

ВОЕННА МЕДИЦИНА

ПЪРВОПРИЕМНИК НА СПИСАНИЕ "МЕДИЦИНСКА СБИРКА" - ПЪРВОТО НАУЧНО
ВОЕННОМЕДИЦИНСКО СПИСАНИЕ, ИЗДАВАНО ПРЕЗ 1883 ГОДИНА.



ВОЕННА МЕДИЦИНА

ОФИЦИАЛНО ИЗДАНИЕ НА ВОЕННОМЕДИЦИНСКА АКАДЕМИЯ
И БЪЛГАРСКОТО НАУЧНО ДРУЖЕСТВО ПО ВОЕННА МЕДИЦИНА

MILITARY MEDICINE

OFFICIAL EDITION OF MILITARY MEDICAL ACADEMY AND
BULGARIAN SCIENTIFIC SOCIETY OF MILITARY MEDICINE

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

Генерал-майор проф. д-р Венцислав Мутафчийски, дмн, FACS
(главен редактор)

Полковник доц. д-р Иван Попиванов, дм
(заместник главен редактор)

Доц. Вирсавия Васева, дм
(научен секретар)

Чл.-кор. проф. д-р Николай Петров, дмн
Проф. д-р Любомир Алексиев, дм
Проф. д-р Илия Салтиров, дмн
Проф. д-р Кириен Кьосев, дм
Полковник проф. д-р Ивайло Даскалов, дмн
Полковник проф. д-р Владимир Василев, дм
Полковник доц. д-р Димо Димов, дм
Проф. д-р Евелина Одисеева, дм
Проф. д-р Константин Рамшев, дм

София 1606, ВМА
ул. „Св. Георги Софийски“, № 3
+359 (2) 92 25-847 spisanie_vm@vma.bg

Sofia 1606, MMA
3, „Georgi Sofiyski“ Str.

СЪДЪРЖАНИЕ

ОБЗОРИ

ПРОФИЛАКТИКА ПРИ ХЕПАТИТ В И ПРИЧИНИ ЗА ЛИПСА НА ИМУНЕН ОТГОВОР ПРИ ВАКСИНИРАНИ Р. ПРОВОВА, А. ГАЛЕВ, Т. ВЪРЛЕВА	3
ИСТОРИЧЕСКИ ОСНОВИ НА КОНВУЛСИВНАТА ТЕРАПИЯ Г. ДИМИТРОВА	7
ИЗБОР НА АНТИБИОТИЦИ ЗА РЕЗЕРВ В БОЛНИЧНО ЗАВЕДЕНИЕ, ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ПОСТРАДАЛИ ПРИ АТАКА С БИОЛОГИЧНО ОРЪЖИЕ М. ИЛИЕВА, В. ВАСЕВА, Е. ГРИГОРОВ	12

АКТУАЛНИ ДИАГНОСТИЧНО-ЛЕЧЕБНИ ПРОБЛЕМИ

РИСКОВИ ФАКТОРИ ЗА СВЪРЗАН С КАРЦИНОМИ ВЕНОЗЕН ТРОМБОЕМБОЛИЗЪМ Г. ГОСПОДИНОВА, Л. ДЕМИРЕВСКА, И. ДАСКАЛОВ	15
МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ НА ЕЛЕКТРОКОНВУЛСИВНАТА ТЕРАПИЯ (ЕКТ) Г. ДИМИТРОВА	20
НЕОБХОДИМО КОЛИЧЕСТВО АНТИБИОТИК ЗА ЕДИН ПОСТРАДАЛ, ПРИ АТАКА С БИОЛОГИЧНО ОРЪЖИЕ М. ИЛИЕВА, В. ВАСЕВА, Е. ГРИГОРОВ	25

СЛУЧАИ ОТ ПРАКТИКАТА

НАЧАЛНИ РЕЗУЛТАТИ ОТ ПРИЛОЖЕНИЕТО НА МНОГО ДИСТАЛНИЯ РАДИАЛЕН ДОСТЪП В ПЪРВОТО ИНТЕРМЕТАКАРПАЛНО ПРОСТРАНСТВО, В ЕЖЕДНЕВНАТА ИНТЕРВЕНЦИОНАЛНАТА КАРДИОЛОГИЧНА ПРАКТИКА М. МИХАЛЕВ, И. ДАСКАЛОВ	28
--	----

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ИНДУЦИРАН ОТ ФЛУОРОПИРИМИДИНИ ВАЗОСПАЗЪМ И. ХАДЖИЕВ, Л. ДЕМИРЕВСКА, И. ДАСКАЛОВ	34
--	----

ОРГАНИЗАЦИОННИ ВЪПРОСИ

ЕПИДЕМИОЛОГИЧЕН АНАЛИЗ НА ИНФЕКЦИОЗНИТЕ И СОЦИАЛНО ЗНАЧИМИ ЗАБОЛЯВАНИЯ СРЕД ВОЕННОСЛУЖЕЩИ И ЦИВИЛНИ СЛУЖИТЕЛИ, ЗА ПЕРИОДА ОТ 01.01.2023 Г. ДО 31.12.2023 Г. А. ГАЛЕВ, Й. ГЕОРГИЕВ, Р. ПРОВОВА	39
КУЛТУРА НА БЕЗОПАСНОСТ И СПРАВЕДЛИВОСТ В ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО Л. АЛЕКСИЕВ, Д. ИВАНОВА	44
НЕДОСТИГЪТ НА СПЕЦИАЛИСТИ В БЪЛГАРИЯ – ЕДИН ОТ РИСКОВЕТЕ ПРЕД ЗДРАВНАТА СИСТЕМА (ЧАСТ 2) А. ПРАМАТАРОВ, С. ТРИФОНОВА, Т. ВЪЛОВА-ИЛИЕВА	49

SUMMARY

ИЗИСКВАНИЯ КЪМ АВТОРИТЕ

ОБЗОРИ

ПРОФИЛАКТИКА ПРИ ХЕПАТИТ В И ПРИЧИНИ ЗА ЛИПСА НА ИМУНЕН ОТГОВОР ПРИ ВАКСИНИРАНИ

РАЛИЦА ПРАВОВА, АНДРЕЙ ГАЛЕВ, ТОНКА ВЪРЛЕВА

Научноприложен център по военна епидемиология и хигиена – Военномедицинска академия, София

HEPATITIS B PROPHYLAXIS AND REASONS FOR LACK OF IMMUNE RESPONSE IN VACCINES

RALICA PRAVOVA, ANDREY GALEV, TONKA VARLEVA

Applied Scientific Center for Military Epidemiology and Hygiene – Military Medical Academy, Sofia

РЕЗЮМЕ

Хепатит В е ДНК вирус, който проявява тропизъм към черния дроб и може да причини както остро, така и хронично заболяване. Срещу заболяването се прилага специфична профилактика с ваксини, както и се осъществява контрол върху донорски кръв и кръвни продукти, с цел контрол на един от механизмите за предаване на инфекцията.

Обзорът разглежда определянето на имунния статус по отношение на хепатит В, което позволява откриването на асимптомни форми и проследяване необходимостта от ваксинапрофилактика, което е с особено важно значение при медицински персонал, работещ в рискови клиници и отделения.

Ключови думи: хепатит В, профилактика, нонреспондъри

ABSTRACT

Hepatitis B is a DNA virus that is tropic for the liver and can cause both acute and chronic disease. Against the disease, specific prophylaxis with vaccines is applied, as well as control of donor blood and blood products, with the aim of controlling one of the mechanisms of transmission of the infection.

The review examines the determination of the immune status in relation to hepatitis B, which allows the detection of asymptomatic forms and the follow-up of the need for vaccine prophylaxis, which is of particular

importance for medical personnel working in high-risk clinics and wards.

Ключови думи: hepatitis B, prophylaxis, non-responders

ВЪВЕДЕНИЕ

В миналото са описвани широкомащабни епидемии с хепатит В след имунизация срещу вариола и жълта треска в американската армия. Причината е била използването на игли и спринцовки за многократно употреба. Откриването на австралийския антиген през 1965 г. от Блумберг маркира преломен момент в изучаването на вируса. Последователно са открити „core” антигенът (HbcAg) и HBe/анти-HBe системата. Създадена е първата хепатитна В ваксина през 1969 г. [1, 6].

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ

В България острата хепатит В вирусна инфекция заема второ място след вирусния хепатит А, като причина за симптоматична инфекция, причинена от хепатотропен вирус, изискваща регистрация и съобщаване [1].

Съществуват три зони на разпространение на HbsAg в света:

1. Зона на ниска ендемичност, характерна за Канада, САЩ, Западна Европа и Австралия. Хроничното носителство на HBsAg е от 0.1 до 0.5%. Заболяването се среща рядко при децата.

2. Зона на средна ендемичност, характерна за Източна Европа (Русия, Гърция, Турция), басейна на Средиземно море, Средния изток и Южна Америка. Носителството на HBsAg е от 2 до 10%. Засягат се деца и по-рядко кърмачета.

3. Зона на висока ендемичност, характерна за Югоизточна Азия, Китай и тропическа Африка. Носителството на HBsAg е над 10%, като в някои региони достига 50%. Въпреки това, обхватът на дозата на хепатит В при раждане е само 45% в световен мащаб, с особено ниско покритие (18%) в африканския регион на СЗО [6].

Предаването на вируса се осъществява по няколко механизма: трансмисивно предаване (при кръвопреливане, стоматологични манипулации, венозни наркомани, татуировка, обрязване) и хоризонтално предаване – естествено (по полов, битов път). Вертикално предаване – трансплацентарно, перинатално, постнатално [1]

Характерът на инфекциозния процес и разнообразието на клиничните форми се обуславят от инфектиращата доза, степента на имуногенност и инфекциозност на вируса, от една страна и от имуногенния отговор на организма (който е генетично обусловен или придобит), от друга страна. Наред с типичната клинична картина се срещат както леки, абортивни и амбулаторни форми, така и безсимптомни форми и значително разпространено вирусоносителство [1, 6].

ДИАГНОСТИКА

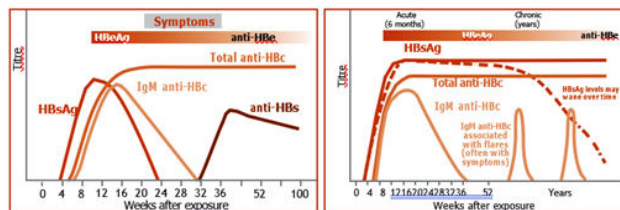
По клинични признаци не е възможно да се разграничи хепатит В от останалите вирусни хепатити, поради което лабораторното потвърждение на диагнозата е от съществено значение. Налични са няколко кръвни теста за диагностициране и наблюдение на лица с хепатит В. Те могат да се използват за разграничаване на остри и хронични форми [3].

Според препоръките на CDC подходящо е използването на тестови панел, който включва изследване на HBsAg, анти-HBs и анти-HBcore total [20].

При лица с хроничен хепатит В, положителен HBeAg – резултатът предполага високо ниво на репликация на HBV и висока инфекциозност. Спонтанно може да настъпи подобрене след HBeAg-положителна сероконверсия (antiHBe), с намаляване на репликацията на HBV и нормализиране на аланин аминотрансфераза (ALT). Това дава добра прогноза и не изисква лечение [8, 20].

Количественото определяне на HBsAg е потенциален алтернативен маркер за вiremия и за проследяване на отговора на антивирусното лечение. Отчитането на формираните антитела, следствие на сероконверсията зависи от няколко фактора: –

аналитична чувствителност на изследването, имунокомпетентност на гостоприемника, както и от индивидуалната кинетика на вируса. Ключово значение при проследяване на маркерите на инфекцията е информираността за това в какъв времеви интервал тяхното количество нараства и след това постепенно спада. От това зависи и интерпретацията на резултатите на следващ етап [8].



Фигура 1. ▲ Маркери за остра и хронична HBV инфекция

Наблюдавана е и т. нар. скрита HBV инфекция, т.е. HBsAg е неоткриваем, но HBV ДНК може да бъде открита и в извън прозоречния период [20].

Серологичните анализи обикновено се използват като първа линия от стратегията за скринингово тестване, като се използват както за откриване на антитела, така и на антигени [20].

ПРОФИЛАКТИКА

Значението на хепатит В вирусната инфекция се определя от широкото му разпространение, тежестта на протичане, усложненията след преболедуване, леталитета, значителните трудозагуби и големите икономически щети. Хепатитният В вирус е един от най-устойчивите във външната среда спрямо физични и химични фактори. При стайна температура издържа до 6 месеца, а при –20°C се запазва за повече от 20 години. Вирусът е издръжлив и на действието на дезинфекционни средства [1, 12].

Поради рисковете, свързани с професионалното излагане на кръв и телесни течности, здравните работници са пряко изложени на риск от заразяване както с хепатит В, така и с хепатит С инфекция. Контактът с кръв и телесни течности може да се случи чрез убождане с игла и други наранявания от остри предмети, контакт с кръв и телесни течности чрез драскотини, ожулвания или изгаряния по кожата, както и лигавичните повърхности на очите, носа, или устата чрез случайни пръски. Въпреки това, най-големият дял от професионалното предаване на вирусен хепатит се дължи на перкутанно увреждане чрез игли по време на съдов достъп. Рискът от предаване на HBV с такива, експозицията се оценява на 6-30%, а за предаване на HCV около 1.8% [13].

Неваксинираните здравни работници са изложени на риск от случайно предаване на хепатит В по време на работа със замърсени остри предмети, телесни течности и органи, както и медицински

отпадъци. Повече от половината от лицата с хепатит В не знаят за своя инфекциозен статус и приблизително 50%-70% от тях с остър хепатит В могат да бъдат асимптоматични [4, 7, 14].

Правилната стратегия изисква ваксинирането да се провежда преди постъпване в медицински колеж/университет и преди започване на работа в здравно заведение, т.е. преди евентуалния контакт с кръв и кръвни продукти [6].

Дарената кръв и производените от нея биопродукти подлежат на задължително изследване за повърхностен антиген на вируса на хепатит В и антитела срещу вируса на хепатит С, съгласно Наредба № 12 за медицинско освидетелстване и изследване на кръводарителите и контрол на взетата кръв и кръвни съставки (ДВ, от 30.12.2005 г.) [2].

На задължително изследване за носителство на повърхностния антиген на вируса на хепатит В подлежат всички студенти по медицина от първи курс на висшите, полувисшите и средните медицински училища, както и работещите и кандидатите за работа в здравните заведения като медицински и обслужващ персонал [2].

На задължителна имунизация срещу хепатит В подлежат още:

1. Всички новородени;
2. Отрицателните за HBsAg студенти по медицина и стоматология от висшите медицински училища, както и студентите от полувисшите и средните медицински учебни заведения;
3. Медицинският и обслужващият персонал в здравните заведения [2].

Имунизиранията срещу хепатит В здравни служители се изследват не по-рано от 30 дни след третия прием на ваксината за установяване на имунния отговор. На лицата без имунен отговор се провеждат изследвания за изясняване на причината и се предлага нов имунизационен курс. Бустерната доза ваксина успешно стимулира паметовите клетки и индуцира не само бърз, но и силен имунен отговор [2].

Неотговорилите трябва да бъдат тествани за HBsAg (повърхностен антиген на хепатит В), за да се изключи съществуваща HBV инфекция [18].

Причините за липса на имунен отговор след ваксинация са в няколко направления. Фактори от страна на ваксинирания – възраст (при по-възрастни лица, над 40 години), затлъстяване – намален имунен отговор, поради по-висок индекс на телесна маса, пол – мъжете по-често са с по-нисък титър, тютюнопушене – свързва се с по-лош имунен отговор [15, 16].

Възможно е да бъдат налице вариации в човешкия левкоцитен антиген (HLA), което да повлияе върху имунния отговор. Не трябва да се подценява и имунната компетентност – наличие на имunosупресия, независимо дали следствие на заболяване (СПИН), химиотерапия или трансплантация на органи. Също така някои хронични заболявания

като захарен диабет, хронично бъбречно или чернодробно заболяване [6].

Към факторите, свързани с ваксината, се отнасят неправилно приложение (напр. подкожно вместо интрамускулно). Ваксинацията срещу хепатит В трябва да се направи в горната част на ръката или предно-страничния аспект на бедрото, а не в глутеалната мускулатура [6]. Статистически степента на отговор на антителата е значително по-висока в центрове, прилагащи ваксината в делтоидния мускул [6].

Проблеми със съхранението на ваксината също оказват влияние – чувствителните към топлина ваксини могат да загубят ефективност, ако не се съхраняват правилно. Недостатъчен интервал между дозите или удължен интервал може също да намали ефикасността [17].

Между 5 и 10% при здрави имунокомпетентни лица не се формира имунен отговор към ваксината („неотговарящи“ или non-responders) или реагират слабо („хипореспонденти“). Неотговорилите остават в риск от инфектиране с HBV. Въпреки че анти-HBs титър 10 IU/l може да бъде защитен, това ниво не е протективно от лабораторна гледна точка, тъй като много серумни проби могат да дадат неспецифични реакции на това ниво на антитела. Прието за високо протективно ниво е титърът над 100 IU/l [11, 19].

ВАКСИНИ

Ваксини от първо поколение са били получени от 22 nm HBsAg частици, пречистени от дарени кръвни продукти на асимптоматични хронични носители [6].

В много райони на света с високо разпространение на носителство на HBsAg, като Китай и Югоизточна Азия, преобладаващият път на предаване е перинатален. Прилагане на курс на ваксина с първата доза веднага след раждането е ефективен за предотвратяване на предаване от HBeAg-положителна майка приблизително 70% от случаите [1].

Резистентност към ваксинални щамове на хепатит В е регистрирана в 16 различни държави в Източна, Западна, Централна и Южна Африка. Основният брой доклади за резистентност към ваксиналните щамове е от Азия. Промените в S-протеина на хепатит В вируса могат да доведат до мутантни щамове, които са нечувствителни на ваксината срещу хепатит В. В Тайван 28% от случаите на хепатит В се дължат на „ваксино-нечувствителни“ щамове (vaccine escape mutants). Освен това, те са причина и за фалшиво отрицателна диагностика на HbsAg. В района в рамките на 15 години процентът на резистентност към ваксината се е увеличила от 7.8% на 23.1% [21].

В редица страни с ниско разпространение на хепатит В имунизацията към момента е само препоръчителна при лица с повишен риск от инфектиране. В съображение влизат нуждаещите

се от повтарящи се кръвопреливания; пациенти, подложени на продължително болнично лечение; пациенти с естествен или придобит имунен дефицит и със злокачествени заболявания [9].

Трябва да се отбележи, че при около 30% от пациентите с хепатит В не е известен начинът на инфекция и това е сериозен аргумент за необходимостта от ваксинапрофилактика [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Много страни, включително Съединените щати и Италия, са въвели задължителна имунизация на кърмачета през 1992 г. Световната здравна организация препоръчва провеждането на ваксинапрофилактика в райони с разпространение на HBsAg над 8% до 1994 г. и във всички страни до 1997 г., с интегриране на ваксина срещу хепатит В в Разширената програма за имунизация. Тези цели не бяха изпълнени и всеобщата имунопрофилактика за хепатит В при кърмачета по света остава цел.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Илиев Б. и кол., Инфектология, София, 2001;
2. НАРЕДБА 43 от 13 ноември 1995 г. за профилактика и контрол на вирусните хепатити в Република България;
3. Теохаров П., Основни хепатотропни вируси в България; 2014, София;
4. Simmons A., Hepatitis B Vaccination Recommendations of Healthcare Workers and Non-responders, West Virginia Department of Health and Human Resources;
5. Tahir A. et al., A Comprehensive Review of Hepatitis B Vaccine Non-response and Associated Risk Factors, *Vaccines* 2024, 12(7), 710;
6. Zuckerman A. et al., Principles and Practice of Clinical Virology, SIXTH EDITION, 2009;
7. Yanny B. et al., Management Approaches to Hepatitis B Virus Vaccination Nonresponse, *Gastroenterology and Hepatology*, 2019 Feb;15(2):93-99.
8. GUIDELINES ON HEPATITIS B AND C TESTING, World Health Organization, FEBRUARY 2017;
9. Hepatitis B: Recommended vaccinations, ECDC, 2024;
10. Hepatitis B, WHO, 2024;
11. Hepatitis B Vaccination: Information for Healthcare Providers, CDC;
12. Hepatitis B is preventable with safe and effective vaccines, WHO;
13. Sjogren M., Prevention of hepatitis B in nonresponders to initial hepatitis B virus vaccination, *The American Journal of Medicine*, Volume 118, Issue 10, Supplement 34-39, October 2005;
14. Non-responders to hepatitis B vaccine are recommended to receive further doses and serological testing, *Australian Immunisation Handbook*;
15. Bello N. et al., Overview of Hepatitis B Vaccine Non-Response and Associated B Cell Amnesia: A Scoping Review, *Pathogens* 2024, 13(7);
16. Kцrber N. et al., Hepatitis B Vaccine Non-Responders Show Higher Frequencies of CD24^{high}CD38^{high} Regulatory B Cells and Lower Levels of IL-10 Expression Compared to Responders, *Front. Immunol.*, 10 September 2021;
17. Easterbrook P. et al., WHO 2024 hepatitis B guidelines: an opportunity to transform care, *The Lancet*, June 2024;
18. Laubet P. et al., Alternative hepatitis B vaccine strategies in healthy non-responders to a first standard vaccination scheme, *The Lancet*, Volume 20, Issue 1p7-8 January 2020;
19. Saco T., Hepatitis B vaccine nonresponders, *Annals for Allergy, Asthma and Immunology*, Volume 121, Issue 3p320-327 September 2018;
20. Testing for Hepatitis B, CDC, 2024;
21. Mokaya J., A systematic review of hepatitis B virus (HBV) drug and vaccine escape mutations in Africa: A call for urgent action, *PLOS, Neglected Tropical Diseases*, 2018.

ИСТОРИЧЕСКИ ОСНОВИ НА КОНВУЛСИВНАТА ТЕРАПИЯ

ГАЛИНА ДИМИТРОВА

Клиника по психиатрия – Военномедицинска академия, София

HISTORICAL FOUNDATIONS OF CONVULSIVE THERAPY

GALINA DIMITROVA

Clinic of Psychiatry – Military Medical Academy, Sofia

РЕЗЮМЕ

С настоящия материал си поставяме за цел да запознаем читателя с историческите основи на конвулсивната терапия – метод за лечение на кататонна шизофрения и афективни разстройства като рекурентното депресивно и биполарното афективно разстройство.

Описват се предпоставките за развитие на метода на медикаментозно-базираната конвулсивна терапия чрез мускулно приложение на алкалоиди от бащата на метода – унгарския невропсихиатър Ладислас Медуна (1934), последващите иновации в сферата от екипът на Уго Черлети и Лучио Бини – създателите на електроконвулсивната терапия (1938), процесът на модификация на метода с цел минимизиране на нежеланите странични ефекти, както и последните иновации в сферата – разработването на конвулсивна терапия, базирана на магнитни полета, от екипа на Сара Лизънби (2001) и на технически параметри, позволяващи допълнителна безопасност при приложението на електроконвулсивна терапия.

Ключови думи: *конвулсивна терапия, биологичен антагонизъм; електроконвулсивна терапия (ЕКТ), магнитоконвулсивна терапия (МКТ)*

ABSTRACT

With this material, we aim to acquaint the reader with the historical foundations of convulsive therapy – a method of treating catatonic schizophrenia and affective disorders such as recurrent depressive disorder and bipolar affective disorder.

We describe the prerequisites for the development of the method of medication-based convulsive therapy through the muscular application of alkaloids by the father of the method – the Hungarian neuropsychiatrist Ladislav Meduna (1934), the subsequent innovations in the field by the team of Ugo Cerletti and Lucio Bini – the creators of electroconvulsive therapy (1938), the process of modifying the method to minimize unwanted side effects, as well as the recent innovations in the field – the development of convulsive therapy based on magnetic fields by the team of Sarah Lizenby (2001), and of modern insight into the technical parameters that would allow for additional safety in the application of electroconvulsive therapy.

Keywords: *convulsive therapy; biological antagonism; electroconvulsive therapy (ECT); magnetic seizure therapy (MST)*

ВЪВЕДЕНИЕ

90 години след първоначалното ѝ приложение като лечебен метод в психиатрията, конвулсивната терапия (КТ) остава една от най-разединяващите теми в сферата на психичното здраве. Съчетаваща неимоверна стигма и изключителна ефективност, тя остава метод на избор при множество психиатрични заболявания, особено при пациенти, неповлияващи се от приложението на медикаменти.

С настоящия материал си поставяме за цел запознаването на читателя с историческите основи

на конвулсивната терапия, от първоначалното ѝ лечебно приложение на 24.01.1934 г. от унгарския невропсихиатър Ладислас Медуна (Ladislás Meduna), до дадения момент (септември 2024 г.).

Разгледани са медикаментозно-базираната конвулсивна терапия, електроконвулсивната терапия, и магнитоконвулсивната терапия.

КОНВУЛСИВНА ТЕРАПИЯ КАТО МЕТОД ЗА ЛЕЧЕНИЕТО НА ПСИХИАТРИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Връзката между епилептичните припадъци като заболяване и определени психиатрични заболявания е описана за първи път през втората половина на 5 век пр.н.е в книгата „За свещената болест“ (De morbo sacro) на Хипократ (Ιρρκςϕζτ) [21]. De morbo sacro съдържа описания на фокални и генерализирани тонично-клонични припадъци, описва стигмата, свързана с епилепсията, нейната връзка с депресия и вероятно дава първото описание на епилептични аури. По-късни текстове правят пряка връзка между т.нар. „меланхолици“ и епилептиците, като според древните гърци двете заболявания (депресия и епилепсия) произхождат едно от друго, причинявайки се от едно и също натрупване на флегма – при засягане главно на тялото се отключвала епилепсия, а при засягане главно на „интелекта“ – меланхолия и загуба на памет, както и склонност към самоубийства.

Латислас Медуна (фиг. 1) се дипломира като лекар през 1922 г. в Медицинското училище на Будапеща, като отдава следващите десет години на изследвания в сферата на невропатологията, включително описвайки недостиг на глиални клетки при болни от dementia praecox (сега известна като шизофрения) и прекомерно развитие на глиалните клетки при епилептици през 1932 г. Медуна отдава тази разлика на т.нар. „модел на биологичен антагонизъм“ – идеята, че определени заболявания не могат да се развият едновременно у един организъм, поради противоположната си етиогенеза. Медина базира тезата си на ниската честота на психоза при болни с нелекувана епилепсия и на популярни научни съобщения за подобрене на симптомите на dementia praecox при болни, вторично развили епилепсия (след менингит или черепно-мозъчни травми), и търси начин да повиши глиалните клетки у болните си [12; 20]. По същото време в психиатричните среди, в които работи Медуна, битува тезата, че dementia praecox е нелечимо състояние [13].

Търсейки безопасен и ефективен метод за предизвикване на контролирани припадъци с лечебна цел, Медуна първоначално прибягва до мускулно приложение на маслен разтвор на камфор от множеството налични алкалоиди, които тества през 1933 г. върху животни. На 24.01.1934 г. за първи път камфорът е приложен върху човек – мъж с кататонен ступор, продължил повече от четири години, предизвиквайки планиран гранд-мал епилептичен припадък 45 минути след приложение [7]. Медуна пристъпва към приложение на камфор в интервали от 3 до 4 дни, базирайки се на схемата за лечение с индуциране на малария при невросифилис.



Фигура 1. ▲ Латислас Медуна, създател на медикаментозната КТ

Изразен лечебен ефект за първи път настъпва два дни след петата процедура, като болният възстановява съзнание, сам напуска болничното легло, в което е прекарал неподвижен последните четири години от живота си, провежда разговор с персонала и се храни самостоятелно. Въпреки възвръщането на симптомите на кататонен ступор в рамките на същия ден, в хода на лечение се наблюдават все по-дълги и по-дълги ремисии, като след осмата апликация болният е способен да напусне болницата и да се завърне към предходния си начин на живот, включително към работата си – подобрене, които персистира до последният контакт на Медуна с него пет години по-късно [12].

Медуна пристъпва към лечението с камфор на още пет болни с кататонен ступор, като всички се възстановяват. В хода на лечението им обаче Медуна отчита определени странични ефекти.

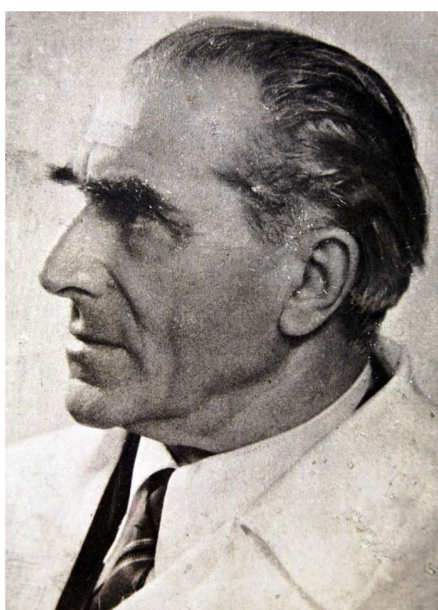
Макар и извънредно ефективен и обнадеждаващ като лечение, камфорният разтвор е също така болезнен и психологически травмиращ за болните, предизвиквайки продължителни периоди на „агонизиращо очакване“ с тахикардия и силен страх, преди настъпване на лечебния гърч (от 15 до 45 минути). По тази причина Медуна заменя камфора с пентилентетразол, при който се наблюдават същите оплаквания, но за съществено по-кратки периоди (до 1-2 минути) [8]. Отчита се и загуба на памет за близки събития след събуждане, както и неволни самонаранявания по време на епилептичните гърчове – кървене и прехапвания на езика, болни от мускулните спазми, увреда на зъбната редица от стискането на челюстта по време на гърч.

Въпреки страничните ефекти от приложението на пентилентетразол, поради несравнимата му ефикасност лечението с него придобива масова популярност в световен мащаб в периода 1934-1936 г., като променя нагласите в психиатричната общност и обществото като цяло от безнадеждно примирение до вяра във възможностите за лечение на психиатричните заболявания като цяло.

През 1937 г. Медуна публикува научен труд, базиран върху резултатите от 110 пациенти, третирани с конвулсивна терапия, като същата година представя резултатите си на научен форум на швейцарското психиатрично общество. На същият събор присъства и италианският психиатър Лючо Бини (Lucio Bini) (фиг. 2), който в екип с професор Уго Черлети (Ugo Cerletti) (фиг. 3), през април 1938 г. започва приложение на алтернативна конвулсивна терапия – тази, базирана на приложението на дозиран електричен заряд, т.е. т.нар. електроконвулсивна терапия (ЕКТ).



Фигура 2. ▲ Лючо Бини, един от създателите на ЕКТ



Фигура 3. ▲ Уго Черлети, един от създателите на ЕКТ

ЕКТ – РЕВОЛЮЦИОНАЛИЗИРАЩ МЕТОД ЗА ЛЕЧЕНИЕ В ПСИХИАТРИЯТА ПРЕЗ 20-ТИ ВЕК

Базирайки се на Медуна, Уго Черлети и Лучио Бини започват да търсят метод за предизвикване на гърчове с по-бързо начало и по-малко странични ефекти, като първоначално провеждат експерименти върху опитни животни – кучета. Първоначалните опити включват един електрод в устата и друг в ануса, но това предизвиква сърдечен арест у опитните животни. По тази причина екипът прехвърля терапевтичният локус на изцяло краниално приложение на електродите, с добър ефект и безопасност [15]. На фигура 4 представяме апаратът на Черлети и Бини за ЕКТ.



Фигура 4. ▲ Оригиналният апарат на Бини и Черлети за ЕКТ, изложен в Museo di Storia della Medicina в Рим

През април 1938 г. Черлети и Бини прилагат ЕКТ за първи път върху хора – върху 39-годишен мъж с халюцинации, налудности и неподредено поведение, намерен да се скита из гара в Рим. Прилагайки 110 волта променлив ток за 0.2 секунди, те успешно предизвикват лечебен епилептичен припадък [6]. В хода на хоспитализацията се проведени общо десет процедури ЕКТ, след които пациентът успешно се завръща към семейството и работата си. На фигура 5 представяме демонстрация на ЕКТ.



Фигура 5. ▲ Демонстрация на ЕКТ. На преден план се наблюдава изразен спазъм на мускулатурата у болния – честа причина за странични ефекти

Психиатричната общност започва да прилага широко ЕКТ, както при кататонни състояния, така и за лечението на други психиатрични заболявания [2; 16]. По време на 40-те и 50-те години на миналия век е установено, че ЕКТ е по-ефективна за лечение на афективни разстройства [9].

Електроконвулсивната терапия се доказва като метод с по-бързо начало до настъпване на припадък, по-бързо настъпване на положителния ефект от провежданата терапия, с по-малко странични ефекти и по-ефективен от конвулсивната терапия с медикаменти [5]. Отчита се и висока безопасност – наблюдават се по-малко от 1 на 10 000 смъртни случая, което представлява по-ниска смъртност от отчитаната при приложение на антидепресанти и невролептици [22]. Тези ползи обаче идват на фона на странични ефекти, като психологичен дистрес за болните, травми по време на процедура (най-често фрактури), сърдечно-съдови инциденти и загуба на памет; наблюдава се и шънтиране на електрическият поток в черепа през цереброспиналната течност, което затруднява контрола върху стимулираната зона [1; 4; 11; 14].

Т.нар. модифицираната ЕКТ е въведена през 1960 г., като цели да избегне психогичния дистрес, сърдечно-съдовите ефекти и травматичните увреди по време на ЕКТ чрез прилагане на краткотрайна обща седация с мускулни релаксанти и анестезия [9; 19; 22]. Модифицираната ЕКТ цели бърза анестезия с минимална конвулсивна двигателна активност, като по този начин предотвратяване на фрактури, осигуряване на пълна загуба на съзнание с най-малко антиконвулсивни неблагоприятни ефекти и предотвратяване на хипоксия. Смъртността също така спада до 1 на 50 000 [9]. На фигура 6 представяме класическа процедура на ЕКТ. На фигура 7 преставяме модифицирана процедура на ЕКТ.



Фигура 6. ▲ Демонстрация на екип, подготвен за провеждане на класическа процедура на ЕКТ. На преден план, от двете страни на пациента, наблюдаваме асистенти, готови да придържат мануално болната с цел минимизиране на страничните ефекти.



Фигура 7. ▲ Демонстрация на екип, подготвен за провеждане на модифицирана процедура на ЕКТ, включваща пълна анестезия и мускулна релаксация. От двете страни на пациента наблюдаваме реанимационен екип; зад пациента наблюдаваме оператор, подготвен за приложението на униполарна ЕКТ.

Най-трудно преодолими се оказват страничните ефекти, свързани с когнитивните нарушения при приложение на ЕКТ – паметовите нарушения, както и стигмата, асоциирана с процедурите. Най-новите изследвания в сферата обаче показват, че чрез усъвършенстване на апаратурата и модифициране на техниката на приложение на ЕКТ се наблюдават подобрения в когнитивните резултати, без да се жертва ефикасността. Тези модификации включват промени в начина на прилагане на електричеството (както къде в мозъка, така и колко), което от своя страна влияе върху характеристиките на получения припадък [5].

ОТВЪД ЕКТ – МАГНИТОКОНВУЛСИВНА ТЕРАПИЯ

Рано в хода на приложение на транскраниална магнитна стимулация (ТМС) се открива, че при определени интензитети на полето и при предразположени болни като страничен ефект се наблюдава индукция на епилептичен припадък (риск <1% за общата популация) [18]. Предвид изразеният антидепресивен ефект както при ЕКТ, така и при репетитивна ТМС, научната общност придобива интерес да съчетае двата метода с надеждата да постигне още по-ефективно лечение [4]. Първото изследване с опитни животни (маймуни резус) е проведено през 1998 г., като впоследствие е повторено и при други примати [17]. През 2001г. екипът на Сара Лизънби (Sarah Lisanby) извършва първи опит върху човек, като наименува метода magnetic seizure therapy (MST), т.е. магнитоконвулсивна терапия (МКТ) [10]. На фигура 8 представяме портрет на Сара Лизънби.



Фигура 8. ▲ Сара Лизънби, един от създателите на МКТ

ефект чрез индукция на гърч. МКТ се прилага чрез модифицирано устройство за ТМС, което може да прилага по-висока мощност в сравнение с конвенционалните ТМС устройства. Наблюдават се сходни с ЕКТ терапевтични резултати на фона на изразено по-ниски по честота и интензитет паметови нарушения, с по-слабо повлияване парасимпатикуса и по-малко отделяне на серумен пролактин [3; 17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Към момента на писане на настоящия материал, медикаментозно-базираната КТ е напълно изместена за сметка на ЕКТ, която в България и по-голямата част от света се прилага в своя модифициран вариант. МКТ е все още в своите експериментални етапи, поради което понастоящем не съществуват клинични алгоритми за приложението ѝ. Въпреки това, КТ в своите форми притежава важно място в историческото развитие на психиатричното лечение и все още предоставя незаемними възможности за лечение при болни с кататонна шизофрения, афективни разстройства, и други.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. American Psychiatric Association (2001). *The Practice of ECT: Recommendations for Treatment, Training and Privileging*. 2nd edn American Psychiatric Press: Washington, D.C..
2. Baghai TC, Moller HJ. Electroconvulsive therapy and its different indications. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008; 10(1):105-117.
3. Chen M, Yang X, Liu C, Li J, Wang X, Yang C, Hu X, Li J, Zhao J, Li X, Xu Y, Liu S. Comparative efficacy and cognitive function of magnetic seizure therapy vs. electroconvulsive therapy for major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 2021 Aug 21;11(1):437.
4. Cretaz E, Brunoni AR, Lafer B. Magnetic seizure therapy for unipolar and bipolar depression: A systematic review. *Neural Plast*. 2015;2015:521398.
5. Deng ZD, Robins PL, Regenold W, Rohde P, Dannhauer M, Lisanby SH. How electroconvulsive therapy works in the treatment of depression: is it the seizure, the electricity, or both? *Neuropsychopharmacology*. 2024 Jan;49(1):150-162.
6. Fink, M. Convulsive therapy: a review of the first 55 years. *J Affect Disord* 2001; 63:1-15
7. Fink, M. Gazdag, Gabor MD; Shorter, Edward PhD. Appreciating Ladislav Meduna: Visionary Creator of Convulsive Therapy. *The Journal of ECT* 38(3):p 149-150, September 2022.
8. Fink, M. Ladislav J. Meduna, M.D. 1896-1964. *Am J Psychiatry* 156:11, November 1999
9. Lava-Parmelee, S., Lava, C., & Parmelee, J. B. (2021). The Historical Struggles of Modified Electroconvulsive Therapy: How Anesthesia Came to the Rescue. *Journal of Anesthesia History*, 7(2), 17-25.
10. Lisanby SH, Lubner B, Schlaepfer TE, Sackeim HA. Safety and feasibility of magnetic seizure therapy (MST) in major depression: Randomized within-subject comparison with electroconvulsive therapy. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28:1852-65.
11. Lisanby SH, Maddox JH, Prudic J, Devanand DP, Sackeim HA (2000). The effects of electroconvulsive therapy on memory of autobiographical and public events. *Arch Gen Psychiatry* 57: 581-590.
12. Meduna, L. Autobiography. *Convuls Ther* 1985; 1:43-57; 121-135.
13. Meduna, L. Die Konvulsionstherapie der Schizophrenie. Halle, Germany, Carl Marhold, 1937.
14. Prudic J, Peyser S, Sackeim HA (2000). Subjective memory complaints: a review of patient self-assessment of memory after electroconvulsive therapy. *J ECT* 16: 121-132.
15. Raheem, S. A Brief History of Electroconvulsive Therapy. *American Journal of Psychiatry Residents' Journal*, 16:1, 6.
16. Rudorfer MV, Henry ME, Sackeim HA. Electroconvulsive therapy. In Tasman A, Kay J, Lieberman J. eds. *Psychiatry*. 2nd ed. Chichester, United Kingdom: John Wiley & Sons Ltd; 2003:1865-1901.
17. Singh R, Sharma R, Prakash J, Chatterjee K. Magnetic seizure therapy. *Ind Psychiatry J*. 2021 Oct;30(Suppl 1):S320-S321.
18. Stultz DJ, Osburn S, Burns T, Pawlowska-Wajswol S, Walton R. Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) Safety with Respect to Seizures: A Literature Review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020 Dec 7;16:2989-3000.
19. Taylor S. Electroconvulsive therapy: a review of history, patient selection, technique, and medication management. *South Med J*. 2007; 100(5):494-498.
20. Tsay, C.J. Julius Wagner-Jauregg and the legacy of malarial therapy for the treatment of general paresis of the insane. *Yale J Biol Med*. 2013 Jun 13;86(2):245-54.
21. Theodore, W. Epilepsy in the Hippocratic collection: Seizures and syndromes. *Epilepsy&Behavior*, Volume 115, 2021, 107704, ISSN 1525-5050.
- Uppal, VishalDourish, JonathanMacfarlane, Alan et al. Anaesthesia for electroconvulsive therapy. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain*, Volume 10, Issue 6, 192-196.

ИЗБОР НА АНТИБИОТИЦИ ЗА РЕЗЕРВ В БОЛНИЧНО ЗАВЕДЕНИЕ, ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ПОСТРАДАЛИ ПРИ АТАКА С БИОЛОГИЧНО ОРЪЖИЕ

МАРИЯ ИЛИЕВА¹, ВИРСАВИЯ ВАСЕВА², ЕВГЕНИ ГРИГОРОВ²

¹Болнична аптека – Военномедицинска академия, София

²Катедра „Военна медицина“ – Военномедицинска академия, София

SELECTION OF ANTIBIOTICS FOR RESERVE IN A HOSPITAL FACILITY FOR THE TREATMENT OF CASUALTIES IN THE EVENT OF A BIOLOGICAL WEAPONS ATTACK

MARIYA ILIEVA¹, VIRSAVIA VASEVA², EVGENI GRIGOROV²

¹Hospital Pharmacy – Military Medical Academy, Sofia

²Department of Military Medicine – Military Medical Academy, Sofia

РЕЗЮМЕ

Настоящото изследване цели да идентифицира и предложи минимален брой антибиотици, които биха могли да обхванат широк спектър от заболявания, причинени от биологични агенти, потенциално използвани в атаки с биологично оръжие. Съществуващите препоръки за лечение на тези инфекции, събрани от различни международни източници, са анализирани и групирани, за да се определят най-ефективните антибиотици за резерв в извънредни ситуации.

Ключови думи: биологично оръжие, антибиотично лечение, биологични агенти, военномедицинска подготовка, резервни антибиотици

ABSTRACT

The present study aims to identify and propose a minimal number of antibiotics that could cover a broad range of diseases caused by biological agents potentially used in attacks with biological weapons. Existing treatment recommendations for these infections, collected from various international sources, have been analyzed and grouped to determine the most effective antibiotics for use in emergency situations.

Keywords: biological weapons, antibiotic treatment, biological agents, military medical training, reserve antibiotics

ВЪВЕДЕНИЕ

Заплахата от биологични атаки е особено актуална в съвременната геополитическа ситуация, включително в контекста на глобалните конфликти и терористични действия. Биологичните агенти, които могат да се използват като оръжие, са сред основните опасности за общественото здраве. Възможността за масово разпространение на инфекции чрез аерозоли или замърсени храни и води поставя сериозен натиск върху здравните системи. Военномедицинската академия - София, като основен военен медицински институт, е стратегически важна за осигуряване на бърза и адекватна медицинска помощ в случай на такава атака.

Целта на настоящото изследване е да се създаде ефективен резерв от антибиотици, който да покрива лечението на широк спектър от заболявания, причинени от биологични агенти, потенциално използвани в случаи на биотероризъм.

ХИПОТЕЗА И ЦЕЛИ

Целта е да се определи минимален набор от антибиотици, които да бъдат ефективни срещу възможни инфекциозни заболявания, предизвикани от различни биологични агенти. Проучването се фокусира върху биологични патогени, които са чувствителни към антибиотично лечение и предо-

ставя препоръки за избор на терапии в случай на биотероризъм.

МЕТОДОЛОГИЯ

Проучването се основава на анализ на актуални данни от реномирани международни институции като Центъра за контрол на заболяванията (CDC) и Европейския център за превенция и контрол на заболяванията (ECDC). Включени са следните етапи:

1. Класификация на биологични агенти: Преглед на класификациите на биологични агенти, които могат да бъдат използвани като биологично оръжие, с фокус върху категориите А, Б и В.

2. Чувствителност към антибиотици: Идентифициране на агенти, чувствителни към антибиотици, и анализ на съществуващите препоръки за лечение.

3. Сравнителен анализ на антибиотици: Оценка на ефективността на различните антибиотици при лечението на заболявания, причинени от биологични агенти.

4. Определяне на основни и специфични антибиотици: Съставяне на списък с основни и специфични антибиотици, необходими за лечение на всички възможни инфекции, причинени от биологични агенти.

РЕЗУЛТАТИ

След събрание и анализ на данни относно биологичните агенти и техните чувствителности към антибиотични терапии, бяха идентифицирани пет основни антибиотика, които трябва да бъдат в резерва за лечение на инфекциозни заболявания, причинени от биологични оръжия. Те включват:

- **Доксициклин** – ефективен срещу седем (чума, туларемия, бруцелоза, пситакоза, ку треска, кореман тиф, холера) от десет изследвани заболявания.
- **Меропенем** – покрива е ефективен при останалите три заболявания (антракс, сап, мелиоидоза)
- **Ципрофлоксацин, Линезолид, Рифампицин** – специфични за лечението на тежки случаи на антракс, бруцелоза и дуги.

Тези антибиотици осигуряват комплексно покритие за лечение на заболявания, причинени от биологични агенти, като антракс, чума, туларемия, бруцелоза и други.

1. Класификация на биологични агенти. Направено е проучване в интернет за налични класификации на биологични агенти, потенциално възможни за използване като биологично оръжие. Такава класификация е оповестена само от Центъра за заразни болести (CDC) на Министерството на здравеопазването на САЩ. Съответно е избрана като основа за разработване на методологията. Според последната ѝ версия биологичните агенти

се разделят на три категории А, В и С.

Категория А

Биологични агенти с висок приоритет – включват организми, които представляват риск за националната сигурност, защото:

- може лесно да се разпространяват или предават от човек на човек;
- водят до високи нива на смъртност и имат потенциал за сериозно въздействие върху общественото здраве;
- може да предизвикат обществена паника и социални сътресения;
- изискват специални действия за подготовка на общественото здравеопазване.

Представителите са (агенти/заболявания):

- Антракс (*Bacillus anthracis*);
- Едра шарка (*variola major*);
- Ботулизъм (*Clostridium ботулинов токсин*);
- Чума (*Yersinia pestis*);
- Туларемия (*Francisella tularensis*);
- Вирусни хеморагични трески, включително Филовируси Ебола, Марбур), Аренавируси (Lassa, Machupo).

Категория В

Вторите по приоритет агенти включват тези, които:

- са умерено лесни за разпространение;
- водят до умерени нива на заболяемост и ниски нива на смъртност;

Представителите са (агенти/заболявания):

- Бруцелоза (*Brucella* видове);
- Заплахи за безопасността на храните (видове *Salmonella*, *Escherichia coli* O157:H7, *Shigella*);
- Епсилон токсин от *Clostridium perfringens*;
- Заплахи за безопасността на храните (видове *Salmonella*, *Escherichia coli* O157:H7, *Shigella*);
- Сап (*Burkholderia mallei*);
- Мелиоидоза (*Burkholderia pseudomallei*);
- Пситакоза (*Chlamydia psittaci*);
- Ку-треска (*Coxiella burnetii*);
- Ричин токсин от *Ricinus communis* (рицин);
- Стафилококов ентеротоксин В;
- Кореман тиф (*Rickettsia prowazekii*);
- Вирусен енцефалит (алфавируси, като източен енцефалит по конете, венецуелски енцефалит по конете и западен енцефалит по конете);
- Заплахи за безопасността на водата (*Vibrio cholerae*, *Cryptosporidium parvum*).

Категория С

Третите биологични агенти по приоритет, включват по-малко опасни патогени и токсини.

2. Чувствителност към антибиотици. Направено е проучване кои от горепосочените агенти са

чувствителни на антибиотично лечение и са разделени на две групи – повлияващи се от антибиотично лечение и такива които не се повлияват.

В списъка с повлияващи се от антибиотично лечение са съответно и очаквано всички патогени (заболявания) с бактериален произход, а именно:

- Антракс (*Bacillus anthracis*);
- Чума (*Yersinia pestis*);
- Туларемия (*Francisella tularensis*);
- Бруцелоза (*Brucella* видове);
- Сап (*Burkholderia mallei*);
- Мелиоидоза (*Burkholderia pseudomallei*);
- Пситакоза (*Chlamydia psittaci*);
- Ку-треска (*Coxiella burnetii*);
- Тиф (*Rickettsia prowazekii fever*);
- Заплахи за безопасността на водата (*Vibrio cholerae*);

3. Сравнителен анализ на антибиотици. Проучени са препоръките за лечение на всяко заболяване.

Антракс – (*Bacillus anthracis*) Категория А. Лечение на пациенти с антракс включва антибиотици и антитоксини. Препоръки за антибиотично лечение:

При наличие на менингит се използва тройна комбинация:

Ципофлоксацин (левофлоксацин) + меропенем (имипенем/цилататин) + линезолид (клиндамицин).

При липса на менингит се използва двойна комбинация:

Ципофлоксацин (левофлоксацин) + клиндамицин (линезолид).

Чума (*Yersinia pestis*) Категория А. Препоръки за лечение:

Одобрените от FDA антимикуробни средства за лечение и профилактика на чума включват стрептомицин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин и доксициклин.

Туларемия (*Francisella tularensis*) Категория А. Препоръки за лечение:

Антибиотиците, използвани за лечение на туларемия, включват стрептомицин, гентамицин, доксициклин и ципрофлоксацин.

Бруцелоза (*Brucella* видове) Категория В. Препоръки за лечение:

Препоръчва се комбинация от доксициклин и рифампицин.

Сап (*Burkholderia mallei*) Категория В. Препоръки за лечение:

Терапията от първа линия по време на началната интравенозна интензивна фаза на лечение на видовете *Burkholderia*, причиняващи Сап и Мелиоидоза е с цефтазидим или меропенем.

Мелиоидоза (*Burkholderia pseudomallei*). Категория В. Препоръки за лечение:

Терапията от първа линия по време на началната интравенозна интензивна фаза на лечение на видовете *Burkholderia*, причиняващи Сап и Мелиоидоза е с цефтазидим или меропенем.

Пситакоза (*Chlamydia psittaci*) Категория В. Препоръки за лечение:

Chlamydia psittaci са чувствителни както към макролиди, така и към тетрациклини. Хората с по-тежко представяне трябва да бъдат лекувани с доксициклин веднага, ако има съмнение за пситакоза.

Ку-треска (*Coxiella burnetii*) Категория В. Препоръки за лечение:

За хора, които развиват болест на Ку-треска, се препоръчва лечение с антибиотик доксициклин.

Тиф (*Rickettsia prowazekii*) Категория В. Препоръки за лечение:

Тиф се лекува с антибиотика доксициклин.

Заплахи за безопасността на водата (*Vibrio cholerae*) Категория В. Препоръки за лечение:

В повечето страни доксициклинът се препоръчва като лечение от първа линия

ДИСКУСИЯ

Резултатите от проучването показват, че ефективният резерв от антибиотици за биологични атаки трябва да включва както широкоспектърни антибиотици, които покриват множество патогени, така и специфични лекарства, които са критични за лечението на определени заболявания. Основните предизвикателства при осигуряването на такъв резерв включват логистика и наличност на антибиотици в кризисни ситуации.

Тази стратегия би могла да бъде част от по-широкото медицинско осигуряване на армията и здравните институции, които трябва да бъдат готови да реагират на биотерористични заплахи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящото изследване предлага минимален, но ефективен набор от антибиотици, които трябва да бъдат включени в резервите за лечение на биологични атаки. Препоръчва се наличността на тези медикаменти да бъде гарантирана в достатъчни количества и с подходяща организация за бързо разпределение в случай на атака с биологично оръжие.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. CDC. (2023). *Bioterrorism Agents/Diseases*. Retrieved from <https://emergency.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp>
2. ECDC. (2023). *Biological Agents and Disease Surveillance*. Retrieved from <https://www.ecdc.europa.eu>

АКТУАЛНИ ДИАГНОСТИЧНО-ЛЕЧЕБНИ ПРОБЛЕМИ

РИСКОВИ ФАКТОРИ ЗА СВЪРЗАН С КАРЦИНОМИ ВЕНОЗЕН ТРОМБОЕМБОЛИЗЪМ

ГАБРИЕЛА ГОСПОДИНОВА¹, ЛИЛИЯ ДЕМИРЕВСКА^{1,2}, ИВАЙЛО ДАСКАЛОВ¹

¹Клиника по кардиология, Катедра "Кардиология, интензивна терапия и вътрешни болести" – Военномедицинска академия, София

²Югозападен университет "Неофит Рилски", Благоевград

RISK FACTORS FOR CANCER-ASSOCIATED VENOUS THROMBOEMBOLISM

GABRIELA GOSPODINOVA¹, LILIYA DEMIREVSKA^{1,2}, IVAYLO DASKALOV¹

¹Cardiology Clinic, Department of Cardiology, Intensive Care and Internal Medicine – Military Medical Academy, Sofia

²South-West University "Neofit Rilski", Blagoevgrad

РЕЗЮМЕ

Венозната тромбоемболия (ВТЕ) е тежко усложнение при онкологични пациенти, което значително увеличава заболяемостта и смъртността в тази популация. Рискът от развитие на ВТЕ при онкологични пациенти се обуславя както от специфични характеристики на заболяването, така и от индивидуалните особености на пациента. Сред основните рискови фактори се открояват локализацията, стадият на рака и наличието на метастази. Противотуморното лечение също повишава тромбогенността. Важни индивидуални рискови фактори включват напреднала възраст, предишни епизоди на ВТЕ, имобилизация, и съпътстващи заболявания като сърдечно-съдови и белодробни заболявания. Разпознаването и ранната оценка на тези рискови фактори е от съществено значение за индивидуализиране на превантивните и терапевтичните стратегии при пациентите с рак. Така се намалява честотата и тежестта на ВТЕ и се подобрява дългосрочната им прогноза.

Ключови думи: венозна тромбоемболия, рак, рискови фактори, профилактика

ABSTRACT

Venous thromboembolism (VTE) is a serious complication in cancer patients that significantly increases morbidity and mortality in this population. The risk of

developing VTE in cancer patients is determined both by specific characteristics of the disease and by the individual characteristics of the patient. Key risk factors are the location, the stage of the cancer and the presence of metastases. Cancer treatment, such as chemotherapy, immunotherapy, and anti-angiogenic therapy, also increases thrombogenicity. Important individual risk factors include advanced age, previous episodes of VTE, immobilization, and comorbidities such as cardiovascular and pulmonary disease. Recognition and early assessment of these risk factors is essential for individualizing preventive and therapeutic strategies in cancer patients, thereby reducing the incidence and severity of VTE and improving their long-term prognosis.

Keywords: venous thromboembolism, cancer, risk factors, prevention

ВЪВЕДЕНИЕ

Венозната тромбоемболия (ВТЕ), представен от дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БТЕ), е често срещано усложнение при пациентите с рак и е втората водеща причина за смъртност в тази популация [1]. Пациентите с карциноми имат от 5 до 7 пъти повишен риск от развитие на ВТЕ. Изчислено е, че приблизително

4-20% от тях ще получат ВТЕ на някакъв етап, като честотата е най-висока в началния период след диагностицирането на злокачественото заболяване [2]. Асоциираната с карцином ВТЕ се свързва с влошена преживяемост, заболяемост, необходимост от хоспитализация и потенциално забавяне или прекъсване на противотуморната терапия [3].

Три фактора, съставляващи триадата на Вирхов, класически се свързват с развитието на ВТЕ. Това са смущения във венозния кръвен поток, ендотелно съдово увреждане и хиперкоагулация [4]. Злокачествените заболявания може да способстват за всеки един фактор от тази триада. Неподвижността, влошеният функционален статус, хоспитализацията и периоперативното състояние са отговорни за развитието на венозен застой във всяка популация. Идентифицирани са обаче, множество специфични за рака механизми за развитие на ВТЕ като освобождаване на про-коагулационни фактори, директно увреждане на съдовия ендотел и активация на тромбоцитите и коагулационната каскада от туморните клетки. Някои онкологичните популации и видове противотуморно лечение също са с по-висок риск за развитие на тромбози. Освен повишения тромбогенен риск обаче, пациентите с карциноми имат и повишен риск от кървене [2, 3]. Затова откриването на специфични за пациентите с карциноми рискови фактори би спомогнало за по-успешно осъществяване на безопасна първична профилактика на ВТЕ.

СПЕЦИФИЧНИ ЗА ПАЦИЕНТА РИСКОВИ ФАКТОРИ

Част от рисковите фактори за ВТЕ при карциноми са индивидуални и специфични за пациента извън злокачественото заболяване, а друга част се обуславят от специфични характеристики на типа карцином, от проведеното противотуморно медикаментозно лечение, оперативно лечение и свързани процедури (табл. 1).

Таблица 1. ▼ Рискови фактори за ВТЕ, асоциирани с карцином

ФАКТОРИ, СВЪРЗАНИ С КАРЦИНОМА	СВЪРЗАНИ С ПРОТИВОТУМОРНАТА ТЕРАПИЯ	СПЕЦИФИЧНИ ЗА ПАЦИЕНТА
<ul style="list-style-type: none"> Локализация (мозък, панкреас, бъбрек, стомах, бял дроб, яйчници, левкемия/лимфом); Метастатична болест, чернодробни метастази; Напреднали стадии; Анатомични особености на рака: <ul style="list-style-type: none"> Бъбречно клетъчен карцином – може да инфилтрира долната празна вена; Хепатоцелуларен карцином – може да компресира или да проникне в чернодробните вени. 	<ul style="list-style-type: none"> Противотуморна терапия: <ul style="list-style-type: none"> – цисплатина; – L- аспарагиназа; – талидомид, леналидомид; – тамоксифен; – VEGF инхибитори (Бевацизумаб); – VEGF тирозин киназни инхибитори (сорафениб, сунитиниб, пазопаниб). Хирургия и хоспитализация; Централни венозни катетри. 	<ul style="list-style-type: none"> Напреднала възраст; Вродена тромбофилия; Предидна ВТЕ; Съпътстващи заболявания: ХБЗ, ССЗ, белодробни заболявания, затлъстяване; Имобилизация.

ХБЗ – хронично бъбречно заболяване; ССЗ – сърдечно-съдови заболявания

Пол. Малко изследвания се фокусират върху влиянието на пола за риска от развитие на ВТЕ при пациенти с рак. Някои от тях установяват, че жените са изложени на по-висок риск от ВТЕ, докато мъжете изглежда са по-предразположени към артериален тромбоемболизъм. Други не установяват зависимост от пола [5, 6].

Възрастта е сигурен рисков фактор за ВТЕ в общата популация и при злокачествените заболявания. Това се обяснява със съпътстващите остаряването намалено физическо натоварване и системно активиране на коагулацията, които увеличават риска за развитие на тромбоза. Индивидите на възраст над 85 години имат почти 10 пъти по-висок риск от ВТЕ в сравнение с тези на възраст между 45 и 54 години [7]. Пациентите с рак на възраст над 65 години са с повишена вероятност да развият ВТЕ в сравнение с по-младите пациенти [5].

Етническата принадлежност също има значение. Чернокожите пациенти имат най-висока честота на ВТЕ, следвани от бели и испанци. Най-ниските стойности се наблюдават при пациенти от азиатски и тихоокеански острови [5, 6].

Съпътстващи заболявания като бъбречна недостатъчност, респираторни и сърдечни заболявания, затлъстяване са свързани с повишен риск от ВТЕ в общата и онкологичната популация. Особено важен рисков фактор е инфекцията, която се явява една от основните причинители на повишена склонност към тромбообразуване при пациентите с рак. Инфекциите водят до активиране на възпалителни и коагулационни пътища, което значително увеличава риска от тромбообразуване. В допълнение, някои съпътстващи заболявания могат да влошат състоянието, да затруднят лечението на основното онкологично заболяване и така да увеличават тежестта на тромбоемболичните усложнения [8].

Имобилизацията е важен предразполагащ фактор за развитие на ВТЕ. Проучванията показват, че пациентите с рак с лоша работоспособност са със значително по-високи нива на ВТЕ [5]. При заемане на легнало положение за продължително време, особено за повече от 3 дни, рискът от развитие на ВТЕ е значително по-голям [9]. В същото време, ограничената физическа активност при онкологичните пациенти често е резултат от самото злокачествено заболяване, от провежданото лечение или други усложнения.

Предиден епизод на ВТЕ е силен рисков фактор за нов ВТЕ при пациенти с рак. При предиден ВТЕ рискът за рецидив е 7 пъти по-висок риск при пациенти с рак в сравнение с липсата на анамнеза за предидни тромбоемболични събития [9, 10].

РИСКОВИ ФАКТОРИ, СВЪРЗАНИ С РАКА

Развитието на тромбоза при злокачествени заболявания може да бъде повлияно от характеристиките на самото заболяване като локализация, вид, стадий на рака, както и периода след поставянето на диагнозата.

Локализация на тумора е важен рисков фактор за развитието на ВТЕ. Карциномите на панкреас, матка, яйчници, бели дробове, стомах, бъбреци и първични мозъчни тумори са свързани с повишен риск от тромбоемболични събития [11]. Муцин-продуциращите аденокарциноми на панкреаса, белия дроб и стомашно-чревния тракт са свързани с най-голям риск [12]. Вероятно съществуват специфични механизми при някои видове карциноми за развитие на тромбоза. Някои анатомични особености на някои видове рак може да създадат условия за по-лесно развитие на тромбози. Така бъбречно клетъчният карцином може да инфилтрира долната празна вена, а хепатоцелуларният карцином може да компресира или да проникне в чернодробните вени [13].

Напредналите стадии на рака и особено метастатичната болест се свързват със значително повишен тромботичен риск. В голямо датско кохортно проучване е установено, че рискът от ВТЕ нараства с напредването на стадия на рака като при пациенти в различни стадии на заболяването са наблюдавани съответните относителни рискове: 2.9 за стадий I и II, 7.5 за стадий III и 17.1 за стадий IV [14]. Според друго проучване, базирано на популационни данни, пациентите с далечни метастази са изложени на значително по-голям риск от ВТЕ в сравнение с тези без метастази. При рак без метастази рискът е приблизително 4 пъти по-висок, а при отдалечени метастази 58 пъти по-висок в сравнение с липсата на рак [15].

Хистологичните варианти също могат да играят роля в увеличаването на риска за развитие на ВТЕ. Недребноклетъчният рак на белия дроб и аденокарциномите са с по-висок риск в сравнение с плоскоклетъчният карцином [16]. Същото се отнася и за муцин-продуциращите аденокарциноми на панкреаса, белия дроб и стомашно-чревния тракт. От друга страна, при рак на гърдата и на дебелото черво не се наблюдава съществена разлика в честотата на ВТЕ в зависимост от хистологичния подтип [17, 18]. В рамките на изследването "Vienna Cancer and Thrombosis" е установено, че диференциацията на тумора също има значение. Пациентите с високо диференцирани тумори (G3 и G4) имат два пъти по-голям шанс да развият ВТЕ в сравнение с тези с по-ниско диференцираните (G1 и G2) [19].

Време след поставяне на диагнозата. Рискът от развитие на ВТЕ е най-висок в непосредствения период след поставяне на диагнозата карцином. Това вероятно се дължи на факта, че в този етап пациентите преминават през интензивно противотуморно лечение и оперативно лечение, които допълнително увеличават риска от тромбоза [11]. Най-висок е рискът през първите три до шест месеца след поставянето на диагнозата и този риск персистира и през първата година [20].

РИСКОВИ ФАКТОРИ СВЪРЗАНИ С ЛЕЧЕНИЕТО НА ОНКОЛОГИЧНОТО ЗАБОЛЯВАНЕ

Оперативното лечение е сред факторите, които най-силно допринасят за по-високия риск от ВТЕ при пациентите с рак. Всяка хирургична интервенция се свързва с протромботичен риск, който се наслаждава върху протромботичното състояние, провокирано от злокачественото заболяване. Този риск се увеличава с големината на интервенцията. Така онкологичната хирургия може да доведе до удвояване на риска от ДВТ след операция и до повече от трикратно повишаване на вероятността за развитие на фатална БТЕ в сравнение със същите хирургични процедури, извършени при пациенти без злокачествено заболяване [9]. Въпреки подобрената първична профилактика в постоперативния период чрез мерки за ранна мобилизация и приложение на антикоагуланти, определени видове операции остават с висок риск от ВТЕ при онкологични пациенти. Такива са големите коремни и тазови интервенции, ортопедичните операции, извършвани по повод рак, защото при тях често се наблюдава съчетание от множество неблагоприятни фактори като обездвижване, травма на меките тъкани и развитие на хиперсървирваемост [9, 21].

Противотуморното медикаментозно лечение се обвинява за 6- до 7-кратно по-висок риск от възникване на ВТЕ [22]. Причина за това е, че редица противотуморни препарати, използвани в лечението на различни видове рак, могат да предизвикат или да улеснят тромбоембообразуването. Цисплатината, например, се използва широко в терапията на множество злокачествени заболявания и има повишен потенциал за артериална съдова токсичност, тромбогенен ефект и може да доведе до развитие на венозни и артериални тромбоемболични събития [23]. С много висок тромботичен потенциал са и L-Asparaginase, Thalidomide, lenalidomide и tamoxifen [2]. В кохортно проучване (Датски медицински регистър), в което са проследени 499 092 пациенти с диагноза карцином, се установява, че рисков фактори за ВТЕ освен прекараната ВТЕ (subdistribution hazard ratio [SHR] 7.6; 95% confidence interval [CI] 7.2-8.0) и наличието на далечни метастази (SHR 3.2; 95% CI, 2.9-3.4), са и приложението на химиотерапия (SHR 3.4; 95% CI 3.1-3.7), на протеинкиназни инхибитори (SHR 4.1; 95% CI 3.4-4.9), антиангиогенезна терапия (SHR 4.4; 95% CI 3.8-5.2) и на имунотерапия (SHR 3.6; 95% CI 2.8-4.6) (24). Няколко други кохортни проучвания също показват висока честота на ВТЕ при лекувани с имунотерапия, особено с инхибиторите на имунните контролни точки (immune checkpoint inhibitors, ICI) [25]. Bevacizumab е моноклонално антитяло, насочено към VEGF (съдово-ендотелен растежен фактор), който се отделя от туморните клетки и допринася за активиране на ендотела. Проучванията показват, че прилагането му увеличава риска повече за развитие на артериални тромбоембо-

лични събития, отколкото венозни, въпреки че не е напълно изяснено дали лекарството засилва вероятността от ВТЕ [26]. Няколко мета-анализа и обширни клинични изследвания сочат, че артериалните тромботични инциденти са по-чести, когато бевацизумаб се използва в комбинация с химиотерапия, в сравнение с монотерапията, базирана само на конвенционални цитостатични агенти [27].

Централните венозни катетри също може да са отговорни за развитието на ДВТ. С по-висок риск са левостранните катетри, катетрите с позициониран връх между горната празна вена и дясното предсърдие, периферно имплантираните централни венозни катетри и тези с множество лумени [28].

СИСТЕМИ ЗА ОЦЕНКА НА РИСКА

В опит да се систематизира рисковия профил, за да се определи нуждата от профилактични мерки, е разработен специален предиктивен модел за оценка на вероятността от ВТЕ при раково болни Khorana score (табл. 2). Ако общият брой точки в скалата надвиши 2, пациентът се категоризира като изложен на висок риск от поява на тромбоза [28].

Таблица 2. ▲ Khorana score. Използва се за оценка на риска от ВТЕ при пациенти с рак, подложени на химиотерапия. Според сумата на точките: висок риск (>2 т); умерен риск (1-2 т); нисък риск (0 т).

РИСКОВ ФАКТОР	КРИТЕРИЙ	ТОЧКИ	ЗАБЕЛЕЖКИ
ТИП НА ТУМОРА	– Рак на стомаха или панкреаса	2	При някои версии на модела се включват и конкретни случаи на висцерални тумори към по-висок риск, но водещото разделение остава между стомах/панкреас и останалите локализации.
	– Други видове рак (например: бял дроб, лимфом, гинекологични, пикочен мехур, тестиси)	1	
	– Всички останали	0	
БРОЙ ТРОМБОЦИТИ	$\geq 350 \times 10^9/L$	1	Измерването се прави преди началото на химиотерапията или в ранните ѝ етапи.
ХЕМОГЛОБИН	< 10 g/dL или приложение на растежни фактори за червени кръвни клетки	1	Ако пациентът има тежка анемия или получава стимулиращи растежа на еритроцитите средства, той получава 1 точка.
БРОЙ ЛЕВКОЦИТИ	$> 11 \times 10^9/L$	1	Свързва се с възпалителни процеси и по-висок риск от тромботични събития.
ИНДЕКС НА ТЕЛЕСНА МАСА	$\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1	Счита се за индикатор за затлъстяване и свързаните с него метаболитни и проинфламаторни промени, които повишават вероятността от ВТЕ.

КЛИНИЧНО ЗНАЧЕНИЕ НА РИСКОВИТЕ ФАКТОРИ ЗА ВТЕ

Идентифицирането на рисковите фактори за ВТЕ при пациенти с рак играе ключова роля в клиничната практика, защото осигурява основа за по-добро лечение на състоянието и превенция на потенциално тежки усложнения. Разпознаването на

тези фактори дава възможност за ранна оценка на риска и индивидуализиране на терапевтичния подход за всеки пациент. Например, пациентите с висок риск от ВТЕ, като тези с рак на панкреаса или напреднал стадий на заболяването, се нуждаят от по-строг контрол и активно наблюдение. В такива случаи може да се приложат предиктивни модели като Khorana Score, които помагат да се оцени вероятността за развитие на ВТЕ и да се планират превантивни мерки.

Рисковите фактори предоставят основа за персонализиране на лечението, като позволяват медицинските специалисти да адаптират подхода си към индивидуалния профил на пациента. Например, пациентите с умерен риск може да бъдат наблюдавани чрез редовни клинични и лабораторни оценки, докато тези с по-нисък риск могат да изискват минимални интервенции. Важно е информацията за рисковете да се споделя между различните специалисти в мултидисциплинарен екип, което подпомага координацията на грижите и вземането на решенията относно подходящото лечение.

Обучението на пациентите също е съществен аспект от клиничния процес. Пациентите с висок риск трябва да бъдат информирани за признаците на тромбоза, като подуване на крайниците, болка или задух, за да могат да търсят своевременно медицинска помощ. Освен това, редовното проследяване, особено през първите месеци след поставяне на диагнозата или при промяна на терапията, е критично важно за минимизиране на риска от тромбообразуване. Насърчаването на мобилността и ранната рехабилитация след хирургична интервенция също допринасят за предотвратяване на венозния застои и последващите усложнения.

Интеграцията на информацията за рисковите фактори в ежедневната практика дава възможност за ранна диагностика, по-добра превенция и намаляване на честотата и тежестта на тромбоемболичните усложнения. Това не само подобрява качеството на живот на пациентите, но и допринася за по-добри дългосрочни прогнози.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Венозната тромбоемболия е критично усложнение при пациенти с онкологични заболявания, което значително увеличава заболяемостта и смъртността им. развитието на тромбоза е резултат от комплексни взаимодействия между специфични за пациента фактори като възраст, етническа принадлежност и съпътстващи заболявания, и онкологични фактори, свързани с локализация, стадий и хистологичен тип на рака и типа противотуморно лечение. Ранната идентификация на високорисковите пациенти и прилагането на персонализиран подход към терапията могат да намалят честотата и тежестта на ВТЕ и така се да осигури вземането на по-прецизни и ефективни решения в контекста на сложни заболявания като рака.

„Това изследване е подкрепено от Министерството на образованието и науката по Национална програма „Млади учени и постдокторанти – 2“. / This research is supported by Bulgarian Ministry of Education and Science under National Program „Young Scientists and Postdoctoral Students – 2“.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Noble S, Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br. J. Cancer.* 2010;102:S2-S9.
2. Abdol Razak NB, Jones G, Bhandari M, et al. Cancer-Associated Thrombosis: An Overview of Mechanisms, Risk Factors, and Treatment. *Cancers (Basel).* 2018 Oct 11;10(10):380.
3. Falanga A, Ay C, Di Nisio M, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol.* 2023 May; 34(5):452-467.
4. Lip GY, Chin BS, Blann AD. Cancer and the prothrombotic state. *Lancet Oncol*2002;3:27-34.
5. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer.* 2007;110:2339-2346.
6. Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch. Intern. Med.* 2006;166:458-464.
7. Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti SM, et al. Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transf.* 2011;9:120-138.
8. Connolly G, Francis CW. Cancer-associated thrombosis. *Hematol. ASH Educ. Prog.* 2013;2013:684-691.
9. Agnelli MG, Bolis MG, Capussotti ML, et al. A Clinical Outcome-Based Prospective Study on Venous Thromboembolism After Cancer Surgery: The @RISTOS Project. *Ann. Surg.* 2006;243:89-95.
10. Connolly G, Khorana AA. Emerging risk stratification approaches to cancer-associated thrombosis: Risk factors, biomarkers and a risk score. *Thromb. Res.* 2010;125:S1-S7.
11. Khorana AA, Connolly GC. Assessing Risk of Venous Thromboembolism in the Patient With Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009;27:4839-4847.
12. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med.* 2012;9:e1001275.
13. Elshoury A, Schaefer JK, Lim MY, et al. Update on Guidelines for the Prevention of Cancer-Associated Thrombosis. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022 Jun 21;20(13).
14. Cronin-Fenton DP, Swundergaard F, Pedersen LA, et al. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: A population-based cohort study in Denmark, 1997-2006. *Br. J. Cancer.* 2010;103:947.
15. Blom JW, Doggen CM, Osanto S, et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2005;293:715-722.
16. Blom JW, Osanto S, Rosendaal FR. The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients: Higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma. *J. Thrombo. Haemost.* 2004;2:1760-1765.
17. Alcalay A, Wun T, Khatri V, et al. Venous Thromboembolism in Patients With Colorectal Cancer: Incidence and Effect on Survival. *J. Clin. Oncol.* 2006;24:1112-1118.
18. Chew HK, Wun T, Harvey DJ, et al. Incidence of Venous Thromboembolism and the Impact on Survival in Breast Cancer Patients. *J. Clin. Oncol.* 2006;25:70-76.
19. Ahlbrecht J, Dickmann B, Ay C, et al. Tumor Grade Is Associated With Venous Thromboembolism in Patients With Cancer: Results From the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J. Clin. Oncol.* 2012;30:3870-3875.
20. Easaw JC, McCall S, Azim A. ClotAssist: A program to treat cancer-associated thrombosis in an outpatient pharmacy setting. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2018 doi: 10.1177/1078155218760704.
21. Piovello F, Wang CJ, Lu H, et al. Deep-vein thrombosis rates after major orthopedic surgery in Asia. An epidemiological study based on postoperative screening with centrally adjudicated bilateral venography. *J. Thromb. Haemost.* 2005;3:2664-2670.
22. Khorana AA, Dalal M, Lin J, et al. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer.* 2013;119:648-655.
23. Numico G, Garrone O, Dongiovanni V, et al. Prospective evaluation of major vascular events in patients with nonsmall cell lung carcinoma treated with cisplatin and gemcitabine. *Cancer.* 2005;103:994-999.
24. Mulder FI, Horvath-Puho E, van Es N, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood.* 2021 Apr 8;137(14):1959-1969.
25. McCrae KR, Swaidani S, Diaz-Montero CM, et al. Old is new again: emergence of thromboembolic complications in cancer patients on immunotherapy. *Thromb Res.* 2022 May;213(Suppl 1):S51-S57.
26. Nalluri S, Chu D, Keresztes R, et al. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: A meta-analysis. *JAMA.* 2008;300:2277-2285.
27. Schutz FAB, Je Y, Azzi GR, et al. Bevacizumab increases the risk of arterial ischemia: A large study in cancer patients with a focus on different subgroup outcomes. *Ann. Oncol.* 2011;22:1404-1412.
28. Harrigan AM, Rioux J, Shivakumar S. Practical Considerations for the Management of Cancer-Associated Venous Thromboembolism: A Guide for the General Oncology Practitioner. *Curr Oncol.* 2022 Sep 8;29(9):6419-6432.

МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ НА ЕЛЕКТРОКОНВУЛСИВНАТА ТЕРАПИЯ (ЕКТ)

ГАЛИНА ДИМИТРОВА

Клиника по психиатрия – Военномедицинска академия, София

MECHANISM OF ACTION OF ELECTROCONVULSIVE THERAPY (ECT)

GALINA DIMITROVA

Clinic of Psychiatry – Military Medical Academy, Sofia

РЕЗЮМЕ

Електроконвулсивната терапия (ЕКТ) е с доказана ефективност за лечението на множество психиатрични заболявания – кататонна шизофрения, параноидна шизофрения, рекурентно афективно разстройство, биполарно афективно разстройство и други, като ефективността от приложението ѝ е призната още от първото ѝ приложение през 1938 г. Въпреки това, нейните механизми на действие остават слабо изучени към дадения момент, което затруднява процеса на усъвършенстване на метода.

Съществуват няколко основни хипотези за лечебния ефект на електроконвулсивната терапия: невровъзпалителни, неврофизиологични (промени в електроенцефалограмата, промени в церебралния кръвен поток и регионалния метаболизъм, промени в кръвно-мозъчната бариера и директна невронална стимулация), невро-биохимични (промени в различни невромедиатори), теории за невротрофичност и невропластичност.

С настоящия материал си поставяме за цел да запознаем читателя с основните хипотези, чрез систематизиране на наличната ни световна литература.

Ключови думи: електроконвулсивната терапия (ЕКТ); механизъм на действие

ABSTRACT

Electroconvulsive therapy (ECT) has been proven to be an effective treatment for multiple psychiatric illnesses – catatonic schizophrenia, paranoid schizophre-

nia, recurrent affective disorder, and bipolar affective disorder and others, while the effectiveness of its application has been recognized since its first application in 1938. However, its mechanisms of action remain poorly understood at the given moment, which poses challenges before the further refinement of the method.

There are several main hypotheses about the therapeutic effects of the electroconvulsive effect: neuroinflammatory, neurophysiological (changes in the electroencephalogram, changes in the cerebral blood flow and metabolism, changes in the blood-brain barrier, and direct neuronal stimulation)q neurobiochemical (changes in various neurotransmitters), and theories of neurotrophicity and neuroplasticity.

With this material, we set ourselves the goal of introducing the reader to these hypotheses by systematizing our available literature.

Keywords: electroconvulsive therapy (ECT); mechanism of action

ВЪВЕДЕНИЕ

Електроконвулсивната терапия (ЕКТ) е с доказана ефективност за лечението на множество психиатрични заболявания, като ефективността от приложението ѝ е призната още от първото ѝ приложение през 1938 г. Поради изключително бързото настъпване на терапевтичните ефекти, методът може да доведе до ремисия на тежки и резистентни на лечение психопатологични състоя-

ния, включително всички форми на депресия, шизофрения, мания, кататония, болест на Паркинсон, obsесивно-компулсивно разстройство, и злокачествен невролептичен синдром. Въпреки това, нейните механизми на действие остават слабо изучени към дадения момент, което затруднява процеса на усъвършенстване на метода.

Съществуват няколко основни хипотези за лечебния ефект на електроконвулсивната терапия: невровъзпалителни, неврофизиологични, невробиохимични, и теории за невротрофичност и невропластичност.

Проведохме синтез на получената информация от систематично изследване на съществуващата литература, отнасящи се до механизмите на действие на ЕКТ. Основният акцент беше върху идентифициране и анализиране на проучвания, в електронни бази данни, включително PubMed и Web of Science, обхващащи периода от създаването на дата-базите до януари 2024, използвайки конкретни ключови думи и критерии за търсене.

1. Невровъзпалителна хипотеза

Невровъзпалителната хипотеза е една от най-популярните обяснения за лечебния ефект на ЕКТ. От една страна, ЕКТ временно повишава експресията на определени възпалителни цитокинови гени; от друга страна, многократните сесии ЕКТ водят до спад в нивата на възпалителните медиатори. Следователно, при ЕКТ е възможно участие на имунната система в медирането на ефектите му [1].

Невровъзпалението обикновено се счита за патологичен процес, активно участващ в патофизиологията на депресията [2]. Но възпалението също е механизъм за възстановяване и изграждане на нови тъкани. Възпалителните процеси, свързани с депресията, са системни (модулиращи хипоталамо-хипофизната надбъбречна ос и невротрансмитерните системи), а възстановителните процеси са локалните и преходни, често клетъчно медиранни (глиално активиране). Полиморфизми в гените, свързани с имунната система, може да предразположи хората да развият тежка депресия. Замесените възпалителни медиатори включват С-реактивен протеин, IL-6, IL-1 и фактор на туморна некроза б и др. Съобщава се за по-високи нива на възпалителни медиатори и активирани имунни клетки в цереброспиналната течност и кръвта на пациенти с депресия и шизофрения [3].

Следователно, антидепресивните ефекти от продължително приложение на ТМК са потенциално свързани с глобален спад в нивата на цитокините и повишаване на глиалното активиране.

2. Неврофизиологични и неврохимични хипотези

2.1. Промени в електроенцефалографията (ЕЕГ)

ЕЕГ промените в специфични области на мозъка по време и след ЕКТ могат да предскажат клиничния резултат – следователно и да помогнат за разбирането на основните биологични меха-

низми на ЕКТ. Забавянето на формата на вълната е най-честата ЕЕГ находка и може да бъде корелирано с очаквания терапевтичен резултат - наличието на делта активност в префронталния кортекс, намаляване на алфа активността във фронтотемпоралния кортекс увеличаването на тета активност в субгенуален преден цингуларен кортекс (SgACC) [4; 5; 6; 7].

Доказано е, че повишената тета активност е свързана с намаляване на психотичните симптоми при пациенти с психотична депресия. В допълнение, степента на намалена тета активност в SgACC преди лечението е положително свързана с антипсихотичния отговор на ЕКТ [7].

2.2. Промени в церебралния кръвен поток и регионалния метаболизъм

Промени в церебралния кръвоток се наблюдават по-често при популация, предразположена към отключване на психози, а също и при вече развити психози и разстройства на настроението [8; 9]. При пациенти с депресивен епизод, било то в хода на рекурентно депресивно разстройство или на биполарно афективно разстройство, се наблюдава значителен хипометаболизъм във фронталния гирус [10; 11]. ЕКТ променя мозъчния кръвен поток и метаболизма на глюкозата, като регионалният кръвоток се увеличава незабавно в областите на мозъка с активност и следва модела на генерализиране на припадъците [12; 13].

Съществуват и противоречиви на този етап данни, че ЕКТ води до промени в регионалния метаболизъм чрез промените в церебралния кръвоток [11; 14; 15; 16].

2.3. Промени в кръвно-мозъчната бариера

По време на икталната фаза на гърчове, предизвикани от поредно серия ЕКТ, настъпва скок на кръвното налягане, поради който е възможно да настъпи временно прекъсване на непрекъснатостта на кръвно-мозъчната бариера, освобождавайки от кръвообращението в мозъчния паренхим, което води до специфични промени (повишени нива на мозъчен невротрофичен фактор, ангиогенеза, неврогенеза) [17]. Промяната в целостта на кръвно-мозъчната не е свързана с мозъчните промени след единична сесия на електроконвулсивен стимул, както е видно от проучвания върху експериментални животни, което може да обясни нуждата от няколко процедури ЕКТ преди достигане на пълен терапевтичен ефект [17].

2.4. Директна стимулация на невроните

Електрическият импулс от ЕКТ електродите преминава през междинна тъкан, променя вътрешната електрическа среда и концентрацията на йони на невроните и по този начин ги стимулира директно [18]. Групата деполяризирана по този начин неврони се задействат едновременно, за да предизвикат терапевтичния гърч, като от значение са както мястото на поставяне на електрода, както и индивидуалните особености на пациента [13; 19].

3. Невробиохимични хипотези

ЕКТ модулира процеса на невротрансмисия и влияе върху експресията, повторното поемане и освобождаването на голямо разнообразие от невробиохимикали в мозъка, включително транскрипционни фактори, невротрансмитери, невротрофични фактори и хормони, като по този начин може да допринесе за подобряване на настроението и лечение на симптоми, свързани с психични разстройства [20]. Тя има ефект върху предаването на почти всички основни невротрансмитери в мозъка като серотонин, допамин, ацетил-холин, ендогенни опиоиди, епинефрин и нор-епинефрин и др. [1; 21]. По време на химическата невротрансмисия, ЕКТ действа на множество нива, включително синтез на невротрансмитери, освобождаване на невротрансмитери, свързване на невротрансмитери с техните рецептори, както и като тяхното повторно поемане [21].

3.1. Серотонин

ЕКТ влияе непряко, на ниво транспорт на серотонин, транспорт на епинефрин и на ниво серотонинови рецептори. Предполага се, че полиморфизмите на транспортера на серотонин и транспортера на норепинефрин са свързани с отговора на лечението с ЕКТ [22].

Подобно на антидепресантите, ЕКТ също регулира надолу 5-HT₂ рецепторите в мозъка на пациенти с депресия [23]. Предполага се, че намаляването на плътността на 5-HT₂ рецептора има антидепресивно действие.

3.2. Глутамат

При болни с депресия се наблюдават промени в нивата на глутамат – повишени във фронталния кортекс чрез следсмъртни проучвания [90] и намалени в дорзо-латералния префронтален кортекс (DLPFC), амигдалата и вентромедиалния префронтален кортекс (VMPFC) [24; 25; 26; 27; 28]. Смята се, че промененото глутаматергично предаване има роля в развитието на психиатрични разстройства.

ЕКТ намалява значително нивата на повишен глутамат в хипокампуса на депресирани животни [29]. По подобен начин се съобщава, че ЕКТ коригира глутаматергичните промени в специфични области на мозъка (т.е. DLPFC) при пациенти с депресия [25; 30]. В допълнение, ЕКТ понижава нивата в левия хипокампус при пациенти с депресия. Това нормализиращо глутаматно действие на ЕКТ е свързано с антидепресивен ефект.

3.3. Моноаминергични невротрансмитери

Нарушената моноаминергична невротрансмисия се предполага отдавна при пациенти с депресия. При пациенти с РДР свързването на транспортера на допамин е намалено в субстанция nigra, стриатум, таламус и преден цингулат. Показано е, че сериите ЕКТ повишават нивата на хомованилова киселина и 5-хидроксииндолацетна киселина, метаболитите на моноаминовите невротрансмитери

[31]. Съобщава се също за преходно повишено свързване с допаминови рецептори [32]. Освен това се предполага, че ЕКТ модулира допаминергичните рецептори и подобрява допаминова невротрансмисия в мозъка.

3.4. Невропептид Y

Невропептид Y играе роля в емоционалната регулация, обработката на паметта, поддържането на циркадните ритми и регулирането на апетита, има антиконвулсивно действие и се освобождава в отговор на ЕКТ. Този ефект се постига чрез инхибиращия му ефект върху глутаматергичните неврони. По-ниски от обичайните нива на невропептид Y се наблюдават при рекурентно депресивно разстройство, биполарно афективно разстройство и шизофрения [33]. Доказано е, че ЕКТ е свързана с повишение на нивата на невропептид Y на пациенти с депресия, като е възможно за е свързан с механизма на лечебно действие на ЕКТ.

3.5. Хормони

Предполага се, че ЕКТ по оста хипоталамус-хипофиза-надбъбречна жлеза повишава освобождаването на хормони от хипоталамуса в кръвния поток чрез възбуждане на диенцефалните структури [34]. Има преходно и селективно повишаване на секрецията на адренокортикотропен хормон, кортизол и пролактин, които се връщат до изходното ниво за няколко часа след ЕКТ. ЕКТ също така намалява нивата на кортизол до нормални сред пациентите с депресия, но не е ясно дали тези промени в нивата на хормоните имат терапевтични последици или са прояви на стрес и вторични други промени в мозъка [34]. Доказано е обаче, че ЕКТ намалява индуцираното от кортизол инхибиране на невропластичността [35; 36].

4. Невропластични промени

При психични разстройства постоянно се съобщава за промени в обема на мозъчните структури. Промени в обема на структурите се наблюдава и при провеждане на ЕКТ – хипокампус, амигдала, преден цингуларен гирус и медиална и долна темпорална кора [37; 38; 39; 40; 41]. Тези промени са по-изразени в области с по-голяма връзка с префронталния кортекс и други лимбични структури [42; 43]. ЕКТ води до синаптогенеза, неврогенеза, дендрогенеза, ангиогенеза и глиогенеза. Невропластични промени се забелязват още след първата процедура ЕКТ. Увеличаването на ангиогенезата може да бъде свързано с метаболитната активност на специфични области на мозъка.

При пациенти с депресия и проведени изследвания с ЯМР се съобщава за увеличаване (нормализиране) на обема на хипокампа след курс ЕКТ [37]. Индуцираните от ЕКТ инкрементални промени в обема на хипокампуса, както и на амигдалата, могат да се наблюдават в рамките на 72 часа от започване на лечението. Освен това се предполага, че по-малкият изходен обем на хипокампуса е свързан с по-голям клиничен отговор след ЕКТ [42].

При животински модели се намира пряка връзка между провеждането на ЕКТ и промени в обема на определени зони от мозъка, което е свързано с подобрения в поведението, снижени депресивни симптоми и невропластичност.

ЕКТ спекулативно е свързан и с промени в свързаността в рамките на функционални мрежи сред пациенти с депресия. Тези мрежи са свързани с регулиране отгоре надолу на вниманието и настроението (фронтно-париетална мрежа), обработка на емоциите (афективната мрежа и мрежата на вентралното внимание), както и вътрешно или външно ориентирано внимание [44].

ЕКТ също така благоприятства метаболитите с неврозащитни свойства [45].

5. Невротрофични фактори

Доказано е, че ЕКТ променя нивата на различни биохимични медиатори, включително тези невротрофични фактори, като по този начин предизвиква невропластичните промени в мозъка. Тази трофична активност включва както неврозащита, така и повишена невронална пролиферация. Дори единичен електроконвулсивен стимул предизвиква пролиферация на неврони в зъбчатия гирус на хипокампуса и новообразуваните неврони могат да оцелеят в продължение на месеци, най-вероятно чрез инхибиране на апоптозата, което е възможна причина за терапевтичния ефект [46; 47].

Проучванията също така показват повишена експресия на васкуларен ендотелен растежен фактор, и невротрофичен фактор, получен от глиална клетъчна линия [48]. Васкуларният ендотелен растежен фактор играе роля в ендотелната пролиферация, ангиогенезата, вазопронируемостта и има невротрофични действия и хипотетично умаства в увеличаването на концентрацията на антидепресанти в мозъка чрез понижаване на Р-гликопротеина (преносител на ефлукс на лекарство) на мозъчно-кръвната бариера [48].

Глиалният невротрофичен фактор е невротрофичен агент от семейството невротрофини на трансформиращия растежен фактор (TGF α), като има роля в оцеляването на допаминергичните неврони [49]. Патологично снижените му нива при болни с депресия се нормализира след провеждане на ЕКТ [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многобройните световни изследвания, стремящи се да потвърдят точния терапевтичен механизъм на действие на ЕКТ, очертават обширна област на изследване, потенциално включваща сложни биохимични, химични и неврофизични процеси, от директно действие през промяна в генната експресия, невропластичността, невротрофичността, невроендокринната функция и разнообразни имунни механизми.

Въпреки опитите за доказателство, към момента противоречивите резултати от изследванията не позволяват да се направят твърди заключения. Причинно-следствената връзка между констатациите и терапевтичните ефекти на ЕКТ не може да бъде установена с абсолютна сигурност, особено предвид вероятността от няколко механизма, работещи в тандем, които да обясняват терапевтичния ефект на ЕКТ. Възможно е тази несигурност да се дължи на пропуски в настоящата литература, като липса на хомогенност в изследователската методология и изследваната популация, малък до умерен размер на извадката и липса на контролна група в множество от проучванията.

БИБЛИОГРАФИЯ

- Rosenquist PB, Miller B, Pillai A. The antipsychotic effects of ECT: a review of possible mechanisms. *J ECT*. 2014;30:125-131.
- Hoirisch-Clapauch S, Mezzasalma MA, Nardi AE. Pivotal role of tissue plasminogen activator in the mechanism of action of electroconvulsive therapy. *J Psychopharmacol*. 2014;28:99-105.
- Bufoalino C, Heggul N, Aguglia E, Pariante CM. The role of immune genes in the association between depression and inflammation: a review of recent clinical studies. *Brain Behav Immun*. 2013;31:31-47.
- Sackeim HA, Luber B, Katzman GP, Moeller JR, Prudic J, Devanand DP, et al. The effects of electroconvulsive therapy on quantitative electroencephalograms. Relationship to clinical outcome. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53:814-824.
- Fink M. EEG changes with antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry*. 2002;159:1439.
- Zhao L, Jiang Y, Zhang H. Effects of modified electroconvulsive therapy on the electroencephalogram of schizophrenia patients. *Springerplus*. 2016;5:1063.
- McCormick LM, Yamada T, Yeh M, Brumm MC, Thatcher RW. Antipsychotic effect of electroconvulsive therapy is related to normalization of subgenual cingulate theta activity in psychotic depression. *J Psychiatr Res*. 2009;43:553-560.
- Allen P, Chaddock CA, Egerton A, Howes OD, Bonoldi I, Zelaya F, et al. Resting hyperperfusion of the hippocampus, midbrain, and basal ganglia in people at high risk for psychosis. *Am J Psychiatry*. 2016;173:392-399.
- Hua J, Brandt AS, Lee S, Blair NI, Wu Y, Lui S, et al. Abnormal grey matter arteriolar cerebral blood volume in schizophrenia measured with 3D inflow-based vascular-space-occupancy MRI at 7T. *Schizophr Bull*. 2017;43:620-632.
- Hosokawa T, Momose T, Kasai K. Brain glucose metabolism difference between bipolar and unipolar mood disorders in depressed and euthymic states. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33:243-250.
- Suwa T, Namiki C, Takaya S, Oshita A, Ishizu K, Fukuyama H, et al. Corticolimbic balance shift of regional glucose metabolism in depressed patients treated with ECT. *J Affect Disord*. 2012;136:1039-1046.
- Takano H, Motohashi N, Uema T, Ogawa K, Ohnishi T, Nishikawa M, et al. Changes in regional cerebral blood flow during acute electroconvulsive therapy in patients with depression: positron emission tomographic study. *Br J Psychiatry*. 2007;190:63-68.
- Takano H, Motohashi N, Uema T, Ogawa K, Ohnishi T, Nishikawa M, et al. Differences in cerebral blood flow between missed and generalized seizures with electroconvulsive therapy: a positron emission tomographic study. *Epilepsy Res*. 2011;97:225-228.
- Nobler MS, Oquendo MA, Kegeles LS, Malone KM, Campbell CC, Sackeim HA, et al. Decreased regional brain metabolism after ECT. *Am J Psychiatry*. 2001;158:305-308.
- Yatham LN, Clark CC, Zis AP. A preliminary study of the effects of electroconvulsive therapy on regional brain glucose metabolism in patients with major depression. *J ECT*. 2000;16:171-176.
- Mervaala E, Kumpulainen M, Fuhr J, Husso-Saastamoinen M, Valkonen-Korhonen M, Kuikka JT, et al. SPECT and neuropsychological performance in severe depression treated with ECT. *J Affect Disord*. 2001;66:47-58.
- Andrade C, Bolwig TG. Electroconvulsive therapy, hypertensive surge, blood-brain barrier breach, and amnesia: exploring the evidence for a connection. *J ECT*. 2014;30:160-164.

18. Swartz CM. A mechanism of seizure induction by electricity and its clinical implications. *J ECT*. 2014;30:94-97.
19. Deng ZD, Lisanby SH, Peterchev AV. Controlling stimulation strength and focality in electroconvulsive therapy via current amplitude and electrode size and spacing: comparison with magnetic seizure therapy. *J ECT*. 2013;29:325-335.
20. Segi-Nishida E. Exploration of new molecular mechanisms for antidepressant actions of electroconvulsive seizure. *Biol Pharm Bull*. 2011;34:939-944.
21. Baldinger P, Lotan A, Frey R, Kasper S, Lerer B, Lanzenberger R. Neurotransmitters and electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2014;30:116-121.
22. Kautto M, Kampman O, Mononen N, Lehtimäki T, Haraldsson S, Koivisto PA, et al. Serotonin transporter (5-HTTLPR) and norepinephrine transporter (NET) gene polymorphisms: susceptibility and treatment response of electroconvulsive therapy in treatment resistant depression. *Neurosci Lett*. 2015;590:116-120.
23. Atham LN, Liddle PF, Lam RW, Zis AP, Stoessl AJ, Sossi V, et al. Effect of electroconvulsive therapy on brain 5-HT₂ receptors in major depression. *Br J Psychiatry*. 2010;196:474-479.
24. Hasler G, van der Veen JW, Tuminis T, Meyers N, Shen J, Drevets WC. Reduced prefrontal glutamate/glutamine and gamma-aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:193-200.
25. Pfeleiderer B, Michael N, Erfurth A, Ohrmann P, Hohmann U, Wolgast M, et al. Effective electroconvulsive therapy reverses glutamate/glutamine deficit in the left anterior cingulum of unipolar depressed patients. *Psychiatry Res*. 2003;122:185-192.
26. Njau S, Joshi SH, Espinoza R, Leaver AM, Vasavada M, Marquina A, et al. Neurochemical correlates of rapid treatment response to electroconvulsive therapy in patients with major depression. *J Psychiatry Neurosci*. 2016;41:150177.
27. Grimm S, Luborzewski A, Schubert F, Merkl A, Kronenberg G, Colla M, et al. Region-specific glutamate changes in patients with unipolar depression. *J Psychiatr Res*. 2012;46:1059-1065.
28. Bernard R, Kerman IA, Thompson RC, Jones EG, Bunney WE, Barchas JD, et al. Altered expression of glutamate signaling, growth factor, and glia genes in the locus coeruleus of patients with major depression. *Mol Psychiatry*. 2011;16:634-646.
29. Dong J, Min S, Wei K, Li P, Cao J, Li Y. Effects of electroconvulsive therapy and propofol on spatial memory and glutamatergic system in hippocampus of depressed rats. *J ECT*. 2010;26:126-130.
30. Michael N, Erfurth A, Ohrmann P, Arolt V, Heindel W, Pfeleiderer B. Metabolic changes within the left dorsolateral prefrontal cortex occurring with electroconvulsive therapy in patients with treatment resistant unipolar depression. *Psychol Med*. 2003;33:1277-1284.
31. Nikisch G, Mathij AA. CSF monoamine metabolites and neuropeptides in depressed patients before and after electroconvulsive therapy. *Eur Psychiatry*. 2008;23:356-359.
32. Landau AM, Chakravarty MM, Clark CM, Zis AP, Doudet DJ. Electroconvulsive therapy alters dopamine signaling in the striatum of non-human primates. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36:511-518.
33. Ozsoy S, Olguner Eker O, Abdulrezzak U. The effects of antidepressants on neuropeptide Y in patients with depression and anxiety. *Pharmacopsychiatry*. 2016;49:26-31.
34. Haskett RF. Electroconvulsive therapy's mechanism of action: neuroendocrine hypotheses. *J ECT*. 2014;30:107-110.
35. Wennström M, Hellsten J, Ekstrand J, Lindgren H, Tingström A. Corticosterone-induced inhibition of gliogenesis in rat hippocampus is counteracted by electroconvulsive seizures. *Biol Psychiatry*. 2006;59:178-186.
36. Hellsten J, Wennström M, Mohapel P, Ekdahl CT, Bengzon J, Tingström A. Electroconvulsive seizures increase hippocampal neurogenesis after chronic corticosterone treatment. *Eur J Neurosci*. 2002;16:283-290.
37. Ota M, Noda T, Sato N, Okazaki M, Ishikawa M, Hattori K, et al. Effect of electroconvulsive therapy on gray matter volume in major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2015;186:186-191.
38. Lyden H, Espinoza RT, Pirnia T, Clark K, Joshi SH, Leaver AM, et al. Electroconvulsive therapy mediates neuroplasticity of white matter microstructure in major depression. *Transl Psychiatry*. 2014;4:e380.
39. Tendolkar I, van Beek M, van Oostrom I, Mulder M, Janzing J, Voshaar RO, et al. Electroconvulsive therapy increases hippocampal and amygdala volume in therapy refractory depression: a longitudinal pilot study. *Psychiatry Res*. 2013;214:197-203.
40. Nordanskog P, Dahlstrand U, Larsson MR, Larsson EM, Knutsson L, Johanson A. Increase in hippocampal volume after electroconvulsive therapy in patients with depression: a volumetric magnetic resonance imaging study. *J ECT*. 2010;26:62-67.
41. Dukart J, Regen F, Kherif F, Colla M, Bajbouj M, Heuser I, et al. Electroconvulsive therapy-induced brain plasticity determines therapeutic outcome in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111:1156-1161.
42. Joshi SH, Espinoza RT, Pirnia T, Shi J, Wang Y, Ayers B, et al. Structural plasticity of the hippocampus and amygdala induced by electroconvulsive therapy in major depression. *Biol Psychiatry*. 2016;79:282-292.
43. Cano M, Cardoner N, Urretavizcaya M, Martínez-Zalacain I, Goldberg X, Via E, et al. Modulation of limbic and prefrontal connectivity by electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression: a preliminary study. *Brain Stimul*. 2016;9:65-71.
44. Kaiser RH, Andrews-Hanna JR, Wager TD, Pizzagalli DA. Large-scale network dysfunction in major depressive disorder: a meta-analysis of resting-state functional connectivity. *JAMA Psychiatry*. 2015;72:603-611.
45. Guloksuz S, Arts B, Walter S, Drukker M, Rodriguez L, Myint AM, et al. The impact of electroconvulsive therapy on the tryptophan-kynurenine metabolic pathway. *Brain Behav Immun*. 2015;48:48-52.
46. Madsen TM, Treschow A, Bengzon J, Bolwig TG, Lindvall O, Tingström A. Increased neurogenesis in a model of electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry*. 2000;47:1043-1049.
47. Ito M, Seki T, Liu J, Nakamura K, Namba T, Matsubara Y, et al. Effects of repeated electroconvulsive seizure on cell proliferation in the rat hippocampus. *Synapse*. 2010;64:814-821.
48. Minelli A, Maffioletti E, Bortolomasi M, Conca A, Zanardini R, Rillosi L, et al. Association between baseline serum vascular endothelial growth factor levels and response to electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;129:461-466.
49. Jaumotte JD, Zigmond MJ. Comparison of GDF5 and GDNF as neuroprotective factors for postnatal dopamine neurons in ventral mesencephalic cultures. *J Neurosci Res*. 2014;92:1425-1433.
50. Zhang X, Zhang Z, Sha W, Xie C, Xi G, Zhou H, et al. Electroconvulsive therapy increases glial cell-line derived neurotrophic factor (GDNF) serum levels in patients with drug-resistant depression. *Psychiatry Res*. 2009;170:273-275.

НЕОБХОДИМО КОЛИЧЕСТВО АНТИБИОТИК ЗА ЕДИН ПОСТРАДАЛ, ПРИ АТАКА С БИОЛОГИЧНО ОРЪЖИЕ

МАРИЯ ИЛИЕВА¹, ВИРСАВИЯ ВАСЕВА², ЕВГЕНИ ГРИГОРОВ²

¹Болнична аптека – Военномедицинска академия, София

²Катедра „Военна медицина“ – Военномедицинска академия, София

NECESSARY QUANTITY OF ANTIBIOTICS FOR ONE CASUALTY IN THE EVENT OF A BIOLOGICAL WEAPONS ATTACK

MARIA ILIEVA¹, VIRSAVIA VASEVA², EVGENI GRIGOROV²

¹Hospital Pharmacy – Military Medical Academy, Sofia

²Department of Military Medicine – Military Medical Academy, Sofia

РЕЗЮМЕ

Настоящото изследване има за цел да определи необходимото количество антибиотик за лечение на един пострадал в случай на атака с биологично оръжие. Разгледани са само антибиотиците, които са определени като резервни за лечение след такава атака.

Ключови думи: биологично оръжие, заболяване, антибиотик, лечение

ABSTRACT

The present study aims to determine the necessary quantity of antibiotics for the treatment of one casualty in the event of a biological weapons attack. Only antibiotics identified as reserves for treatment after such an attack have been considered.

Keywords: biological weapons, disease, antibiotic, treatment

ВЪВЕДЕНИЕ

Заплахата от атака с биологично оръжие е особено актуална в днешно време на фона на продължаващия военен конфликт в Европа. Отговорност на всяка страна е да бъде подготвена за реакция в случай на такова събитие. Военномедицинска академия - София е четвърто ниво на военномедицинското осигуряване в Република България и би приела първите и най-тежко пострадалите.

Съответно, в болницата е необходимо да се поддържа резерв от антибиотици за лечение на заболелите след такъв тип атака.

Тази статия е продължение на статията за определяне видовете антибиотици, които да покривят всички възможни заболявания, причинени от биологични агенти, потенциално възможни за използване като биологично оръжие. Направените изводи се използват като основа и се развива идеята в посока определяне на количествата на съответните антибиотици, необходими за лечение на един пострадал.

ХИПОТЕЗА И ЦЕЛИ

Целта е да се определи количеството от всеки определен за резерв антибиотик, необходимо за лечение на всички заболявания, изискващи използване като биологично оръжие с бактериален произход.

МЕТОДОЛОГИЯ

Проучването се основава на анализ на актуални данни от международни институции като Центъра за контрол на заболяванията (CDC) и Европейския център за превенция и контрол на заболяванията (ECDC), Администрацията по храните и лекарствата (FDA) и кратки характеристики на лекарствените

продукти. Проучени са препоръките за лечение на всяко заболяване.

При изчисляване на необходимите количества се взимат предвид само антибиотиците, които са определени като резервни след анализа на резултатите, представени в статията „ИЗБОР НА АНТИБИОТИЦИ ЗА РЕЗЕРВ В БОЛНИЧНО ЗАВЕДЕНИЕ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ПОСТРАДАЛИ ПРИ АТАКА С БИОЛОГИЧНО ОРЪЖИЕ“, а именно:

два основни:

- Доксициклин – активен при седем от десет заболявания;
- Меропенем – активен при останалите три заболявания.

три специфични:

- Ципрофлоксацин – необходим за комбинираното лечение на антракс;
- Линезолид – необходим за комбинираното лечение на антракс при най-тежко болните (тези развили менингит);
- Рифампицин – необходим за комбинираното лечение на бруцелоза.

РЕЗУЛТАТИ

След събиране и анализ на данни относно биологичните агенти, тяхната чувствителност към антибиотични терапии, както и препоръчителните дози и продължителността на лечението, се получиха следните данни:

Необходимите количества от резервните антибиотици за болнично лечение на един пострадал след биологична атака:

За двата основни антибиотика:

- Доксициклин – 2800 мг;
- Меропенем – 42000 мг.

За трите специфични антибиотика:

- Ципрофлоксацин – 11200 мг. (за комбинирано лечение на антракс)
- Линезолид – 8400 мг. (за комбинирано лечение на антракс)
- Рифампицин – 8400 мг (за комбинирано лечение на бруцелоза).

Антракс (*Bacillus anthracis*)

Категория А. Препоръки за лечение:

При наличие на менингит се използва тройна антибиотична комбинация минимум за 14 дни:

За един курс на пациент с антракс без развитие на менингит:

Ципрофлоксацин (левофлоксацин) + меропенем (имипенем/циластатин) + линезолид (клиндамицин).

Ципрофлоксацин – 2x 400 мг. за 14 дни = 11200 мг. за курс на пациент.

Препоръчана дозировка по кратка характеристика за тежки инфекции 400 мг. на 12 часа (по изключение до 400 мг. на 8 часа).

Меропенем 3 x 2 гр. за 14 дни, т.е. 84 гр. за курс на пациент. Препоръчана дозировка по кратка характеристика за бактериален менингит 2 гр. на 8 часа.

Линезолид 2 x 300 мг. за 14 дни, т.е. 8400 мг. за курс на пациент.

При липса на менингит се използва двойна антибиотична комбинация за най-малко 14 дни:

Ципрофлоксацин (левофлоксацин) + клиндамицин (линезолид).

За един курс на пациент с антракс без развитие на менингит за 14 дни:

Ципрофлоксацин – 2x 400 мг. за 14 дни, т.е. 11200 мг. за курс на пациент.

Препоръчана дозировка по кратка характеристика за тежки инфекции 400 мг. на 12 часа (по изключение до 400 мг. на 8 часа).

Линезолид 2 x 300 мг. за 14 дни, т.е. 8400 мг. за курс на пациент.

Чума (*Yersinia pestis*)

Категория А. Препоръки за лечение:

Одобрените от FDA антимикробни средства за лечение и профилактика на чума включват стрептомицин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин и доксициклин.

Курсът за един пациент е 14 дни:

Доксициклин 2 x 100 мг. т.е. 2800 мг. за курс на пациент.

Туларемия (*Francisella tularensis*)

Категория А. Препоръки за лечение:

Антибиотиците, използвани за лечение на туларемия, включват стрептомицин, гентамицин, доксициклин и ципрофлоксацин.

Курсът за пациент за е 14 дни:

Доксициклин 2 пъти x 100 мг. за 14 дни = 2800 мг. за курс на пациент.

Бруцелоза (*Brucella* видове)

Категория В. Препоръки за лечение:

Препоръчва се комбинация от доксициклин и рифампицин.

За един курс на пациент за 14 дни:

Доксициклин 2 пъти x 100 мг. за 14 дни = 2800 мг. за курс на пациент.

Рифампицин 2 пъти x 300 мг. за 14 дни = 8400 мг. за курс на пациент.

Продължава се със същата терапия за още 4 седмици, но доксициклинът може да е перорален и лечението да продължи извън болницата.

Сап (*Burkholderia mallei*)

Категория В и

Мелиоидоза (*Burkholderia pseudomallei*)

Категория В. Препоръки за лечение:

Терапията от първа линия по време на началната интравенозна интензивна фаза на лечение на видовете *Burkholderia*, причиняващи Сап и Мелиоидоза е с цефтазидим или меропенем.

За един курс на пациент:

Меропенем 3 x 2 гр. за 14 дни, т.е 84 гр. за курс на пациент.

Препоръчана дозировка по кратка характеристика за тежки инфекции 400 мг. на 12 часа (по изключение до 400 мг. на 8 часа).

Пситакоза (*Chlamydia psittaci*)

Категория В. Препоръки за лечение:

Chlamydia psittaci са чувствителни както към макролиди, така и към тетрациклини. Хората с по-тежко представяне трябва да бъдат лекувани с доксициклин веднага, ако има съмнение за пситакоза.

За един курс на пациент:

Доксациклин 2 пъти x 100 мг. за 14 дни, т.е.2800 мг. за курс на пациент.

Ку-треска (*Coxiella burnetii*)

Категория В. Препоръки за лечение:

За хора, които развиват болест на Ку-треска, се препоръчва лечение с доксициклин.

За един курс на пациент:

Доксациклин 2 пъти x 100 мг. за 14 дни, т.е. 2800 мг. за курс на пациент.

Тиф (*Rickettsia prowazekii*)

Категория В. Препоръки за лечение:

Препоръчва се лечение с доксициклин за 14 дни.

За един курс на пациент:

Доксациклин 2 пъти x 100 мг. за 14 дни, т.е. 2800 мг. за курс на пациент.

Заплахи за безопасността на водата (*Vibrio cholerae*)

Категория В. Препоръки за лечение:

В повечето страни доксициклинът се препоръчва като лечение от първа линия.

За един курс на пациент за 14 дни:

Доксациклин 2 пъти x 100 мг. за 14 дни, т.е.2800 мг. за курс на пациент.

ДИСКУСИЯ

Резултатите от изследването предоставят възможност за конкретна подготовка за реакция при извънредно положение, свързано с атака с биологично оръжие от бактериален произход. Определеното количество от всеки антибиотик, необходимо за резерв, улеснява планирането на общите количества за лечение на определен брой пострадали.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящото изследване предлага минимално количество от антибиотици, които трябва да бъдат включени в резервите за лечение на биологични атаки. Препоръчва се наличността на тези медикаменти да бъде гарантирана в достатъчни количества и с подходяща организация за бързо разпределение в случай на атака с биологично оръжие.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. <https://www.ecdc.europa.eu>
2. <https://wwwnc.cdc.gov>
3. <https://medlineplus.gov/ency/article/001325.htm>
4. <https://www.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/hs.2015.0033>

СЛУЧАИ ОТ ПРАКТИКАТА**НАЧАЛНИ РЕЗУЛТАТИ ОТ ПРИЛОЖЕНИЕТО НА МНОГО ДИСТАЛНИЯ РАДИАЛЕН ДОСТЪП В ПЪРВОТО ИНТЕРМЕТАКАРПАЛНО ПРОСТРАНСТВО, В ЕЖЕДНЕВНАТА ИНТЕРВЕНЦИОНАЛНАТА КАРДИОЛОГИЧНА ПРАКТИКА****Михаил Михалев¹, Ивайло Даскалов²**¹Отделение по кардиология – МБАЛ “Тракия”, Стара Загора²Клиника по кардиология – Военномедицинска Академия, София**INITIAL OUTCOMES FROM THE APPLICATION OF THE VERY DISTAL RADIAL ACCESS IN THE FIRST INTERMETACARPAL SPACE IN DAILY INTERVENTIONAL CARDIOLOGY PRACTICE****MIHAIL MIHALEV¹, IVAYLO DASKALOV²**¹Cardiology Clinic – UMHAT “Trakia”, Stara Zagora²Cardiology Clinic, Department of Cardiology, Intensive Care and Internal Medicine – Military Medical Academy, Sofia**РЕЗЮМЕ**

В последните години се разработват нови достъпи за коронарни процедури с цел избягване на недостатъците на конвенционалния радиален достъп, а именно – оклузия на радиалната артерия, локални функционални и морфологични промени, водещи до стеноза на радиалната артерия и локални кръвоизливни усложнения. С оглед преодоляване недостатъците на конвенционалния радиален достъп се използва дистален трансрадиален достъп в анатомичната снъфбок (табакера), който намира все повече последователи и се натрупват данни за ефикасността и безопасността му. За използването на още по-крайното разклонение на радиалната артерия на гърба на ръката, в първото интерметакарпално пространство, все още няма достатъчно данни в литературата, показващи успеха или недостатъците на достъпа. В това изследване, ние включихме 286 последователни пациенти с нужда от диагностична или интервенционална коронарна процедура, независимо дали са с остър или хроничен коронарен синдром. Осъществихме успешен достъп в първото интерметакарпално пространство на гърба на ръката при 230 от тях. Установихме успех на достъпа при 80.4% от пациентите с много ниска честота на усложнения.

Ключови думи: КРД – конвенционален радиален достъп; ФД – феморален достъп; РА – радиална артерия; ДРД – дистален трансрадиален достъп; ДРД в АС – дистален трансрадиален достъп в анатомичния снъфбок (табакера); МДРД – много дистален радиален достъп в първото интерметакарпално пространство

ABSTRACT

In recent years, novel access methods for coronary procedures have been developed to overcome the limitations of conventional radial access, such as radial artery occlusion, local functional and morphological changes leading to radial artery stenosis, and local hemorrhagic complications. To address these limitations, distal transradial access via the anatomical snuff-box has been increasingly adopted, with accumulating data supporting its efficacy and safety. However, there is still insufficient data in the literature regarding the use of the more distal branch of the radial artery on the dorsum of the hand, in the first intermetacarpal space, to evaluate the success and potential drawbacks of this approach. In this study, we included 286 consecutive patients requiring either diagnostic or interventional coronary procedures, regardless of whether they presented with acute or chronic coro-

nary syndrome. Successful access in the first intermetacarpal space on the dorsum of the hand was achieved in 230 of these patients. We recorded a success rate of 80.4% with a very low incidence of complications.

Keywords: CRD – conventional radial access; FA – femoral access; RA – radial artery; dTRA – distal transradial access; dTRA in AS – distal transradial access in the anatomical snuffbox; vdTRA – very distal transradial access in the first intermetacarpal space

ВЪВЕДЕНИЕ

На настоящият етап в интервенционалната кардиология водещо приложение има конвенционалният радиален достъп (КРД), поради многобройните предимствата, които притежава пред феморалния достъп (ФД). Същевременно дългогодишното практикуване на КРД, демонстрира някои потенциални, специфични, нежелани, увреждащи ефекти върху радиалната артерия (РА), които в голямата си част остават недооценени. Оклузивните и неоклузивни патологични промени на РА, създават предпоставки за ограничаване на последващи катетеризации, както и невъзможност за използване на артерията в кардиохирургията и при хемодиализа на пациенти. Разработването и прилагането на дистален радиален достъп в анатомичния снъфбок (ДРД в АС), дава надежда за справяне с оклузивните и неоклузивни увреждания на РА. Многодисталният радиален достъп в първото интерметакарпално пространство (МДРД) е все още недостатъчно проучен, поради използването му само при ограничени групи от селектирани пациенти.

ЦЕЛ

Да се установят ефективността и безопасността на МДРД при последователни, планови и спешни пациенти, които се нуждаят от коронарни диагностични или интервенционални процедури и да се разкрият нови предимства на този достъп.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В това едноцентрово, проспективно, обсервационно, кохортно проучване, изследвахме 286 последователни пациенти насочени за коронарна ангиография или интервенция. Пациентите, от които 145 (63.1%) мъже и 85 (36.9%) жени на средна възраст 66.1 г., са хоспитализирани в периода 22.11.21 г. и 10.02.23 г., от спешно отделение и кардиологичен кабинет в Отделението по кардиология на МБАЛ Тракия гр. Стара Загора. Включихме пациенти, както със стабилна стенокардия, така и с ОКС. Не сме извършвали подбор спрямо силата на пулсациите в зоната на пункция на артерията. МДРД е опитван при всички пациенти с пулсации, дори и със слаби такива. Позицията на ръката за осъществяване на достъпа е естествена, поставена да лежи на улнарната страна на дланта върху хипотенара

(фиг. 1) без да се извършва супинация, както при радиалния достъп. Преди пункцията е прилагана локална анестезия с Lidocain 1% s. c. Локализацията на артерията е определяна с палпация в ъгъла, образуван от основите на първата и втората метакарпална кост (*basis ossis metacarpalis I et II*) дистално от сухожилието на *m. extensor pollicis longus*. Пункцията и канюлирането на РА са извършвани по стандартния метод на Селдингер, без насочено пунктиране само на предната стена на артерията а Trough and trough пункция. Използвана е стандартна 20-G канюла. След канюлация, дланта се обръща към подложката под ръката, без да пречи на процедурата (фиг. 2). Използвани са стандартни 10 или 7 см. интродюсери. Хемостаза е осъществена с TR band на Terumo.



Фигура 1. ▲ Позиция на ръката преди канюлация (собствен материал)



Фигура 2. ▲ Позиция на ръката след канюлация (собствен материал)

Изпитваният метод (МДРД) приложихме успешно при 230 от 286 последователни пациенти над 18 г. с нужда от диагностична или интервенционална коронарна процедура, независимо от това дали е планова или спешна. МДРД не е прилаган само при

пациенти, които са били в кардиогенен шок, височина над 185 см., имали са хемодиализни фистули на двете ръце или при липса на пулсации в зоната на пункция. За успешен приехме достъпа, когато е извършен от избраната страна в първото интерметакарпално пространство на гърба на ръката и е завършена изцяло коронарната диагностична или интервенционална процедура. Преминаването към другата ръка (кросоувър) приемахме за неуспешна процедура. При оклузия на РА избирахме противоположната ръка. Не сме използвали ултразвук при пункциране на артерията. Проследяването е извършено от един оператор, в един център, без предварителен опит във МДРД.

РЕЗУЛТАТИ

От 286 последователни пациента, успешно приложихме МДРД при 230 (80.4%), като при останалите 56 пациенти, достъпът е бил неуспешен. Успешно приложихме МДРД в целия спектър от коронарни процедури, като наблюдавахме много ниска честота на усложнения – 8 малки хематома. В преобладаващата част от процедурите (95.6%) използвахме 6 Fg интродюсер. Успешен достъп постигнахме при 145 мъже и 85 жени на средна възраст 66 години, чиито демографски данни са посочени в таблица 1.

Таблица 1 ▼

ДЕМОГРАФСКИ ДАННИ	УСПЕШНИ	НЕУСПЕШНИ
	230	56
Мъже	145	32
Жени	85	24
Възраст	66±11 (31-92)	66.2±11.8 (32-86)
Ръст см.	169.8±7.9	167.9±7.9
Тегло кг.	81.8±16.5	79.9±17.1
ВМІ	28.3±4.9	28.3±5.9
Хипертония	201	51
Дислипидемия	147	41
Предшестваща ИБС	76	16
Предшестващ МИ	49	12
Предшестваща РСІ	50	9
Предшестваща РТСА	36	9
Подагра	14	1
МСБ	19	6
ЗД	52	4
Предсърдно мъждене	39	12
Пушачи	49	16
АК	25	9
2АГ	40	9
1АГ	43	11
АК+2АГ	0	0
АК+1АГ	4	0

ИБС – исхемична болест на сърцето; МИ – миокарден инфаркт; РСІ – перкутанна коронарна интервенция; РТСА – перкутанна транслуменна коронарна ангиопластика; МСБ – мозъчно-съдова болест; ЗД – захарен диабет; АК – орален антикоагулант; 1АГ – единична антиагрегантна терапия; 2АГ – двойна антиагрегантна терапия.

Пациентите с успешни и неуспешни процедури са демонстрирали сходни клинични характеристики (табл. 2).

Таблица 2 ▼

КЛИНИЧНИ ДАННИ	УСПЕШНИ	НЕУСПЕШНИ
	230	56
САН	133.5 ±16.8 mmHg	132.2±15.1 mmHg
ДАН	79.2±7.7 mmHg	78.2±7.8 mmHg
СЧ	75.8 ±16.5 bpm	74.1±15.1 bpm
ФИ	55.3 ±12 %	53.2±13.5 %
Клапни увреждания	Брой	
АС тежка	7	3
АС умерена	3	2
АС лека	8	4
АИ тежка	1	0
АИ умерена	9	2
АИ лека	49	14
МИ тежка	9	1
МИ умерена	9	7
МИ лека	95	19
МС	0	0
ТИ тежка	5	3
ТИ умерена	9	1
ТИ лека	56	15
БАХ тежка	9	2
БАХ умерена	15	9
БАХ лека	17	1

САН – систолно артериално налягане; ДАН – диастолно артериално налягане; СЧ – сърдечна честота; ФИ – фракция на изтласкване; АС – аортна стеноза; АИ – аортна инсуфициенция; МИ – митрална инсуфициенция; МС – митрална стеноза; ТИ – трикуспидална инсуфициенция; БАХ – белодробна артериална хипертония.

Лабораторните данни на пациентите са отразени в таблица 3.

Таблица 3 ▼

ЛАБОРАТОРНИ ДАННИ	УСПЕШНИ	НЕУСПЕШНИ
	230	56
Хемоглобин g/l±SD	139.6±20.7	138.3±17.9
Еритроцити 10 ¹² /L±SD	4.58±0.58	4.58±0.57
Хематокрит % ±SD	41.5±5.9	41.6±5.7
Тромбоцити 10 ⁹ /L±SD	227.9±66.8	240±77.2
INR	1.04±0.16	1.02±0.21
Пикучна к-на μmol/L±SD	331.4±107	349.7±111.5
Холестерол mmol/L±SD	4.9±1.5	4.8±1.3
Креатинин mmol/L±SD	106.9±45	112.4±43.2
ГФР ml/min±SD	66.2±20.7	62.2±20.1
ГФР < 60 ml/min	85	20

ГФР – гломерулна филтрация

Спешни индикации за коронарна ангиография са били установени при 122 (53%) пациенти, от които при 46 (37.7%), диагнозата е била STEMI (табл. 4).

Таблица 4 ▼

ИНДИКАЦИЯ ЗА СКАГ	УСПЕШНИ	НЕУСПЕШНИ
	230	56
Спешни	122	22
СТЕМИ	46	6
НАП	75	16
Такоцубо	1	0
Планови	108	34

СТЕМИ – миокарден инфаркт със СТ-елевация; НАП – нестабилна ангина пекторис.

С МДРД са извършени 88 интервенционални процедури, от които 41 PCI и 54 PTCA, обхващащи целия спектър от коронарни интервенции (табл. 5).

Таблица 5 ▼

КОРОНАРНИ ПРОЦЕДУРИ	УСПЕШНИ	НЕУСПЕШНИ
	230	56
Интервенционални	88	16
Диагностични	142	40
Дясно	217	48
Ляво	13	8
PCI	41	6
RCA	18	2
Rcx	8	0
LAD	12	4
LM	2	0
S.v.g.-OM	1	0
PTCA	54	10
RCA	11	1
PL	1	0
PD	3	0
Rcx	8	4
OM	4	1
LAD	17	4
S.v.g.-OM	1	0
RD	7	1
RIM	2	0
СТО	4	1
FFR	3	0
Интродюсери		
6 Fr	218	53
7 в 6 Fr	2	0
5 Fr 10 cm	10	3
ПРОЦЕДУРНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ		
Процедурно време	27.3±20.8 min	36.2±17.3 min
Рентгеново време	8.6±7.9 min	7.9±6.1 min
Рентгенова доза	428.6±436.8 mGy	378.1±276.4 mGy
Количество контраст	84.5±41.4 ml	75.8±32 ml

LM – ствол на левите коронарни артерии; LAD – лява предна десцендентна артерия; Rcx – циркумфлексна артерия; RCA – дясна коронарна артерия; PL – постеролатерален клон; PD – постеродистален клон; OM – маргинален клон; RIM – интермедиерен клон; s.v.g. – автовенозен графт; FFR – фракциониран резерв на кръвотока; СТО – хронична тотална оклузия; PCI – перкутанна коронарна интервенция, PTCA – перкутанна транслуменна ангиопластика.

Приетият от нас протокол за инвазивно изследване изисква, при неуспех на МДРД да се премине към ДРД в АС или КРД от същата страна. Повторен МДРД е извършен при 8 пациента. При трима

пациенти с десен МДРД, установихме наличие на a.luisogia. Въпреки това завършихме процедурите през дясната ръка. По време на целия етап на проследяване няма регистриран случай на кросоувър към артерия феморалис. При един канюлирахме дясната брахиална артерия, поради хронична оклузия на лявата РА. Друг пациент след преболедуван мозъчен инсулт и остатъчна лево-странна хемипареза е имал значим оток на лявата ръка при запазени пулсации в зоната на МДРД. Осъществихме успешна пункция, но водача не премина, което наложи контралатерална канюлация на дясната брахиална артерия. При всички останали пациенти, завършихме процедурите от избраната страна и не се е налагало преминаване към другата ръка.

Регистрирахме много ниска честота на усложнения - 8 хематома, от които 5 под 5 cm. и 3 над 5 cm., всичките локализирани само на гърба на ръката. При нито един пациент не се наложи удължаване на болничния престой, хирургия или трансфузии. При един пациент установихме изтръпване на кожата на показалеца и палеца.

Неуспешни случаи: При 56 пациенти МДРД е бил неуспешен. При трима от тях не успяхме да пунктираме артерията. И тримата пациенти бяха със затлъстяване, което предопредели трудно намиране на анатомичните маркери за пункция. При останалите пациенти, имахме успешна пункция с кръвоток, но не е преминал водач и вероятните причини за неуспеха се свързват със спазъм на артерията или тортуозност (фиг. 3). При 15 пациенти от неуспешните е осъществен ДРД в АС.



Фигура 3. ▲ Тортуозност на дисталната РА (собствен материал)

В едно изследване са описани анатомични вариации с ранни разклонения на РА водещи до много малък калибър на дисталната РА и затруднения при канюлация при 12 (10.71%) от пациентите. Броят на случаите в това проследяване обаче е твърде малък за да се направят заключения за влиянието на тези анатомични вариации върху неуспеха на достъпа [1].

ДИСКУСИЯ

В много малко студии има данни за използване на МДРД за коронарни интервенции. В голямата си част наблюденията са предимно за ДРД в АС. Освен това се използват селектирани групи от пациенти. Най-честата селекция е по отношение на наличието или липсата на пулс. Според Kiemeneij главната причина да не се извърши ляв ДРД в АС при 41% от пациентите е слаб или липсващ пулс в АС [2]. Нйстор Hugo Escutia-Cuevas от 180 пациента изключва 50, поради слаб дистален пулс [3]. В някои проучвания, изследващи достъпа в АС са изключвани и тези с предшестваща пункция на РА [4].

В единственото Полско проучване, при което е използван МДРД са включени 320 пациенти, от които при 112 (32%) не се палпират достатъчно добри пулсации в зоната на анатомичния снъфбокс и това е причина при тази група да се използва КРД, а не МДРД [5].

В нашето проучване ние **не** сме изключвали пациентите със слаби пулсации. Изключени са само тези с липсваща пулсация. Те са били 6 и то в първите 80 пациенти. С натрупването на опит няма пациент, изключен поради липсващ пулс. Практически при всички има налични пулсации макар и слаби. Дори и при слаби пулсации е възможно използване на МДРД. Строгите анатомични маркери, определящи местоположението на дисталната радиална артерия на гърба на ръката, [6] благоприятстват канюлацията, включително при много слаби, дори липсващи пулсации.

По-ниският процент на успешни процедури в сравнение с другите налични данни се дължи на заложените критерии в нашето наблюдение и липсата на селекция на пациентите.

Изисква се завършване на цялата процедура и не се позволява кросовър към другата ръка. Освен това липсва предварителен опит с достъпа. Това води до резултати, които са по-близки до реалната клинична практика при начално приложение на достъпа в първото метакарпално пространство.

В началните години на радиалния достъп, феморалният е имал предимство по отношение на успеваемостта. С натрупването на достатъчно случаи се еквилибрират уменията и броят на успешните процедури [7]. По същата логика, с натрупването на опит, ние очакваме да се изравнят уменията при КРД и МДРД.

Според някои публикации, дисталната радиална

артерия в анатомичния снъфбокс е подходяща за 6 Fg интродюсер при 28.6% от жените и 59.4% от мъжете [3]. Други автори установяват, че диаметърът на РА в АС е по-малка само с 0.2-0.3 mm от РА и това не повлиява използването на 6Fg интродюсери [8]. В литературата няма изследвания относно диаметъра на РА в първото метакарпално пространство. В нашето проучване на МДРД ние използвахме 6Fg интродюсер при 95.6% от пациентите, което показва че РА има достатъчен размер за да акомодира най-често използвания размер интродюсери, при почти всички пациенти.

Успешното използване на МДРД при спешни пациенти, показва приложимостта му в ежедневната практика. В проучване на Wretowski et al. [5] не са били включвани пациенти със СТЕМИ и са извършени по-малко интервенционални процедури. В нашето проучване, пациентите с ОКС и спешни индикации за коронарна ангиография са 122, от които със СТЕМИ са били 37.7%.

Друго голямо предимство е когато операторът не е успял да осъществи МДРД, възможността за бързо преминаване към ДРД в АС или КРД от същата страна. Това намалява честотата на кросовър към другата ръка и спестява време за преместване на оператора и подготовка на ръката, особено при спешни пациенти.

Още едно предимство се явява комфортната и естествена позиция на ръката, особено важно при дълги процедури – удобство за пациента и оператора.

И накрая, може би най-важното предимство е ниската честота на усложнения. Въпреки липсата на костна подложка, установихме много ниска честота на кръвоизливни усложнения, вероятно поради по-малкия калибър, по-бавния кръвоток и супрафасциалното разположение на РА.

Недостатъци на студията са:

Не е използван ултразвук при пункция на РА за МДРД. Предимствата на ултразвук са при определянето размера на дисталната РА в анатомичния снъфбокс с оглед на големината на използвания интродюсер. Размерът на РА в анатомичния снъфбокс е много малък и лесно се компресира от трансдюсера. Поради това е трудно адекватното измерване на диаметъра и са налице възможности за грешки [9].

Броят на случаите е недостатъчен за да бъдат сравнявани с КРД, където има натрупан много голям опит. В някои студии, сравняващи КРД с ДРД, операторите са извършвали над 5000 процедури с КРД и 25 с ДРД, което води и до по-ниския успех на новата процедура [6].

Всички интервенционални процедури са извършени от един оператор, включително и проследяването. Този подход изисква техническо обучение и резултатите са пропорционално зависещи от това и не могат да бъдат пасивно интерпретирани към всички оператори, извършващи коронарни процедури.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МДРД може да се приложи при повечето пациенти, нуждаещи се от коронарни интервенции в ежедневната практика, независимо дали са планови или спешни. Необходимо е обучение и достигане на стабилно ниво на практическа тренираност. Много ниската честота на усложнения, комфортната позиция на ръката на пациента и възможността да се използва при всякакъв профил пациенти, би трябвало да мотивира все повече интервенционални кардиолози да практикуват този достъп. Бъдещото развитие на МДРД, не трябва да отменя другите достъпи, а напротив да добави нови възможности за подобряване прогнозата на пациентите.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Bhamhani A, Pandey S, Nadamani AN, Tyagi K. An observational comparison of distal radial and traditional radial approaches for coronary angiography. *J Saudi Heart Assoc.* 2020 Apr 17;32(1):17-24. doi: 10.37616/2212-5043.1004. PMID: 33154887; PMCID: PMC7640610.
2. Kiemeneij F. Left distal transradial access in the anatomical snuff-box for coronary angiography (IdTRA) and interventions (IdTRI). *EuroIntervention.* 2017 Sep 20;13(7):851-857. doi: 10.4244/EIJ-D17-00079. PMID: 28506941.
3. Escutia-Cuevas HH, Alcantara Melendez M, Jimenez-Valverde AS, Zaragoza-Rodriguez G, Vargas-Cruz A, Garcia-Garcia JF, Ordonez-Salazar BA, Flores-Morgado A, Orozco Guerra G, Renteria-Valencia DA. Feasibility of distal transradial access for coronary angiography and percutaneous coronary intervention: an observational and prospective study in a Latin-American Centre. *Acta Cardiol.* 2022 Jan 4:1-9. doi: 10.1080/00015385.2021.2015546. Epub ahead of print. PMID: 34979883.
4. Li SS, Li JM, Liu LL, Liu W, Yang H, Feng CG. Analysis of the Risk Factors Related to the Success Rate of Distal Transradial Artery Access in Patients with Coronary Heart Disease. *Risk Manag Healthc Policy.* 2022 Apr 13;15:657-663. doi: 10.2147/RMHP.S357780. PMID: 35444479; PMCID: PMC9013917.
5. Wretowski D, Krakowian M, Labyk A, Pruszczyk P, Roik M. Very distal transradial approach (VITRO) for coronary interventions. *Postepy Kardiol Interwencyjnej.* 2019;15(1):42-45. doi: 10.5114/aic.2019.83771. Epub 2019 Apr 4. PMID: 31043983; PMCID: PMC6488833.
6. Sgueglia GA, Lee BK, Cho BR, Babunashvili A, Lee JB, Lee JW, Schenke K, Lee SY, Harb S. Distal Radial Access: Consensus Report of the First Korea-Europe Transradial Intervention Meeting. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021 Apr 26;14(8):892-906. doi: 10.1016/j.jcin.2021.02.033. PMID: 33888235.
7. Agostoni P, Biondi-Zoccai GG, de Benedictis ML, Rigattieri S, Turri M, Anselmi M, Vassanelli C, Zardini P, Louvard Y, Hamon M. Radial versus femoral approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures; Systematic overview and meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Jul 21;44(2):349-56. doi: 10.1016/j.jacc.2004.04.034. PMID: 15261930
8. Achim, A., Ruzsa, Z., 2022. The distal radial artery: Versatile vascular access for transcatheter interventions. *The Journal of Vascular Access* 112972982211182. doi:10.1177/11297298221118235
9. Norimatsu K, Kusumoto T, Yoshimoto K, Tsukamoto M, Kuwano T, Nishikawa H, Matsumura T, Miura SI. Importance of measurement of the diameter of the distal radial artery in a distal radial approach from the anatomical snuffbox before coronary catheterization. *Heart Vessels.* 2019 Oct;34(10):1615-1620. doi: 10.1007/s00380-019-01404-2. Epub 2019 Apr 10. PMID: 30972548

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ИНДУЦИРАН
ОТ ФЛУОРОПИРИМИДИНИ ВАЗОСПАЗЪМИлияз Хаджиев¹, Лилия Демиревска^{1,2}, Ивайло Даскалов¹¹Клиника по кардиология, Катедра "Кардиология, интензивна терапия и вътрешни болести"

- Военномедицинска академия, София

²Югозападен университет "Неофит Рилски", БлагоевградPREVENTION AND TREATMENT OF
FLUOROPYRIMIDINE-INDUCED VASOSPASMILIAZ HADZHIEV¹, LILIYA DEMIREVSKA^{1,2}, IVAYLO DASKALOV¹¹Cardiology Clinic, Department of Cardiology, Intensive Care and Internal Medicine – Military Medical Academy, Sofia²South-West University "Neofit Rilski", Blagoevgrad

РЕЗЮМЕ

Коронарният вазоспазм е признат кардиотоксичен ефект на флуоропиримидините, но много подробности като честота, механизми, рискови фактори и лечение са неясни и остават спорни. Разнообразната патофизиология на тази кардиотоксичност прави превенцията и лечението по-трудни. В този преглед ние очертаваме възможните рискови фактори, профилактика и потенциалните стратегии за поведение при индуциран от флуоропиримидини вазоспазм.

Ключови думи: флуоропиримидини, 5-флуороурацил, коронарен вазоспазм, профилактика, поведение

ABSTRACT

Coronary vasospasm is a recognized cardiotoxic effect of fluoropyrimidines, but many details such as incidence, mechanisms, risk factors, and treatment are unclear and remain controversial. The varied pathophysiology of this cardiotoxicity makes prevention and treatment more challenging. In this review, we outline possible risk factors, prevention and potential management strategies for fluoropyrimidine-induced vasospasm.

Keywords: fluoropyrimidines, 5-fluorouracil, coronary vasospasm, prevention, management

5- флуороурацил (5-fluorouracil, 5-FU) и неговото пролекарство capecitabine (капецитабин) се използват в стандартните химиотерапевтични схеми на солидните тумори от десетилетия, включително на аденокарциноми на гърдата, аденокарциноми и сквамозни клетъчни карциноми на пикочния мехур, гастроинтестиналния тракт, главата и шията [1]. Това е третият най-използван медикамент в борбата със солидните тумори и втората най-честа причина за асоциирана с противотуморното лечение кардиотоксичност след антрациклините. Честотата на индуцираната от 5-FU кардиотоксичност варира от 0.55 до 19.9%, а на капецитабин 3-35% [2]

Клиничните изяви на свързаната с 5-FU-кардиотоксичност са няколко, но най-честата е гръдната болка, която може да се проявява като атипична или типична стенокардна болка и да е проява на остър коронарен синдром и остър миокарден инфаркт (ОМИ). По-рядко се срещат аритмии, перикардит, миокардит, сърдечна недостатъчност и дори смърт [3]. Най-честият механизъм за изява на гръдна болка при прием на флуоропиримидини е коронарният вазоспазм [4]. Независимо от клиничното му значение, все още няма ясен консенсус за ролята на рисковите фактори и поведението при това усложнение.

РИСКОВИ ФАКТОРИ

Възможността за профилактика на коронарния вазоспазъм, индуциран от флуоропиримидините, се определя от идентифицирането на рисковите фактори, които могат да се повлияят. Данните за наличието на рискови фактори за провокирането на това усложнение обаче са противоречиви. Коронарният вазоспазъм, индуциран от флуоропиримидините, се дължи на развитието на ендотелна дисфункция и дисфункция на гладкомускулните клетки [4]. Значение има и директната миокардна клетъчна токсичност. В клиничната практика ендотелната дисфункция най-често се изразява в патологичен вазодилататорен отговор на повишен кръвоток или ендотелзависими вазодилататорни агенти като ацетилхолин. Физиологичната роля на ендотела, обаче не е ограничена само до модифициране на съдовия тонус и калибъра на съдовия лумен, а включва и участие в регулацията на коагулацията. Увреденият ендотел може да активира тромбоцитната агрегация чрез освобождаване на фактора на von Willebrand и да доведе до оклузивна тромбоза. Въпреки това, коронарната ангиография сред пациентите с гръдна болка след прием на 5-FU в повечето случаи не успява да докаже оклузивно заболяване и основният патологичен процес е значимият коронарен спазъм [3].

Очаква се напредналата възраст, подлежащата коронарна болест на сърцето (КАБ) и структурно сърдечно увреждане да имат значение за провокацията на гръдна болка, но не всички изследвания потвърждават това. В ретроспективно кохортно проучване сред пациенти с колоректален рак се сравнява сърдечната токсичност на 5-FU и капецитабин. То установява, че е по-вероятно да се прояви токсичност от 5-FU рано в лечението (≤ 3 цикъл), при възраст ≥ 60 , индекс на телесна маса ≥ 22.97 или при едновременна употреба на таргетни лекарства. При лекуваните с режими на базата на капецитабин, токсичността се засилва при повишени възпалителни показатели [5]. В друго голямо едноцентрово ретроспективно проучване пациентите, които развиват свързан с 5-FU-вазоспазъм са по-млади, с по-ниска честота на традиционни рискови фактори като артериална хипертония и дислипидемия и без значима разлика в преживяемостта в сравнение с тези, които не развиват вазоспазъм [6]. Преглед на множество клинични случаи на индуциран вазоспазъм показва, че честотата на КАБ е 18% между тези, които са развили вазоспазъм и 71% при тези без вазоспазъм [7]. При оценка на 102 пациента преди и след инфузия на 5-FU общо 19% са проявили симптоми на кардиотоксичност, но никой не е имал анамнеза за предшестваща КАБ [8]. При прегледа на други 377 случая на кардиотоксичност, свързана с 5-FU, само 14% са имали предишна анамнеза за сърдечно заболяване, а 37% са имали поне един традиционен рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания, от които тютюнопушенето е най-често срещаният [9]. Една от тезите за обяснение на тези находки е, че пациентите с известна КАБ или

известни сърдечно-съдови рискови фактори често получават кардиопротективна терапия като бета-блокери и калциеви антагонисти, което може да понижи риска от коронарен вазоспазъм [10].

Според други изследвания, анамнезата за предшестваща КАБ, аритмии или сърдечна недостатъчност, тютюнопушенето и дислипидемията са значими рискови фактори за развитие на кардиотоксичност от 5-FU (11,12). Предшестващото сърдечно заболяване от всякакъв тип повишава риска за кардиотоксичност в някои, но не всички проучвания с капецитабин и 5-FU [13-18].

Токсичността на 5-FU не зависи от дозата, но зависи от начина на приложение. 5-FU има полуживот от 15-20 минути и се изчиства бързо от кръвообращението, което предполага, че постоянните инфузии биха позволили натрупване на лекарството или поне продължителна експозиция. При непрекъснатата инфузия концентрацията на лекарството е относително постоянна и по-малко вредна за повечето клетки, с по-малко токсични ефекти върху костния мозък или храносмилателната система. Инфузионните режими обаче, са свързани с по-голям риск за кардиотоксичност в сравнение с болусните режими [3]. За съжаление, болусното приложение не е толкова ефективно, колкото постоянната инфузия, защото не предотвратява по-нататъшната пролиферация на повечето туморни клетки [19]. Преди се смяташе, че капецитабин може да индуцира коронарен вазоспазъм по-рядко от 5-FU, но последните изследвания не потвърждават това [20].

ПЪРВИЧНА И ВТОРИЧНА ПРОФИЛАКТИКА НА ИНДУЦИРАН ОТ ФЛУОРОПИРИМИДИНИТЕ КОРОНАРЕН СПАЗЪМ

Липсата на яснота за рисковите фактори за индуцирана от 5-FU кардиотоксичност затруднява предприемането на профилактични мерки. Приложението на вазодилататори като калциеви антагонисти и нитрати за първична профилактика е противоречиво и затова не се препоръчва [21]. В едно изследване профилактичното лечение с калциеви антагонисти преди първата инфузия не променя честотата на кардиотоксичност между лекуваните и нелекуваните [22]. Малко проучване използва протокол с amlodipine и isosorbide dinitrate за профилактика при високорискови пациенти с документирана КАБ. Първичната крайна точка е профилактика на 5-FU индуцирани исхемични усложнения, изразени чрез липса на гръдна болка, повишен тропонин и промени в ЕКГ по време на инфузията с 5-FU. Изследователите демонстрират сигнификантна редукция на исхемичните усложнения и гръдната болка ($p=0.009$), както и на промените в ЕКГ и повишението на тропонина ($p=0.036$) в групата с профилактично лечение [23]. Не трябва да се забравя обаче, че недихидропиридиновите калциевите антагонисти може да са проблемни в условията на противотуморно лечение, поради множество лекарствени взаимодействия. Някои смятат, че интензивното сърдечно

мониторирани и профилактично прилагани на нитрат може да намали риска [24].

Калциевите антагонисти и нитратите са използвани за вторична профилактика при свързания с 5-FU вазоспазъм в серии от случаи като резултатите са смесени [25,26]. Важна част от вторичната профилактика на това усложнение е постигането на добър контрол върху дислипидемията, артериалната хипертония, захарния диабет и тютюнопушенето при пациентите с предшестваща КАБ [19].

Отчитат се профилактични ползи в малки проучвания и за probucol, indole alkaloid derivative B, calcitriol и др., но са необходими по-големи проучвания за оценка на ползите от тяхното приложение [18].

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ИНДУЦИРАН ОТ ФЛУОРОПИРИМИДИНИТЕ ВАЗОСПАЗЪМ

Поведението при засегнатите пациенти изисква да се открият и повлияят съпътстващата КАБ и да се прецени дали е приемливо да се използва отново 5-FU или да се прибегне до алтернативно лечение.

За да може да се предприемат адекватни мерки за завършването на лечението с 5-FU, наличието на вазоспазъм трябва да се търси активно. Вазоспазмът се изявява рано при почти 90% от пациентите по време на първите 3 дози 5-FU (>70% по време на първия цикъл), като средното време за началото на симптомите е 12 часа след началото на инфузията. Кардиотоксичност може да възникне по всяко време от инфузията или дори до 1-2 дни след нейното приключване. В повече от 95% от случаите има клинична проява под формата на гръдна болка, а >70% оплакванията се съпровождат от ST/T-промени. ЕКГ може да открие нови исхемични промени, но има ниска чувствителност. Амбулаторното ЕКГ мониториране може да бъде полезно и да идентифицира случаи на субклинична кардиотоксичност, но точната му роля остава неясна. Ехокардиографията може да покаже нарушения в сегментната кинетика, но може и да е нормална, въпреки наличието на миокардна исхемия. Маркерите за миокардна некроза или натриуретичните пептиди може да са повишени, но също могат да бъдат нормални, защото кардиотоксичността, свързана с 5-FU, не винаги е достатъчно тежка, за да доведе до миокардна некроза и сърдечна недостатъчност [3,19].

Първото което трябва да се направи при поява на симптоми, е приложението на 5-FU да се спре незабавно и да се проведе емпирично лечение с антиангинозни средства като нитрати, бета-блокери и калциеви блокери, въпреки несигурните ползи. Този подход може да прекъсне симптомите при до 69% от засегнатите [9]. Пациентите с рискови фактори за сърдечно-съдови заболявания трябва да бъдат подложени на инвазивна коронарна ангиография, а при тези без рискови фактори може да се проведе компютърна томографска коронарна ангиография. При откриване на сигнификантни стенози пациентите са показани за интервенционално лечение, съобразно риска от

кървене и стадия на карцинома. Според настоящите препоръки инвазивна стратегия при карциноми се препоръчва при пациенти с ОМИ със ST-елевация с очаквана продължителност на живота над 6 месеца. При ОМИ без ST-елевация и ОМИ със ST-елевация с лоша онкологична прогноза и очаквана преживяемост под 6 месеца и висок риск от кървене се предпочита консервативно лечение [28]. На всеки етап от лечението се съблюдава балансът между риска и ползата от провежданото лечение. Противотуморната терапия обичайно се спира за 4 седмици след реализирането на ОМИ, включително при Такоцубо синдром [29].

При клинично незначимо коронарно заболяване или нормални коронарни артерии се поставя предполагаема диагноза, свързана с 5-FU кардиотоксичност. В този случай трябва да се избягва повторно приложение на 5-FU, ако е възможно. По време на инвазивното изследване може да се проведе провокационен тест с ацетилхолин, чрез който да се открие коронарна ендотелна дисфункция или първична гладкомускулна дисфункция, доказана чрез прекомерен вазоспазъм в отговор съответно на ацетилхолин или нитроглицерин. Ролята на инвазивния провокационен тест и на неинвазивните стрес тестове обаче, не е валидирана в условията на токсичност, свързана с флуоропириимидините. Освен това, успешното откриване на ендотелна дисфункция или първична гладкомускулна дисфункция не значи, че точно това е подлежащият механизъм на 5-FU индуцирана кардиотоксичност и така може да се игнорира ролята на други механизми като директната клетъчна токсичност. Трябва да се отбележи, че наличието на сигнификантна коронарна стеноза не изключва възможността за насложена кардиотоксичност, свързана с 5-FU и всяко повторно приложение на 5-FU също трябва да се предприеме с внимателно наблюдение [3,18,19].

Уридин триацетат е разработен като антидот при предозирани с флуоропириимидини. Той е пролекарство, което се превръща метаболитно в уридин и се конкурира с включването на 5FU в РНК, намалявайки токсичността му. Той е одобрен от FDA за лечение на тежка флуоропириимидинова токсичност и може да се използва и за овладяване на тежък коронарен спазъм [27].

След установяване на причината за оплакванията на пациента, трябва да се реши дали лечението може да се повтори отново и как може да се повтори, за да стане възможно достигане на необходимата кумулативна доза. При взимане на решение за повторно приложение на 5-FU може 48 часа предварително да се приложат аспирин, калциеви антагонисти или дългодействащ нитрат и 5-FU се прилага под формата на болус. При повторение на симптомите лечението с 5-FU се спира и се пристъпва към приложение на алтернативно противотуморно лечение [29,30].

В таблица 1 е показан един алгоритъм за поведение при провокирана от 5-FU стенокардна симптоматика [1].

Таблица 1. ▼ Поведение при стенокардия, провокирана от 5-FU

ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПОЯВА НА СИМПТОМИ, ПРОВОКИРАНИ ОТ 5-FU	ПОВЕДЕНИЕ ПРИ НЕОБХОДИМОСТ ОТ ПОВТОРНО ЛЕЧЕНИЕ СЛЕД ПРЕДИШНА ИЗЯВА НА СИМПТОМИ, СВЪРЗАНИ С 5-FU
Спиране на 5-FU	Преминаване от непрекъснатата инфузия към болусно приложение
Приложение на антиангинозни и антиагрегационни медикаменти, или на Антидот (уридин триацетат) при необходимост	Приложение на антиангинозни лекарства (Nifedipin 30-60 мг, Isosorbide mononitrate 30-60 мг): (1) Предварително 3 до 4 часа преди началото на 5-FU; (2) По време на лечението с 5-FU; (3) 24 часа или 48 часа след приложението на 5-FU
Проследяване на сърдечните ензими и ЕКГ	Използване на алтернативни флуоропиримидинови средства
Провеждане на селективна коронарография с перкутанна коронарна интервенция при показания и при съмнение за остър коронарен синдром	Използване на алтернативни нефлуоропиримидинови средства
Стрес тест или коронарна компютърна коронарна ангиография при персистиращи леки симптоми	

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коронарният спазъм е често усложнение при приложение на флуоропиримидин. Поради липсата на точно установени рискови фактори за изявата на тази кардиотоксичност, липсват и ясни препоръки за профилактика. На този етап се настоява за активно търсене на миокардна исхемия чрез редовно мониториране на ЕКГ и изследване на биомаркери. За вторична профилактика и овладяване на индуцирания от флуоропиримидин вазоспазм и с по-несигурен резултат за първична профилактика при високорисковите пациенти може да се приложат калциеви антагонисти и нитрати. Поведението при развитие на остри коронарни синдроми следва общоприетите препоръки при съобразяване с риска от кървене и стадия на рака. Въпреки несигурното значение на предхождащата КАБ и на наличните сърдечно-съдови рискови фактори като показатели за повишен риск от флуоропиримидинова токсичност, се препоръчва постигането на добър контрол на артериалната хипертония, дислипидемията, захарния диабет и спиране на тютюнопушенето.

БИБЛИОГРАФИЯ

- Layoun ME, Wickramasinghe CD, Peralta MV, et al. Fluoropyrimidine-induced cardiotoxicity: manifestations, mechanisms, and management. *Curr Oncol Rep* 2016;18:35.
- Polk A, Vaage-Nilsen M, Vistisen K, et al. Cardiotoxicity in cancer patients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: a systematic review of incidence, manifestations and predisposing factors. *Cancer Treat Rev*. 2013;39(8):974-984.
- Sara JD, Kaur J, Khodadadi R, et al. 5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review. *Ther Adv Med Oncol* 2018;10:17588359 18780140.
- Herrmann J, Yang EH, Iliescu CA, et al. Vascular toxicities of cancer therapies: the old and the new-an evolving avenue. *Circulation* 2016;133:1272-89.

- Wang Y, Wang W, Dong H, et al. Risk factors for fluoropyrimidine-induced cardiotoxicity in colorectal cancer: A retrospective cohort study and establishment of a prediction nomogram for 5-FU induced cardiotoxicity. *Front Oncol*. 2023 Mar 1;13:1017237.
- Zafar A, Drobni ZD, Mosarla R, et al. The Incidence, Risk Factors, and Outcomes With 5-Fluorouracil-Associated Coronary Vasospasm. *JACC CardioOncol*. 2021 Mar;3(1):101-109.
- Chakrabarti S, Sara J, Lobo R, et al. Bolus 5-fluorouracil (5-FU) in combination with oxaliplatin is safe and well tolerated in patients who experienced coronary vasospasm with infusional 5-FU or capecitabine. *Clin Colorectal Cancer* 2019;18:52-7.
- Wacker A, Lersch C, Scherpinski U, et al. High incidence of angina pectoris in patients treated with 5-fluorouracil. A planned surveillance study with 102 patients. *Oncology* 2003;65:108-12.
- Saif MW, Shah MM, Shah AR. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: revisited. *Expert Opin Drug Saf* 2009; 8:191-202.
- Clasen SC, Ky B, O'Quinn R, et al. Fluoropyrimidine-induced cardiac toxicity: challenging the current paradigm. *J Gastrointest Oncol* 2017;8:970-9.
- Polk A, Shahmarvand N, Vistisen K, et al. Incidence and risk factors for capecitabine-induced symptomatic cardiotoxicity: a retrospective study of 452 consecutive patients with metastatic breast cancer. *BMJ Open* 2016;6:e012798.
- Raber I, Warack S, Kanduri J, et al. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: a retrospective case-control study. *Oncologist* 2019;25:e606-9.
- Dyhl-Polk A, Vaage-Nilsen M, Schou M, et al. Incidence and risk markers of 5-fluorouracil and capecitabine cardiotoxicity in patients with colorectal cancer. *Acta Oncol*. 2020 Apr;59(4):475-483.
- Koca D, Salman T, Unek I, et al. Clinical and electrocardiography changes in patients treated with capecitabine. *Chemotherapy*. 2011;57 (5):381-387.
- Labianca R, Beretta G, Clerici M, et al. Cardiac toxicity of 5-fluorouracil: a study on 1083 patients. *Tumori*. 1982;68(6):505-510.
- Meyer CC, Calis KA, Burke LB, et al. Symptomatic cardiotoxicity associated with 5-fluorouracil. *Pharmacotherapy*. 1997;17(4):729-736.
- Ng M, Cunningham D, Norman AR. The frequency and pattern of cardiotoxicity observed with capecitabine used in conjunction with oxaliplatin in patients treated for advanced colorectal cancer (CRC). *Eur J Cancer*. 2005;41(11):1542-1546.
- Lestuzzi C, Vaccher E, Talamini R, et al. Effort myocardial ischemia during chemotherapy with 5-fluorouracil: an underestimated risk. *Med Oncol/ESMO*. 2014;25(5):1059-1064.
- Jurczyk M, Kryl M, Midro A, et al. Cardiotoxicity of Fluoropyrimidines: Epidemiology, Mechanisms, Diagnosis, and Management. *J Clin Med*. 2021 Sep 27;10(19):4426.
- Anaka M, Abdel-Rahman O. Managing 5FU Cardiotoxicity in Colorectal Cancer Treatment. *Cancer Manag Res*. 2022 Jan 23;14:273-285.
- Padegimas A, Carver JR. How to Diagnose and Manage Patients With Fluoropyrimidine-Induced Chest Pain: A Single Center Approach. *JACC CardioOncol*. 2020; 2(4): 650-654.
- Eskilsson J, Albertsson M. Failure of preventing 5-fluorouracil cardiotoxicity by prophylactic treatment with verapamil. *Acta Oncol* 1990;29:1001-3.
- Basuoni A, Alghoche A, Rami O, et al. Preventing 5-fluorouracil-induced ischemic events in very high-risk cardiac patients: A retrospective cohort analysis (SQCCRC protocol). *Journal of Clinical Oncology*. *Oncol Clin Pract* 2024;20(4):270-277.
- Tsavaris N, Kosmas C, Vadiaka M, et al. 5-fluorouracil cardiotoxicity is a rare, dose and schedule-dependent adverse event: a prospective study. *J BUON* 2005;10:205-11.
- Ambrosy AP, Kunz PL, Fisher GA, et al. Capecitabine-induced chest pain relieved by diltiazem. *Am J Cardiol*. 2012; 110(11): 1623-1626.
- Cianci G, Morelli MF, Cannita K, et al. Prophylactic options in patients with 5-fluorouracil-associated cardiotoxicity. *Br J Cancer*. 2003; 88(10): 1507-1509.
- Bamat MK, Tremmel R, O'Neil JD, von Borstel R. Uridine triacetate: an orally administered, life-saving antidote for 5-FU overdose. *J Clin Oncol*. 2010;28(15_suppl):9084.
- Deac AL, Burz CC, Bocsan IC, Buzoianu AD. Fluoropyrimidine-induced cardiotoxicity. *World J Clin Oncol*. 2020 Dec 24;11(12): 1008-1017.
- Lyon AR, Lypez-Fernández T, Couch LS, et al; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Soci-

- ety (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022 Nov 1;43(41):4229-4361.
30. Gevaert SA, Halvorsen S, Sinnaeve PR, et al. Evaluation and management of cancer patients presenting with acute cardiovascular disease: a Clinical Consensus Statement of the Acute CardioVascular Care Association (ACVC) and the ESC council of Cardio-Oncology-part 2: acute heart failure, acute myocardial diseases, acute venous thromboembolic diseases, and acute arrhythmias. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2022 Nov 30;11(11):865-874.

ОРГАНИЗАЦИОННИ ВЪПРОСИ

ЕПИДЕМИОЛОГИЧЕН АНАЛИЗ НА ИНФЕКЦИОЗНИТЕ И СОЦИАЛНО ЗНАЧИМИ ЗАБОЛЯВАНИЯ СРЕД ВОЕННОСЛУЖЕЩИ И ЦИВИЛНИ СЛУЖИТЕЛИ, ЗА ПЕРИОДА ОТ 01.01.2023 г. ДО 31.12.2023 г.

Андрей Галев¹, Йордан Георгиев², Ралица Правова¹

¹Научноприложен център по военна епидемиология и хигиена – Военномедицинска академия, София

²Многопрофилна болница за активно лечение – МБАЛ-Варна, Военномедицинска академия

EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF INFECTIOUS AND SOCIALLY SIGNIFICANT DISEASES AMONG MILITARY PERSONNEL AND CIVILIAN EMPLOYEES, FOR THE PERIOD FROM 01.01.2023 TO 31.12.2023

ANDREY GALEV¹, YORDAN GEORGIEV², RALITSA PRAVOVA¹

¹Scientific Applied Center of Military Epidemiology and Hygiene – Military Medical Academy, Sofia

²Multiprofile Hospital For Active Treatment – MHAT-Varna, Military Medical Academy

РЕЗЮМЕ

Инфекциозните заболявания продължават да бъдат голямо здравно и социално предизвикателство и през настоящия век, като някои от тях се разпространяват пандемично и водят до висока смъртност. Хроничните незаразни болести (ХНБ) от друга страна са главна причина за смърт и инвалидност в света. Според различни анализатори, очакванията за честотата и тежестта на ХНБ сочат негативна тенденция към нарастване, като се очаква техният брой да достигне 50 милиона.

Епидемиологиченият анализ на инфекциозните и социално значими заболявания сред военнослужещи и цивилни служители, за периода от 01.01.2023 г. до 31.12.2023 г. показва, че здравословното състояние на личния състав е добро. Относителният дял на лицата с открити заболявания сред прегледаните е по-висок при цивилните служители – 31.06 % от всички прегледани в тази категория, спрямо военнослужещите – 22.19 % към всички прегледани военнослужещи. Относителният дял на лицата с открити заболявания сред прегледаните е по-висок при цивилните служители – 31.06 % от всички прегледани в тази категория, спрямо военнослужещите – 22.19 % към всички прегледани военнослужещи.

По отношение на общата инфекциозна заболяемост през 2023 г. е установено намаление спрямо предходната 2022 г., което се дължи на значителното редуциране на случаите на COVID-19.

Ключови думи: епидемиологичен анализ, инфекциозни заболявания, хронични незаразни болести

ABSTRACT

Infectious diseases continue to be a major health and social challenge in the current century, with some of them spreading pandemic and leading to high mortality. Chronic non-communicable diseases (CKDs), on the other hand, are the leading cause of death and disability in the world. Forecasts of the frequency and severity of HNBs point to a negative upward trend, with their number expected to reach 50 million.

The epidemiological analysis of infectious and socially significant diseases among military personnel and civilian employees for the period from 01.01.2023 to 31.12.2023 shows that the health condition of the personnel is good. The relative share of persons with detected diseases among the examined is higher among civilian employees – 31.06% of all examined in this category, compared to military personnel – 22.19% of all examined servicemen. The relative share

of persons with detected diseases among the examined is higher among civilian employees – 31.06% of all examined in this category, compared to military personnel – 22.19% of all examined servicemen.

In terms of total infectious morbidity, a decrease was found in 2023 compared to the previous year 2022, which is due to a significant decrease in COVID-19 cases.

Keywords: *epidemiological analysis, infectious diseases, chronic non-infectious diseases*

ВЪВЕДЕНИЕ

Инфекциозните заболявания продължават да бъдат голямо здравно и социално предизвикателство и през настоящия век, като някои от тях се разпространяват пандемично и водят до висока смъртност. Също така се появяват нови заболявания, както и се завръщат стари позабравени вече, които изискват нови и по-иновативни подходи за справяне с тях [2, 4].

Хроничните незаразни болести (ХНБ) от друга страна са главна причина за летален изход при пациентите и инвалидност в света. По данни на СЗО те съставляват 71% от всички смъртни случаи. Прогнозите за честотата и тежестта на ХНБ сочат негативна тенденция към нарастване, като се очаква техният брой да достигне 50 милиона [3].

Това показва необходимостта от проучвания по посочената тема, като важен критерий е да се проучат инфекциозните и социално значими незаразни заболявания сред военнослужещите и цивилните служители, както и да се анализира връзката им с факторите на риска за хроничните незаразни болести, което ще е необходимо за превенцията на тези заболявания.

ЦЕЛТА на такъв анализ на здравното състояние е да се установи общата заболяемост, да се установи нозологичната структура на заболяемостта, да се направи оценка на физическото състояние на личния състав и да се интерпретира причинно-следствената връзка между показателите на заболяемостта и установените рискови фактори сред работещите.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Данните са обобщени и анализирани на база информацията от предоставените годишни доклад – анализи от МБАЛ - София, Варна, Плевен, Пловдив и Сливен към ВМА за съответната полоса на медицинско обслужване, медицинските пунктове и други структури на пряко подчинение на министъра на отбраната [1].

През 2023 г. епидемиологичният надзор на инфекциозната заболяемост се осъществява чрез събиране, обработка и анализ на данните за заболяемостта сред обслужваните контингенти от отделение/направления "Противоепидемичен контрол и епидемиологичен анализ" към Научно-

приложен център по военна епидемиология и хигиена (НПЦВЕХ).

Анализът на здравното състояние на личния състав обхваща периода от 01.01.2023 г. до 31.12.2023 г.

РЕЗУЛТАТИ

Разпределението на личния състав по пол е: мъже – 67.96% и жени – 32.04%.

При военнослужещите, с нормално тегло са 36.66%, с наднормено тегло – 21.14%, а с различна степен на затлъстяване са: I степен – 9.03%, II степен – 1.53%, III степен – 0.13%. При цивилните служители, с нормално тегло са 6.91%, с наднормено тегло – 3.85%, а със затлъстяване: I степен – 1.43%, II степен – 0.35% и III степен – 0.03%.

Прави впечатление големия брой на случаите с нарушение на мастната обмяна – дислипидемия със завишено ниво на общия холестерол. На тези служители е предписано спазването на хигиенно-диетичен режим и по-нататъшна консултация и лечение от ендокринолог.

Относителния дял на лицата с открити заболявания сред прегледаните е по-висок при цивилните служители – 31.06 % от всички прегледани в тази категория спрямо военнослужещите – 22.19 % към всички прегледани военнослужещи. Това в определена степен се свързва и с активната физическа подготовка при военнослужещи.

През 2023 г. водещи в структурата на заболяванията, установени при профилактичните прегледи са социалнозначими заболявания от следните класове болести:

- Болести на костно-мускулната система и на съединителната тъкан – 20.57% относителен дял. Отчита се нарастване спрямо 2022 г. до 15.25%;
- Болести на ендокринната система, разстройства на храненето и на обмяната на веществата – 19.93% – намаляване на относителния дял спрямо 2022 г. до 27.86%. Тези данни кореспондират и с оценката на физическото състояние според индекса на телесна маса;
- Болести на органите на кръвообръщението – 17.37% относителен дял;
- Болести на окото и придатъците му – 14.51% от всички регистрирани заболявания;

Останалите групи заболявания са със значително по-нисък относителен дял.

При анализа на показателя "честота на дните с ВН" (коефициент на тежест – Кт), водещи са заболяванията от следните болестни групи:

На първо място по тежест с Кт = 177.27 дни на 100 осигурени лица е клас Х "Болести на дихателната система". Регистрираната временна неработоспособност от този клас болести представлява 20% от общия брой дни с ВН или 50 252 дни в абсолютен

брой. Наблюдава се леко покачване в процентно отношение в сравнение с 2022 г. до 17%. Преобладават заболяванията с диагнози по МКБ10 – J00-J06 "Остри инфекции на ГДП" до 13% от общия брой дни с ВН.

Клас XIX "Травми, отравяния и други последици от въздействието на външни фактори" се нарежда на второ място по тежест за годината с Кт = 123.75 дни на 100 осигурени лица. Тази група заболявания съставлява 14% от всички дни с временна неработоспособност и е с 2% повече, сравнено с предходната година (12%).

По отношение на общата инфекциозна заболяемост през 2023 г. е установено намаление спрямо предходната 2022 г., което се дължи на значителното редуциране на случаите на COVID-19. При регистрирани 902 случая на различни инфекциозни заболявания през изминалата година, предходната 2022 г. са били 3 119.

Намалението е главно за сметка на капковите инфекции – 756 за 2023 г., срещу 2993 за 2022 г. Основен дял в тази група през 2022 г. е заемал COVID-19: общо 205 доказани случая през 2023 г., докато през 2022 г. са доказани 2401 случая. Разликата се обяснява със затихване разпространението на пандемичния вирус SARS-Co-V-2. През 2023 година е налице много по-слаб интензитет на вирусоносителство, както и по-леко клинично протичане. През 2022 година в нашата страна възникнаха общо 3 вълни, в които доминиращи бяха различни пандемични варианти на посочения вирус. Най-мощна се оказа първата вълна, проявила се през месеците януари и февруари с причинител вариантът Омикрон, открит през месец ноември 2021 г. По време на тази вълна бяха обхванати всички административни области в България и показателят за заболяемостта сред населението надмина 1700 на 100 000; съответно - засегнати бяха военни формирования от всичките видове въоръжени сили. В края на септември 2023 година започна ваксиниране на населението с нова ваксина срещу COVID-19, насочена срещу щама Omicron XBB. 1. 5. От служители на НПЦВБХ във Военномедицинска академия - София бяха поставени ваксини на персонал и граждански лица.

За останалите инфекции от капковата група се наблюдават следните тенденции:

- а) Грип – през 2023 г. са докладвани 56 случая, които са с 58 случая по-малко спрямо 2022 г. Това редуциране на случаите се обяснява със спазване на противоепидемичните мерки срещу COVID-19, които са сходни с тези и при останалите респираторни заболявания;
- б) Спрямо случаите на ОРЗ се забелязва много леко покачване, разликата е 10 случая повече за 2023 г, съответно 482 за 2023 г и 472 случая за 2022 г. Ситуацията за ОРЗ – обявени 472 случая през 2022 г. срещу 76 за 2021 г. Разликата от 396 случая в полза на 2022 г. вероятно се дължи на проявената по-голяма насоченост към

ОРЗ, с по-прецизна клинична и параклинична диагностика на случаите в лечебните заведения и в практиките на ОПЛ, защото военнослужещите и цивилните служители от МО са като всички български здравно осигурени граждани и при влошено здравословно състояние се обръщат първо към семейните лекари;

- в) Тенденцията за спорадични случаи на варицела се запазва и към тази година, като са открити 7 за тази година спрямо 6 за предходната. Случаите на варицела са подчертано спорадични и броят им за двете поредни години е сходен;
- г) И за двете години няма регистрирани случаи на рубеола и морбили;
- д) През 2023 г. се наблюдава увеличение на заболяемостта от инфекциозна мононуклеоза, за сметка на случаите сред военнослужещи в Пловдивска област, като регистрираните случаи са на лица под 25-годишна възраст. Разпространението е отново спорадично, без установена огнищност;
- е) През 2023 г. както и през 2022 г. няма регистрирани случаи на туберкулоза сред военизирани лица.

По отношение честотата на разпространение на групата чревни инфекции се наблюдават следните тенденции:

- а) Занижени стойности в сравнение с предходната отчетна година показват ентероколитите и гастроентеритите – през 2023 г. са двадесет и един, а през 2022 г. – четиридесет и един. Касае се за нозологични единици с клинично проявление от страна на гастроинтестиналната система, без лабораторно доказана етиология – микробиологична или вирусологична. Случаите са се появявали изключително спорадично и териториално са били разпръснати във формирования в различни области на страната;
- б) Занижени стойности през 2023 г. показва инфекцията вирусен хепатит А – няма доказани, а през предходната 2022 г. са били два.

Раздвижени се оказаха показателите за кръвнопреносимите инфекции вирусен хепатит В (ВХВ) и вирусен хепатит С (ВХС). При ВХВ имаме увеличение – регистрираните случаи са четиридесет и два през 2023 г. срещу тридесет и два през 2022 г. При ВХС също имаме увеличение – регистрирани са двадесет и един броя през 2023 г. срещу единдесет броя през 2022 г. За двата типа хепатити обаче е необходимо следното уточнение – не се касае за възникнали остри инфекции, а за откриване/доказване на безсимптомни вирусоносители. Това е ставало по повод приемане на военнослужещи или цивилни служители от МО за оперативно лечение по повод различни хирургични диагнози или при скрининг за изясняване на имунен статус преди заминаване на мисия чрез тестове за наличие на антитела. Всичките носители на вируси за посочените хепатити са родени преди

1992 г., откогато в нашата страна се провежда задължителна имунизация на всички новородени срещу вирусен хепатит В.

Другото кръвнопреносимо инфекциозно заболяване – Лаймската борелиоза се представя с увеличение от 16 случая спрямо предходната година.

Относно паразитологичната заболяемост при чревните паразитози се представя задържане на стойностите от предходната 2022 г., като в повечето случаи се касае за безсимптомно носителство. През последните две години няма регистрирани случаи от трихинелоза, а по отношение на ехинококозата има несигнификантно увеличение с 1 случай през 2023 г. Броят на случаите с токсоплазмоза се задържа в сходни граници през 2022 г. и 2023 г., като случаите се дължат на преминала инфекция с различна давност, която се отчита по нивата на IgG антитела.

ИЗВОДИ

1. Относителният дял на лицата с открити заболявания сред прегледаните е по-висок при цивилните служители – 31.06% от всички прегледани в тази категория, спрямо военнослужещите – 22.19% към всички прегледани военнослужещи.

2. Обобщените резултати на регистрираната заболяемост от периодичните медицинските прегледи извежда на преден план следните класове болести:

- Болести на костно-мускулната система и на съединителната тъкан – 20.57%;
- Болести на ендокринната система, разстройства на храненето и на обмяната на веществата – 19.93% от всички регистрирани заболявания;
- Болести на органите на кръвообръщението – 17.37% относителен дял;

3. Прави впечатление големият брой на случаите с нарушение на мастната обмяна – дислипидемия със завишено ниво на общия холестерол.

4. Характеристиката на физическото състояние на личния състав въз основа на "индекса на телесна маса" не показва съществена динамика през 2023, в сравнение с предходните години. Запазва се относителният дял на военнослужещи и цивилни служители с наднормено тегло, което показва, че този проблем остава сериозен. Наднорменото тегло и затлъстяването са резултат от неправилен хранителен режим, хиподинамията и нарастване средната възраст на личния състав.

5. По отношение на общата инфекциозна заболяемост през 2023 г. е установено намаление спрямо предходната 2022 г., което се дължи на значителното редуциране на случаите на COVID-19.

Изводите от анализа трябва да послужат за целенасочено обосноваване на мерките за опазване на здравето и работоспособността на работещите в конкретните условия на професионалната трудова среда.

ОБСЪЖДАНЕ

Осигуряването на здравословни и безопасни условия на труд е задължение на всеки работодател и се извършва съобразно спецификата на дейността на работното място и изискванията на техническото, технологичното и социално развитие, с цел защитата на живота, здравето и работоспособността на работещите.

По отношение на наблюдаваното увеличение от случаи на Лаймска борелиоза се препоръчва повишаване на личните профилактични мерки – свързани с редовно използване на репелент върху покритите и непокрити части от тялото при изпълнение на задължения на терен. От значение са и регулярните дезакаризационни мерки, свързани с рискови терени, на които се провеждат обучения. По отношение на редуцирането на случаите на грип и ОРЗ – препоръките са за стриктно придържане към мерките, които бяха предприети по време на пандемията от COVID-19, тъй като спазването им доведе до осезаемо намаляване и на останалите инфекции, засягащи горен и долен респираторен тракт. Освен личните предпазни средства, като използване на маски, от значение е ежегодното прилагане на противогрипни ваксини, както и ваксина срещу COVID-19. Редовно провеждане на ежегодна противогрипна ваксинация, особено на застрашения контингент – често и продължително боледуващи; такива на които служебните задължения налагат непрекъснат или чест контакт с много хора в различно здравословно състояние; хронично болни и др.

Сред факторите на риска за хроничните незаразни болести най-голямо значение се отдава на артериалната хипертония, употребата на тютюневи изделия, ниската физическа активност, нездравословното хранене, особено ниската консумация на плодове и зеленчуци, злоупотребата с алкохол и дислипидемията.

Превантивните стратегии за контрол на ХНБ се основават на въздействие върху факторите на риска, водещи до възникването на тези болести. Ефективната им превенция изисква едновременно развитие на дейности в следните основни направления:

1. Подобряване на детерминантите на здравето (социални, поведенчески, екологични);
2. Приобщаване на населението към здравословния начин на живот;
3. Разработване и реализация на програми за превенция и ранна диагностика на хроничните незаразни болести на общностно ниво;
4. Прилагане на интердисциплинарни модели на интервенции срещу тези болести др.

В условията на ограничени финансови ресурси за превенция е необходимо да се очертаят приоритетите, целите и дейностите в рамките на интегриран подход за намаляване на хроничните неза-

разни болести и последствията от тях чрез разработка и реализация на политики и програми за превенцията им.

Според Глобалният план за действие за физическата активност 2018-2030 редовната физическа активност е основен фактор за превенция и лечение на водещите незаразни болести – сърдечносъдови заболявания, инсулт, диабет и рак на гърдата и дебелото черво. Тя допринася и за профилактиката на други важни рискови фактори, такива, като хипертония, наднормено тегло и затлъстяване, подобрява психичното здраве, качеството на живот и общото благополучие. Реализирането на дейности за повишаване на физическата активност на населението в България, интегрирани в политиките на здравеопазването, икономиката, образованието, финансите, околната среда и др. ще дадат възможност за подобряване здравето на нацията и постигане на целите за устойчиво развитие до 2030 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Здравословното състояние на личния състав от МО, структурите на пряко подчинение на министъра на отбраната и Българската армия през 2023 г. е добро. Своевременно са предприети необходимите лечебно-диагностични, профилактични, хигиенно-протиепидемични и експертизни мероприятия спрямо личния състав. Установените заболявания в анализа на здравното състояние на работещите/служителите не са свързани категорично с условията на труд. Значение имат както биологични, така и редица психосоциални фактори, които не са част от трудовия процес. Още повече, че заболяванията, които са причина за заболяемостта на работещите в МО са характерни и за други структури, които осъществяват трудовата си дейност при други условия.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Годишен анализ на заболяемостта сред военнорслужещи и цивилни служители в Българската армия за 2023 г.;
2. Infectious diseases, CDC;
3. Chronic non-communicable diseases, World Health Organization;
4. Communicable Diseases, Pan American Health Organization.

КУЛТУРА НА БЕЗОПАСНОСТ И СПРАВЕДЛИВОСТ В ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

ЛЮБОМИР АЛЕКСИЕВ¹, ДАНИЕЛА ИВАНОВА²

¹Катедра „Авиационна и морска медицина“ – Военномедицинска академия, София

²Център по авиационна, морска физиология и евакуация – Военномедицинска академия, София

SAFETY AND JUST CULTURE IN HEALTHCARE

LUYBOMIR ALEKSIEV¹, DANIELA IVANOVA²

¹Department of Aviation and Maritime Medicine – Military Medical Academy, Sofia, Bulgaria

²Center for Aviation, Maritime Physiology and Evacuation – Military Medical Academy, Sofia, Bulgaria

РЕЗЮМЕ

Едно от основните предизвикателства за повишаване на безопасността в здравеопазването е недостатъчното докладване на медицински грешки. Разбирането на причините за възникване на медицинските грешки е от съществено значение за предотвратяване на бъдещи нежелани събития и за извличане на поуки от тях. Ефективен подход за насърчаване докладването на медицински грешки е интегрирането на концепцията за „култура на справедливост“. Културата на справедливост се фокусира върху намаляване на рисковете, оптимизиране дизайна на системата, разбирането на човешкото поведение – всички тези елементи са незаменима част от процеса на осигуряване на безопасност.

Ключови думи: култура на безопасност, култура на справедливост, грешки, здравеопазване.

ABSTRACT

One of the main challenges in improving safety in healthcare is the underreporting of medical errors. Understanding the causes of medical errors is essential for preventing future adverse events and learning from them. An effective approach to encouraging the

reporting of medical errors is the integration of the “Just Culture” concept. Just Culture focuses on risk reduction, optimizing system design, and understanding human behavior – all of which are essential elements in ensuring safety.

Keywords: safety culture, just culture, errors, healthcare.

КУЛТУРА НА БЕЗОПАСНОСТ В ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Терминът „култура на безопасност“ се използва за първи път след инцидента в атомната централа в Чернобил през 1986 г. От тогава той намира широко приложение във високо-рискните индустрии (напр. авиация, ядрена енергетика) с цел подобряване на безопасността.

Културата на безопасност в организацията е основополагаща за формирането на поведението на служителите на работното място. Тя създава принципите, по които се оценяват действията на персонала, определяйки кои поведения да се поощряват и кои да подлежат на санкции [1].



Фигура 1. ▲ Елементи на културата на безопасност [2, 3]

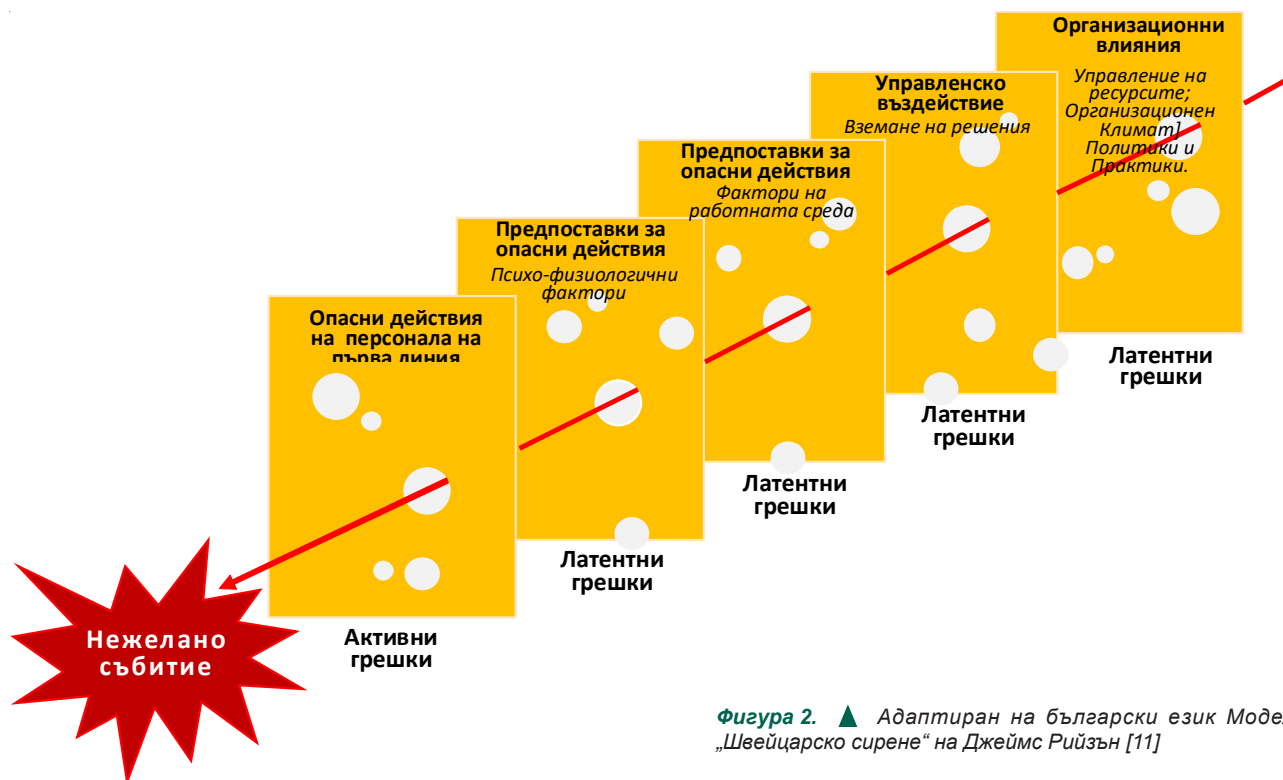
През последните години концепцията за култура на безопасност започва да се прилага и в сферата на здравеопазването [4]. Тя се формира върху споделени вярвания, отношение, ценности и поведения сред персонала, като се акцентира на отвореност, екипна работа и взаимозависимост [5].

Едно от основните предизвикателства за повишаване на безопасността в здравеопазването е недостатъчното докладване на медицински грешки [6]. Редица са причините, които допринасят за необходимостта от подобряване на безопасността на пациентите, сред тях са: неефективно разпределение на персонал, апаратура и консумативи; прекомерен шум и неадекватно осветление; умора, стрес, пропуски в паметта и др.; неефективно ръководство; недобра комуникация и координация и др. [7].

Разбирането на причините за възникване на медицинските грешки е от съществено значение за предотвратяване на бъдещи нежелани събития и за извличане на поуки от тях. Често срещан организационен подход за справяне с грешките е идентифицирането на отговорните лица и санкционирането им. Този подход обаче не винаги е ефективен, тъй като здравната система е сложна и се състои от множество слоеве, които влияят на

качеството на предоставяните грижи на пациентите. Много често причината за допускането на грешки или нежелани събития не са свързани само с действията на един човек, а са резултат от проблеми на различни нива в организацията. Наказването без промяна на системата и подходът й не решава проблема, а само го задълбочава [8].

Първа стъпка към справянето с грешките и подобряване на безопасността е изучаване и идентифициране на видовете медицински грешки с цел по-добро разбиране на причините за тяхното възникване [9]. Според Джеймс Рийзън [10], грешките не трябва да се разглеждат като резултат от действията на един човек, а по-скоро като резултат от делата на хора от различните нива в една система. Моделът „Швейцарско сирене“ показва как инцидентите възникват чрез съчетаване на активни грешки от хора на първа линия и латентни грешки на организационно ниво. Латентните грешки, като лош дизайн, неблагоприятни условия на труд, пропуски в ръководството и обучението, обикновено се натрупват във времето и могат да съществуват в продължение на дни, седмици, месеци или години преди да се съчетаят с активните грешки и да пробият пътя си през защитните слоеве на дадена организация [10].



Фигура 2. ▲ Адаптиран на български език Модел „Швейцарско сирене“ на Джеймс Рийзън [11]

Грешките обикновено са непреднамерени действия и са резултат от невъзможността на човек психически и физически да постигне очаквания резултат. От друга страна, нарушенията са преднамерени действия, компрометиращи безопасността както на пациентите, така и на здравните работници. Нарушенията се характеризират със съзнателно пренебрегване на правилата, и са резултат от груба небрежност и изискват прилагане на наказания и санкции [12].

КУЛТУРА НА СПРАВЕДЛИВОСТ

Важна роля в процеса на управление на грешките и подобряване на безопасността в болничните заведения играе по-доброто разбиране на причините за възникването на нежелани събития [13, 14]. Както вече бе споменато, едно от основните предизвикателства в здравеопазването е недостатъчното докладване на медицински грешки. Ефективен подход за насърчаване докладването на медицински грешки е интегрирането на концепцията за „култура на справедливост“.

Културата на справедливост представлява система от ценности, основана на споделена отговорност. В този контекст организациите носят отговорност както за създадените от тях системи, така и за поведението на своите служители, като се стремят към честност и справедливост. От своя страна, служителите са отговорни за своите решения и за откритото докладване както на собствените си грешки, така и на потенциалните слабости на системата.

Културата на справедливост променя начина, по който организациите управляват грешките и безопасността. Тя не само регулира отношението на ръководството към наказанията и прехвърля-

нето на вина, но също така поставя акцент върху споделената отговорност между организацията и нейните служители. Културата на справедливост се фокусира върху намаляване на рисковете, оптимизиране дизайна на системата, разбирането на човешкото поведение – всички тези елементи са незаменима част от процеса на осигуряване на безопасност [15].

Работата в среда, изградена върху принципите на справедливата култура, осигурява по-голяма сигурност при вземането на решения. Тя предполага признаване на факта, че хората не са безгрешни, и насърчава подход, при който грешките се анализират с цел разбиране на причините зад тях, вместо да се наказват хората, които са ги допуснали. Този подход подпомага изграждането на доверие в организацията.

Принципи на Културата на справедливост

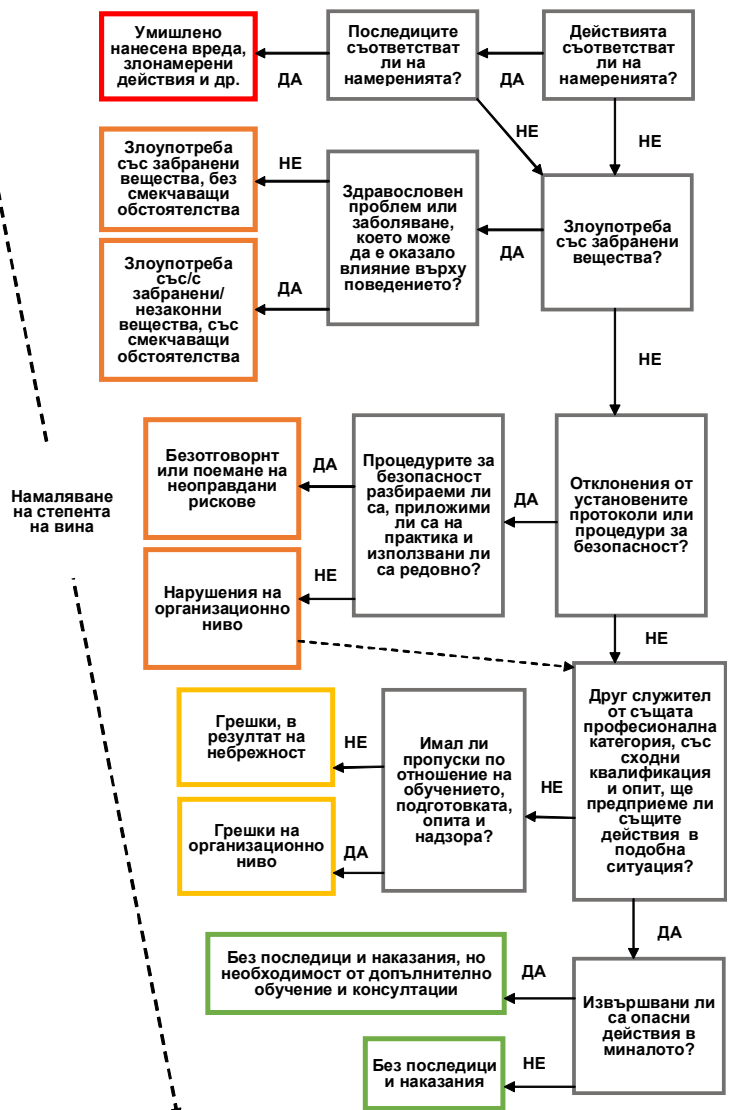
- **Отговор без последици и наказания.** Грешки, които са непреднамерени, не следва да подлежат на наказание. Използването на наказания като механизъм за постигане на правосъдие пречи на хората в организацията да се учат от грешките си [16, 17].
- **Отговорност.** Поставя се ясна разлика между непреднамерени и преднамерени действия. За да се поддържа или подобрява безопасността, в случаи на груба небрежност, умишлени нарушения и разрушителни действия, може да са наложени предприемането на допълнителни действия, включително наказания.
- **Насърчаване докладването на грешки.** Служителите трябва да бъдат насърчавани да докладват грешки и почти инциденти, без страх от последици.

– **Учене от грешките.** Докладването на грешки, пропуски и почти инциденти дава възможност за открита дискусия относно въпросите свързани с безопасността, както и за по-добро разбиране на причините за допуснатите на грешките [18]. Липсата на доверие в системата може да доведе до дезинформация на ръководството и да възпрепятства правилното вземане на решения, които са от съществено значение за безопасността [19].

Принципите на “културата на справедливост” имат за цел да се преосмисли отговорът на здравните институции при нежелани събития [20, 21, 22]. Успешно прилагане на гореизброените принципи би подобрило безопасността, благодарение на по добре управление на грешките. Насърчаването на открито докладване на грешки дава възможност на организацията да идентифицира и да се справи със рисковете за безопасността, преди те да прераснат в нежелано събитие. Една от основните цели на културата на справедливост е изграждането на доверие между здравните работници и ръководството. Това доверие е основа за ефективна екипна работа, открита комуникация и взаимодействие, които повишават работоспособността.

Така например, в Cleveland Clinic се използва „Дървото на решенията“ за определяне на вина при извършени опасни действия (концепция създадена от проф. Джеймс Рийзън). Cleveland Clinic използва дървото на решенията за определяне на приемливо и неприемливо поведение. При неволно допуснати грешки или докладване на такива, служителите не са наказвани или санкционирани. Но при проява на безотговорност или поемане на неоправдани рискове, се предприемат дисциплинарни мерки [23].

Концепцията за „Дървото на решенията“ се прилага и в Националната здравна система във Великобритания с цел създаване на култура, в която служителите докладват инциденти, засягащи пряко безопасността на пациентите, без страх от последствия. Този метод се състои от насоки и структурирани въпроси, които целят да дадат насока за първоначални управленски действия след инцидент или нежелано събитие. Въпросите, също така, помагат да се идентифицират мотивацията и обстоятелствата допринесли за инцидента. Подходът не цели да намали индивидуалната отговорност на здравните специалисти, а по-скоро да насърчи хората на ръководни позиции, които взимат решения, да имат предвид системните и организационни проблеми в процеса на управление на грешки [24].



Фигура 3.

Адаптиран на български език модел на „Дървото на решенията“ на James Reason, определящ степента на вина при извършени опасни действия [25]

Първият въпрос, който проф. Джеймс Рийзън разглежда е свързан с „намерението“ на човека. В случай, че действията и последиците съответстват на намеренията (преднамерено и целенасочено е нанесена вреда), то тогава е много вероятно поведението на човека да се приеме за криминално, и съответно проблемът да бъде разглеждан извън рамките на организацията [25].

Следва да се повдигне и въпросът относно употребата на забранени субстанции, които могат да повлияят работоспособността и цялостното представяне на човек. Употребата на забранени вещества обикновено е доброволен акт, и съответно се категоризира с висока степен на вина. Допуска се, че степента на вина е по-ниска, когато човек приема забранени медикаменти в резултат на проблем със здравословното му състояние [25].

По отношение на правилата, процедурите и политиките в една организация, когато процедурите за безопасност са на лесен и достъпен език, и са приложими на практика, но служител съзнателно ги нарушава, степента на вина се определя като много висока. В случай, че има пропуски в горепосочените документи или те не са приложими на практика, то тогава проблемът трябва да бъде разгледан на организационно ниво, докато индивидуалната степен на вина е сравнително ниска [25].

В допълнение, когато друг служител от същата професионална категория, със сходни квалификации и опит предприеме идентични действия в същата ситуация, става ясно че проблемът трябва да бъде разгледан на организационно ниво, отколкото на индивидуално [25].

На последно място стои въпросът за извършвани опасни действия в миналото. Това че служител е допускал пропуски и грешки в своята практика в миналото, съвсем не означава, че в виновен за допуснатата грешка, инцидент или нежелано събитие, но е индикатор, че може да се наблегне върху допълнително обучение или консултации относно професионалното му развитие [25].

Интегрирането на култура на справедливост би подобрило качеството на предоставяните грижи за пациентите и намаляване на рисковете от допускане на грешки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Културата на безопасност в здравеопазването е ключова за предотвратяване на медицински грешки и осигуряване на качествени грижи за пациентите.

Културата на справедливост, като елемент на културата на безопасност, е от съществено значение за изграждане на безопасни условия на труд и полагане на безопасни и качествени грижи за пациентите. Прилагайки принципите на културата на справедливост, здравните институции

позволяват и насърчават откритост и сътрудничество сред служителите, което от своя страна повишава вероятността от докладване на грешки, почти инциденти и инциденти. Това позволява навременното идентифициране на проблемите и създаването на устойчива на грешки система.

Културата на справедливост е двигател на промяна, който позволява служителите да работят заедно, в интерес на една общата цел – предоставянето на висококачествени и безопасни грижи за пациента.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Glendon, A. I., Clarke, S., & McKenna, E. (2016). Human safety and risk management. Crc Press.
2. Reason, J., (1990). Human error. Cambridge university press.
3. Marsden, E. (2021). Safety culture, A contentious and confused notion: <https://risk-engineering.org/concept/safety-culture> (last visited 25.02.2025)
4. Halligan, M., & Zecevic, A. (2011). Safety culture in healthcare: a review of concepts, dimensions, measures and progress. *BMJ quality & safety*, 20(4), 338-343.
5. Sorra, J., Gray, L., Streagle, S., Famolaro, T., Yount, N., & Behm, J. (2016). AHRQ Hospital survey on patient safety culture: Users guide. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality.
6. Kohn, L. T., Corrigan, J. M., & Donaldson, M. S. (2000). Institute of Medicine. To err is human: building a safer health system.
7. Wiegmann, D. A., Wood, L. J., Cohen, T. N., & Shappell, S. A. (2022). Understanding the “Swiss Cheese Model” and its application to patient safety. *Journal of patient safety*, 18(2), 119-123.
8. Boysen, P. G. (2013). Just culture: a foundation for balanced accountability and patient safety. *Ochsner Journal*, 13(3), 400-406.
9. Aljabari, S., & Kadhim, Z. (2021). Common barriers to reporting medical errors. *The Scientific World Journal*, 2021(1), 6494889.
10. Reason, J. (1998). Achieving a safe culture: theory and practice. *Work & stress*, 12(3), 293-306.
11. Reason, J., (2000). Human error: models and management. *BMJ*, 320(7237), 768 770.
12. Dekker, S. (2011). Patient safety. CRC Press.
13. Aljabari, S., & Kadhim, Z. (2021). Common barriers to reporting medical errors. *The Scientific World Journal*, 2021(1), 6494889.
14. Karande, S., Marraro, G. A., & Spada, C. (2021). Minimizing medical errors to improve patient safety: An essential mission ahead. *Journal of postgraduate medicine*, 67(1), 1-3.
15. Just culture: <https://skybrary.aero/articles/just-culture>
16. Leape, L. L. (1994). Error in medicine. *Jama*, 272(23), 1851-1857.
17. Wu, A. W. (2000). Medical error: the second victim: the doctor who makes the mistake needs help too. *Bmj*, 320(7237), 726-727.
18. Dekker, S. (2016). Just culture: Balancing safety and accountability. crc Press.
19. Edmondson, A. (1999). Psychological safety and learning behavior in work teams. *Administrative science quarterly*, 44(2), 350-383.
20. Paradiso, L., & Sweeney, N. (2019). Just culture: It's more than policy. *Nursing management*, 50(6), 38-45.
21. Gaur, S., Kumar, R., Gillespie, S. M., & Jump, R. L. (2022). Integrating principles of safety culture and just culture into nursing homes: lessons from the pandemic. *Journal of the American Medical Directors Association*, 23(2), 241-246.
22. Murray, J. S., Kelly, S., & Hanover, C. (2022). Promoting psychological safety in healthcare organizations. *Military medicine*, 187(7-8), 808-810.
23. Nurse Leaders Have Meaningful Role in Ensuring a Just Culture: <https://consultqd.clevelandclinic.org/nurse-leaders-have-meaningful-role-in-ensuring-a-just-culture>
24. Meadows, S., Baker, K., & Butler, J. (2005). The incident decision tree: guidelines for action following patient safety incidents. *Advances in patient safety: from research to implementation*, 4, 387-399.
25. Reason, J. (2016). Managing the risks of organizational accidents. Routledge.

НЕДОСТИГЪТ НА СПЕЦИАЛИСТИ В БЪЛГАРИЯ – ЕДИН ОТ РИСКОВЕТЕ ПРЕД ЗДРАВНАТА СИСТЕМА (ЧАСТ 2)

АНТОН ПРАМАТАРОВ¹, СИЛВИЯ ТРИФОНОВА², ТАТЯНА ВЪЛОВА-ИЛИЕВА³

¹Сектор „Издателска и библиотечна дейност“, служба „Учебна и научно-изследователска дейност“ – Военномедицинска академия, София

²Катедра „Финанси“, Финансово-счетоводен факултет, Университет за национално и световно стопанство, София

³Катедра „Кардиология, Интензивна терапия и Вътрешни болести“, Клиника по Кардиология – Военномедицинска академия, София

THE SHORTAGE OF SPECIALISTS IN BULGARIA – ONE OF THE RISKS TO THE HEALTH SYSTEM PART 2

ANTON PRAMATAROV¹, SILVIA TRIFONOVA², TATIANA VALOVA-ILIEVA³

¹Publishing and Library Sector in the Educational and Research Service – Military Medical Academy (MMA), Sofia

²Department of Finance, Faculty of Finance and Accounting, University of National and World Economy (UNWE), Sofia

³Department of Cardiology, Intensive Care and Internal Medicine, Cardiology Clinic – Military Medical Academy (MMA), Sofia

РЕЗЮМЕ

Втората част на разработката е фокусирана върху недостига на медицински персонал и специалисти по здравни грижи като цяло и лекари с определени специалности в частност в системата на здравеопазването на Република България. Разглеждат се ключовата за сектора нормативна база и се прави анализ на статистическите райони в България. Статията завършва с обобщаване на основните изводи в проведеното изследване. Разработката в нейната цялост е както с практическа, така и с изследователска насоченост и поставя определени въпроси за бъдеща дискусия.

Ключови думи: медицински персонал; професионалисти по здравни грижи; лечебни и здравни заведения; България

SUMMARY

The second part of the paper focuses on the shortage of medical staff and health care professionals in general and doctors with certain specialties in particular in the health care system of the Republic of Bulgaria. It examines the key regulatory framework for the sector and analyses the statistical regions in Bulgaria. The paper concludes with a summary of the main findings of the study. The paper in its entirety is both practical and research oriented and raises certain questions for future discussion.

Keywords: medical personnel; healthcare professionals; medical and health institutions; Bulgaria.

ВЪВЕДЕНИЕ

Съгласно Националната здравна стратегия на Република България достигането на подходящия брой медицински персонал, с подходящите умения, на подходящото място и в подходящото време, и осигуряването на своевременно равен достъп до качествени здравни услуги, са ключови предпоставки за успешното функциониране на здравната система във всяка една страна. В първата част на изследването бе направен преглед на причините за увеличеното търсене на здравни услуги и медицинска помощ в страните членки на ЕС от началото на XXI век. Провокирани от активната обществена дискусия през последните години върху недостига на медицински персонал в България, във втората част на разработката, авторите си поставят за цел анализирането на състоянието на медицинския персонал в България – лекари, стоматолози и професионалисти по здравни грижи и други медицински специалисти, общо за страната и по статистически райони.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

За анализа са ползвани официални статистически данни, публикувани от Националния статистически институт (НСИ) на Република България. Периодът на изследването е 2010-2023 г., като данните са към края на годината (31 декември) за всички изследвани показатели.

Съгласно методологията на НСИ, в броя на медицинския се включват практикуващите в лечебните и здравни заведения, независимо от ведомствената подчиненост на заведенията, както и медицинските специалисти, работещи в самостоятелни детски ясли и яслени групи в състава на детски градини, индивидуалните и групови практики за първична и специализирана медицинска и дентална помощ, медицинския персонал към общините (заети в училищно и детско здравеопазване). От 2022 г. в броя на медицинския персонал НСИ включва и практикуващите медицински специалисти в амбулатории за здравни грижи. Ползвана е класификацията на териториалните единици за статистически цели в България (NUTS), съгласно която статистическите райони в страната са Северозападен, Северен централен, Североизточен и Югоизточен - в Северна и Югоизточна България, и Югозападен и Южен централен - в Югозападна и Южна централна България. Методологията на изследване на медицинския персонал от НСИ е в съответствие с изискванията на Регламент (ЕС) 2022/2294 на Комисията по отношение на статистиката за заведенията за здравно обслужване, човешките ресурси в областта на здравното обслужване и използването на здравното обслужване. Номенклатурата на лекарите по специалности в България е уредена в Наредба № 1 от 22 януари 2015 г. за придобиване на специалност в системата на здравеопазването, издадена от министъра на здравеопазването (изм. и доп., ДВ, бр. 51 от 13 юни 2023 г.).

РЕЗУЛТАТИ

Числеността и реалната заетост на медицинския персонал както от отделните райони, така и в цялата страна е един от водещите показатели, който обуславя и говори ясно за общата ситуация в сектора „Здравеопазване“ у нас. Covid Пандемията избухна неочаквано в началото на 2020 г. и постави пред сериозни изпитания здравните системи в световен мащаб и логично българската не направи изключение. Освен проблем в системата на здравеопазването у нас, който особено се изостри по време на пандемията, е недостигът на здравни специалисти от определени специалности и неравномерното им географско разпределение на територията на страната. По тази причина във всички стратегически документи в сферата на здравеопазването у нас, изготвени и приети през последните години се акцентира върху необходимостта от предприемане на адекватни и своевременно действия за справянето с този ключов проблем. В Националната карта на дългосрочните нужди от здравни услуги се прави анализ и картиране на общите нужди от здравни услуги в страната (в т.ч. извънболнична, болнична и спешна медицинска помощ), на специфичните нужди от здравни услуги за определен здравен проблем, на специфичните нужди от здравни услуги за опреде-

лени райони въз основа на оценка на характеристиките на обслужвания район, и на дългосрочните нужди от здравни услуги на областно ниво (NUTS 3), регионално ниво (NUTS 2) и национално ниво (NUTS 1).

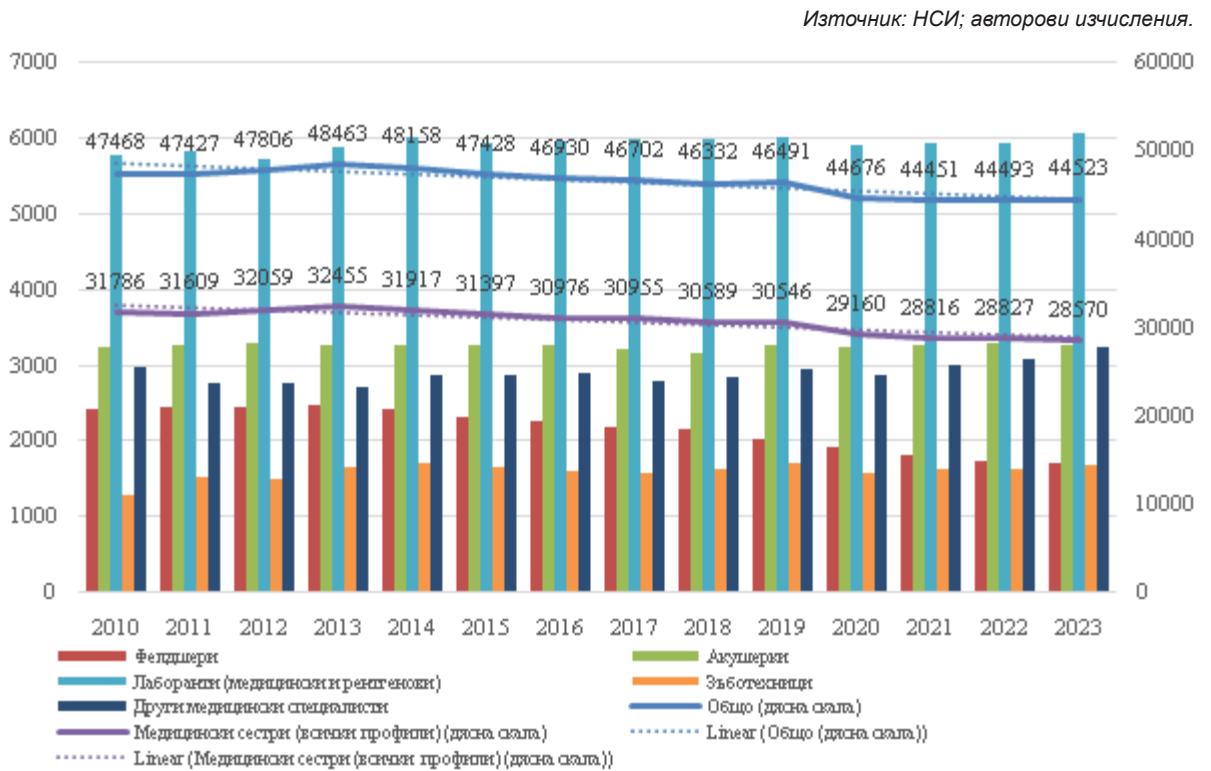
Общата картина за страната, обрисувана в Националната карта на дългосрочните нужди от здравни услуги е, че здравната ни система се сблъсква със сериозен дефицит на специалисти, недобра обезпеченост с медицински персонал и неравномерно и дебалансирано разпределение на медиците из страната. Това е факт, който е известен на всички. В стратегическите документи в сферата на здравеопазването ясно се потвърждава националният приоритет за подобряване на здравните характеристики на българското население, което е ключово условие за постигане на растеж, развитие и устойчивост на икономиката. Статистическите данни показват, че основната причина за смъртността в България са болестите на органите на кръвообращението, новообразуванията, болестите на дихателната, храносмилателната и ендокринната системи. По време на световната коронавирусна пандемия основните поражения, които пандемията нанесе, са върху сърдечно-съдовата част от човешкия организъм.

Фигура 1 показва тенденциите в изменението на общия брой медицински персонал - лекари, стоматолози, професионалисти по здравни грижи и други медицински специалисти в България в периода 2010-2023 г. (по данни към 31 декември на годината). Общият брой лекари в страната леко нараства от 27 903 в края на 2010 г. до 29 911 в края на 2023 г., като най-нисък е техният брой през 2020-2021 г. вследствие на пандемията от Covid-19. По време на пандемията се наблюдава най-ниският брой на лекарите у нас поради високата смъртност, на която са изложени. Но за съжаление и през последната 2023 година няма положителна промяна в ситуацията и броят лекари остава на почти сходно ниво. По отношение на общия брой стоматолози (лекари по дентална медицина) у нас - прави силно впечатление, че той е твърде нисък, макар че леко нараства през изследвания период от 6 446 в края на 2010 г. до 7 607 в края на 2023 г.

Професионалистите по здравни грижи и други медицински специалисти в лечебните и здравните заведения в България включват фелдшери, акушерки, медицински сестри (всички профили), лаборанти (медицински и рентгенови), зъботехници и други медицински специалисти. Те са най-многобройни, тъй като съставляват специалисти в много и различни категории, но броят им у нас през последните години чувствително намалява – от 47 468 в края на 2010 г. до 44 523 в края на 2023 г. (Фигура 2). На фигурата с цифри са показани само общият брой професионалисти по здравни грижи и други медицински специалисти и общият брой медицински сестри (всички профили) (и двата – на дясна скала).



Фигура 1. ▲ Общ брой лекари, стоматолози, професионалисти по здравни грижи и други медицински специалисти в България (към 31 декември). Включват се лекари, стоматолози, професионалисти по здравни грижи и други медицински специалисти към други ведомства, които не са разпределени по области и статистически райони.



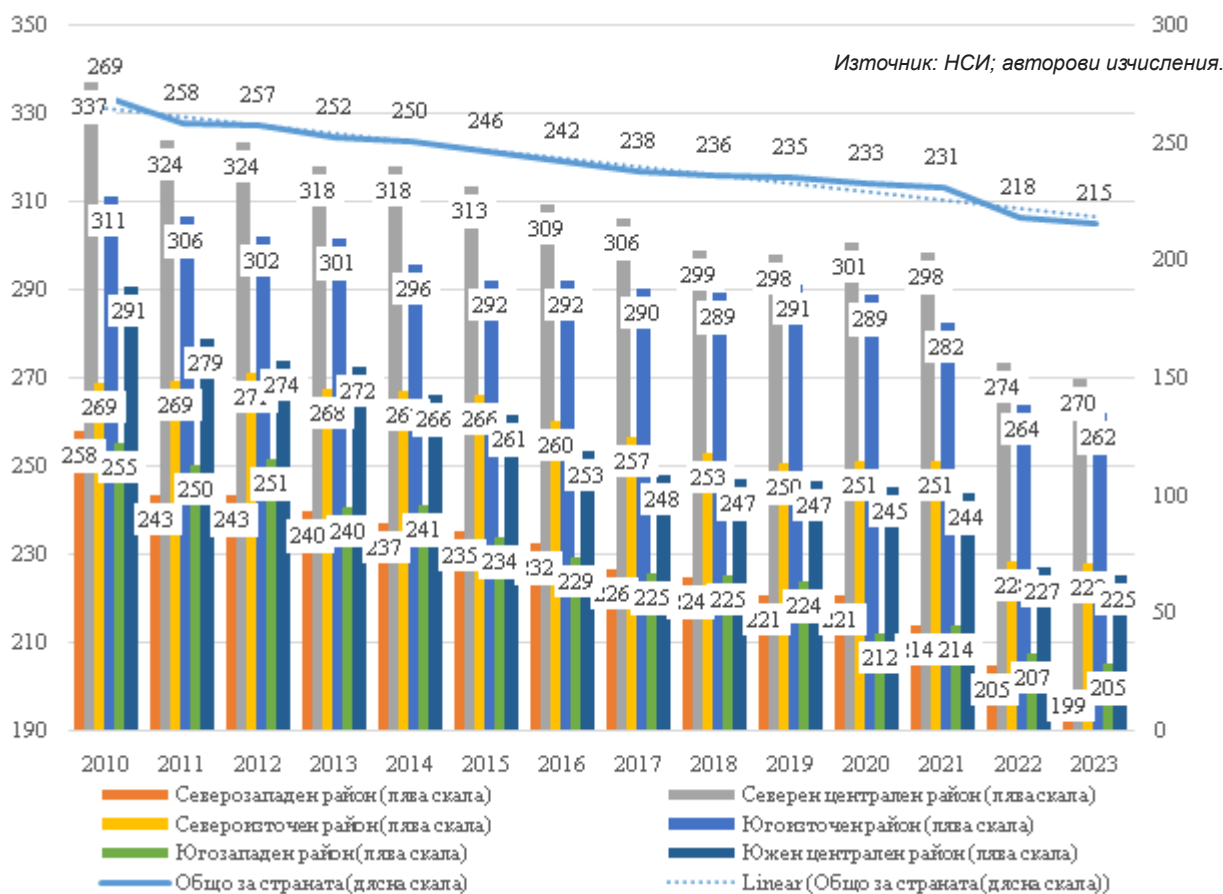
Фигура 2. ▲ Общ брой професионалисти по здравни грижи и други медицински специалисти в лечебните и здравните заведения в България (към 31 декември). Включват се фелдшери, акушерки, медицински сестри (всички профили), лаборанти (медицински и рентгенови), зъботехници и други медицински специалисти в лечебните и здравните заведения в страната.

Проблемът с недостига на професионалисти по здравни грижи и други медицински специалисти е може би най-сериозният кадрови проблем в здравната ни система. Някои автори още преди 10 години прогнозираха, че България ще има проблем с медицинските специалисти в дългосрочен план. Някои автори още преди 10 години прогнозираха, че България ще има проблем с медицинските специалисти в дългосрочен план. Най-критична е ситуацията с обезпечеността на системата на здравеопазването с медицински сестри. Изключително малък брой лица упражняват професията „медицинска сестра“ у нас. Броят им намалява чувствително от 31 786 в края на 2019 г. до 28 570 в края на 2023 г. (имат се предвид всички профили медицински сестри). Макар че медицинските сестри заемат най-голям дял (над 60%) сред професионалистите по здравни грижи и други медицински специалисти, се прогнозира, че у нас не достигат над 30 хил. медицински сестри.

Макар че по осигуреност с медицински специалисти България все още заема позиции над средните за страните от ЕС, професията „медицинска сестра“ прави изключение. Възрастовата структура на работещите медицински сестри следва общата демографска тенденция за страната на застаряване на населението. Голяма част от работещите медицински сестри са в пенсионна възраст. Същата тенденция се наблюдава и при общопрактикуващи-

те лекари, където има недостиг. Младите хора не желаят да се обучават за медицински сестри, масово напускат сестри, възрастовата граница на работещите е висока, а заплащането е ниско. България предлага по-ниски заплати на своите медицински специалисти, което означава, че мнозина търсят по-добре платени позиции в чужбина. Освен това българският език, като основен език на работните места в здравеопазването у нас, е пречка за привличането на специалисти от други държави.

Недостатъчен е броят на приеманите студенти по тази и по други медицински професии с установен недостиг. За решаването на този проблем е нужно ефективно планиране на човешките ресурси в здравната система, обучението им, създаването на благоприятна среда, възможности и стимули, за да породят у тях желание да практикуват конкретната професия в страната, а не в чужбина. Големият брой лечебни заведения за болнична помощ в страната също създава предпоставки за относителен недостиг на медицински специалисти. При положение, че добрата медицинска практика се обвързва основно със заплащането, а не с принципите на медицинската професия, се поражда и напрежение между лекарите и пациентите. Липсва стратегия в здравеопазването, в която да е определено от колко здравни заведения и от колко персонал има нужда страната.



Фигура 3. ▲ Население на един лекар - общо за страната и по статистически райони (към 31 декември). Показателят за страната е изчислен с общия брой на лекарите, вкл. към други ведомства и практикуващи в индивидуални и групови практики по договор с НЗОК в повече от една област. Налице е прекъсване в динамичния ред през 2022 г., поради наличието на нова оценка на населението на база данните от Преброяване 2021.

Осигуреността на населението с лекари в страната е показана на Фигура 3. Показателят население на един лекар се изчислява с броя на населението към края на съответната година. В края на 2023 г. общо за страната на всеки лекар има по 215 души, докато в края на 2010 г. – 269 души. Ситуацията по статистически райони в страната е следната:

- В Югозападния район, включващ областите Благоевград, Кюстендил, Перник, София-област и София-град, един лекар се пада на всеки 205 души в края на 2023 г. (при 255 души в края на 2010 г.) вследствие на концентрацията на болниците в столицата като водещ икономически център и голямата концентрация на медицински специалисти. По тази причина конкретно в столицата в края на 2023 г. на един лекар се падат 176 души (при 225 души в края на 2010 г.). В края на 2023 г. в София (столица) има заети общо 7 322 лекари, в т.ч. 160 специалисти по вътрешни болести, 489 кардиолози, 108 специалисти по пневмология и фтизиатрия, 276 педиатри, 313 хирурзи и 300 ортопедо-травматолози.
- В Южния централен район, включващ областите Кърджали, Пазарджик, Пловдив, Смолян и Хасково, на всеки лекар има по 225 души в края на 2023 г. (при 291 души в края на 2010 г.). По общ брой лекари, след столицата в края на 2023 г. се нарежда област Пловдив – с общо 3 565 лекари, за което допринася наличието на Медицински университет и по-голямата концентрация на лечебни заведения. В частност, в област Пловдив в края на 2023 г. са регистрирани 104 специалисти по вътрешни болести, 189 кардиолози, 50 специалисти по пневмология и фтизиатрия, 137 педиатри, 198 хирурзи и 116 ортопедо-травматолози.
- В Югоизточния район, включващ областите Бургас, Сливен, Стара Загора и Ямбол, един лекар се пада на всеки 262 души в края на 2023 г. (при 311 души в края на 2010 г.). Най-добра осигуреност с медицински специалисти има в Бургас, следван от Стара Загора. Област Бургас се нарежда на пето място след София-град, Пловдив, Варна и Плевен по общ брой лекари в края на 2023 г. с регистрирани общо 1 504 лекари, в т.ч. 46 специалисти по вътрешни болести, 89 кардиолози, 29 специалисти по пневмология и фтизиатрия, 90 педиатри, 80 хирурзи и 54 ортопедо-травматолози. Създаденият през 2019 г. Медицински факултет към Университет „Проф. д-р Асен Златаров“ – Бургас, който подготвя лекари с образователно-квалификационна степен „магистър“ и професионална квалификация „лекар“, и е единственият факултет по медицина на територията на Югоизточна България, ще допринесе за повишаване осигуреността със здравни специалисти в областта и района.
- В Североизточния район, обхващащ областите Варна, Добрич, Търговище и Шумен, в края на 2023 г. на всеки лекар има 228 души (при 269 в края на 2010 г.). Област Варна се откроява с много по-голям брой здравни специалисти спрямо останалите три области в района благодарение на повечето болнични и здравни заведения, сред които се откроява МБАЛ-Варна към Военномедицинска академия (ВМА). В края на 2023 г. в област Варна са заети общо 2 365 лекари, в т.ч. 59 специалисти по вътрешни болести, 147 кардиолози, 43 специалисти по пневмология и фтизиатрия, 132 педиатри, 93 хирурзи и 80 ортопедо-травматолози.
- В Северозападния район, включващ областите Видин, Враца, Ловеч, Монтана и Плевен, в края на 2023 г. на всеки лекар има 199 души (при 258 в края на 2010 г.). По статистически области в този район обаче се наблюдава силна поляризация. В област Плевен, главно благодарение на Медицинския университет, на всеки лекар има по 130 души в края на 2023 г. (при 217 в края на 2010 г.). Област Плевен е на четвърто място по общ брой лекари в края на 2023 г. – 1 671, в т.ч. 35 специалисти по вътрешни болести, 122 кардиолози, 44 специалисти по пневмология и фтизиатрия, 64 педиатри, 62 хирурзи и 54 ортопедо-травматолози. В другите области Видин, Враца, Ловеч, Монтана ситуацията е много неблагоприятна. На всеки лекар в област Видин има по 260 души в края на 2023 г. (при 288 души в края на 2010 г.), в област Враца – 259 души в края на 2023 г. (при 281 души в края на 2010 г.), в област Ловеч – 265 души в края на 2023 г. (при 247 души в края на 2010 г.), а в област Монтана – 288 души в края на 2023 г. (при 330 души в края на 2010 г.). В област Видин има общо 276 лекари в края на 2023 г., в т.ч. едва 6 специалисти по вътрешни болести, 17 кардиолози, 9 специалисти по пневмология и фтизиатрия, 25 педиатри, 8 хирурзи и 7 ортопедо-травматолози.
- В Северния централен район, обхващащ областите Велико Търново, Габрово, Разград, Русе и Силистра, на всеки лекар има по 270 души в края на 2023 г. (при 337 души в края на 2010 г.). Сред тях най-неблагоприятна е ситуацията в областите Силистра и Разград – един лекар в област Силистра се пада на всеки 317 души в края на 2023 г. (при 399 души в края на 2010 г.), а в област Разград на 345 души в края на 2023 г. (при 403 души в края на 2010 г.). За сравнение, един лекар в област Русе се пада на всеки 224 души в края на 2023 г. (при 328 души в края на 2010 г.), а в област Велико Търново – на всеки 287 души в края на 2023 г. (при 332 души в края на 2010 г.). Общият брой лекари в Разград е 292 в края на 2023 г., а в Силистра – 299. В Разград тогава са регистрирани 13 специалисти по вътрешни болести (6 в Силистра), 17 кардиолози (18 в Силистра), 7 специалисти по пневмология и фтизиатрия (11 в Силистра), 23 педиатри (26 в Силистра), 23 хирурзи (19 в Силистра) и 7 ортопедо-травматолози и в двете области. Общият брой лекари

в област Русе е малко по-висок от този в област Велико Търново – респ. 839 и 704 в края на 2023 г. В област Русе тогава са регистрирани 12 специалисти по вътрешни болести (19 в област В. Търново), 70 кардиолози (55 във В. Търново), 25 специалисти по пневмология и фтизиатрия (23 във В. Търново), 31 педиатри (54 във В. Търново), 48 хирурзи (27 във В. Търново) и 27 ортопедо-травматолози (14 във В. Търново).

Когато се проучат данните за показателя население на един лекар по общини се вижда още по-сериозния проблем, че в някои общини в страната изобщо няма лекари, а в много други общини достъпът до здравни услуги е много затруднен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблемите в сферата на здравеопазването в Република България са много и разнообразни по своя характер, но един от най-сериозните от тях е недостигът на медицински специалисти в лечебните заведения, както и тяхното непропорционално и дебалансирано териториално разпределение в страната и това поставя под риск устойчивостта на системата. Една от причините за този дефицит е липсата на стратегия в сектора, в която да се дефинира от колко здравни заведения и от колко медицински персонал има нужда в отделни части на страната. Авторите на настоящата разработка са на мнение, че териториалният дисбаланс на разпределението на човешките ресурси в системата на здравеопазването у нас води до влошаване качеството на медицинската помощ, до затруднен, ограничен и неравнопоставен достъп до здравни грижи на част от населението и до по-ниска ефективност и резултатност на медицинския труд.

Важни мерки за излизане от тази критична ситуация са свързани със създаването на стимули за медицинските специалисти да останат на работа в страната, за да се преодолее наличния териториален дисбаланс, и с преориентирането на работната сила в здравната система като се обърне специално внимание на подготовката на човешките ресурси с подходяща комбинация от умения, за да може справедливо и устойчиво да се отговори на здравните нужди на населението. На заетите в сектора следва да се осигури справедливо заплащане на труда, благоприятна работна среда и стимули, адекватен процес на работа, ясна роля и очаквания, възможности за коригиране на пропуските в компетенциите. Конкретните мерки у нас основно са свързани с увеличаване броя на приеманите студенти по медицински професии с установен недостиг (главно професията „медицинска сестра“), повишаване интереса на младите хора към придобиване на тези професии, подпомагане на следдипломното обучение за придобиване на специалност в системата на здравеопазването по специалности, при които се отчитат негативни тенденции, осигуряване на качествено професионално образование на персонал, подпомагане грижите за пациентите – парамедици, болногледа-

чи, здравни асистенти и др., за да се намали свърхнатоварването на медицинските специалисти, създаване на стимули за работа в определени райони на страната, включително чрез използване на фондовете на ЕС и национално финансиране, осигуряване на финансови стимули за медицинските специалисти, които обслужват населението в конкретни отдалечени райони.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Академия Здравитал. Здравни новини (2022). „Последиците върху сърдечната дейност след Ковид!“, с гост в предаването д-р Татяна Вълва-Илиева, 12/01/2022, <<https://shorturl.at/mCloa>>
2. Вестник „Утро“ (2024). „Топ икономист посочи Русе като потенциална звезда на икономическото развитие“, 6 юни 2024 г.
3. Darik News (2024). „Тревожно: Недостиг на над 30 хил. медицински сестри у нас, какви са причините“, 16 юли 2024 г., Наличен на: <<https://dariknews.bg/novini/bylgaria/trevozhno-nedostig-na-nad-30-hil.-medicinski-sestri-u-nas-kakvi-sa-prichinite-2388619>>
4. Институт „Отворено общество“ – София (2009). Здравноосигурените лица и здравното осигуряване в България. Доклад, Наличен на: <https://osis.bg/wp-content/uploads/2018/04/OSI_Publication_Public_health_6.pdf>
5. Министерски съвет на Република България (2022). Национален план за възстановяване и устойчивост на Република България, Наличен на: <<https://nextgeneration.bg/14>>
6. Министерство на здравеопазването (2023). Годишен доклад за състоянието на здравето на гражданите в РБългария за 2022 г., Наличен на: <https://ncpha.government.bg/uploads/reports-analyzes/Doklad_zh_zdraveto-2022.pdf>
7. Министерство на регионалното развитие и благоустройството (2012). Национална стратегия за регионално развитие (НСРР) на Република България за периода 2012-2022 г., Наличен на: <<https://www.strategy.bg/strategicdocuments/View.aspx?lang=bg-BG&Id=772>>
8. Наредба № 1 от 22 януари 2015 г. за придобиване на специалност в системата на здравеопазването, издадена от министъра на здравеопазването, Обн. ДВ. бр.7 от 27 януари 2015 г., посл. изм. и доп., ДВ, бр. 65 от 2 август 2024 г.)
9. Национална здравна карта на България. Наличен на: <<https://old.mh.government.bg/bg/politiki/nacionalna-zdravna-karta/>>
10. Национална здравна стратегия 2030, Наличен на: <<https://www.strategy.bg/StrategicDocuments/View.aspx?lang=bg-BG&Id=1604>>
11. Национална карта на дългосрочните нужди от здравни услуги, Наличен на: <<https://www.strategy.bg/StrategicDocuments/View.aspx?lang=bg-BG&Id=1592>>
12. Национална концепция за пространствено развитие за периода 2013-2025 г. Актуализация 2019 г., София, март 2020, Наличен на: <<https://www.mrrb.bg/bg/aktualizaciya-na-nacionalnata-konceptiya-za-prostranstveno-razvitiye-za-perioda-2013-2025-g/>>
13. Национална програма за развитие БЪЛГАРИЯ 2030. Детайлизирана стратегия, Наличен на: <<https://www.minfin.bg/bg/1394>>
14. НСИ (2024). Метаданни и методология. Лечебни заведения за болнична и извънболнична помощ и здравни заведения - Медицински персонал, Национален статистически институт, Наличен на: <<https://shorturl.at/Z0Bjp>>
15. НСИ (2024). Население на един лекар и на един лекар по дентална медицина по статистически зони, статистически райони и области, Национален статистически институт, Наличен на: <<https://shorturl.at/Zj8LI>>
16. НСИ (2024). Лекари по специалности в лечебните и здравните заведения на 31.12.2023 г. по статистически райони и области, Национален статистически институт, Наличен на: <<https://shorturl.at/cvfkN>>
17. НСИ (2024). Умиряния по причини и смъртност по причини през 2023 година. Национален статистически институт, Наличен на: <<https://shorturl.at/CKUZu>>
18. Неринг, К. (2020). „Наистина ли България остава без лекари? Ето фактите.“, Здраве, DW, Наличен на: <<https://shorturl.at/EUkAx>>
19. Пекарева, И. (2023). „България, статус: Недостиг на всички

- категории медицински персонал". Zdrave.net Българският здравен портал. Наличен на: <<https://shorturl.at/gMnrW>>
20. Регламент (ЕС) 2022/2294 на Комисията от 23 ноември 2022 година за изпълнение на Регламент (ЕО) № 1338/2008 на Европейския парламент и на Съвета по отношение на статистиката за заведенията за здравно обслужване, човешките ресурси в областта на здравното обслужване и използването на здравното обслужване, Официален вестник на Европейския съюз C/2022/8348, ОВ L 304, 24.11.2022, р. 42-52, Наличен на: <<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/BG/TXT/?uri=CELEX%3A32022R2294>> Република България, Министерски съвет (2018). Решение № 361 от 29 май 2018 г. за утвърждаване на Националната здравна карта на България, Наличен на: <https://old.mh.government.bg/media/filer_public/2018/06/06/reshenie361-29-05-2018-nzk.pdf>
21. Република България, Министерски съвет (2022). Решение № 1073 от 29 декември 2022 г. за приемане на Национална карта на дългосрочните нужди от здравни услуги, Наличен на: <<https://www.strategy.bg/StrategicDocuments/View.aspx?lang=bg-BG&Id=1592>>
22. Република България, Министерски съвет (2023). Решение № 662 от 29 септември 2023 г. за одобряване на Национална здравна стратегия 2030, Наличен на: <<https://www.strategy.bg/StrategicDocuments/View.aspx?lang=bg-BG&Id=1604>>
23. EPSON (2024). Integrated analysis of transnational and national territories, ESPON project 2.4.2, [online] Available at: <<https://archive.espon.eu/programme/projects/espon-2006/policyimpact-projects/integrated-analysis-transnational-and-national>>
24. Nikolov, K. (2023). Bulgarias health system in critical state due to staff shortage. EURACTIV, 13.12.2023, [online] Available at: <<https://www.euractiv.com/section/health-consumers/news/bulgarias-health-system-in-critical-state-due-to-staff-shortage/>>
25. WHO (2016). Global strategy on human resources for health: Workforce 2030. World Health Organization, [online] Available at: <<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/250368/9789241511131-eng.pdf>> WHO (2016). Framework on integrated, people-centred health services. Report by the Secretariat, SIXTY-NINTH WORLD HEALTH ASSEMBLY Provisional agenda item 16.1, A69/39, 15 April 2016, p. 1, [online] Available at: <https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/wha69/a69_39-en.pdf>

SUMMARY

REVIEWS

HEPATITIS B PROPHYLAXIS AND REASONS FOR LACK OF IMMUNE RESPONSE IN VACCINES R. PRAVOVA, A. GALEV, T. VARLEVA	3
HISTORICAL FOUNDATIONS OF CONVULSIVE THERAPY G. DIMITROVA	7
SELECTION OF ANTIBIOTICS FOR RESERVE IN A HOSPITAL FACILITY FOR THE TREATMENT OF CASUALTIES IN THE EVENT OF A BIOLOGICAL WEAPONS ATTACK M. ILIEVA, V. VASEVA, E. GRIGOROV	12

TOPICAL PROBLEMS OF TREATMENT AND DIAGNOSTIC

RISK FACTORS FOR CANCER-ASSOCIATED VENOUS THROMBOEMBOLISM G. GOSPODINOVA, L. DEMIREVSKA, I. DASKALOV	15
MECHANISM OF ACTION OF ELECTROCONVULSIVE THERAPY (ECT) G. DIMITROVA	20
NECESSARY QUANTITY OF ANTIBIOTICS FOR ONE CASUALTY IN THE EVENT OF A BIOLOGICAL WEAPONS ATTACK M. ILIEVA, V. VASEVA, E. GRIGOROV	25

CASE REPORTS

INITIAL OUTCOMES FROM THE APPLICATION OF THE VERY DISTAL RADIAL ACCESS IN THE FIRST INTERMETACARPAL SPACE IN DAILY INTERVENTIONAL CARDIOLOGY PRACTICE M. MIHALEV, I. DASKALOV	28
--	----

ORIGINAL ARTICLES

PREVENTION AND TREATMENT OF FLUOROPYRIMIDINE-INDUCED VASOSPASM I. HADZHIEV, L. DEMIREVSKA, I. DASKALOV	34
---	----

ORGANIZATIONAL MATTERS

EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF INFECTIOUS AND SOCIALLY SIGNIFICANT DISEASES AMONG MILITARY PERSONNEL AND CIVILIAN EMPLOYEES, FOR THE PERIOD FROM 01.01.2023 TO 31.12.2023 A. GALEV, Y. GEORGIEV, R. PRAVOVA	39
SAFETY AND JUST CULTURE IN HEALTHCARE L. ALEKSIEV, D. IVANOVA	44
THE SHORTAGE OF SPECIALISTS IN BULGARIA – ONE OF THE RISKS TO THE HEALTH SYSTEM (PART 2) A. PRAMATAROV, S. TRIFONOVA, T. VALOVA-ILIEVA	49

INSTRUCTION TO AUTHORS

ИЗИСКВАНИЯ КЪМ АВТОРИТЕ НА НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ В СПИСАНИЕ „ВОЕННА МЕДИЦИНА”

В списание „Военна медицина” се приемат за печат оригинални научни разработки, свързани с актуални диагностично-лечебни, организационни, лечебно-профилактични и хигиенно-противоепидемични въпроси, случаи от практиката, кратки научни съобщения от всички области на военномедицинската и медицинска наука, впечатления от проведени в страната и чужбина научни медицински форуми (конференции, симпозиуми и конгреси), съобщения за нови научни прояви и пробиви в областта на медицината, специализации, рецензии за нови медицински книги.

При представяне на материалите за печат трябва да бъдат спазени следните изисквания:

1. Статиите се изпращат на доц. Васева за одобрение от редакцията (vivi@vma.bg).
2. Обемът на предлаганите материали не бива да надвишава 2500-3000 думи за оригиналните статии, 5000 думи за обзорите, 1000 думи за всички останали съобщения.
3. Всяка статия трябва да съдържа:
 - Заглавие на английски и български език.
 - Имената на авторите на български и латиница.
 - Резюме на статията на български и английски език в обем 120-250 думи. В резюмето се посочват целта и обектът на изследването, основните елементи на използваните методи, синтез на цифровите данни и статистически показатели, изводи.
4. Всеки материал е придружен от ключови думи, които разкриват основите му съдържателни аспекти и се използват при индексването на публикацията с нормализираната лексика на Националната медицинска библиотека на САЩ MeSH.
5. Статиите съдържат следните раздели: цел, материал и методи, резултати, обсъждане,

заключение (изводи) и библиография. Библиографията не трябва да надвишава 20 автора за оригинална статия и 50 автора за обзорите. Библиографските описания се дават на оригиналния език. В началото се изброяват в азбучен ред (по фамилията на първия автор) източниците на кирилица, следвани от тези на латиница. Всеки нов източник се изписва на нов ред с арабска номерация. Данните в библиографското описание се подреждат според изискванията на БДС 9735-72.

6. Имената на авторите, цитирани в текста, се изписват на оригиналния език. При цитиране на референция, посочена в библиографията (използваната литература), съответният номер от библиографията се цитира в текста на статията в големи скоби []; пример [1] или [1, 2, 3].

7. Всички мерни единици се изписват на латиница.

8. Илюстративният материал (таблицы, фигури, диаграми, снимки) се подава със съответното заглавие, легенда и обяснителен текст на български език. Фигурите, таблиците, диаграмите и снимките трябва да бъдат представени отделно от статията, всяка като отделен файл (във формата, в който са създадени), а в текста се посочва мястото за поместването им. Илюстрациите трябва да бъдат минимум над 1MB, годни за възпроизвеждане.

9. Авторите носят отговорност за съдържанието на ръкописите.

10. Заедно с ръкописа се представя име, адрес, телефон и email на автора за осъществяване на контакти.

11. Непубликувани ръкописи не се връщат.

Статии, в които не са спазени горните изисквания, няма да бъдат поместени в списанието.

Редакцията приканва всички лекари за активно сътрудничество за списване на списание „Военна медицина”.

ОТГОВОРНОСТ ЗА ДОСТОВЕРНОСТТА И СЪДЪРЖАНИЕТО НА ПУБЛИКУВАНИТЕ МАТЕРИАЛИ НОСИ АВТОРЪТ.
МАТЕРИАЛИТЕ МОГАТ ДА СЕ ПОЛЗВАТ ПРИ УСЛОВИЕ, ЧЕ Е ЦИТИРАН ИЗТОЧНИКЪТ.

“MILITARY MEDICINE” CANNOT BE HELD RESPONSIBLE FOR ERRORS OR FOR ANY CONSEQUENCES ARISING FROM THE USE OF THE INFORMATION CONTAINED IN THIS JOURNAL. THE AUTHORS TAKE RESPONSIBILITY FOR THE CONTENT OF THEIR ARTICLES.

**ПЕЧАТ И ПРЕПЕЧАТНА ПОДГОТОВКА:
СЛУЖБА “УЧЕБНА И НАУЧНО-ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКА ДЕЙНОСТ”
ВОЕННОМЕДИЦИНСКА АКАДЕМИЯ, СОФИЯ**