушаващи нормалната продукция или резорбция на ендолимфа (напр. ендокринни нарушения, травма, електролитен дисбаланс, аутоимунна дисфункция, медикаментозно въздействие, паразитна инфекция, хиперлипидемия).

Приема се, че патофизиологичният механизъм е увреждане на ципестия лабиринт, което предизвиква увеличаване на ендолимфата. Атаките от хидропс на лабиринта се провокират при повишаване на ендолимфното налягане, което води до руптура на мембраната, разделяща перилимфата от ендолимфата. Промененото ендолимфно съдържание гразни вестибуларните рецептори, води до деполяризираща блокада и преходна функционална загуба. Внезапната промяна във възбудимостта на вестибуларният нерв провокира остра вестибуларна криза. Повишеното налягане води до механично нарушаване на слуховите рецептори, провокира слухова загуба и/или тинитус. Върхът на кохлеята е увреден много повече от основата, и затова се засягат предимно ниските честоти. Симптомите се подобряват след възстановяване на нормалните концентрации на натрий и калий, чието съотношение се променя при увреждане на ципестия лабиринт.

В 10 % от случаите процесът е двустранен при поставяне на диагнозата, с прогресия на заболяването достига до 40 %. Мениеровата болест е установена във всички възрасти от 4 до 90 години. Типичното начало на болестта е в средна възраст, между 40 и 60 години. Предполага се и генетична предразположеност. Тя е по-честа при жените в съотношение от 1,3:1 до 1,8:1.

Клиничната картина включва епизодични атаки на световъртеж, който се предшества от чувство на налягане и пълнота в ухото, намален слух, и нискочестотен тинитус. При по-малко от 1/3 от пациентите всички диагностични компоненти са проявени при поставяне на диагнозата. Световъртежът е най-честата изява на болестта, а останалите симптоми се появяват след месеци до години.

По време на атаките от световъртеж винаги се наблюдава нистагъм - хоризонтален или ротаторен. Атаките продължават от мину-

ти до часове и са придружени от гагене и повръщане. Поне два епизода на световъртеж с продължителност минимум 20 минути трябва да се регистрират за да се постави диагнозата. Атаките от световъртеж могат да са придружени от внезапни падания без загуба на съзнание. Наречени са кризи на Tumarkin и са в по-малко от 10 % от случаите. След пристъп пациентите са отпаднали и нестабилни в продължение на часове до дни. Честотата на пристъпите е различна. Някои пациенти усещат предстоящата атака. Тя може да се провокира от храна, менструален цикъл, психосоциален стрес. Между епизодите някои пациенти се възстановяват напълно и са с нормална или почти нормална лабиринтна функция. В ранните етапи, слухът може да се възстанови напълно, но с времето се наблюдава перманентна сензонеурална слухова загуба. Спонтанните атаки намаляват по честота и тежест на симптомите с годините (13). Тинитусът обаче остава и повлиява негативно качеството на живот (31).

Лечението е симптоматично. По време на криза за потискане на световъртежа и гагенето се прилага диазепам интравенозно или мускулно с много добър ефект. Кортикостероиди могат да се използват поради противовъзпалителното им действие. Установено е, че транстимпанно приложение на кортикостероиди намалява слуховата загуба и честотата на пристъпите. Приемът на течности трябва да се увеличи с цел превенция на дехидратацията. В междупристъпния период първа стъпка е диетичен хранителен режим. Препоръчва се намаляване приема на сол, шоколад и кофеин, спиране на тютюнопушенето, тримесечен прием на диуретици. Прилага се и хирургично лечение. С годините пристъпите на световъртеж намаляват.

**Адрес за кореспонденция:**

Д-р С. Георгиева-Жостова  
МБАЛНП "Св. Наум"  
ул. "Любен Русев"1, София 1113  
тел.: +3592/97 02 142  
e-mail: spacegeorgieva@yahoo.com

**Address for correspondence:**

S. Georgieva-Zhostova, M.D.  
University hospital  
for Neurology and Psychiatry "St. Naum"  
Luben Rusel Str. 1, 1113 Sofia, Bulgaria  
Tel.: +3592/97 02 142  
e-mail: spacegeorgieva@yahoo.com

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:**

1. Arbusow, V., Schulz, P., Strupp, M., Dieterich, M., von Reinhardtsoettner, A., Rauch, E., Brandt, T. Distribution of herpes simplex virus type 1 in human geniculate and vestibular ganglia: implications for vestibular neuritis. *Ann. Neurol*, 1999, 46, 416-419.
2. Atacan, E., Sennaroglu, L., Genc, A., Kaya, S. Benign paroxysmal positional vertigo after stapedectomy. *Laryngoscope*, 2001, 111, 1257-1259.
3. Baloh, R.W. Clinical practice. Vestibular neuritis. *N Engl J Med*, 2003, 348, 1027-1032.
4. Brandt, T., Huppert, D., Dieterich, M. Phobic postural vertigo: a first follow-up. *J Neurol*, 1994, 241(4), 191-5.
5. Brandt, T., Huppert, D., Hecht, J., Karch, C., Strupp, M. Benign paroxysmal positioning vertigo: a long-term follow-up (6-17 years) of 125 patients. *Acta Otolaryngol*, 2006, 126, 160-163.
6. Brandt, T., Huppert, D., Hufner, K., Zingler, V., Strupp, M. Long-term course and relapses of vestibular and balance disorders. *Restor Neurol Neurosci*, 2010, 28, 65-78.
7. Brandt, T., Steddin, S., Daroff, R.B. Therapy for benign paroxysmal positioning vertigo, revisited. *Neurology*, 1994, 44, 796-800.
8. Brandt, T., Strupp, M., Arbusow, V., Dieringer, N. Plasticity of the vestibular system: central compensation and sensory substitution for vestibular deficits. *Adv Neurol* 1997, 73, 297 - 309.
9. Бъчеле, W., Brandt, T. Vestibular neuritis-a horizontal semicircular canal paresis? *Adv Otorhinolaryngol*, 1988, 42, 157-161.
10. Curthoys, I.S., Halmagyi, G.M. Vestibular compensation: A review of the oculomotor, neural, and clinical consequences of unilateral vestibular loss. *J Vestib Res*, 1995, 5, 67-107.
11. Depondt, M. Vestibular neuronitis. Vestibular paralysis with special characteristics. *Acta Otorhinolaryngol Belg*, 1973, 27(3), 323-359.
12. Epley, J.M. Positional vertigo related to semicircular canalithiasis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1995, 112, 154-161.
13. Fetter, M: Vestibular system disorders. In *Vestibular rehabilitation*. Edited by Herdman, S.J. Philadelphia: F.A. Davies Company, 2007, 76-97.
14. Fife, T.D., Iverson, D.J., Lempert, T., Furman, J.M., Baloh, R.W., Tusa, R.J., Hain, T.C., Herdman, S., Morrow, M.J., Gronseth, G.S. Practice parameter: therapies for benign paroxysmal positional vertigo (an evidencebased review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurol*, 2008, 70, 2067-2074.
15. Froehling, D.A., Silverstein, M.D., Mohr, D.N., Beatty, C.W., Offord, K.P., Ballard, D.J. Benign positional vertigo: incidence and prognosis in a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 1991, 66(6), 596-601.
16. Gross, E.M., Ress, B.D., Viirre, E.S., Nelson, J.R., Harris, J.P. Intractable benign paroxysmal positional vertigo in patients with Meniere's disease. *Laryngoscope*, 2000, 110, 655-659.
17. Hall, S.F., Ruby, R.R., McClure, J.A. The mechanics of benign paroxysmal vertigo. *J Otolaryngol*, 1979, 8, 151-158.
18. Helminski, J.O., Janssen, I., Hain, T.C. Daily exercise does not prevent recurrence of benign paroxysmal positional vertigo. *Otol Neurotol*, 2008, 29, 976-981.
19. Hilton, M., Pinder, D. The Epley (canalith repositioning) manoeuvre for benign paroxysmal positional vertigo. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, CD003162.
20. Huppert, D., Strupp, M., Rettinger, N., Hecht, J., Brandt, T. Phobic postural vertigo—a long-term follow-up (5 to 15 years) of 106 patients. *J Neurol*, 2005, 252(5), 564-569.
21. Krafczyk, S., Schlamp, V., Dieterich, M., Haberhauer, P., Brandt, T. Increased body sway at 3.5-8 Hz in patients with phobic postural vertigo. *Neurosci Lett*, 1999, 259(3), 149-152.
22. Kapfhammer, H.P., Mayer, C., Hock, U., Huppert, D., Dieterich, M., Brandt, T. Course of illness in phobic postural vertigo. *Acta Neurol Scand*, 1997, 95(1), 23-28.
23. Lorente de No, R. Vestibulo-ocular reflex arc. *Arch Neurol Psychiatry* 1933, 30, 245-291.
24. Ohbayashi, S., Oda, M., Yamamoto, M. Recovery of the vestibular function after vestibular neuronitis. *Acta Otolaryngol Suppl*, 1993, 503, 31-34.
25. Okinaka, Y., Sekitani, T., Okazaki, H., Miura, M., Tahara, T. Progress of caloric response of vestibular neuronitis. *Acta Otolaryngol Suppl*, 1993, 503, 18-22.
26. Querner, V., Krafczyk, S., Dieterich, M., Brandt, T. Patients with somatoform phobic postural vertigo: the more difficult the balance task, the better the balance performance. *Neurosci Lett*, 2000, 285(1), 21-24.
27. Sando, I., Black, F.O., Hemenway, W.G. Spatial distribution of vestibular nerve in internal auditory canal. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1972, 81(3), 305-314.
28. Strupp, M., Brandt, T. Vestibular Neuritis, *Seminars in neurology*, 2009, 29, 509-519.
29. Walker, M.F. Treatment of vestibular neuritis. *Curr Treat Options Neurol*. 2009, 11, 41-45.
30. Zee, D.S. Vestibular adaptation. In *Vestibular rehabilitation*. Edited by Herdman, S.J. Philadelphia: F.A. Davies Company, 2007, 19-31.
31. Yardley, L., Dibb, B., Osborne, G. Factors associated with quality of life in Meniere's disease. *Clin Otolaryngol*, 2003, 28, 436-441.

## МОРФОФУНКЦИОНАЛНА И ПАТОФИЗИОЛОГИЧНА ОЦЕНКА НА ВЕСТИБУЛАРНИЯ КОРТЕКС

### РЕЗЮМЕ

#### МОРФОФУНКЦИОНАЛНА И ПАТОФИЗИОЛОГИЧНА ОЦЕНКА НА ВЕСТИБУЛАРНИЯ КОРТЕКС

*С. Георгиева-Жостова, О. И. Колев*

*МБАЛНП "Св. Наум", гр. София  
Клиника по нервни болести  
за паркосизмални състояния*

Вестибуларната система има значение за контрола на позата и очните движения. Тя е ангажирана в изпълнението на различни когнитивни функции, включващи пространствена навигация и памет. Всички тези функции се осъществяват от проекции към вестибуларния кортекс, но неговото разположение в човешкия мозък все още не е напълно изяснено. Вестибуларният кортекс може да бъде определен като мрежа от всички корови области, получаващи информация от вестибуларния анализатор, включително и области, където вестибуларните сигнали повлияват централната обработката на други сензорни (например соматосензорни и зрителни) и моторни сигнали. Невроизобразяващите проучвания използват калорична вестибуларна стимулация (КВС), галванична вестибуларна стимулация (ГВС) и слухова стимулация за да активират вестибуларните рецептори и да локализируют вестибуларния кортекс. Основните области, които се активират са разположени в латералната (Силвиевата) бразда, инсулата, ретроинсуларния кортекс (Ri), фронтло-париеталният оперкулум, горната темпорална гънка, цингуларният кортекс, хипокампа, подкорови сруктури. Единствената област на конвергенция между трите различни метода на стимулация е разположена в Ri. Данните показват, че Ri, париеталният оперкулум и задната инсула са вестибуларните области, които получават информация едновременно от отолитите и полуокръжните канали. По този начин тези области вероятно са ангажирани в обработка на сигнали, информиращи за ротация, трансляция (линейно изместване) и накланяне на тялото в пространството.

**Ключови думи:** вестибуларна система, калорична вестибуларна стимулация, галванична вестибуларна стимулация, инсуларен кортекс, париетален оперкулум.

### SUMMARY

#### MORPHOFUNCTIONAL AND PATHOPHYSIOLOGICAL ASSESSMENT OF THE HUMAN VESTIBULAR CORTEX

*S. Georgieva-Zhostova, M.D.*

*University hospital  
for Neurology and Psychiatry "St. Naum"*

The vestibular system contributes to the control of posture and eye movements. It is also involved in various cognitive functions including spatial navigation and memory. These functions are accomplished by projections to the vestibular cortex, but its exact location in the human brain is disputed. The vestibular cortex can be defined as a network of all cortical areas, receiving information from the vestibular system, including areas, where the vestibular information influences the processing of other sensory (e.g. somatosensory and visual) and motor signaling. The neuroimaging studies use caloric vestibular stimulation, galvanic vestibular stimulation and auditory stimulation to activate vestibular receptors and to localize the vestibular cortex. The main described areas are the lateral (Sylvian) fissure, the insula, the retroinsular cortex (Ri), frontoparietal operculum, superior temporal gyrus, cingulate gyrus, precuneus, hippocampus, subcortical structures. The only area of convergence between the three methods of vestibular stimulation is Ri. Ri, parietal operculum and posterior insula are the vestibular regions, where afferents converge from otoliths and semicircular canals, and may thus be involved in processing signals informing about rotation, translations and tilts.

**Key words:** vestibular system, caloric vestibular stimulation, galvanic vestibular stimulation, insula, parietal operculum.

Вестибуларната система кодира информация за ъглови и линейни движения на главата в пространството и предоставя на мозъка информация за гравитацията. Вестибуларните сигнали са от изключително значение за вестибуло-окулярните и постуралните рефлексии, те са и в основата на съзнателната пространствена перцепция и когнициия (3). Големият брой описани функции на вестибуларната система се основават на доказателства от изследвания върху перцепцията за движение, пространствената навигация и памет (5, 9), перцепцията за вертикала (25), обработката на зрителната информация, свързана с гравитационни ориентири (19, 25) и телесното самоосъзнаване (6). Вестибуларният кортекс може да бъде дефиниран като мрежа, включваща всички мултисензорни корови области повлияни от вестибуларни сигнали. При хората знанията за вестибуларните корови области са все още сравнително малко в сравнение с богатството от данни натрупани за зрителния, соматосензорния и слуховия кортекс. В сравнение с другите сетивни модалности картографията на вестибуларната кора е затруднена от факта, че вестибуларните рецептори са чувствителни на движения на главата (линейни и ъглови ускорения) и следователно не е възможно да се приложи адекватен вестибуларен стимул по време на невроизобразително изследване. По тази причина вместо истинско движение се прилагат други стимулационни техники за да се преодолее това ограничение - калорична вестибуларна стимулация (КВС), галванична вестибуларна стимулация (ГВС), както и слухови стимули. Трябва да се отбележи, че тези три метода се различават по стимулираните вестибуларни рецептори (отолити, полуокръжни канали), а оттам и по провокираната перцепция за движение - ротация, трансляция, чувство за накланяне на тялото, както и по едновременната стимулация на тактилни, ноцицептивни, термоцептив-

ни и слухови системи. Докато КВС стимулира пътищата предимно от хоризонталните полуокръжни канали към кортекса и по-слабо предните и задните канали и взаимодействия с обработката на гравито-инерционните сигнали, слуховите стимули основно активират пътищата от сакулуса към кортекса с потенциално участие на полуокръжните канали. ГВС предоставя вестибуларна информация, ангажираща всички вестибуларни аференти. Проведени са много проучвания, целящи картографиране на човешкия вестибуларен кортекс чрез тези три метода на стимулация (2, 7, 10-12, 14-16, 18, 20, 22, 26, 27, 29, 30-32). С цел да се оцени конвергенцията между тези методи на стимулация и да се предостави статистически анализ на локализацията на човешкия вестибуларен кортекс е проведен метаанализ, обобщаващ информацията за всички фокуси на активация в посочените проучвания, проведени върху 192 здрави доброволци (24).

Най-голямо припокриване на вестибуларни активации от всички проведени изследвания е установено в Силвиевата бразда на нивото на инсулата и ретроинсуларната област, както и в темпоралните и париеталните части на Силвиевата фисура. Сигнификантни зони на активност, установени при КВС има в задната инсула - четвърта и пета дълги инсуларни гънки, и каудалните части на предната и средната инсула - втора и трета къси инсуларни гънки. ГВС провокира активност в задната инсула. Задната инсула и околните области са предложени от няколко автори за основен вестибуларен кортекс при животни (17) и хора (8). Възможно е описаните активни области в предната и средната инсула да са резултат на едновременно предизвикани термални, ноцицептивни и вегетативни усещания. Общата активност от КВС, ГВС и слухова стимулация предполага вестибуларно представителство в задната инсула, тази област очевидно получава аферентации от

всички вестибуларни рецептори. Директно доказателство за това произлиза и от електрическата стимулация в будно съзнание на тази област при пациенти с епилепсия, съобщаващи за провокирана перцепция за движение (28). Инсулата е описана като важна област на конвергенция на сигнали за собствено движение от вестибуларни, оптокинетици, проприоцептивни и тактилни рецептори (7, 18). При пациенти с двустранно вестибуларно нарушение активността в този регион е силно намалена, което също потвърждава обработка на вестибуларната информация в инсулата.

В париеталния оперкулум (OP2) също се установява припокриване между КВС и ГВС, което предполага, че и тази област получава информация от всички вестибуларни рецептори. Анализът на цитоархитектонната организация на OP2 показва, че този регион отговаря на кониокортекс и има структурата на други първични сетивни корови области. Eickhoff и сътр. (14) комбинирайки функционално магнитно-резонансно изследване (fMRI) и цитоархитектонно картиране предполагат, че човешкият вестибуларен кортекс е локализиран в OP2. Десният OP2 е основна вестибуларна област, защото показва конвергенция при методи, използващи КВС и некалорична стимулация. В допълнение, левостранна и десностранна КВС провокират активации, припокриващи се в OP2, а функционален анализ за свързаност показва, че OP2 е свързана с темпоро-париеталния, премоторния и средноцингуларен кортекс.

Регистрирана вестибуларна активност има и в ретроинсуларния кортекс. Няма ясна дефиниция на ретроинсуларния кортекс при човека. Той се определя като територията назад от пета дълга инсуларна гънка (2, 19). Човешкият инсуларен регион при аутопсия показва, че ретроинсуларният кортекс е разположен назад от инсуларното гранулирано поле (Ig1) и границите на каудалната част на

париеталния оперкулум (OP2) (13). Цитоархитектонната организация на ретроинсуларния регион е междинна между OP2 и долния париетален кортекс (13) и тази област е реципрочно свързана с инсуларното грануларно поле (Ig) (1). Предполага се, че в инсула и ретроинсуларния кортекс се съхранява гравитативна информация, която се активира при от зрителни сигнали, кохерентни със земното ускорение (19). Ретроинсуларният кортекс е важен регион за централна вестибуларна обработка, показващ конвергенция между КВС, ГВС и звук. Той е централна област за канал-отолитови взаимодействия, или за обработка на линейни и ъглови сигнали поради факта, че трите основни метода на стимулиране включват линейни и ъглови отговори. Областта на максимално припокриване, установена от метаанализа (24) е в левият ретроинсуларен кортекс, в най-каудалната част на Силвиевата фисура, отговаряща на връзката между долния париетален кортекс и горния темпорален кортекс, в голяма близост до OP2 (14), а не толкова в задната инсула, както е описано от предходни клинични и невроизобразяващи проучвания (8). Конвергенция на сигналите от полуокръжните канали и отолитите в ретроинсуларния кортекс помага за преодоляване на двусмислието на гравитоинерционните сили.

Описано е, че по-повърхностни зони на Силвиевата фисура също се активират при вестибуларна стимулация. Зони на активност при различните методи на стимулация се застъпват в париеталните и темпоралните части на Силвиевата фисура, включващи транслаталната темпорална гънка, горната темпорална гънка (поле 41 и 22 по Brodmann), средната темпорална гънка (поле 19 и 37 по Brodmann) и долният париетален лоб (поле 40 по Brodmann). Ангажирането на повърхностните части на Силвиевата бразда при обработка на вестибуларната информация е показано и при

пациенти с епилепсия в будно съзнание, при които електрическа стимулация на горната и средна темпорална гънка и долния париетален лобул провокират перцепция за движение (6, 21). В опит да локализируют вестибуларния кортекс при голям брой епилептично болни, Кахане и съавтори (21) изследват вестибуларните отговори след стимулация на обширен темпоропариетален регион. Те предлагат вестибуларна репрезентация в регион, който обозначават като темпоро-пери-Силвиев вестибуларен кортекс, област "разпространена около задната част на инсулата, но ясно разположена по повърхностно, без ангажиране на инсулата строго казано". Така според тези автори вестибуларният кортекс би трябвало да е локализиран по-повърхностно от предложеното в други проучвания (8) и не би включвал задължително инсулата (21). Резултати от метаанализа (24) също потвърждават вестибуларна активност в горната темпорална гънка и долния париетален лобул, в повърхностните структури на Силвиевата фисура. Обаче, най-постоянно вестибуларно представителство се наблюдава в нейната дълбочина, ангажираща инсулата, ретроинсуларният регион и парието-фронталният оперкулум.

Сигнификантни париетални зони на активация са установени в постеро-медиалния париетален кортекс за КВС, но не и за ГВС и слухови стимули. Зоната е разположена в медиалния край на поле 7 по Brodmann, която е основната област на пресипеус. Пресипеус е ангажиран с различни когнитивни функции като пространствено и ментално представяне, обработка на информация, свързана с личността и вземане на решения от първо лице, перцепция за движение, моторна представа за цялото тяло и ментална навигация. Вестибуларната обработка в пресипеус е потвърдена и от клинични проучвания, които показват, че електрическата му стимулация може да провокира перцепция за движение (21).

Само няколко сигнификантни зони на активност са локализираны в латералния фронтален кортекс за КВС и ГВС, но не и при слухова стимулация. КВС и ГВС активират билатерално фронталния оперкулум. Активност е описана в прецентралната гънка и долната фронтална гънка (полета 44 и 6 по Brodmann). Сигнификантна зона на активност е установена в лявата горна фронтална гънка при КВС (поле 6 по Brodmann), в близост до премоторния кортекс, но по-дорзално от фронталното зрително поле (6). Активността във фронталния кортекс може да е свързана с контрол на очните движения, провокирани при вестибуларната стимулация. Фронталните зрителни полета са ангажирани в модуляцията на калоричния вестибуларен нистагъм от фиксация. Това е в съответствие с предположението, че вестибуларната ангажираност във фронталните области контролира някои аспекти от вестибуло-окуларния рефлекс, генерирането на сакади и плавно проследяващи очни движения.

Две основни активни зони са установени на ниво преден цингуларен кортекс (ПЦК) по време на КВС, но не и по време на ГВС и слухови стимули. Те са разположени повече в каудалната част на ПЦК, отколкото в роstralната. Каудалната част на ПЦК, включваща полета 24 и 32 по Brodmann е ангажирана с вниманието и моторния контрол. Цитоархитектонното картиране на каудалната част на ПЦК показва, че тази област съдържа пирамидни неврони, ангажирани в моторния контрол на глантата и ръката. Такива области, известни като цингуларни моторни области изпращат проекции до гръбначния мозък. Затова тези описани зони на активност могат да представляват неврален субстрат за вестибуларен контрол на моторните и пространствени функции.

Невроните, отговарящи на вестибуларни сигнали в таламуса са разположени в малки полета в няколко таламични области. При КВС

се активира pulvinar thalami, а при ГВС вентралното латерално ядро и вентралното задно латерално ядро. За активиране на медиалния pulvinar се съобщава по време на КВС, проприоцептивна стимулация на шийната мускулатура, при оптокинетична стимулация, което показва, че той е ядро, където зрителни, проприоцептивни и вестибуларни сигнали конвергирам. Pulvinar thalami се смята за таламична релейна станция, ангажирана в сложни таламо-кортико-таламични връзки. Установява се сигнификантна зона на активност във вентралното латерално (VL) таламично ядро, разпространява се каудално до вентралното задно латерално (VPL) ядро. Анатомични проучвания показват, че VL и VPL получават проекции от вестибуларните ядра. За VL се знае, че получава проекции от церебелума и от няколко церебеларни ядра - n. fastigii, n. dentatus и nucleus interpositus anterior. VL изпраща сигнали до моторния и премоторния кортекс (полета 4 и 6 по Brodmann) и е вероятно ангажиран във вестибуларния контрол на структурите, регулиращи движението. VPL е важна релейна станция на тактилни и проприоцептивни сигнали към соматосензорния кортекс.

Зони на активност от силвиевата фисура се разпростират към claustrum и putamen, припокриващи се с capsula extrema и externa. Claustrum е тясно свързан с много кортикални области, включително инсулата. Функциите му не са достатъчно изяснени, но някои автори предполагат участие в мултисензорна интеграция и в създаване на съзнателни възприятия. Други вестибуларни активации на базалните ганглии ангажират putamen. Той се активира при КВС, ГВС, по време на перцепция за движение и по време на зрително провокирани илюзии за собствено движение (2, 7, 12). Генерирането на оптокинетичен нистагъм и други очни движения също е свързано с активирането на putamen. Някои автори предполагат, че активирането му

по време на вестибуларна стимулация може да е свързано с окуломоторната му функция, тъй като получава еферентни проекции от фронталния окуломоторен кортекс и предната инсула (2).

По време на ГВС се установява сигнификантна зона на активност и в предния лоб на церебелума. Предният лоб на церебелума има отношение към обработката на сетивномоторната, пространствената и емоционалната информация. Вестибуларните проекции към малкия мозък са много и контролират очните движения, позата на тялото и адаптират скоростта на калоричния вестибуларен нистагъм.

Допълнителен метаанализ на десноръки участници в проучванията установява две основни находки, касаещи латерализацията на вестибуларните проекции: по време на "активация" в едното ухо двете мозъчни хемисфери се активират, което показва, че вестибуларните проекции са билатерални. Вторият резултат е, че активността в хемисферата, ипсилатерална на "активираното" ухо е по-обширна в сравнение с активацията на контралатералната хемисфера. Това предполага потенциално ипсилатерално доминиране на вестибуларните проекции при десноръки.

В заключение, посочените резултати показват, че обработката на вестибуларната информация зависи от мрежа от мозъчни области с епицентър Силвиевата фисура и прилежащите парието-темпорални и ретроинсуларни области. Картографирането на човешкия вестибуларен кортекс е важно с оглед интерпретиране на неотдавнашни проучвания, според които обработката на вестибуларната информация е от съществено значение за осъзнаване репрезентацията на тялото, когницията и самосъзнанието.

**Адрес за кореспонденция:**

Д-р С. Георгиева-Жостова  
МБАЛНП "Св. Наум"  
ул. "Любен Русев"1, София 1113  
тел.: +3592/97 02 142  
e-mail: spacegeorgieva@yahoo.com

**Address for correspondence:**

S. Georgieva-Zhostova, M.D.  
University hospital  
for Neurology and Psychiatry "St. Naum"  
Luben Rusel Str. 1, 1113 Sofia, Bulgaria  
Tel.: +3592/97 02 142  
e-mail: spacegeorgieva@yahoo.com

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:**

1. Augustine, J.R. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res Brain Res Rev* 1996, 22, 229-244.
2. Bense, S., Stephan, T., Yousry, T.A., Brandt, T., Dieterich, M. Multisensory cortical signal increase and decrease during vestibular galvanic stimulation (fMRI). *J Neurophysiol*, 2001, 85, 886-899.
3. Berthoz, A. How does the cerebral cortex process and utilize vestibular signals? In: *Disorders of the vestibular system*, Baloh, R.W., Halmagyi, G.M., eds. New York: Oxford University Press 1996, 113-125.
4. Berthoz, A., Israel, I., Georges-Francois P., Grasso, R., Tsuzuku T., Spatial memory of body linear displacement: what is being stored? *Science* 1995, 269, 95-98.
5. Blanke O., Perrig S, Thut G., Landis T, Seeck M Simple and complex vestibular responses induced by electrical cortical stimulation of the parietal cortex in humans. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000a, 69:553-556.
6. Blanke, O., Ortigue, S., Landis, T., Seeck, M. Stimulation illusory own-body perceptions. *Nature* 2002b, 419, 269-270.
7. Bottini, G., Sterzi, R., Paulesu, E., Vallar, G., Cappa, S.F., Erminio, F., Passingham, R.E., Firth, C.D., Frackowiak, R.S. Identification of the central vestibular projections in man: a positron emission tomography activation study. *Exp. Brain Res*, 1994, 99, 164-169.
8. Brandt, T., Dieterich, M. The vestibular cortex. Its locations, functions, and disorders. *Ann N.Y. Acad Sci*, 1999, 871, 293-312.
9. Brandt, T., Schautzer, F., Hamilton, D.A., Bruning, R., Markowitsch, H.J., Kalla, R., Darlington, C., Smith, P., Strupp, M. Vestibular loss causes hippocampal atrophy and impaired spatial memory in humans. *Brain*, 2005, 128, 2732-2741.
10. Bucher, S.F., Dieterich, M., Wiesmann, M., Weiss, A., Zink, R., Yousry, T.A., Brandt, T. Cerebral functional magnetic resonance imaging of vestibular, auditory, and nociceptive areas during galvanic stimulation. *Ann Neurol* 1998, 44, 120-125.
11. Deutschlgnder, A., Bense, S., Stephan, T., Schwaiger, M., Brandt, T., Dieterich, M. Sensory System interactions during simultaneous vestibular and visual stimulation in PET. *Hum Brain Mapp*, 2002, 16, 92-103.
12. Dieterich, M., Bense, S., Lutz, S., Drzezga, A., Stephan, T., Bartenstein, P., Brandt, T. Dominance for vestibular cortical function in the non-dominant hemisphere. *Cereb Cortex*, 2003, 13, 994-1007.
13. Eickhoff, S.B., Schleicher, A., Zilles, K. The human parietal operculum. I. Cytoarchitectonic mapping of subdivisions. *Cereb. Cortex*, 2006a, 16, 254-267.
14. Eickhoff, S.B., Weiss, P.H., Amunts, K., Fink, G.R., Zilles, K. Identifying human parieto-insular vestibular cortex using fMRI and cytoarchitectonic mapping. *Hum Brain Mapp*, 2006b, 27:611-622.
15. Emri, M., Kisely, M., Lengyel, Z., Balkay, L., Marian, T., Miko, L., Berenyi, E., Sziklai, I., Tron, L., Toth, A. Cortical projection of peripheral vestibular signaling. *J Neurophysiol*, 2003, 89, 2639-2646;
16. Fasold, O., von Brevem, M., Kuhberg, M., Ploner, C.J., Villringer, A., Lempert, T., Wenzel, R. Human vestibular cortex as identified with caloric stimulation in functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 2002, 17, 1384-1393.
17. Guldin, W.O., Grüsser, O.J., Is there a vestibular cortex? *Trends Neurosci*, 1998, 21, 254-259.
18. Hegemann, S., Pawlowski, M., Huonker, R., Haueisen, J., Fitzek, C., Fetter, M. Magnetoencephalography during optokinetic and vestibular activation of the posterior insula. *Ann N. Y. Acad Sci*, 2003, 1004, 457-464.
19. Indovina, I., Maffie, V., Bosco, G., Zago, M., Macaluso, E., Lacquaniti, F. Representation of visual gravitational motion in the human vestibular cortex. *Science* 2005, 308, 416-419.
20. Janzen, J., Schlindwein, P., Bense, S., Bauermann, T., Vucurevic, G., Stoeter, P., Dieterich, M. Neural correlates of hemispheric dominance and ipsilaterality within the vestibular system. *Neuroimage*, 2008, 42, 1508-1518.
21. Kahane P., Hoffmann D, Minotti L, Berthoz A., Reappraisal of the human vestibular cortex by cortical electrical stimulation study. *Ann Neurol* 2003, 54:615-624.
22. Lobel, E., Kleine, J.F., Le Bihan, D., Leroy-Willig, A., Berthoz, A. Functional MRI of galvanic vestibular stimulation. *J Neurophysiol*, 1998, 80, 2699-2709;
23. Lopez C., Bachofner C., Mercier M., Blanke O., Gravity and observer's body orientation influence the visual perception of human body postures. *J vis* 2009, 9(1), 1-14.

24. Lopez, C., Blanke, O., and Mast, F.W. The human vestibular cortex revealed by coordinate-based activation likelihood estimation meta-analysis. *Neuroscience*, 2012, 212, 159-179.
25. Lopez, C., Lacour, M., Ahmadi, A.E., Magnan, J., Borel, L. Changes of visual vertical perception: a long-term sign of unilateral and bilateral vestibular loss. *Neuropsychologia* 2007, 45, 2025-2037.
26. Marcelli, V., Esposito, F., Aragri, A., Furia, T., Riccardi, P., Tosetti, M., Biagi, L., Marciano, E., Di Selle, F. Spatio-temporal pattern of vestibular information processing after brief caloric stimulation. *Eur J Radiol*, 2009, 70, 312-316.
27. Miyamoto, T., Fukushima, K., Takada, T., de Waele, C., Vidal, P.P. Saccular stimulation of the human cortex: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett*, 2007, 423, 68-72.
28. Nguyen, D.K., Nguyen, D.B., Malak, R., Leroux, J.M., Carmant, L., Saint-Hilaire, J.M., Giard, N., Cossette, P., Bouthillier, A. Revisiting the role of the insula in refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2009, 50, 510-520.
29. Schlindwein, P., Mueller, M., Bauermann T., Brandt, T., Stoeter, P., Dieterich, M. Cortical representation of saccular vestibular stimulation: VEMPs in fMRI. *Neuroimage*, 2008, 39, 19-31.
30. Stephan, T., Deutschlgnder, A., Nolte, A., Schneider, E., Wiesmann, M., Brandt, T., Dieterich, M. Functional MRI of galvanic vestibular stimulation with alternating currents at different frequencies. *Neuroimage*, 2005, 26, 721-732.
31. Suzuki, M., Kitano, H., Ito, R., Kitanishi, T., Yazawa, Y., Ogawa, T., Shiino, A., Kitajima, K. Cortical and subcortical vestibular response to caloric stimulation detected by functional magnetic resonance imaging. *Brain Res Cogn Brain Res*, 2001, 12, 441-449.
32. Vitte, E., Derosier, C., Caritu, Y., Berthoz, A., Hasboun, D., Soulie, D. Activation of the hippocampal formation by vestibular stimulation: a functional magnetic resonance imaging study. *Exp. Brain Res*. 1996, 112, 523-526.

## КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ/CASE REPORT

## ХИВ-СВЪРЗАНА ДЕМЕНЦИЯ

## РЕЗЮМЕ

## ХИВ-СВЪРЗАНА ДЕМЕНЦИЯ

*Д. Димитрова, Й. Докова**МБАЛНП "Св. Наум", гр. София*

Описан е пациент на 26 години с атипична клинична картина, ликворен синдром като при демиелинизиращо заболяване и бедна находка от образните изследвания, при който се откри ХИВ-свързана деменция. ХИВ-свързаната деменция е метаболитна енцефалопатия, предизвикана от ХИВ-инфекцията и се засилва от инфектираните с ХИВ мозъчни макрофаги и микроглия. При инфектиране тези клетки отделят както човешки, така и вирусни невротоксини. Честотата на деменцията е 10-20% от ХИВ-инфекциите. Този комплекс е резултат от директната инфекция с HIV и обикновено се получава, когато броят на CD4 клетките спадне под 200.

Необходимо е да се прецизира и да се изследват пациенти с атипизми в клиничната картина и липса на характерна находка от изследванията за специфични инфекции и заболявания.

## SUMMARY

## HIV-ASSOCIATED DEMENTIA

*D. Dimitrova, Y. Dokova**University hospital  
for Neurology and Psychiatry "St. Naum"*

In this article is presented a clinical case of a patient of 26yrs of age. The clinical picture is very atypical, the findings from the cerebrospinal fluid are as typical as in a demyelinated disease and there is nothing special and typical from the Magnetic resonance imaging. And the reason for that is the so called HIV-associated dementia. This is metabolic encephalopathy, caused by the HIV-infection. The presentation of the symptoms depends on the infected microglia and macrophages. When infected these cells produced human and viral neurotoxins as well. HIV-associated dementia can be seen in 10-20% of the HIV-infected patients and is a result from the direct infection with the virus. It is presented usually when the CD4 cells count is less than 200.

It is necessary the patients to be precisely investigated, always when there are some atypical findings in the clinical presentation and absent of a correlation from the other methods of investigation.

Касае се за пациент на 26 години с ХИВ инфекция, постъпил в клиниката за диагностично уточняване. Оплакванията му започват през месец октомври 2012 г., когато се появили замаяност, нестабилност при ходене, треперене на ръцете и краката, мравучкания и стягания във врата. Имал леко снижение на настроението и трудности при заспиване. Поради тези оплаквания бил хоспитализиран в психиатрична клиника в Александровска болница, където бил лекуван за конверзионно разстройство с Paroxetine и Derakine, от които имал краткотрайно подобрене. По време на това лечение се появили когнитивни и поведенчески нарушения - станал по-тревожен, напрегнат, забавен в мисловния процес, хипобуличен. Персистирала нестабилната походка, ходел на широка основа. През м. март 2013 г. колегите му забелязали, че се справял по-трудно с работата си. Засилили се главозамайването и нестабилната походка. По този повод в края на месец април е насочен за провеждане на Магнитно-Резонансна Томография (МРТ) на главен мозък, който показал данни за лека корова атрофия.

При постъпването си в клиниката пациентът беше в добро общо състояние, артериално налягане 120/80, афебрилен, без лимфоганглиомегалия.

От неврологичния статус се установи: нистагъм, хоризонтален и вертикален с неустойчивост на съдружните движения на очните ябълки. Мускулната сила беше съхранена. При пробите за латентни парези - задържа голни крайници с осцилация. СНР-оживени рефлексии с разширени рефлексогенни зони, Д>Л. Патологични рефлексии - Росолимо (+) двустранно. Координация - кинетичен и интенционен тремор, Ромберг - отрицателен. Походка - нестабилна, тежка таксия, силно затруднена, с подкрепа.

Във връзка с правещото впечатление поведенческо разстройство проведохме и психологично изследване. Резултатът очерта следно-

мо: интелектуално функциониране - съхранено; когнитивни процеси без груби структурни и количествени промени; снижението в отделни компоненти на вниманието и паметта на този етап могат да се интерпретират като затормозени, но следва да подлежат на динамично проследяване.

От направените параклинични изследвания се установи: НВ 137/l, еритроц. 4.3 хем. 40.3 %, левк. 3.6, тромбоц. 205, СУЕ 72 мм; кр. захар 4.52 mmol/l, урея 3.9 mmol/l, креатинин 73 μmol/l; АЛТ 29.04 u/l, АСАТ 27.10 u/l. холестерол 3.25 mmol/l, триглицериди 0.88 mmol/l, CRP 1.36 mg/dl; Урина - нитрити - N, рН - 6, спец. тегло 1025, белтък (-), захар (-), кетони (-), уробилиноген - N, билирубин (-), кръв (-); седимент: мсова урати. 4-6 левк. ед. бактерии. Ликвор: белтък 0.71 g/l; глюкоза 2.77 mmol/l; левкоцити 2x10<sup>6</sup>; еритроцити 4x10 на 6-та; Ig G - 26.99; проба на Панди (+/+); колоидна крива - ляв и среден зъбец на колоидната крива; електрофореза - на фона на силно увеличени гамаглобулини се наблюдават 2 М компонента; електрофореза олигоклонал тип.

От офталмологичното изследване се установи: визус двустранно = 1.0. Очни гъна - папили с ясни граници, без проминенция, розови; съдове и ретини - норма

Отоневрологично изследване даде данни за централен отоневрологичен синдром - стволна малкомозъчна топка.

ЗЕП: При моноокулярна периферна и фовеална на ретината стимулация на ляво око се отвежда добре организирана зрителна аферентация с удължено проводно време P100 - 150 мс. При моноокулярна периферна и фовеална на ретината стимулация на дясно око се отвежда добре организирана зрителна аферентация с удължено проводно време P100 - 120 мс. при периферна и P100-130 мс. при фовеална стимулация.

ЕЕГ даде данни за добре организирана спонтанна основна активност с умерени дифузни промени. При ФС и повече при ХВ се регистрира

бавновълнова делта активност фронтално двустранно, както при някои от стимулите се регистрират единични комплекси острие-бавна вълна и множествени острия-бавна вълна фронтно-преднотемпорално вляво.

От КТ на главен мозък се установи - разширени субарахноидни пространства двустранно темпорално и фронтално.

Анамнестичните данни и данните от неврологичния статус насочваха в най-голяма степен към Демиелинизиращ процес - Множествена склероза, но на образното изследване (МРТ) нямаше типичната находка за болестта и диагнозата не можеше да бъде потвърдена. В същото време ликворната находка показваше интратекален синтез и типичните промени от олигосекреторен ликвор, характерни за Демиелинизиращ процес. В тази насока трябваше да се мисли в диференциално диагностичен план за:

1. Субакутен склерозиращ паненцефалит;
2. Лаймска болест;
3. Сифилис;
4. СПИН.

Изпратихме серум и ликвор за изследване на някои вируси: EBV, VZV, CMV и HIV.

Подробната анамнеза от страна на родителите показва, че пациентът най-вероятно не е боледувал от морбили, както и самият той потвърди, че не е хапан от кърлежи. Стана ясно, че е имал преди година и половина неясен субфебрилитет с лимфопенуломегалия, които преминали за около месец, а преди една година имал обрив по подбедриците за около месец, който спонтанно отшумял. При рутинни изследвания лабораторните му показатели (Пълна кръвна картина, СУЕ, биохимия с чернодробни ензими) били винаги в норма.

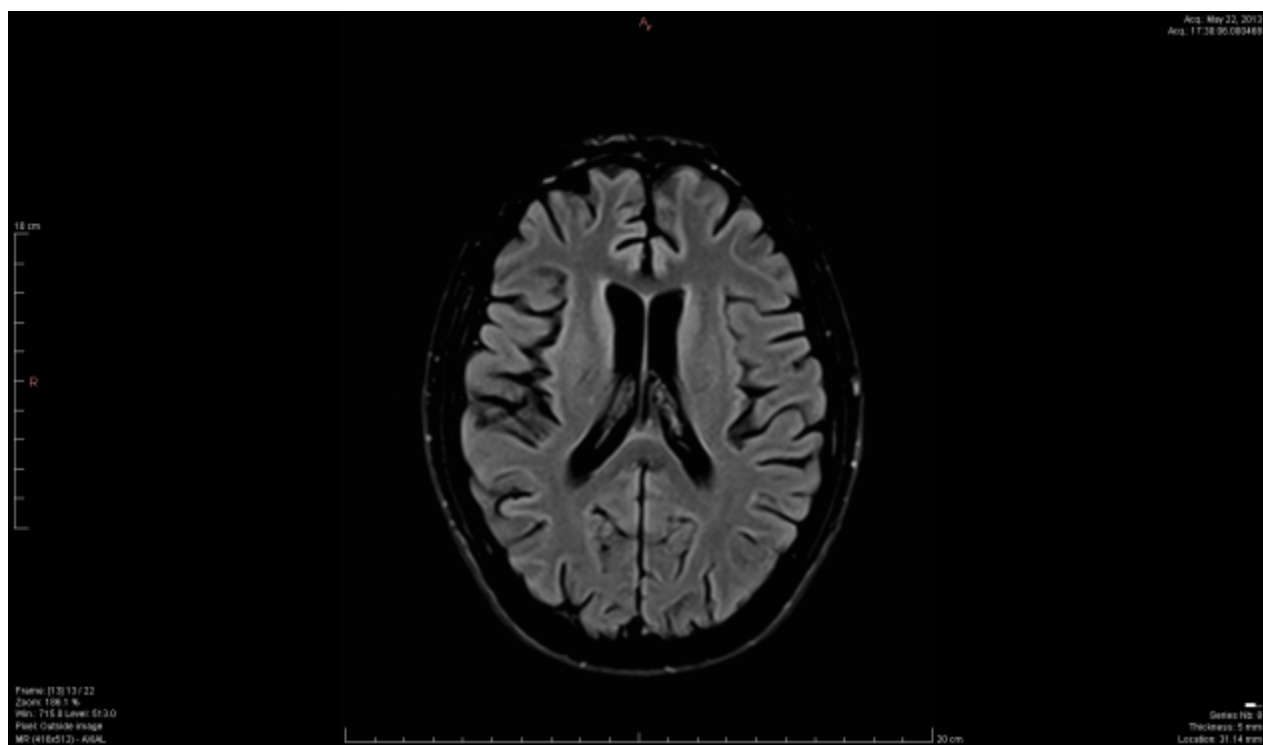
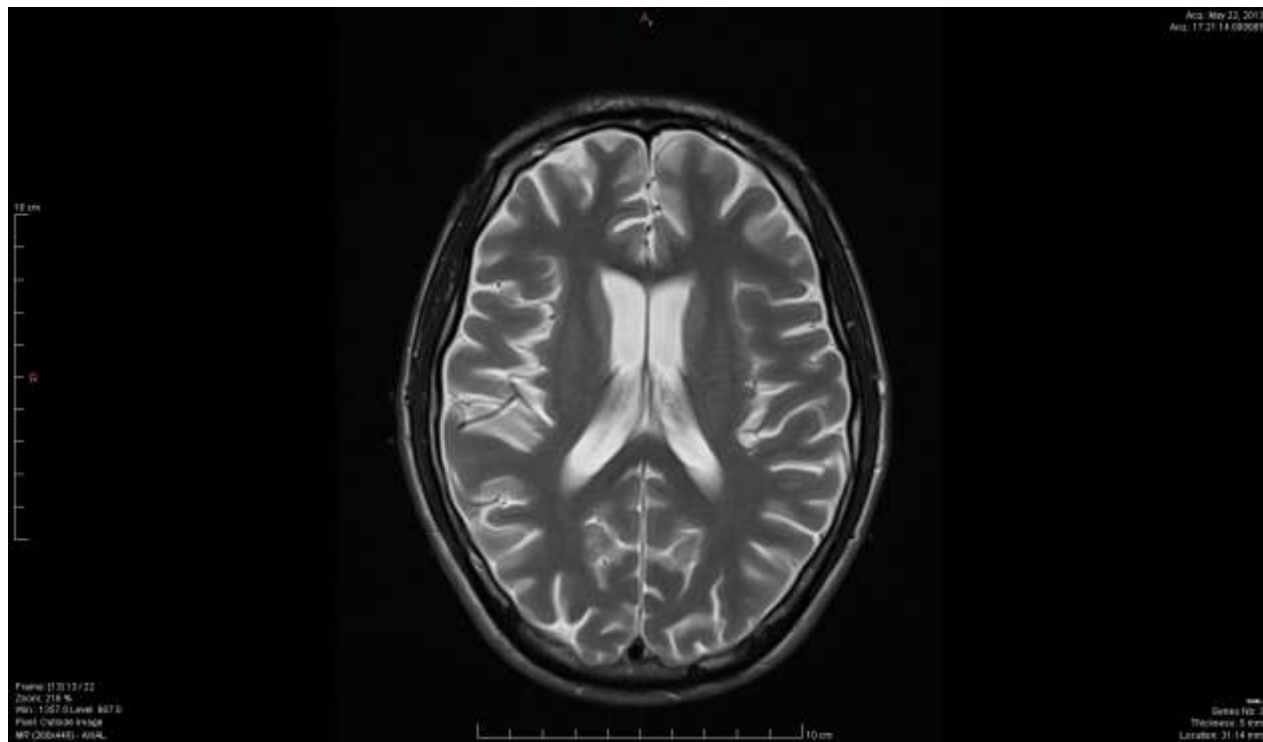
Предприе се лечение с КС по схема - 2 дни - 750 мг. Methylprednisolon i.v., след което 3 дни Methylprednisolon i.v. 500 мг., тъй като в началото се мислеше на първо място за Демиелинизиращ процес. Възрастта, неврологичната симптома-

тика, данните от ликворното изследване насочваха към това заболяване, но нямаше корелация с образната находка. По време на престоя в клиниката, на фона на кортикостероидната терапия, се отчете задълбочаване на дискоординационните палео- и неоцеребеларен синдроми до степен на невъзможност да стане от леглото, поява на миоклонии, както и тазово-резервоарни нарушения по типа на императивни позиви за уриниране. Това влошаване на неврологичната симптоматика наложи провеждането на втори МРТ на главен мозък, който показва данни за инфра- и супратенториална корова атрофия, както и находки в базалните ганглии, насочващи към прионоподобна генерация. От образните изследвания правеше впечатление една атрофия, която за 26г. възраст не е типична и обичайна находка (*Фигура 1*).

В хода на престоя се появи фебрилитет до 38.5°C. Установи се лимфопенуломегалия, инекция на конюнктивите и себорейен дерматит. Във връзка с появилите се усложнения проведохме консултация с национален консултант по инфекциозни болести: Касае се за пациент с анмнестични данни за първоначално дискретни, а впоследствие все по-често повтарящи се паметови и поведенчески отклонения; през последния месец с разнообразни двигателни нарушения - пареза за долни крайници, ретенция на урината и координационни нарушения, тремор с прогресия. От ликворната находка се установява лекостепенна протеиноракия с положителни коагулационни проби. От образната находка (КТ и ЯМР) - данни за корова атрофия на гл. и малък мозък и манифестна вътрешна хидроцефалия. От соматичния статус се установяват лимфопенуломегалия, себорейен дерматит и ангуларен стоматит. При пациента е установено наличие на VZV - антитела в ликвора. Заключение: Клиничната картина и динамиката на проявите отговарят на паненцефалит с

предполагаема вирусна генеза - уместно е изследването за HIV, чийто резултат се чака. При положителен резултат - повторна

консултация с цел хоспитализация в СБАЛИПБ "Проф. И. Киров".



Фигура 1 и 2

Установиха се положително резултати за HIV-антитела в серум и ликвор при трикратно изследване по три различни метода в Национална Референтна лаборатория и след повторна консултация с инфекционист, пациентът беше преведен в СБАЛИПБ "Проф. И. Киров". Там бе проведен задълбочен анализ на имунологичния статус на пациента и са установени CD 4+ клетки под 80. Започнато е антиретровирусно лечение.

Първото описание на синдрома на придобитата имунна недостатъчност е направено през 1981 г. В света повече от 42 млн. души са заразени с HIV-1, а около 7 млн. Боледуват от СПИН (Синдром на придобитата имунна недостатъчност).

Синдромът на придобитата имунна недостатъчност се дефинира като състояние, при което броят на CD4+ клетките в организма намалява под 200/мл или с появата на заболявания свързани с ХИВ инфекция. При липса на адекватно лечение около половината от болните инфектирани с ХИВ развиват СПИН. Най-честите състояния свързани с ХИВ инфекция са пневмония, причинена от *Pneumocystis carini*, езофагеална кандидоза, кахексия. Опортюнистичните инфекции, развиващи се при СПИН, се причиняват най-често от бактерии, вируси, fungi и паразити, които обикновено се ликвидират от имунната система. Пациентите, инфектирани със СПИН имат по-голям риск от развитието на вирус - индуцирани неопластични образувания като Сарком на Капоши, лимфом на Бъркит, първичен лимфом на ЦНС. ХИВ инфекцията се характеризира също така с чести нощни изпотявания, подути лимфни възли, обща слабост и загуба на тегло.

HIV е невротропен вирус, който попадайки в нервната система, може да остане там неопределено време. Точните патогенетични механизми, по които ХИВ уврежда нервната система са обект на много проучвания. Уврежданията на

нервната система по време на инфекцията могат да са в резултат на възпаление, демиелинизация или дегенерация. Нервната система може да бъде засегната от самия вирус, от опортюнистични инфекции, от ХИВ свързани неопластични процеси или от страничните действия на лекарствата за лечение на ХИВ.

Токсоплазмозата е болест, причинявана от едноклетъчния паразит *Toxoplasma gondii*. Тя обикновено засяга главния мозък, причинявайки токсоплазмен енцефалит, но може да засегне също очите и белите дробове. Криптоковият менингит е инфекция на менингите като причинителят е *Cryptococcus neoformans*. Тя може да доведе до висока температура, главоболие, умора, загене и повръщане. Пациентите могат да получат припадъци и пристъпи на объркване, а оставена без лечение болестта може да бъде летална.

Прогресивната мултифокална левкоенцефалопатия е демиелинизираща болест, при която постепенно се разрушава миелиновата обвивка на аксоните на нервните клетки. То се предизвиква от т.нар. JC-вирус, наличен при 70% от хората в латентна форма и се развива само при силно компрометирана имунна система. Заболяването се развива бързо, обикновено довеждайки до смърт в рамките на месеци след диагнозата.

ХИВ- свързаната деменция обикновено не се развива докато не е налице напреднала ХИВ-инфекция. В повечето случаи пациентите имат други ХИВ - свързани заболявания преди развитието на дементен синдром. Процентът на ХИВ свързана деменция е много по-малък при пациенти в асимптоматична фаза, но при такива с клинично развита ХИВ инфекция процентът нараства. Преди въвеждането на HAART терпимият риск от развитие на ХИВ-свързана деменция е бил много по-голям. Фактори, които благоприятстват развитието на ХИВ-свързана деменция са високи плазмени нива на РНК вируса

в кръвта, нисък брой на CD4+ клетките, анемия, нисък БМИ, по-напреднала възраст. Смята се, че след инфекция с ХИВ невроните на мозъка се увреждат индиректно от отделени токсични фактори. Връзките между клетките също се нарушават. Увреждането на мозъка е локализирано главно субкортикално. Типичната клинична изява на ХИВ-свързаната деменция включва когнитивни, поведенчески и двигателни нарушения и се оприличава най-често на субкортикална деменция. В началото симптомите на ХИВ-свързаната деменция могат да бъдат много слабо клинично проявени, а в някои случаи да бъдат и погрешно диагностицирани като депресия. В ранните стадии паметовите нарушения, умственото забавяне, затрудненията в четенето и разбирането, както и апатията са чести симптоми.

Състояния, които могат да имитират ХИВ-свързана деменция са ПМЛ, цитомегаловирусен енцефалит, криптококов менингит, първичен лимфом на ЦНС.

Честотата на деменцията е 10-20% от ХИВ-инфекциите в западните страни и едва 2% в Индия. Деменцията е състояние, което води до спад на интелектуалните възможности на пациента като памет, възможност за преценка и взимане на решения, както и абстрактно мислене. Може също да причини и промени, засягащи ядрото на личността. ХИВ-свързаната деменция се изявява в напредналите стадии на заболяването. Този комплекс е резултат от директната инфекция с HIV и обикновено се получава, когато броят на CD4 клетките спадне под 200. При наличието на този комплекс при пациент той може да напредва бързо или по-бавно. Обикновено засяга различни области като например:

- Способността за аналитично мислене;
- Поведение;
- Координация и движения;
- Настроение.

Някои от първите симптоми при ХИВ-свързана деменция могат да бъдат:

- Невъзможност за задържане на вниманието;
- Проблеми със запомнянето;
- Трудна преценка и взимане на решение;
- Забавен мисловен процес и необходимост от повече време за извършване на определена задача;
- Лесна разгрозителност;
- Нестабилна походка, тремор и затруднение за запазване на равновесие;
- Затруднение във фините движения на ръцете;
- Социална изолация или депресия.

В по-късните фази могат да се наблюдават някои по-напреднали изменения и симптоми:

- Крайности в настроението;
- Психози;
- Тазово-резервоарни смущения.

Поставянето на диагнозата ХИВ-свързана деменция може понякога да е затруднена. За прецизирането в помощ идват подробно психологично изследване с очертаване и разпознаване на типичните промени. Допълнителни методи са КТ и МРТ на главен мозък с оглед изключване на други причини, засягащи главния мозък; изследването на ликвор също показва типични промени и може да насочи към правилната диагноза.

Лечението на ХИВ - инфекцията се осъществява с HAART - терапията, въпреки че прогнозата е неясна и несигурна. HAART - терапията може да подобри когнитивните функции. Целта на лечението е да се действа агресивно и да се намали нивото на ХИВ под нива, които могат да бъдат регистрирани. Това често става с тройна комбинация от медикаменти и това може да са препарати, които директно достигат и преминават кръвно-мозъчната бариера (например: Retrovir (zidovudine)). Някои от лекарствата могат да си взаимодействат и да

говедаг до странични реакции, като например:

- Умора;
- Втрисане, възпалено гърло;
- Смушения в съня;
- Гастроинтестинални проблеми;
- Главоболие;
- Кожни промени;
- Парене или изтръпване в краката и ръцете;
- Болки по мускулите и ставите.

Необходимо е поне два от три медикамента, които преминават кръвно-мозъчната бариера. Освен това трябва да се прецизират и разбира да се включват необходими медикаменти като симптоматично лечение. Антигепресанти, анти-психотици могат да облекчат състоянието на пациентите.

В заключение може да се обобщи, че при атипична клинична картина и находка от образните изследвания при млади хора е необходимо винаги да се мисли и в тази насока. Би трябвало да се изследват подробно пациентите, за да се изключат някои специфични инфекции с по-различно протичане.

#### **Адрес за кореспонденция:**

Д-р Д. Димитрова  
МБАЛНП "Св. Наум"  
ул. "Любен Русе" 1,  
Гр. София, 1113  
Тел.: 02/ 9702196

#### **Address for a correspondence:**

D. Dimitrova, MD  
MHATPN "Sv. Naum"  
Lyuben Russev str. 1,  
Sofia, 1113  
phone: 02/ 9702196

#### **ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES:**

1. Миланов И, Стаменова П., Неврология, 2007
2. Belman AL. Infants, children and adolescents. In: Berger JR, Levy RM, eds. AIDS and the Nervous System, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997;223-253.
3. Boccellari A, Zeifert P. Management of neurobehavioral impairment in HIV-1 infection. [Review]. Psychiatr Clin North Am 1994;17(1):183-203.
4. Burger D, Kraaijeveld C, Meenhorst P, et al. Penetration of zidovudine into the cerebrospinal fluid of patients infected with HIV. AIDS 1993;7:1581-1587.
5. Lipton SA, Gendelman HE. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Dementia associated with the acquired immunodeficiency syndrome. [Review]. N Engl J Med 1995;332(14):934-940.
6. Price R. AIDS dementia complex and HIV-1 brain infection: A pathogenetic framework for treatment and evaluation. Curr Top Microbiol Immunol 1995;202:33-54.
7. Price R. The cellular basis of central nervous system HIV-1 infection and the AIDS dementia complex: Introduction. J Neuro-AIDS 1995;1(1):1-28.

## ЛЕЧЕНИЕ НА НЕВРОПАТНИТЕ БОЛКИ

## РЕЗЮМЕ

## ЛЕЧЕНИЕ НА НЕВРОПАТНИТЕ БОЛКИ

проф. д-р Иван Миланов, член - кореспондент

Катедра по Неврология - МУ, София

Болката се класифицира като ноцицептивна или невропатна в зависимост от локализацията на лезията, която я предизвиква. Невропатната болка е симптом на лезия или дисфункция на нервната система. Обикновено се придружава от различни позитивни и негативни неврологични симптоми. Невропатната болка може да бъде централна, периферна или смесена, в зависимост от локализацията на лезията в нервната система. Типичен пример на централна невропатна болка е синдрома на Dejerine - Roussy, а на периферна - невралгията, комплексния регионален болков синдром, синдрома на Guillain-Barre, посттравматичните, компресионни, диабетни и алкохолни невропатии.

Механизмите на невропатната болка са комплексни и включват каскада от събития, която започва със сензитизация на ноцицепторите, генериране на ектопични импулси и сензитизация на задноголовите неврони, включително и феномена "wind-up".

Лечението на невропатната болка е трудно. Медикаменти на първи избор са антиконвулсантите. Gabapentin е антиконвулсант, който въздейства върху калциевите канали, като намалява централната сензитизация. Медикаментите въздействащи върху ГАМК-невротрансмисията или опиоидните рецептори също допринасят за аналгезията. Широко се използват трицикличните и антидепресантите от групата SNRI.

В заключение, различни механизми участват в генерирането на невропатната болка при всеки индивид. Прилаганите медикаменти имат различен механизъм на действие, поради което имат различна ефективност при всеки индивид.

**Ключови думи:** лечение, механизми, невропатна болка

**Съкратено заглавие:** невропатна болка

## SUMMARY

## NEUROPATHIC PAIN TREATMENT

Prof. Ivan Milanov, MD, PhD, DSc.

University hospital  
for Neurology and Psychiatry "St. Naum"

The pain is classified as nociceptive or neuropathic according to the site of injury. The nociceptive pain is caused by activation of the peripheral nociceptors. The neuropathic pain is a symptom of lesion, or dysfunction of the nervous system. It is usually accompanied by different positive or negative neurological symptoms. The neuropathic pain may be central, peripheral, or mixed according to the site of injury of the nervous system. Typical example of central neuropathic pain is the syndrome of Dejerine - Roussy, while examples of peripheral pain include neuralgia, complex regional pain syndrome, Guillain-Barre syndrome, posttraumatic, entrapment, diabetic and alcoholic neuropathies.

The mechanisms of neuropathic pain are complex and include a cascade of events that starts with sensitisation of the nociceptors, generation of ectopic impulses and sensitisation of dorsal horn neurones, including wind-up phenomena.

Treatment of neuropathic pain is a difficult task. Anticonvulsant drugs are considered to be the first line treatment. Gabapentin is an anticonvulsant with a different mode of action on neuropathic pain. It acts mainly on the calcium channels, thus reducing the central sensitisation. Other drugs acting on GABA or opioid receptors may contribute to analgesia. Tricyclic and SNRI antidepressants are also widely used.

In conclusion different mechanisms may be responsible for the neuropathic pain in the individual. The drugs available also exert different mechanisms of action, thus they have different efficacy in the individuals.

**Key words:** mechanisms, neuropathic pain, treatment

**Running title:** neuropathic pain

Болката е чест симптом на множество неврологични заболявания (1). Тя се класифицира според нейната етиология като ноцицептивна и невропатна (37). Ноцицептивната болка се предизвиква от активиране на болковите рецептори (ноцицептори) и има защитна функция (1). Невропатната болка възниква без да е налице стимулация на ноцицепторите и е симптом на структурна увреда или дисфункция на нервната система (22, 37). Засяга до 8,2% от възрастното население (37).

Болковото усещане се медира по тънко миелинизираните и високо-прагови влакна от група Аδ и немиелинизираните влакна от група С (4). Механизмите на възникване на невропатната болка при увреда на периферен нерв включват последователно възникване на първична и вторична хипералгезия, периферна и централна сензитизация и феномени на възбуда (31). При химична, термална или възпалителна увреда на нерва се активират възпалителните клетки, освобождават се серотонин, брадикинин, хистамин, субстанция Р и продукти от пътя на цикло-оксигеназата и липооксигеназата при метаболизма на арахидоновата киселина (38). Възниква периферна сензитизация на високо-праговите ноцицептори към следващи ниско-интензивни болкови стимули (38). Повишената възбудимост на болковите рецептори води до повишена аферентация към заднороговите неврони (26). Вторият периферен механизъм се включва при увреда на периферния нерв със сегментна демиелинизация или аксонна дегенерация и последваща регенерация. В мястото на увредата започва генериране на ектопични (произхождащи извън ноцицепторите) импулси, които се разпространяват по хода на нерва (4,26). Хипервъзбудимостта на аксонната мембрана с ектопично генериране на спонтанни импулси в аксона (в областта до спиналните ганглии) възниква поради нарушена функция на волтажно-зависимите натриеви йонни канали (11). Повишената аферентация

предизвикана от ектопичните импулси персистира дълго след прекратяване на причината за тяхното възникване (26). На мястото на увредата може да се образува невринома, в който също могат да възникнат абнормни ектопични импулси, поради повишеното количество мембранни натриеви канали и алфа-адренорецептори (32, 45). Третият механизъм е налице когато между аферентните нервни влакна, които нормално провеждат импулсите независимо едни от други, възникне абнормно взаимодействие (4, 27). Между влакната от група Аβ, които провеждат усета за допир и болковите влакна от група С, могат да възникнат синаптични връзки, поради което допир предизвиква болка (алодиния). В резултат на увредата на периферен нерв към централната нервна система започват да постъпват ексцесивни сензорни стимули, които водят до невропластична реорганизация в заднороговите неврони (26, 31, 38, 47). Нарастват рецепторните зони, силата и продължителността на отговорите към стимулация и спада сензорния праг. Стимулите, които нормално не предизвикват болка, започват да активират С влакната, а те от своя страна предават залпове от ноцицептивни импулси, които активират заднороговите неврони, предаващи ноцицептивна информация (38). Прогресивно нараства възбудимостта на заднороговите неврони и се разширяват рецепторните им зони, което е известно като феномен на възбуждане (wind-up). Феномена на възбуждане е част от централната сензитизация, критичен е за възникване на невропатната болка и прави невроните по-чувствителни към други дразнителни (38). Ключов фактор за централната сензитизация се явява повишеното освобождаване на невротрансмитери като глутамат, аспартат, субстанция Р, брадикинин А, калцитонин генно-свързан пептид (КГСП), гама-аминомаслена киселина (ГАМК), при активиране на С аферентните влакна към заднороговите неврони. Каскадата започва с

освобождаване на субстанция Р, глутамат и КГСП под влияние на продължителната стимулация на първичните аферентни влакна. Субстанция Р се свързва с неврокининовите рецептори, което тригерира освобождаване на интрацелуларни калциеви йони. Освободеният глутамат активира глутаматните рецептори, което води до серия от реакции, които започват с инфлукс на калциеви йони в клетките с последваща хипервъзбудимост и синтезиране на азотен оксид и калций зависима протеинкиназа С. Протеинкиназата води отново до активиране на глутаматните рецептори. Инфлукса на калциеви йони в клетките е важен за възникване на централната сензитизация (38). Калциевите йони водят до активация на протеинкиназа С, фосфолипаза С и азотно-окисна синтетаза (26). По-нататък каскадата продължава с продукция на простагландини, които засилват сензитизацията, повишават възбудимостта на съседни неврони и разширяват техните рецепторни зони, което води до централна сензитизация и вторична хипералгезия (26). В края на краищата активацията на глутаматните рецептори води до активация на волтажно-зависимите калциеви канали и дълготрайни неврофизиологични промени в заднороговите неврони, свързани с хроничната болка: повишена възбудимост, централна сензитизация, фацитация, потенциация и промени в рецепторните зони (38). Всъщност това е нормален адаптивен механизъм при дълготрайна стимулация на ноцицепторите, но когато патологично персистира дълго време довежда до хронична невропатна болка с хипералгезия, алодиния и хиперпатия (23).

Дисфункцията на модулаторните механизми, контролиращи ноцицептивната аферентация на гръбначномозъчно ниво (сегментни и проприоспинални) и десцендиращия контрол на активността на заднороговите неврони чрез опиоидни рецептори също имат значение за появата на невропатната болка (4). Намалена е

активността на потискащите интерневрони контролиращи активността на заднороговите неврони чрез пресинаптична инхибция (невромедиатор ГАМК). Повишена е възбудимостта на заднороговите WDR неврони (неврони отговарящи на болкова и тактилна стимулация), получаващи аферентация по дебелите миелинизирани аферентни влакна (4). Поради това аферентацията по влакната от група А $\beta$  вместо тактилно усещане предизвикват болка (37).

Според локализацията на увредата невропатната болка се подразделя на периферна - при дисфункция на периферната нервна система, централна при дисфункция на централната нервна система (гръбначен и главен мозък) и смесена (23). Синдроми с централна невропатна болка се срещат при увреда на гръбначния мозък (постполиомиелитна и постравматична и болка при множествена склероза) и след увреда на главния мозък, най-често след таламичен инфаркт - синдром на Dejerine - Roussy (23). Синдромите на периферна невропатна болка се намират при идиопатичните невралгии (тригеминална, глософарингеална и окципитална), комплексния регионален болков синдром (каузалгия и рефлексна симпатикова дистрофия), постравматични, компресионни, инфекциозни (Guillain-Barre, постхерпетична и HIV невралгия), метаболитни (диабетна, алкохолна) и токсични (при малигненост) невропатии (4, 31). Постхерпетичната невралгия е най-честото усложнение след херпес-зостерна вирусна инфекция, което се проявява при 15 - 50 % от болните, предимно в напреднала възраст (9, 23). Проявява се с болка в областта на обрива, продължаваща или появяваща се отново един и повече месеца след началото на обрива (34). Често е налице алодиния (23). При 30 до 60% от пациентите с HIV инфекция се развива инфекциозна полиневропатия, която се манифестира като дистална сетивна полиневропатия с изразена дистезия (23). Диабетната полиневропатия се проявява при 7,5% до

45% от болните с диабет тип 1 и тип 2, в зависимост от давността на заболяването (23). Засяга предимно долните крайници и се проявява с изразена нощна болка с дизестезия и алодиния - синдром на неспокойните крака (30). Могат да се добавят сетивни, двигателни и автономни нарушения.

Независимо от различната етиология на невропатната болка, тя има сходна клинична характеристика (4). Болката е спонтанна, продължителна и изгаряща или пароксизмална със стрелкащ и разкъсващ характер (4). При всеки пациент може да се наблюдава различна комбинация от тези разновидности на болката (4). Болката може да се класифицира според продължителността като хронична и пароксизмална, според разпространението - като локална и ирадираща и според причината - като спонтанна и провокирана (23). Придружава се от възбудни и отпадни сетивни, двигателни и автономни неврологични симптоми (22). Най-често срещаните възбудни неврологични симптоми са хипералгезия, алодиния, хиперпатия, парестезии или дизестезии (22). Алодинията представлява болка предизвикана от стимули с интензивност, която нормално не предизвиква болка (23). Парестезиите се проявяват като болезнено усещане за мравучкане, за разлика от дизестезиите, които представляват болезнено усещане за мравучкане (23). Отпадните неврологични симптоми включват хипестезия, анестезия, парези и парализи. На пръв поглед парадоксалната комбинация от болка и хипестезия показва, че причина за болката не е възбудата на ноцицепторите, а тя се причинява от по-сложни механизми (4).

Между ноцицептивната и невропатната болка има много прилики, но все пак съществуват достатъчно различия, за да могат да бъдат отгиференцирани клинично (23). За отгиференциране на невропатната от ноцицептивната болка може да се използва интравенозно приложение на lidocaine, който много бързо повлиява невропатната болка (23).

Лечението на болките може да се подраздели на антиноцицептивно, което повлиява чувствителността на рецепторите и аналгетично, което повлиява ефективността и скоростта на предаване на усещането по пътищата в периферната или централната нервна система (23). Лечението може да повлиява болката на различни нива: на нивото на рецепторите, на проводните пътища в периферната и централна нервна система, на обработката на информацията в централната нервна система и на емоционалните компоненти на болката (23).

Лечение на невропатните болки може да се постигне чрез прекъсване на някои от последователните етапи в патофизиологичните механизми. Повлияването на болката може да се постигне чрез промяна в субективното усещане на болката (изгаряща, стрелкаща и др.), чрез намаляване на интензивността, продължителността и честотата на нейната поява, чрез намаляване на зоната на нейното разпространение и чрез намаляване на зависимостта от други фактори (време от деня, физически усилия), които я провокират (23). В зависимост от силата на болката, независимо от нейната етиология, могат да се приложат различни групи медикаменти. Те повлияват различни патофизиологични механизми на болката и не може да се очаква един и същ медикамент да бъде ефективен при всички пациенти, тъй като патофизиологичните механизми на болката са различни при индивидите и зависят от етиологията на болката (4). Медикаментите за лечение на невропатната болка взаимодействат с механизмите за обработка на болката чрез различни фармакологични механизми (40). Тези медикаменти са от различни фармацевтични групи, но тяхното общо качество е възможността да потискат ектопичните импулси, което намалява абнормната аферентация, потиска централната сензитизация и тактилната алодиния (12). Те имат централни странични ефекти, като

сегация, вертиго и гагене, защото потискат не само възбудимостта на аферентните, но и на мозъчните неврони (12). Невропатната болка се повлиява от няколко основни групи медикаменти: антигепресанти, антиконвулсанти, мембрано-стабилизиращи медикаменти, NMDA антагонисти,  $\alpha_2$  адренергични агонисти, опиоидни медикаменти и ГАМК<sub>B</sub> агонисти (15,19,46).

Консенсусът за лечение на невропатната болка на Европейската федерация на неврологичните дружества, както и българският консенсус препоръчват за лечението на периферната невропатна болка на първо място габарентин и pregabalin (5). Антиконвулсантите се използват много отдавна за лечение на невропатната болка (31). За разлика от антигепресантите, които повлияват по-добре продължителната болка, те повлияват предимно краткотрайната стрелкаща болка (9). Механизмите на антиноцицептивното действие на антиконвулсантите е свързан с блокиране на волтажно-зависимите канали (31). По този начин те стабилизират мембранната деполяризация и потискат абнормната невронна хипервъзбудимост (31). Използват се модулатори на волтажно-зависимите натриеви канали (carbamazepine, oxcarbazepine, lamotrigine) и блокери на волтажно-зависимите калциеви канали (gabapentin, pregabalin). Phenytoin (300-400 mg дневно) е първият антиконвулсант използван за лечение на невропатната болка от 1942 година (23). Той все още се използва за лечение на тригеминалната невралгия и диабетната невропатия, при не добра поносимост към carbamazepine (28). Carbamazepine (600-1200 mg дневно) се използва в клиничната практика от 1962 г. и доскоро се считаше за медикамент на избор при тригеминална невралгия, диабетна полиневропатия и таламичен синдром (28). Валпроатите (800-1200 mg дневно) също са ефективни за лечение на невропатната болка (9). Повишават освобождаването и намаляват деградацията на ГАМК, а освен

това имат известен ефект върху натриевите канали и възбудната глутаминергична медиация (40, 41). Антиконвулсантите от второ поколение като lamotrigine (до 400 mg дневно) също се използват за лечение на тригеминалната невралгия и диабетната невропатия (14). Той е специфичен блокер на волтажно-зависимите натриеви канали, стабилизира невронните мембрани и потиска освобождаването на глутамат (39).

Gabapentin е антиконвулсант с принципно различен механизъм на повлияване на невропатната болка (16). Смята се за най-ефективния антиконвулсант за лечение на невропатната болка (7). Той е структурен аналог на ГАМК, но не се свързва с ГАМК рецепторите и не повлиява болката чрез модулиране на ГАМК-ергичната трансмисия, но повишава метаболизма на ГАМК (31, 43). Потиска ектопичното генериране на импулси в аксона, като модулира волтажно-зависимите калциеви канали в задно-роговите гръбначно-мозъчни неврони (44). Потиска моноаминергичната невротрансмисия, поради взаимодействието си с калциевите канали (44), като по този начин потиска абнормната невронна хиперактивност (9). Потиска освобождаването на възбудния невромедиатор глутамат (31). Активирането на глутаматните рецептори довежда до повишена възбудимост на заднороговите неврони - централна сензитизация (9). Този уникален механизъм на действие, тясно свързан с основните патофизиологични механизми на невропатичната болка го прави медикамент на първи избор (18, 35). Той има същата аналгетична клинична ефективност като трициклическите антигепресанти, но с много по-малко странични ефекти (9). Повлиява не само болката, но и алодинията (18). Лечението трябва да се провежда със средна дневна доза от 900 mg, дневно, която се достига за 3 дни, като се започва с 300 mg дневно (6). Използването на ниски дози не може да повлияе патофизиологичните механизми на бол-

ката. Често се налага прилагане на дневни дози над 1200 mg. Може да се наложи дозата да се повиши до 1800 mg дневно при липса на достатъчен ефект (6). Дозите трябва да бъдат индивидуални, според повлияването на пациента и неговия толеранс (6). Gabapentin (1200-2400 mg дневно) е ефективен за лечение на болката и другите симптоми, свързани с фибромиалгията (3). Има нелинеарен фармакокинетичен профил, което затруднява неговото титриране и балансирането между клиничната ефективност и страничните ефекти - седация, виене на свят и атаксия (29, 42).

Pregabalin (600 mg/дневно) повлиява болката и другите симптоми на болезнената диабетна невропатия (33). Той е най-новият медикамент, аналог на gabapentin, но с по-бърз ефект, по-добра бионаличност и линеарна фармакокинетика (20,36). Модулира волтажно зависимите калциеви канали. Най-честите странични ефекти са замаяност, сънливост, периферни отоци, нарастване на теглото (което не засяга контрола на диабета) и сънливост (17).

Медикаменти на втори избор са трицикличните антидепресанти (amitriptyline 75 mg дневно) и селективните серотонин-норадреналин реуптейк инхибитори (SNRI), като venlafaxine и mirtazapine. Amitriptylin е ефективен при около 50% от болните, но има множество странични ефекти (9, 18). За аналгезията има значение едновременно повишаване на активността на норадреналина и серотонина (9). Това се потвърждава от много добрия аналгетичен ефект на триаминергичния регулатор moclobemide (600 mg дневно), който има и много малко странични ефекти. Аналгетичният ефект се дължи на пресинаптичната блокада на норадреналиновия (засилване на ендогенната модулация на болката чрез десцендиращата булбо-спинална норадренергична инхибиция) и по-малко на серотониновия обратен захват (засилване на ендогенната модулация на болката чрез десцендиращата

булбо-спинална серотонинергична инхибиция) и не е свързан с антидепресивната активност (25, 40). Тази група антидепресанти се предпочита при пациенти с кардиоваскуларни рискови фактори (5). Venlafaxine в дневна доза 75 до 150 mg повишава прага на болката, повлиява невропатната болка и фибромиалгията.

Медикаменти на трети избор са опиоидите (9). Неопиоидните и опиоидни аналгетици доскоро се приемаха като слабо ефективни за лечение на невропатната болка (9). По-нови данни показват, че tramadol повлиява норадренергичната и серотонинергичната трансмисия и има добър аналгетичен ефект (9). Предпочитат се медикаменти с бавно освобождаване (Oxycotin), при които рискът от злоупотреба и пристрастяване е малък (13,24). Невролептиците водят до промяна в емоционалната значимост на болката, без да повлияват нейният интензитет и тяхното приложение е силно ограничено (23).

Мембрано-стабилизиращите медикаменти като lidocaine блокират волтажно-зависимите натриеви канали и са ефективни при невропатната болка, но имат множество странични ефекти (9). Локалните дермални анестетици като 5% lidocaine имат известен ефект за лечение на болката (9). Блокадата на периферни нерви и на паравертебрални симпатикови ганглии с локални анестетици, самостоятелно или в комбинация с кортикостероиди рядко се използва за повлияване на невропатната болка (23). Електростимулацията на гръбначния и на главния мозък също могат да се използват при неповлияваща се от медикаментозна терапия болка (9).

Структурни аналози на ГАМК, като baclofen (60 mg дневно) повлияват добре продължителната болка (9).

Колкото по-рано се започне лечението, толкова вероятността за по-добро повлияване нараства (10). При започване на лечението до 6 месеца след възникване на болката, 90% от

пациентите се повлияват, а до 1 година - 75% се повлияват благоприятно. Намаляването на болката с 30% е клинично ефективно за пациента (20). Изборът на медикамент е на принципа на опита и грешката (21). Започва се с монотерапия с възможно най-ниската доза от избореният медикамент. Дозата се повишава постепенно до получаване на ефект или до поява на странични ефекти. Ако първият избор на медикамент е несполучлив и не се отчита повлияване на болката след 1 месец, дозата постепенно се намалява и той се спира. Започва се лечение с втори медикамент до постигане на ефект (21). Лечението на невропатната болка трябва да продължи поне 12 месеца (2). След това се опитва спиране на лечението чрез постепенно намаляване на дозата. Ако болката се възвърне, лечението се продължава за още 6 месеца (21). При пациенти, които не се повлияват от монотерапия може да се опита лекарствена комбинация, която повлиява различни механизми на болката (8, 40). Възможно е да се опита комбинация на антигиперсанти с антиепилептични медикаменти или комбинация на различни антиепилептични медикаменти (40). Някои медикаменти имат синергично действие, което позволява редуциране на дозите и получаване на по-добра аналгезия (8). Прилагането на gabapentine заедно с морфин засилва неговото действие върху  $\mu$ -опиоидните рецептори и по този начин се осъществява фармакодинамична синергия (8). Amitriptyline повишава плазмените нива на морфина чрез потискане на чернодробната глюкоронизация. Тази фармакокинетична синергия позволява да се намали дозата на морфина при едновременно приложение с amitriptyline. Не се комбинират антигиперсанти с моноаминергичен ефект с tramadol, поради нарастване на риска от серотонинергичен синдром. Титрирането на медикаментите се извършва бавно за да се избегнат страничните ефекти. Необходимо е да се достигне до максималната доза на медикамента преди да се прецени, че той не е ефективен (40).

В заключение, патофизиологичните механизми на невропатната болка са различни при индивидите, както и зависят от етиологията на болката. Медикаментите повлияват различни патофизиологични механизми на болката. Не може да се очаква един и същ медикамент да бъде ефективен при всички.

#### Адрес за кореспонденция:

Проф. Д-р И. Миланов, д. м. н.  
МБАЛНП "Св. Наум"  
ул. Любен Русев №1, София 1113, България  
тел.: 02/97 03 298; факс: 02/97 09 309  
e-mail: milanovivan@yahoo.com

#### Address for correspondence:

I. Milanov, M.D., Ph.D., DSc.  
University Hospital for Neurology  
and Psychiatry "St. Naum"  
Luben Russev Str. 1, 1113 Sofia, Bulgaria  
tel.: +359 2/97 02 205; fax: +359 2/97 09 309  
e-mail: milanovivan@yahoo.com

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES:

1. Миланов, И. Болка в неврологичната практика. Медицина и физкултура, София, 2009, 367 стр.
2. Argoff, C.E., Katz, N., Backonja, M. Treatment of postherpetic neuralgia: A review of therapeutic options. Journal of pain and symptom management, 2004, 28, 4, 396-411.
3. Arnold, L.M., Goldenberg, D.L., Stanford, S.B., Lalonde, J.K., Sandhu, H.S., Keck, P.E., Welge, J.A., Bishop, F., Stanford, K.E., Hess, E.V., Hudson, J.I. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Arthritis & Rheumatism, 2007, 56, 4, 1336-1344.
4. Attal, N., Bouhassira, D. Mechanisms of pain in peripheral neuropathy. Acta Neurol. Scand., 1999, Suppl. 173, 12-24.
5. Attal, N., Cruccu, G., Haanpaa, M., Hansson, P., Jensen, T.S., Nurmikko, T., Sampaio, C., Sindrup, S., Wiffen, P. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. European Journal of Neurology, 2006, 13, 1153-1169.
6. Backonja, M., Glanzman, R.L. Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. Clinical Therapeutics, 2003, 25, 1, 81-104.
7. Bajwa, Z.H., Ho, C. Antiepileptics for pain. In: Principles and practice of pain medicine. Warfield, C.A., Bajwa, Z.H., eds., McGraw-Hill, New York, 2004, 649-654.

8. Bennett, M.I. Drug synergy and sequencing. In: *Neuropathic pain*. Bennett, M.I. ed., Oxford University Press, New York, 2007, 145-153.
9. Bonezzi, C., Demartini, L., Treatment options in postherpetic neuralgia. *Acta Neurol. Scand.*, 1999, Suppl. 173, 25-35.
10. Browsher, D. Central neuropathic pain. In: *Neuropathic pain*. Bennett, M.I. ed., Oxford University Press, New York, 2007, 49-56.
11. Campero, M., Serra, J., Marchettini, P., Ochoa, J.L. Ectopic impulse generation and autoexcitation in single myelinated afferent fibers in patients with peripheral neuropathy and positive sensory symptoms. *Muscle Nerve*, 1998, 21, 1661-1667.
12. Devor, M. Pathophysiology of nerve injury. In: *Handbook of clinical neurology*. Pain. Cervero, F., Jensen, T.S. eds., Elsevier B.V., Amsterdam, 2006, 81, 261-276.
13. Devulder, J., Richarz, U., Nataraja, H. Impact of long-term use of opioids on quality of life in patients with chronic, non-malignant pain. *Current medical research and opinion*, 2005, 21, 10, 1555-1568.
14. Eisenberg, E., Alon, N., Ishay, A., Daoud, D., Yarnitsky, D. Lamotrigine in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Eur. J. Neurol.*, 1998, 5, 167-173.
15. Eisenberg, E., McNicol, E.D., Carr, D.B. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin. *JAMA*, 2005, 293, 24, 3043-3052.
16. Field, M.J., Oles, R.J., Lewis, A.S., McCleary, S., Hughes, J., Singh, L. Gabapentin (neurontin) and S-(+)-3-isobutylgaba represent a novel class of selective antihyperalgesic agents. *J. Pharmacol.*, 1997, 121, 1513-1522.
17. Freynhagen, R., Strojek, K., Griesing, T., Whalenc, E., Balkenohld, M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain*, 2005, 115, 3, 254-263.
18. Harden, R.N. Gabapentin: A new tool in the treatment of neuropathic pain. *Acta Neurol. Scand.*, 1999, Suppl. 173, 43-47.
19. Gallagher, R.M. Management of neuropathic pain. *Clin. J. Pain*, 2006, 22, 1, Suppl. S2-S8.
20. Gilron, I., Watson, C.P.N., Cahill, C.M., Moulin, D.E. Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. *Canadian Medical Association Journal*, 2006, 175, 3, 265-275.
21. Ginsberg, L. Specific painful neuropathies. In: *Handbook of clinical neurology*. Pain. Cervero, F., Jensen, T.S. eds., Elsevier B.V., Amsterdam, 2006, 81, 635-652.
22. International Association for the Study of Pain Subcommittee on Taxonomy. Classification of chronic pain. Description of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Pain*, 1986, Suppl. 3, S1-S226.
23. Johnson, F.N., Johnson, R.D., Armer, M.L. Gabapentin in the treatment of neuropathic pain. *Rev. Contemp. Pharmacother.*, 2001, 12, 125-211.
24. Levy, M.H. Advancement of opioid analgesia with controlled-release oxycodone. *European Journal of Pain*, 2001, 5, Suppl. A, 113-116.
25. McClean, G. Local anesthetics and other pharmacological approaches. In: *Neuropathic pain*. Bennett, M.I. ed., Oxford University Press, New York, 2007, 89-96.
26. MacFarlane, B.V., Wright, A., O'Callaghan, J., Benson, H.A.E. Chronic neuropathic pain and its control by drugs. *Pharmacol. Ther.*, 1997, 75, 1-19.
27. McLachlan, E.M., Janig, W., Devor, M., Michaelis, M. Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia. *Nature*, 1993, 363, 543-546.
28. McQuay, H., Carroll, D., Jadad, A.R., Wiffen, P., Moore, A. Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. *Br. Med. J.*, 1995, 311, 1047-1052.
29. Macres, S., Richeimer, S., Duran, P. Adjuvant analgesics. In: *Principles and practice of pain medicine*. Warfield, C.A., Bajwa, Z.H., eds., McGraw-Hill, New York, 2004, 627-638.
30. Nash, T.P. Treatment options in painful diabetic neuropathy. *Acta Neurol. Scand.*, 1999, Suppl. 173, 36-42.
31. Nicholson, B. Gabapentin use in neuropathic pain syndromes. *Acta Neurol. Scand.*, 2000, 101, 359-371.
32. Omana-Zapata, I., Khabbaz, M.A., Hunter, J.C., Clarke, D.E., Bley, K.R. Tetrodotoxin inhibits neuropathic ectopic activity in neuromas, dorsal root ganglia and dorsal horn neurons. *Pain*, 1997, 72, 41-49.
33. Richter, R.W., Portenoy, R., Sharma, U., Lamoreaux, L., Bockbrader, H., Knapp, L.E. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: A randomized, placebo-controlled trial. *The Journal of Pain*, 2005, 6, 4, 253-260.
34. Rowbotham, M.C., Fields, H.L. Postherpetic neuralgia: the relation of pain complaint, sensory disturbance and skin temperature. *Pain*, 1989, 39, 129-144.
35. Rowbotham, M., Harden, N., Stacey, B., Bernstein, P., Magnus-Miller, L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia. *JAMA*, 1998, 280, 1837-1842.
36. Sabatowski, R., Galvez, R., Cherry, D.A., Jacquot, F., Vincent, E., Maisonobe, P., Versavel, M., the 1008-045 study group. *Pain*, 2004, 109, 26-35.
37. Serra, J. Overview of neuropathic pain syndromes. *Acta Neurol. Scand.*, 1999, Suppl. 173, 7-11.
38. Siddall, P.J., Cousins, M.J.. Spine update: spinal pain mechanisms. *Spine*, 1997, 22, 98-104.
39. Siddall, P.J., Finnerup, N.B. Pain following spinal cord injury. In: *Handbook of clinical neurology*. Pain. Cervero, F., Jensen, T.S. eds., Elsevier B.V., Amsterdam, 2006, 81, 689-703.
40. Sindrup, S. H., Finnerup, N. B., Otto, M., Jensen, T. S. Principles of pharmacological treatment. In: *Handbook of clinical neurology*. Pain. Cervero, F., Jensen, T.S. eds., Elsevier B.V., Amsterdam, 2006, 81, 843-853.

41. Solomon, G.D. Analgesic medications. In: Handbook of pain management. Tollison, C.D., Satterthwaite, J.R., Tollison, J.W., eds., Williams & Wilkins, Baltimore, 1994, 155-164.
42. Tarride, J.E., Gordon, A., Vera-Lionch, M., Dukes, E., Rousseau, C. Cost-effectiveness of pregabalin for the management of neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy and postherpetic neuralgia: the Canadian perspective. *Clinical Therapeutics*, 2006, 28, 11, 1922-1934.
43. Taylor, C.P. Gabapentin: mechanisms of action. In: Levy, R.H., Mattson, R.H., Meldrum, B.S. eds. *Antiepileptic drugs*. New York: Raven Press, 1995, 829-841.
44. Taylor, C.P., Gee, N.S., Su, T.S., et al. A summary of mechanistic hypotheses of gabapentin pharmacology. *Epilepsy Res.*, 1998, 29, 233-249.
45. Wall, P.D., Gutnick, M., Ongoing activity in peripheral nerves: the physiology and pharmacology of impulses originating from a neuroma. *Exp. Neurol.*, 1974, 43, 580-593.
46. Watson, C.P.N., Moulin, D., Watt-Watson, J., Gordon, A., Eisenhoffer, J. Controlled release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain*, 2003, 105, 71-78.
47. Woolf, C.J. Evidence for central component of post-injury pain. *Nature*, 1983, 306, 686-688.

# Gabagamma®

100/300/400 mg capsules, hard  
600 mg film - coated tablets  
Gabapentin

## ПРИ НЕВРОПАТНА БОЛКА

Болезнена диабетна  
невропатия

Постхерпетична  
невралгия



По лекарско предписание! Gabagamma 100 mg capsules, hard: КХП към рег. No 20060711, одобрена на 22.08.2013; Gabagamma 300 mg capsules, hard: КХП към рег. No 20060712, одобрена на 22.08.2013; Gabagamma 400 mg capsules, hard: КХП към рег. No 20060713, одобрена на 22.08.2013; Gabagamma 600 mg film-coated tablets: КХП към рег. No 20090057, одобрена на 07.06.2012

За пълна информация: Wörlwag Pharma GmbH & Co.KG  
1700 София, ул. "Проф. Рашо Рашев" 4, бл. 14А, ет.1; тел.: 02/ 462 71 58, 862 28 11; факс: 02/ 962 25 10

Дори силната **болка**  
има по-силен враг

# Paratramol



**BAD  
PAIN**

## Paratramol

Tramadol hydrochloride / Paracetamol 37,5 mg + 325 mg

Tramadol hydrochloride и Paracetamol имат различна фармакокинетика:

|                               | Начало на действието | Продължителност на действието | Тип болка, която се повлиява |
|-------------------------------|----------------------|-------------------------------|------------------------------|
| <b>Paracetamol</b>            | Бързо                | Кратко                        | Ноцицептивна                 |
| <b>Tramadol hydrochloride</b> | Бавно                | Продължително                 | Невропатна                   |

**Paratramol**, комбиниран медикамент, съдържащ трамадол и парацетамол,  
е с **по-бързо** действие и осигурява **по-дългосрочна аналгезия**<sup>\*1,2</sup>.

1. Medve RA, et al. Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. Anesth Prog. 2001. 48: 79-81.

2. Perrot S, et al. Efficacy and tolerability of paracetamol/tramadol (325 mg/37,5 mg) combination treatment compared with tramadol (50 mg) monotherapy in patients with subacute low back pain: a multicenter, randomized, double blind, parallel group, 10 day treatment study. ClinTher. 2006. 28 (10): 1592-1606.

IAL № 55623/13.12.2013, КХП 22950/30.07.2013

Притежател на разрешението за употреба:

Pharmaceutical Works Polpharma SA, 19 Pelplinska street, 83-200 Starogard Gdanski

За повече информация: ТП "З. Ф. Полфарма С. А." Ул. "Проф. Кирил Попов" №46, ет. 1, офис №4

Студентски град, София, 1734, България, тел.: 02/ 440 08 43; e-mail: office.bg@polpharma.com

[www.polpharma.com](http://www.polpharma.com)

