

КАРДИОЛОГИЯ & КАРДИОХИРУРГИЯ

Том 8, Брой 2, 2025

- Скрининг за болестта на Фабри при високорискова група пациенти
- Проследяване на функционалните показатели според модифицираната скала на Rankin и индекса на Barthel при пациенти с исхемичен инсулт с приложена интравенозна тромболиза в сравнение с неспецифично лечение
- Индикации за смяна на биологична терапия при пациенти с псориатичен артрит
- Ролята на минимално инвазивната гръбначна хирургия в модерния подход към лечението на спондилодисцит

CARDIOLOGY & CARDIAC SURGERY

Volume 8, Number 2, 2025

- Screening for Fabry disease in high-risk patients
- Comparison of modified Rankin Scale and Barthel Index in patients with ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis compared with non-specific treatment
- Indications for switching biological therapy in patients with psoriatic arthritis
- The role of minimally invasive spine surgery in the modern approach to spondylodiscitis treatment

КАРДИОЛОГИЯ & КАРДИОХИРУРГИЯ

Том 8, Брой 2 • 2025

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

Главен редактор

Проф. Тони Веков

Заместник-главен редактор

Проф. д-р Яна Симова

Научни секретари

Д-р Борислава Нинова

Д-р Анюта Иванова

Д-р Денис Николов

Членове

Проф. д-р Пламен Божинов (България)

Проф. д-р Николай Райнов (България)

Проф. д-р Петр Видимски (Чехия)

Проф. д-р Жан-Пиер Басан (Франция)

Проф. д-р Франческо Бедони (Италия)

Проф. д-р Збинек Страка (Чехия)

Проф. д-р Луиджи Мартинели (Италия)

Проф. д-р Ладислав Грох (Чехия)

Проф. д-р Жири Витовец (Чехия)

Проф. д-р Веселин Петров (България)

Доц. д-р Димитър Харитонов (България)

Доц. д-р Владимир Корновски (България)

Доц. д-р Анатоли Карашмалков (България)

CARDIOLOGY & CARDIAC SURGERY

Volume 8, Number 2 • 2025

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Prof. Toni Vekov

Deputy editor

Prof. Iana Simova

Scientific Secretaries

Dr. Borislava Ninova

Dr. Anyuta Ivanova

Dr. Denis Nikolov

Members

Prof. Plamen Bozhinov (Bulgaria)

Prof. Nikolay Raynov (Bulgaria)

Prof. Petr Widimsky (Czech Republic)

Prof. Jean-Pierre Bassand (France)

Prof. Francesco Bedogni (Italy)

Prof. Zbyněk Straka (Czech Republic)

Prof. Luigi Martinelli (Italy)

Prof. Ladislav Groch (Czech Republic)

Prof. Jiří Vítovec (Czech Republic)

Prof. Veselin Petrov (Bulgaria)

Assoc. Prof. Dimitar Haritonov (Bulgaria)

Assoc. Prof. Vladimir Kornovsky (Bulgaria)

Assoc. Prof. Anatoli Karashmalakov (Bulgaria)

Български
Кардиологичен
Институт



Bulgarian
Cardiac
Institute

www.cardiacinstitute.bg

СЪДЪРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

- Т. Стаменова, М. Симова, Я. Симова, Т. Веков.*
Скрининг за болестта на Фабри при високорискова
група пациенти 3
- И. Димитров, Т. Петрова, С. Веселинов, Г. Атанасов,
Р. Маркова, Д. Терзиев.* Проследяване
на функционалните показатели според
модифицираната скала на Rankin и индекса
на Barthel при пациенти с исхемичен инсулт
с приложена интравенозна тромболиза
в сравнение с неспецифично лечение..... 13

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

- Н. Николов, М. Николов, С. Ангелов, В. Димитрова,
П. Маринова, А. Ценова.* Индикации за смяна
на биологична терапия при пациенти
с псориатичен артрит 23
- Л. Георгиев, Д. Харитонов.* Ролята на минимално
инвазивната гръбначна хирургия в модерния
подход към лечението на спондилодисцит 36

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

- T. Stamenova, M. Simova, I. Simova, T. Vekov.*
Screening for Fabry disease in high-risk
patients 3
- I. Dimitrov, T. Petrova, S. Veselinov, G. Atanasov,
R. Markova, D. Terziev.* Comparison of modified
Rankin Scale and Barthel Index in patients
with ischemic stroke treated with intravenous
thrombolysis compared with
non-specific treatment 13

CASE REPORTS

- N. Nikolov, M. Nikolov, S. Angelov, V. Dimitrova,
P. Marinova, A. Tsenova.* Indications
for switching biological therapy in patients
with psoriatic arthritis 23
- L. Georgiev, D. Haritonov.* The role of minimally
invasive spine surgery in the modern approach
to spondylodiscitis treatment 36

СКРИНИНГ ЗА БОЛЕСТТА НА ФАБРИ ПРИ ВИСОКОРИСКОВА ГРУПА ПАЦИЕНТИ

Т. Стаменова¹, М. Симова², Я. Симова^{1,3,4}, Т. Веков^{3,4}

¹МБАЛ „Сърце и мозък“ – Плевен

²Медицински университет – София

³Медицински университет – Плевен

⁴Български кардиологичен институт – София

Резюме. Болестта на Фабри (БФ) е рядко X-свързано лизозомно нарушение на натрупването. Причина за заболяването е липсата или недостатъчната активност на ензима алфа-галактозидаза А (α -Gal A) поради мутации в GLA гена, водещи до прогресивно натрупване на гликофинголипида глоботриаозилцерамид (Gb3/GL-3) и неговото производно – глоботриаозилсфингозин (Lyso-Gb3/Lyso-GL-3), в различни тъкани и органи. За отличителен биомаркер за това заболяване се счита Lyso-GL-3. В изложението е описано идентифициране на болестта на Фабри чрез изследване на ензимната активност на α -Gal A и нивата на Lyso-GL-3, с последващ генетичен анализ при понижена ензимната активност на α -Gal A и повишени стойности на Lyso-GL-3.

Ключови думи: болест на Фабри, генетично заболяване, рядка болест, алфа-галактозидаза А, карта за суха капка кръв, ензимна заместителна терапия

SCREENING FOR FABRY DISEASE IN HIGH-RISK PATIENTS

T. Stamenova¹, M. Simova², I. Simova^{1,3,4}, T. Vekov³

¹Heart and Brain Hospital – Pleven

²Medical University – Sofia

³Medical University – Pleven

⁴Bulgarian Cardiological Institute – Sofia

Abstract. Fabry disease (FD) is a rare X-linked lysosomal storage disorder. The disease is caused by a deficiency or reduced activity of the enzyme alpha-galactosidase A (α -Gal A) due to mutations in the GLA gene, leading to the progressive accumulation of the glycosphingolipid globotriaosylceramide (Gb3/GL-3) and its derivative – globotriaosylsphingosine (Lyso-Gb3/Lyso-GL-3) – in various tissues and organs. Lyso-GL-3 is considered a distinctive biomarker for this disease. The text describes the identification of Fabry disease through testing the enzymatic activity of α -Gal A and the levels of Lyso-GL-3, followed by genetic analysis in cases of reduced α -Gal A activity and elevated Lyso-GL-3 levels.

Key words: Fabry disease, genetic disease, rare disease, alpha-galactosidase A, dried blood spot card, enzyme replacement therapy

ВЪВЕДЕНИЕ

Болестта на Фабри (БФ) е рядко X-свързано лизозомно нарушение на натрупването. Причината за заболяването е липсата или недостатъчната активност на ензима алфа-галактозидаза А (α -Gal A) поради мутации в GLA гена, водещи

INTRODUCTION

Fabry Disease (FD) is a rare X-linked lysosomal storage disorder caused by the absence or reduced activity of the enzyme α -galactosidase A (α -Gal A) due to mutations in the GLA gene, lead-

до прогресивно натрупване на гликофинголипида глоботриаозилцерамид (Gb3/GL-3) и неговото производно – глоботриаозилсфингозин (Lyso-Gb3/Lyso-GL-3), в тъкани и органи, включително сърце, бъбреци, очи, съдов ендотел, нервна система и кожата, като по този начин предизвиква възпаление и фиброза. Тези процеси най-често водят до органна дисфункция, която обикновено е първото клинично доказателство за болестта на Фабри. Lyso-GL-3 се счита за отличителен биомаркер за това заболяване. Сърдечно-съдовите усложнения са основната причина за смърт при засегнатите, поради което ранната диагностика е от решаващо значение за намаляване на заболяемостта и смъртността. Лечението се свързва с прилагането на ензимна заместителна терапия или с шаперонна терапия.

ЦЕЛ

Целта на скрининга е да се идентифицира болестта на Фабри чрез изследване на ензимната активност на α -Gal A и нивата на Lyso-GL-3, с последващ генетичен анализ при понижена ензимната активност на α -Gal A и повишени стойности на Lyso-GL-3, при подбрана високорискова група пациенти.

МЕТОДИ

Направи се подбор на високорискови пациенти с изяви на червени флагове за БФ, класифицирани в четири основни групи спрямо електрокардиографски (ЕКГ), ехокардиографски (ЕхоКГ) и клинични и лабораторни критерии.

ЕхоКГ червени флагове включват:

- пациенти с необяснима левокамерна хипертрофия;
- лекостепенни към умерени клапни заболявания;
- дилатирана аорта;
- пациенти с прояви на сърдечна недостатъчност при запазена систолна функция на лява камера (HFpEF).

ing to the progressive accumulation of the glycosphingolipid globotriaosylceramide (Gb3/GL-3) and its derivative globotriaosylsphingosine (Lyso-Gb3/Lyso-GL-3) in tissues and organs, including the heart, kidneys, eyes, vascular endothelium, nervous system, and skin, causing inflammation and fibrosis. These processes commonly result in organ dysfunction, which is often the first clinical evidence of FD. Lyso-GL-3 is considered a key biomarker for the disease. Cardiovascular complications are the leading cause of death in these patients, which makes early diagnosis critical to reducing morbidity and mortality. Treatment includes enzyme replacement therapy or chaperone therapy.

OBJECTIVE

The aim of screening is to identify FD by assessing α -Gal A enzyme activity and Lyso-GL-3 levels, followed by genetic analysis in cases with reduced α -Gal A activity and elevated Lyso-GL-3 levels in a selected high-risk patient group.

METHODS

A selection of high-risk patients, exhibiting FD red flags, was made. They were classified in four main groups based on electrocardiographic (ECG) criteria, echocardiographic (EchoCG) criteria, clinical features, and laboratory findings.

EchoCG red flags include:

- Unexplained left ventricular hypertrophy (LVH)
- Mild to moderate valvular disease
- Dilated aorta
- Signs of heart failure with preserved left ventricular systolic function (HFpEF)

ECG red flags include:

- Voltage data for LVH
- Shortened PR interval

ЕКГ червени флагове включват:

- волтажни данни за левокамерна хипертрофия;
- скъсен PR интервал;
- негативни Т-вълни в прекордиалните отвеждания;
- ритъмно-проводни нарушения, налагащи имплантирането на постоянен електрокардиостимулатор в ранна възраст;
- брадикардия.

Клиничните прояви се изразяват във:

- пристъпи на болка и усещане за парене и изтръпване в ръцете и краката (акропарестезии);
- малки, леко надигнати тъмночервени, червеникаво-лилави петна по кожата (ангиокератоми), предимно в областта от корема до коленете;
- намалена способност за изпотяване;
- помътняване на роговицата и лещата на окото;
- стомашно-чревни проблеми (коремна дискомфорт, дефекация непосредствено след хранене, чести, леки до тежки диарии и/или запек, метеоризъм, стомашно-чревна болка и спазми);
- шум в ушите и прогресивна или внезапна загуба на слуха;
- слабост, замаяност, световъртеж и главоболие от неврологични увреждания и други мозъчносъдови заболявания;
- транзиторни исхемични атаки;
- инсулт (често в необичайно ранна възраст);
- нарушена функция на бъбреците и бъбречна недостатъчност, често без диабет;
- протеинурия и микроалбуминурия;
- сърдечни усложнения като аритмии, хипертрофия на лявата камера и неправилно функциониращи сърдечни клапи;
- инфаркт и сърдечна недостатъчност.

Лабораторните изследвания проследяват:

- хронично завишени стойности на NTproBNP и hsT-тропонин;
- необяснима протеинурия или микроалбуминурия;
- намалена бъбречна гломерулна филтрация (eGFR).

- Negative T waves in precordial leads
- Conduction abnormalities requiring pacemaker implantation at a young age
- Bradycardia

Clinical manifestations include:

- Attacks of burning pain and tingling in the extremities (acroparesthesias)
- Small, slightly raised, dark red to reddish-purple skin spots (angiokeratomas) predominantly in the area between the abdomen and knees
- Reduced sweating ability
- Corneal and lens opacities
- Gastrointestinal issues (abdominal discomfort, postprandial defecation, frequent mild to severe diarrhea/constipation, bloating, abdominal pain, and cramps)
- Tinnitus and progressive or sudden hearing loss
- Weakness, dizziness, vertigo, and headaches, caused by neurological damage and other cerebrovascular diseases
- Transient ischemic attacks
- Stroke (often at an unusually young age)
- Renal impairment or failure, often without diabetes

- Proteinuria and microalbuminuria
- Cardiac complications, such as arrhythmias, LVH, and valve dysfunction
- Myocardial infarction and heart failure

Laboratory findings include:

- Chronically elevated NT-proBNP and high-sensitivity troponin T (hsT-troponin)
- Unexplained proteinuria or microalbuminuria
- Reduced glomerular filtration rate (eGFR)

При наличие на силно клинично подозрение, след внимателен физически преглед и специфични лабораторни тестове, насочващи вниманието в посока на болестта, се пристъпва към взета кръвна проба с карта за суха капка кръв (DBS). DBS е вид вземане на венозна кръвна проба, при която кръвта се накапва и изсушава върху специална филтърна хартия с последващо биохимично изследване на ензимната активност на α -Gal A и нивата на Lyso-GL3 и генетична верификация при понижена ензимна активност или завишено ниво на Lyso-GL3.

Определянето на ензимна активност на алфа-галактозидаза А при мъже се препоръчва като първа стъпка за скрининг. В случаите на потвърдена понижена ензимна активност или завишено ниво на Lyso-GL3 се провежда генетичен тест за търсене на мутация. Жените, суспектни за БФ, могат да са с почти нормални нива на ензимната активност на GLA, следствие на наличието на здрава и мутантна X-хромозома, в резултат на което ензимният анализ не е достатъчен за поставяне диагноза. При тях е необходимо да се извърши генетичен тест.

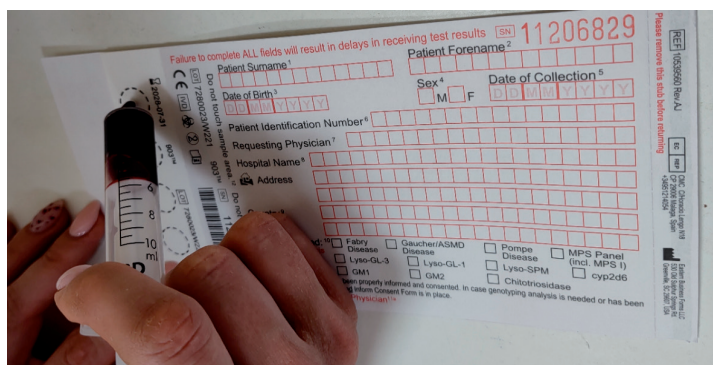
In cases of strong clinical suspicion following a thorough physical examination and specific lab tests, a blood sample is taken using a Dried Blood Spot (DBS) card. DBS is a blood collection method, involving the collection of the blood, followed by its drying on a special filter paper for biochemical testing of α -Gal A enzyme activity and Lyso-GL-3 levels, with genetic verification if α -Gal A activity is low or Lyso-GL-3 levels are elevated.

Testing for α -Gal A enzyme activity in males, is recommended as the first screening step. In the cases of confirmed reduced enzyme activity or Lyso-GL-3 levels elevation, genetic testing for GLA mutations is conducted. Women suspected of FD, can have normal levels of enzyme activity of GLA, due to the presence of both healthy and mutant X-chromosome, thus making the enzyme activity analysis insufficient for diagnosis. Therefore, a genetic test is necessary.

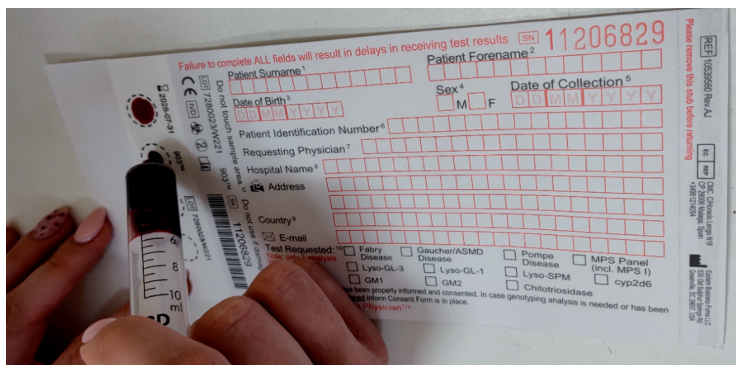


Фиг. 1. Карта за сухата капка кръв (DBS) и необходимата венозна кръвна проба

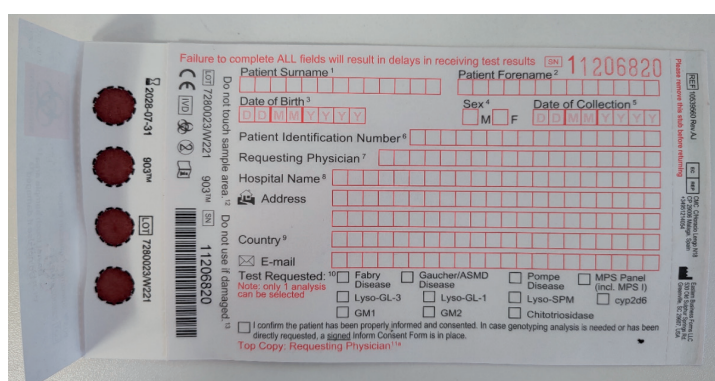
Fig. 1. Dry Blood Spot (DBS) card and the required venous blood sample



Фиг. 2 // Fig. 2



Фиг. 3 // Fig. 3



Фиг. 4 // Fig. 4

На фиг. 2, 3, 4 е онагледена техниката на накапване на взетата венозна кръв върху специална бланка – карта за суха капка кръв (DBS). Целта е кръвта да бъде прецизно накапана в посочените кръгове, без да излиза от очертанията.

РЕЗУЛТАТИ

В период от 16 месеца са скринирани 69 пациенти, от които 56% са мъже, средна възраст 60 години. Подгруповият анализ при пациентите показва клинични данни за задых – при 52%, стенокардия – 62%, от които 46% с ендотелна дисфункция. Пациентите с ритъмно-проводни нарушения са 56%, от които 32% с имплантиран ПЕКС (средна възраст – 60 год.). Приблизително 60% са пациентите със сърдечна недостатъчност при запазена фракция на изтласкване. Левокамерна хипертрофия се наблюдава при 80%, пациентите с хронично бъбречно заболяване са 30%. С преживян ранен ИМИ са 7%. Лабораторните изследвания показват, че 42% са със завишени стойности на NTproBNP, 61% са със

Figures 2, 3 and 4 demonstrate the technique of dropping the collected venous blood onto a special form – a Dried Blood Spot (DBS) card. The goal is to precisely drop the blood into the indicated circles without going outside the outlines.

RESULTS

Over the course of 16 months, 69 patients were screened (56% male; mean age: 60 years). Subgroup analysis revealed the following: Dyspnea in 52%, angina in 62% (46% with endothelial dysfunction), Cardiac conduction disorder in 56% (32% with implanted pacemakers; mean age: 60 years), approximately 60% with HFpEF, left ventricular hypertrophy in 80%, chronic kidney disease in 30%, early stroke in 7%. Laboratory findings showed: elevated NT-proBNP in 42%, elevated high-sensitivity troponin in 61%,

бъбречна недостатъчност, инфаркт и инсулт, често в сравнително ранна възраст.

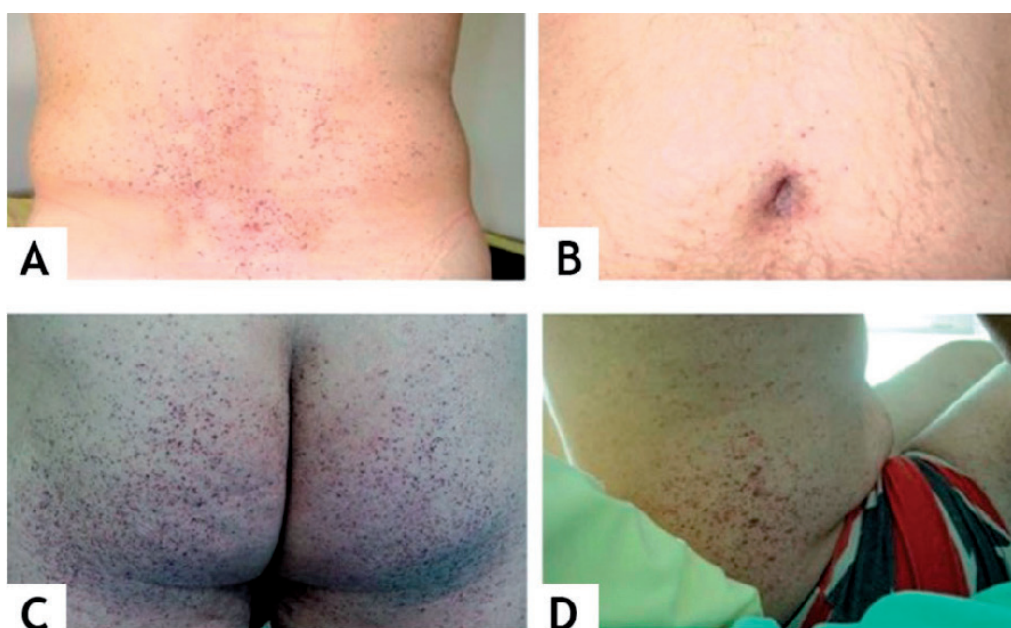
Едни от ранните изяви на болестта са от страна на периферната нервна система. Болката в крайниците, предимно долните, е един от първите симптоми. Най-често болката е епизодична и често наричана „кризи на Фабри“. Тя е хронична и се изяснява като различни видове акропарестезии – изтръпване, мравучкане, парене на крайниците, неспокойни крайници. Нерядко е изява на ранно засягане на гастроинтестиналния тракт – болка в корема особено след нахранване, диария, гадене и повръщане, което може да доведе до отслабване. Анхидрозата (липса на изпотяване) или хипохидроза (намалено потене) са проблем при болните с болестта и са свързани с непоносимост към високи и ниски температури и водят до понижена издръжливост при физически натоварвания. Отличителен и важен симптом на болестта са ангиокератомите – червено-виолетови до черни съдови лезии, най-често по кожата в слабинната област, бедрата, зоната около пъпа и глутеалната област, в редки случаи могат да бъдат открити и по други зони.

В детска или в по-късна възраст се установяват характерни промени в роговицата –

Early symptoms often involve the peripheral nervous system, including chronic pain in the limbs (especially lower limbs). The pain manifests itself as various types of acroparesthesia (tingling, numbness, burning sensations and restlessness in the extremities) and has intermittent character described as „Fabry crises.“ Gastrointestinal involvement is also common, such as postprandial abdominal pain, diarrhea, nausea, vomiting that can lead to weight loss. Reduced sweating (anhidrosis or hypohidrosis) affects heat tolerance and physical endurance. A key symptom is angiokeratomas – vascular lesions appearing on the skin, predominantly in the groin, thighs, and abdomen, and rarely in other areas.

At an early age or later corneal changes (“cornea verticillata”) can be detected during ophthalmological examinations. It is caused by the deposition of undegraded intermediate metabolite in retinal vessels.

Renal involvement with signs of albuminuria and proteinuria typically begins in the second decade of life. Cardiac complications, including left



Фиг. 6. Ангиокератоми в различни телесни области (изображението е взето от интернет)

Fig. 6. Angiokeratomas with different locations (the image was sourced from the internet)

“cornea verticillata”. Те се дължат на отлагане на неразграден междинен метаболит в кръвоносните съдове на ретината с центробежно разположение, което лесно се установява при офталмологичен преглед.

Засягането на бъбречната функция с признаци на албуминурия и протеинурия може да се наблюдава още през второто десетилетие от живота. При 40-60% от пациентите се наблюдава засягане на сърцето – левокамерна хипертрофия (ЛКХ), ритъмно-проводни нарушения, стенокардия и диспнея. Кардиомиопатията включва диастолна дисфункция и необяснима концентрична левокамерна хипертрофия, която е типично необструктивна и засяга по-често мъже, отколкото жени. С възрастта се развива миокардна фиброза, която е прогресивна и влошава сърдечната функция до степен на застойна сърдечна недостатъчност в крайните стадии на болестта. Най-инвалидизиращите изяви на болестта са свързани с цереброваскуларните увреждания с мултифокално засягане на малките кръвоносни съдове. Те могат да се изявят с разнообразни симптоми, вариращи от леки до много тежки – главоболие, замаяване, транзиторни исхемични атаки, исхемични мозъчни инсулти, съдова деменция.

На скрининг подлежат високорискови пациенти при наличието поне на един от следните критерии: фамилна обремененост, ХБЗ и диализно лечение с неустановено основно заболяване, необяснима левокамерна хипертрофия (ЛХ), прекаран инфаркт на миокарда (ИМ) или инсулт на възраст под 50 год., ритъмно-проводни нарушения, налагащи имплантиране на постоянен електрокардиостимулатор в ранна възраст. Първата стъпка на скрининга е определянето на ензимна активност на алфа-галактозидаза А. В случаите на потвърдена понижена ензимна активност на α -Gal А или повишени нива на Lyso-GL-3 се пристъпва към провеждане на генетичен тест за идентифициране на мутацията.

При доказване на генетична мутация се прилага ензимно-заместителна терапия. Тя доказано коригира ензимния дефицит и ефективно забавя или спира прогресията на заболяването. Одобре-

ventricular hypertrophy and arrhythmias, are observed in 40–60% of patients. Cardiomyopathy includes diastolic dysfunction and unexplained concentric left ventricular hypertrophy, which is typically non-obstructive and affects men more often than women. With age, progressive myocardial fibrosis develops and worsens cardiac function to the point of congestive heart failure in the final stages of the disease. The most disabling manifestations of the disease are associated with cerebrovascular damage with multifocal involvement of small blood vessels. These can manifest with a variety of symptoms, ranging from mild to very severe – headache, dizziness, transient ischemic attacks, ischemic strokes, vascular dementia.

Screening should focus on high-risk patients meeting at least one of the following criteria: Family history of Fabry disease, Unexplained left ventricular hypertrophy, Patients with chronic kidney disease on dialysis, with no discovered underlying cause, Early myocardial infarction or stroke (< 50 years old), Early pacemaker implantation due to conduction disturbances.

The first step of screening is the determination of the enzyme activity of alpha-galactosidase A. In cases of confirmed reduced enzyme activity of α -Gal А or increased levels of Lyso-GL-3, a genetic test is performed to identify the mutation.

When a genetic mutation is proven, the treatment that is applied is enzyme replacement therapy. It has been proven to correct the enzyme deficiency and effectively slows or stops the progression of the disease. Currently, two drugs are approved for treatment: agalsidase alfa and agalsidase beta. However, it is im-

ни за лечение към момента са два медикамента – агалсидаза-алфа и агалсидаза-бета. Важно е обаче лечението да започне възможно най-рано, за да има и възможно най-добър ефект.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болестта на Фабри е рядко, прогресивно, мулти-системно заболяване, водещо до значително намаляване на продължителността на живота, поради което ранната диагностика чрез описания скринингов метод е от съществено важно значение за прилагане на своевременно лечение за контрол на симптомите, предотвратяване на усложненията и намаляване на смъртността.

portant that the treatment is started as early as possible in order to have the best possible effect.

CONCLUSION

Fabry disease is a rare, progressive, multisystem disorder that significantly reduces life expectancy. Early diagnosis via the described screening methods is critical for timely treatment, symptom control, and prevention of complications, ultimately reducing mortality.

БИБЛИОГРАФИЯ / REFERENCES

1. Паскалев Е, Златков Б, Филипов Ж и др. Болест на Андерсон-Фабри, Нефрология, под ред. на Е. Паскалев, Булгарресурс 7, София, 2015, 493-500.
2. Li X, Ren X, Zhang Y. Fabry disease: Mechanism and therapeutics strategies. Front Pharmacol. 2022 Oct 26;13:1025740. doi: 10.3389/fphar.2022.1025740. eCollection 2022.
3. Desnick RJ, Brady R, Barranger J et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. Ann Intern Med. 2003 Feb 18;138(4):338-46. doi: 10.7326/0003-4819-138-4-200302180-00014.
4. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. Genet Med. 2006 Sep;8(9):539-48. doi: 10.1097/01.gim.0000237866.70357.c6
5. Mehta A, Hughes DA. Fabry Disease. 2002 Aug 5 [updated 2024 Apr 11]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM et al. University of Washington, Seattle; 1993-2024.
6. Michaud M, Mauhin W, Belmatoug et al. 2021 Feb;42(2):110-119. doi: 10.1016/j.revmed.2020.08.019. Epub 2020 Nov 7. PMID: 33172708
7. Pieroni M, Moon JC, Arbustini E et al. Cardiac Involvement in Fabry Disease: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 2021 Feb 23;77(7):922-936. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.024.
8. Gatterer C, Beitzke D, Sunder-Plassmann G et al. NT-proBNP Reflects Left Ventricular Hypertrophy Rather than Left Ventricular Dilatation or Systolic Dysfunction in Patients with Fabry Disease. J Clin Med. 2024 Oct 7;13(19):5953. doi: 10.3390/jcm13195953.
9. Lerario S, Monti L, Ambrosetti I. Fabry disease: a rare disorder calling for personalized medicine. Int Urol Nephrol. 2024 Oct;56(10):3161-3172. doi: 10.1007/s11255-024-04042-4
10. Simonetta I, Tuttolomondo A, Di Chiara T. Genetics and Gene Therapy of Anderson-Fabry Disease. Curr Gene Ther 2018;18(2):96-106. doi: 10.2174/1566523218666180404161315
11. Kok K, Zwiers KC, Boot RG et al. Fabry Disease: Molecular Basis, Pathophysiology, Diagnostics and Potential Therapeutic Directions, Biomolecules, 2021, 11(2), 271, doi: 10.3390/biom11020271.
12. Germain DP. Fabry disease. Orphanet J Rare Dis. 2010, 5, 30, doi: 10.1186/1750-1172-5-30.
13. Schiffmann R, Fuller M et al. Is it Fabry disease? Genet Med. 2016, 18, 1181-1185.

14. Schiffmann R. Fabry disease. *Pharmacol Ther.* 2009, 122(1):65-77. doi: 10.1016/j.pharmthera.2009.01.003.
15. Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: Natural history data from the Fabry Registry. *Stroke.* 2009, 40 (3):788-94. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.526293.
16. Dawn A. Laney MS, Dawn S. Peck MS et al. Fabry disease in infancy and early childhood: a systematic literature rev. 2015, 17(5), 323-330.
17. Politei JM, Bouhassira D, Germain DP. Pain in Fabry Disease: Practical Recommendations for Diagnosis and Treatment. *CNS Neurosci Ther.* 2016, 22(7):568-76. doi: 10.1111/cns.12542

 **Автор за кореспонденция:**
Д-р Теодора Стаменова
e-mail: teodora.v.stamenova@abv.bg

 **Author for correspondence:**
Teodora Stamenova, MD
e-mail: teodora.v.stamenova@abv.bg

ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ФУНКЦИОНАЛНИТЕ ПОКАЗАТЕЛИ СПОРЕД МОДИФИЦИРАНАТА СКАЛА НА RANKIN И ИНДЕКСА НА BARTHEL ПРИ ПАЦИЕНТИ С ИСХЕМИЧЕН ИНСУЛТ С ПРИЛОЖЕНА ИНТРАВЕНОЗНА ТРОМБОЛИЗА В СРАВНЕНИЕ С НЕСПЕЦИФИЧНО ЛЕЧЕНИЕ

И. Димитров^{1,2}, Т. Петрова^{1,2}, С. Веселинов^{1,2}, Г. Атанасов¹, Р. Маркова¹, Д. Терзиев¹

¹Клиника по нервни болести, МБАЛ „Сърце и мозък“ – Бургас

²Катедра по неврология, психиатрия и психология, Медицински факултет,
Университет „Проф. д-р Асен Златаров“ – Бургас

Резюме. Мозъчносъдовите заболявания, и в частност исхемичните инсулти, заемат основно място сред социалнозначимите болести поради свързаната с тях висока заболяемост, смъртност и инвалидизация. Интравенозната тромболиза с рекомбинантен тъканен плазминогенен активатор е едно от малкото одобрени лечения за остър исхемичен инсулт. Настоящото изследване включва две групи пациенти с исхемичен мозъчен инсулт – със и без проведена интравенозна тромболиза, и цели тяхното проследяване на третия месец от инцидента и сравняване според модифицираната скала на Rankin и индекса на Barthel. Установяват се по-неблагоприятни изходни показатели от скалите в групата с интравенозна тромболиза, които се подобряват значимо на третия месец. Резултатите са в подкрепа на трайните ползи от интравенозната тромболиза в дългосрочен аспект.

Ключови думи: интравенозна тромболиза, индекс на Barthel, модифицирана скала на Rankin

COMPARISON OF MODIFIED RANKIN SCALE AND BARTHEL INDEX IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE TREATED WITH INTRAVENOUS THROMBOLYSIS COMPARED WITH NON-SPECIFIC TREATMENT

I. Dimitrov^{1,2}, T. Petrova^{1,2}, S. Veselinov^{1,2}, G. Atanasov¹, R. Markova¹, D. Terziev¹

¹Neurology Clinic, Heart and Brain Center of Clinical Excellence – Burgas

²Department of Neurology, Psychiatry and Psychology,
Faculty of Medicine, Prof. Dr. Assen Zlatarov University – Burgas

Abstract. Cerebrovascular diseases, and in particular ischemic stroke, occupy a major place among socially significant diseases due to the associated high incidence, mortality and disability. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator is one of the few approved treatments for acute ischemic stroke. The present study includes two groups of patients with ischemic stroke, treated or not with intravenous thrombolysis, and aims to follow them up to the third month and compare the modified Rankin Scale and Barthel Index Scores. We found less favorable baseline scores in the intravenous thrombolysis group, which improved significantly at the third month. The results support the long-term benefits of intravenous thrombolysis.

Key words: intravenous thrombolysis, Barthel Index, modified Rankin Scale

ВЪВЕДЕНИЕ

Мозъчносъдовите заболявания, и в частност исхемичните инсулти, заемат основно място сред социалнозначимите болести поради свързаната с тях висока заболяемост, смъртност и инвалидизация. България заема едно от първите места в света по заболяемост и смъртност от заболяванията от тази група [1].

Интравенозната тромболиза (ИВТ) с рекомбинантен тъканен плазминогенен активатор (Alteplase) е едно от малкото одобрени лечения за остър исхемичен инсулт [2]. Тъй като обаче времето за проследяване в клинични изпитвания е ограничено, а в клиничната практика – дори още повече, за дългосрочните ефекти на този терапевтичен метод върху преживяемостта и възстановяването на пациентите има недостатъчна информация. Ендovasкулярната терапия (катетър-базирана механична тромбектомия със стент ретривър) е индикация клас IA за пациенти, постъпващи в рамките на по-малко от 6 часа от началото на симптомите, но такава се извършва само при доказана оклузия на голям интрацеребрален артериален съд [3]. Известно е, че успехът при лечение на остър инсулт изисква извършването на ефективна реваскуляризираща терапия възможно най-скоро, а най-честата и повсеместна възможност е ИВТ.

Muruet et al. [2] провеждат мащабно проучване, включващо пациенти с исхемичен инсулт – 246, лекувани с ИВТ, и 492 контроли. Установена е по-висока преживяемост в групата на лечение, като тромболизата е намалила значително риска от смъртност, особено при пациенти, които са транспортирани до болницата в рамките на 3 часа от началото на инцидента. Освен с по-висока дългосрочна преживяемост, ИВТ е свързана и с подобрен функционален статус на пациентите. Подобни заключения правят Clua-Espuni et al. [4], но те се фокусират и върху проучване на възможните разлики в дългосрочната преживяемост след първи инсулт с ИВТ между половете. Оказва се, че сте-

INTRODUCTION

Cerebrovascular diseases, and in particular ischemic stroke, occupy a major place among socially significant diseases due to the associated high incidence, mortality and disability. Bulgaria ranks among the first in the world in terms of incidence and mortality from diseases in this group [1].

Intravenous thrombolysis (IVT) with recombinant tissue plasminogen activator (Alteplase) is one of the few approved treatments for acute ischemic stroke [2]. However, because the follow-up time in clinical trials is limited, and even more so in clinical practice, there is insufficient information about the long-term effects of this therapeutic method on patient survival and recovery. Endovascular therapy (catheter-based mechanical thrombectomy with stent retriever) is a class IA indication for patients presenting within less than 6 hours of symptom onset, but is only performed if there is proven occlusion of a large arterial vessel [3]. It is known that success in treating acute stroke requires performing effective revascularization therapy as soon as possible, and the most common and ubiquitous option is IVT.

Muruet et al. [2] conducted a large-scale study involving patients with ischemic stroke, 246 treated with IVT and 492 controls. Higher survival was found in the treatment group, as thrombolysis has significantly reduced the risk of mortality, especially with patients who are transported to the hospital within 3 hours of stroke onset. In addition to providing higher long-term survival, IVT is associated with improved functional status of patients. Similar conclusions were made by Clua-Espuni et al. [4], but they focused on studying possible differences in long-term survival after a first stroke with IVT between the sexes. It turns out

пента на смъртност от инсулт е по-ниска при жените след лечение с тромболиза, а общата полза за преживяемостта на лекуваните пациенти може да се обясни с благоприятния ефект на тромболизата именно върху жените.

Представлява интерес въпросът дали пациентите с лек исхемичен инсулт също могат да се повлияят от ИВТ. Той е разгледан от Lei et al. [5], които коментират неяснотата на връзката между ефикасността на метода и изходния резултат от скалата NIHSS при леките инсулти, за разлика от потвърдената корелация при умерен и тежък инсулт. Авторите проследяват пациенти с NIHSS резултат ≤ 5 , лекувани с ИВТ, и приемат за отличен резултата по модифицираната скала на Ранкин (mRS) ≤ 1 три месеца след началото на инсулта. Установява се, че ИВТ може да подобри значително прогнозата при лек инсулт, без рискът от кървене и смъртността да се повишават. Допълнителни данни представят Strbian et al. [6], според които ИВТ в рамките на 90 минути в сравнение с по-късната тромболиза е силно и независимо свързана с отличен резултат при пациенти с умерена и лека тежест на инсулта. Shownkeen et al. [7] също акцентират върху незабавното започване на лечението, разглеждайки в частност провеждането му от мобилен екип. Те съобщават, че пациентите, получили такова лечение, са с тенденция за по-висок клиничен резултат, въпреки че не се достига статистическа значимост и общите нива на смъртност, независимо от изходното ниво на mRS, са сходни между групите.

В европейско проучване на Chwojncki et al. [8] е изследвана тригодишната смъртност от исхемичен инсулт след ИВТ. Авторите си поставят такава дългосрочна цел, цитирайки, че ИВТ не води до намаляване на смъртността в първите 3 месеца след инсулта. Според техните резултати се оказва обаче, че ИВТ е силно свързана с по-нисък риск от смърт в периода до 36 месеца след исхемичния инсулт. Освен това са определени независими предиктори за неблагоприятен дългосрочен изход, сред които са напреднала възраст и mRS > 2 точки при дехоспитализация. Machado et al. [9] установяват, че

that stroke mortality rate is lower in women after treatment with thrombolysis, and the overall survival benefit of treated patients can be explained by the beneficial effect of thrombolysis specifically on women.

Patients with mild ischemic stroke can also benefit from IVT. Lei et al. [5] commented on the ambiguity of the relationship between the efficacy of the method and the initial NIHSS score in mild stroke, in contrast to the confirmed correlation in moderate and severe stroke. The authors followed-up patients with NIHSS score ≤ 5 treated with IVT and considered an excellent outcome to be a modified Rankin Scale (mRS) score ≤ 1 three months after stroke onset. It was found that IVT can significantly improve the prognosis in mild stroke without increasing the risk of bleeding and mortality. Additional data are presented by Strbian et al. [6] who found that IVT within 90 minutes compared with later thrombolysis was strongly and independently associated with excellent outcome in patients with moderate and mild stroke. Shownkeen et al. [7] also emphasized on the need for immediate treatment, particularly considering the intervention of a mobile team. They reported that patients receiving such treatment tended to have a better clinical outcome, although statistical significance was not reached, and overall mortality rates, regardless of baseline mRS, were similar between groups.

In a European study, Chwojncki et al. [8] studied the three-year mortality from ischemic stroke after IVT. The authors set such a long-term goal, citing literature data that IVT does not lead to a reduction in mortality in the first 3 months after stroke. According to their results, however, IVT is strongly associated with a lower risk of death in the period up to 36 months after ischemic stroke. In addition, independent predictors of adverse long-term outcome include advanced age and mRS > 2 points at discharge. Machado et al. [9]

една трета от пациентите с исхемичен инсулт имат отличен 5-годишен резултат след ИВТ. Независими предиктори за това са по-млада възраст, по-нисък NIHSS 24 часа след ИВТ и отличен 3-месечен функционален резултат. Според Fischer et al. [10] ИВТ оказва измерим ефект върху резултата по mRS до 12 месеца.

Majhadi et al. [11] проучват факторите, влияещи върху смъртността при пациенти, лекувани с ИВТ. Рискът за ранна смъртност се повишава при неврологични усложнения и транзиторни исхемични атаки през последните 7 дни, а по-късната се обуславя от инфекции и коморбидни състояния. Съобщава се, че всички наблюдавани пациенти с изключение на 1 са имали mRS > 4 на седмия ден след ИВТ.

С оглед определяне на връзката между ИВТ и едногодишните резултати след инсулт, Yu et al. [12] анализират показателите на 4449 пациенти в канадски регистър, лекувани с ИВТ, както и на контролна група. Въпреки сходната смъртност, пациентите с ИВТ прекарват повече време у дома и е по-малко вероятно да се нуждаят от прием в хоспис или дом за възрастни през първата година след инсулта, в сравнение с нелекуваните пациенти, което свидетелства за дългосрочните ползи и безопасността на този тип лечение.

ЦЕЛ

Да се изследват две групи от пациенти с исхемичен мозъчен инсулт – със и без проведена ИВТ – като се проследят на третия месец от инцидента и се сравнят по функционално състояние и степен на възстановяване според mRS и индекса на Barthel.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Изследвани са общо 40 пациенти с исхемичен мозъчен инсулт, при 20 (50%) от които е проведена ИВТ, а при останалите – общо неспецифично лечение, тъй като те не са отго-

found that one-third of patients with ischemic stroke had an excellent 5-year outcome after IVT. Independent predictors for this were younger age, lower NIHSS 24 hours after IVT, and excellent 3-month functional outcome. According to Fischer et al. [10] IVT may have a measurable effect on the outcome of mRS up to 12 months.

Majhadi et al. [11] have studied the factors influencing mortality in patients treated with IVT. The risk of early mortality is increased by neurological complications and transient ischemic attacks in the last 7 days, and late mortality is caused by infections and comorbid conditions. All but 1 of the observed patients were reported to have mRS > 4 on the seventh day after IVT.

In order to determine the relationship between IVT and one-year outcomes after stroke, Yu et al. [12] analyzed the outcomes of 4449 patients treated with IVT and a control group in a Canadian registry. Despite similar mortality, patients with IVT spent more time at home and were less likely to require nursing home admission in the first year after stroke compared with untreated patients, suggesting the long-term benefits and safety of this type of treatment.

АИМ

To study two groups of patients with ischemic stroke, with and without IVT, by following them up for the 3 months after the stroke and comparing them in terms of functional status and degree of recovery according to mRS and Barthel index.

PATIENTS AND METHODS

A total of 40 patients with ischemic stroke were studied, 20 (50%) of whom underwent IVT, and the rest received general non-specific treatment, as they did not meet the criteria for IVT.

варяли на критериите за провеждане на ИВТ. Участниците са подбрани на случаен принцип сред хоспитализираните пациенти в Клиниката по нервни болести, МБАЛ „Сърце и мозък“ – Бургас. Събрана е информация за демографски показатели, съдов басейн на инсульта, резултат по ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score), рискови фактори, терапия. Пациентите са оценени по скалите Glasgow-Liège (GLCS), National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), Barthel индекс (BI) и Модифицираната скала на Rankin, като последните две са проследени на третия месец след инсульта. Проведен е анализ чрез описателни статистически методи и t-тест на Student за сравняване на средни величини – за независими и свързани извадки. Нивото на значимост на нулевата хипотеза е възприето като $p \geq 0,05$.

РЕЗУЛТАТИ

Изследваните пациенти са на възраст между 49 и 87 г. при средна възраст $68,8 \pm 10,6$ г. В групата с ИВТ възрастта е $65,9 \pm 11,1$ г., а в тази с неспецифично лечение – $71,6 \pm 9,4$ г. Липсват значими разлики в двете групи според възрастта, $t(38) = 1,75$, $p = 0,09$. Според разпределението по пол са включени общо 17 мъже (42,5%) и 23 жени (57,5%), като разликата е за сметка на групата с ИВТ (7 мъже и 13 жени) и не е статистически значима (χ^2 , $p > 0,05$).

Инсултът е в басейна на каротидната система в 31 (77,5%) от случаите, а във вертебробазиларната – в 9 (22,5%). Тенденцията се запазва при разделяне по групи – съответно 16 срещу 4 пациенти в групата с ИВТ и 15 срещу 5 в тази с неспецифично лечение, отново без значими разлики между групите (χ^2 , $p > 0,05$). Оценката по ASPECTS при хоспитализацията за всички пациенти е 10 т.

Сред рисковите фактори са описани артериална хипертония, предсърдно мъждене, захарен диабет, наличие на каротидни/вертебрални стенози, дислипидемия и тютюнопушене. От артериална хипертония са засег-

Participants were randomly selected from among hospitalized patients at the Neurology Clinic, Heart and Brain Center of Clinical Excellence, Burgas. Information was collected on demographics, vascular territory of the stroke, ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score), risk factors, therapy. Patients were assessed using the Glasgow-Liège Coma Scale (GLCS), National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), Barthel index (BI) and the Modified Rankin Scale, the latter two being followed up at the third month after the stroke. Analysis was performed using descriptive statistical methods and Student's t-test for comparing means – for independent and related samples. The significance level of the null hypothesis was taken as $p \geq 0.05$.

RESULTS

The patients studied were aged between 49 and 87 years with a mean age of 68.8 ± 10.6 years. In the IVT group, the age was 65.9 ± 11.1 years, and in the non-specific treatment group it was 71.6 ± 9.4 years. There were no significant differences between the two groups according to age, $t(38) = 1.75$, $p = 0.09$. The gender distribution showed a total of 17 men (42.5%) and 23 women (57.5%), the difference being at the expense of the IVT group (7 men and 13 women) and not statistically significant (χ^2 , $p > 0.05$).

The stroke was in the carotid system in 31 (77.5%) of the cases, and in the vertebrobasilar system in 9 (22.5%). The trend was maintained when divided by groups, respectively 16 vs. 4 patients in the IVT group, and 15 vs. 5 in the non-specific treatment group, again without significant differences between groups (χ^2 , $p > 0.05$). The ASPECTS score at hospitalization for all patients was 10 points.

Among the risk factors described are arterial hypertension, atrial fibrillation, diabetes mellitus, presence of carotid or vertebral stenosis, dyslipidemia and smoking. Thirty-seven

нати 37 (92,5%) пациенти, съответно 19 и 18 в групите със и без ИВТ. Предсърдно мъждане е открито при 10 пациенти (25%), по 5 във всяка група. Захарен диабет имат 13 пациенти (32,5%), съответно 8 и 5 в групите със и без ИВТ. Стенози са открити при двама пациенти (5%), по един от двете групи. Дислипидемия е установена при 21 пациенти (52,5%), съответно 11 и 10 в групите със и без ИВТ. За тютюнопушене са съобщили трима пациенти (7,5%), съответно 2 и 1 в групите със и без ИВТ. Липсват значими разлики в двете групи според представените рискови фактори (χ^2 , $p > 0,05$).

Антиагрегантна терапия провеждат 17 пациенти (42,5%), съответно 15 и 2 в групите със и без ИВТ – разликата е статистически значима, (χ^2 , $p < 0,001$). Антикоагулант приемат 11 пациенти (27,5%), съответно 5 и 6 в групите със и без ИВТ – липсват значими разлики в двете групи (χ^2 , $p > 0,05$). Антикоагулант приемат 9 от десетте пациенти с предсърдно мъждане.

Средните резултати със стандартни отклонения за пациентите със и без ИВТ са представени в табл. 1 за скалите Glasgow-Liège при хоспитализация (GLCS 1) и изписване (GLCS 2), NIHSS при хоспитализация (NIHSS 1) и изписване (NIHSS 2), mRS при хоспитализация (mRS 1) и след 3 месеца (mRS 3м), BI при хоспитализация (BI 1) и след 3 месеца (BI 3 м).

Проведен е t-test за независими извадки с оглед сравняване на посочените резултати при двете групи – със и без проведена ИВТ (табл. 2).

Установяват се статистически значими разлики единствено между изходните стойности на mRS ($p = 0,005$) и BI ($p < 0,005$).

Сравнени са също mRS и BI, изходни и след 3 месеца, за всяка от групите поотделно (табл. 3, табл. 4). И в двете групи се установяват значими разлики между изходните показатели и тези след 3 месеца ($p < 0,01$ за BI в групата с ИВТ, $p < 0,001$ за останалите).

(92.5%) patients were affected by arterial hypertension, 19 and 18 in the groups with and without IVT, respectively. Atrial fibrillation was found in 10 patients (25%), 5 in each group. Diabetes mellitus was found in 13 patients (32.5%), 8 and 5 in the groups with and without IVT, respectively. Stenosis was found in two patients (5%), one in each of the two groups. Dyslipidemia was found in 21 patients (52.5%), 11 and 10 in the groups with and without IVT, respectively. Smoking was reported by three patients (7.5%), 2 and 1 in the groups with and without IVT, respectively. There were no significant differences between the two groups according to the above-mentioned risk factors (χ^2 , $p > 0.05$).

Antiplatelet therapy was taken by 17 patients (42.5%), 15 and 2 in the groups with and without IVT, respectively – the difference was statistically significant (χ^2 , $p < 0.001$). Anticoagulants were taken by 11 patients (27.5%), 5 and 6 in the groups with and without IVT, respectively, and there were no significant differences between the two groups (χ^2 , $p > 0.05$). Anticoagulants were used by 9 out of the 10 patients with atrial fibrillation.

The mean scores with standard deviations for patients with and without IVT are presented in Table 1 for the Glasgow-Liège Scale at hospitalization (GLCS 1) and discharge (GLCS 2), NIHSS at hospitalization (NIHSS 1) and discharge (NIHSS 2), mRS at hospitalization (mRS 1) and after 3 months (mRS 3 m), BI at hospitalization (BI 1) and after 3 months (BI 3 m).

A t-test for independent samples was performed to compare the above results in the two groups – with and without IVT (Table 2).

Statistically significant differences were found only between the baseline values of mRS ($p = 0.005$) and BI ($p < 0.005$).

Scores of mRS and BI were also compared, baseline and after 3 months, for each group separately (Table 3, Table 4). In both groups, significant differences were found between baseline and after 3 months ($p < 0.01$ for BI in the IVT group, $p < 0.001$ for the rest).

Табл. 1. Резултати от GLCS, NIHSS, mRS и BI в различните етапи на проследяване

Table 1. GLCS, NIHSS, mRS and BI results at different follow-up stages

	Лечение / Treatment	Пациенти / Patients	Ср. аритм. / Average arrhythm.	SD
GLCS 1	Неспецифично ИВТ	20	19,3	1,7
	Non-specific IVT	20	18,9	1,7
GLCS 2	Неспецифично ИВТ	20	19,9	0,7
	Non-specific IVT	20	19,8	0,5
NIHSS 1	Неспецифично ИВТ	20	5,0	4,1
	Non-specific IVT	20	6,0	4,0
NIHSS 2	Неспецифично ИВТ	20	2,1	1,4
	Non-specific IVT	20	2,3	2,3
mRS 1	Неспецифично ИВТ	20	2,7	1,2
	Non-specific IVT	20	3,7	0,8
BI 1	Неспецифично ИВТ	20	72,5	24,3
	Non-specific IVT	20	47,0	28,2
mRS 3 м	Неспецифично ИВТ	20	0,9	0,9
	Non-specific IVT	20	1,5	2,4
BI 3 м	Неспецифично ИВТ	20	92,8	9,0
	Non-specific IVT	20	78,0	41,0

Табл. 2. Резултати от t-test – сравнение на GLCS, NIHSS, mRS и BI в различните етапи на проследяване между двете изследвани групи (неспецифично лечение спрямо ИВТ)

Table 2. Results of t-test – comparison of GLCS, NIHSS, mRS and BI at different follow-up stages between the two study groups (non-specific treatment versus IVT)

	t-test						
	t	df	p	$\bar{x}$	Станд. грешка Standard error	95% CI	
						От / Upper	До / Lower
GLCS 1	0,7	38	0,462	0,40	0,53	-0,69	1,49
GLCS 2	0,2	38	0,794	0,05	0,19	-0,33	0,43
NIHSS 1	-0,8	38	0,440	-1,00	1,28	-3,59	1,59
NIHSS 2	-0,3	38	0,736	-0,20	0,58	-1,39	0,99
mRS 1	-2,9	38	0,005	-0,95	0,31	-1,59	-0,30
BI 1	3,0	38	0,004	25,50	8,32	8,64	42,35
mRS 3 м	-1,0	38	0,302	-0,60	0,57	-1,76	0,56
BI 3 м	1,6	38	0,124	14,75	9,38	-4,24	33,74

Табл. 3. Сравнение чрез t-test за свързани извадки на mRS и BI (резултат след 3 месеца спрямо изходен) за групата с неспецифично лечение**Table 3.** Comparison by t-test for related samples of mRS and BI (3-month outcome vs. baseline) in the non-specific treatment group

	Неспецифично лечение / Non-specific treatment					t	df	p
	$\bar{x}$	SD	Станд. грешка Standard error	95% CI				
				От Upper	До Lower			
BI 1 – BI 3м	20,3	19,2	4,3	29,2	11,2	4,7	19	<0,001
mRS 1 – mRS 3 м	-1,8	0,8	0,2	-1,4	-2,2	-9,7	19	<0,001

Табл. 4. Сравнение чрез t-test за свързани извадки на mRS и BI (резултат след 3 месеца спрямо изходен) за групата с ИБТ**Table 4.** Comparison by t-test for related samples of mRS and BI (3-month outcome vs. baseline) in the IVT group

	ИВТ/ IVT					t	df	p
	$\bar{x}$	SD	Станд. грешка Standard error	95% CI				
				От Upper	До Lower			
BI 1 – BI 3м	31,0	46,6	10,4	52,8	9,2	2,9	19	< 0,01
mRS 1 – mRS 3 м	-2,2	2,4	0,5	-1,0	-3,3	-3,9	19	< 0,001

ОБСЪЖДАНЕ

В различни проучвания е установено, че ИБТ и добрите грижи в Отделението за лечение на остри инсулти се свързват с трайни ползи в дългосрочен аспект [13]. Следва да се има предвид обаче, че голяма част от преживелите инсулт са изправени пред остатъчна инвалидност и невропсихиатрични усложнения, което се отразява на качеството им на живот. Почти една четвърт от преживелите инсулт получават рецидивиращ инсулт след 5 години и почти двойно повече – след 10 години. Както рецидивът на инсулта, така и дългосрочната смъртност се влияят от няколко модифицируеми рискови фактора и по този начин подлежат на стратегии за вторична превенция. Необходими са по-добри превантивни стратегии за намаляване на съдовата и несъдовата смъртност дълго след инсулт. Някои автори допускат, че в рамките на грижата за пациентите с инсулт, подложени на ИБТ, ще се разширява приложението на авангардни софтуерни инструменти

DISCUSSION

Multiple studies have shown that IVT and good standard of care in the acute stroke unit have lasting long-term benefits [13]. It should be borne in mind, however, that a large proportion of stroke survivors are facing residual disability and neuropsychiatric complications, which affect their quality of life. Almost a quarter of stroke survivors have a recurrent stroke after 5 years and almost twice as many after 10 years. Both stroke recurrence and long-term mortality are influenced by several modifiable risk factors and are thus amenable to secondary prevention strategies. Better strategies are needed to reduce vascular and nonvascular mortality after stroke. Some authors suggest that within the care of stroke patients undergoing IVT, the application of cutting-edge software tools [14], including those

[14], в т.ч. базирани на изкуствен интелект, за обективна оценка на прогнозата и насочване към подходящи клинични решения. Изследваните в настоящото проучване пациенти с исхемичен мозъчен инсулт – със и без проведена ИВТ, са относително хомогенни и сравними по отношение на демографски показатели, рискови фактори, лечение, резултати от скалите Glasgow-Liège и NIHSS. Правят впечатление обаче статистически значимите разлики между изходните стойности на mRS и BI в двете групи, демонстриращи по-тежко начално увреждане при пациентите, които впоследствие са тромболизирани. Проследяването на всяка група поотделно установява значимо подобрене в резултатите (покачване на BI и спадане на mRS) на третия месец. Разликите между двете групи обаче в този момент вече не са значими, т.е. пациентите с ИВТ са достигнали до по-добро функционално състояние.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представеното проучване показва, че три месеца след преживения инсулт при групата пациенти с проведена ИВТ има по-висока степен на възстановяване по отношение на изходното състояние, в сравнение с контролната група, при която лечението е неспецифично. Тези резултати са в подкрепа на налагащото се и в литературата мнение, че от интравенозната тромболиза съществуват не само непосредствени ползи, а и задържащи се в дългосрочен план.

based on artificial intelligence, for objective assessment of prognosis and for appropriate clinical decisions. The groups of patients with ischemic stroke with and without IVT in the present study are relatively homogeneous and comparable in terms of demographics, risk factors, treatment, Glasgow-Liège and NIHSS scores. However, statistically significant differences between the baseline scores of mRS and BI in the two groups were found, demonstrating more severe initial damage in the patients who subsequently underwent IVT. Follow-up of each group revealed a significant improvement in the results (increase in BI and decrease in mRS) at the third month. However, the differences between the two groups were no longer significant at this point, i.e. the patients with IVT had reached a better functional state.

CONCLUSION

The present study shows that three months after the stroke, the patients who underwent IVT had a higher degree of recovery from baseline compared to the control group, in which the treatment was nonspecific. These results support the prevailing opinion in the literature that there are not only immediate benefits of intravenous thrombolysis, but also those that persist in the long term.

БИБЛИОГРАФИЯ / REFERENCES

1. Миланов И, Стаменова П. (Ред.) Национален консенсус за профилактика, диагноза и лечение на мозъчносъдовите заболявания. София, 2020.
2. Muruet W, Rudd A, Wolfe CDA, Douiri A. Long-Term Survival After Intravenous Thrombolysis for Ischemic Stroke: A Propensity Score-Matched Cohort With up to 10-Year Follow-Up. *Stroke*. 2018;49(3):607-13.
3. Peisker T, Koznar B, Stetkarova I, Widimsky P. Acute stroke therapy: A review. *Trends Cardiovasc Med*. 2017;27(1):59-66.

4. Clua-Espuny JL, Ripolles-Vicente R, Forcadell-Arenas T, et al. Sex Differences in Long-Term Survival after a First Stroke with Intravenous Thrombolysis: Ebrictus Study. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2015;5(3):95-102.
5. Lei Z, Li S, Feng H, et al. Effects of intravenous rtPA in patients with minor stroke. *Ann Med*. 2024;56(1):2304653.
6. Strbian D, Ringleb P, Michel P, et al. Ultra-early intravenous stroke thrombolysis: do all patients benefit similarly? *Stroke*. 2013; 44(10):2913-6.
7. Shownkeen H, Richards CT, Buffo K, et al. Outcomes of Patients Receiving Thrombolysis in a Mobile Stroke Unit: A 4-Year Retrospective, Observational, Single-Center Study. *Prehosp Emerg Care*. 2023;27(5):652-8.
8. Chwojncki K, Kozera G, Sobolewski P, et al. Intravenous thrombolysis and three-year ischemic stroke mortality. *Acta Neurol Scandinavica*. 2017;135(5):540-5.
9. Machado C, Pinho J, Alves JN, et al. Five-Year Outcome in Stroke Patients Submitted to Thrombolysis. *Stroke*. 2015;46(8):2312-4.
10. Fischer U, Mono ML, Zwahlen M, et al. Impact of thrombolysis on stroke outcome at 12 months in a population: the Bern stroke project. *Stroke*. 2012;43(4):1039-45.
11. Majhadi L, Leys D, Bodenant M, Hénon H, Bordet R, Cordonnier C. Mortality in patients treated by intra-venous thrombolysis for ischaemic stroke. *J Neurol*. 2013;260(6):1637-48.
12. Yu AYY, Fang J, Kapral MK. One-Year Home-Time and Mortality After Thrombolysis Compared With Nontreated Patients in a Propensity-Matched Analysis. *Stroke*. 2019;50(12):3488-93.
13. Singh RJ, Chen S, Ganesh A, Hill MD. Long-term neurological, vascular, and mortality outcomes after stroke. *Int J Stroke*. 2018;13(8):787-96.
14. Scavasine VC, Costa RT, Zétola VHF, Lange MC. IScore, a useful prognostic tool for patients with acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: a validation study. *Arq Neuropsiquiatr*. 2023;81(2):107-11.

✉ **Автор за кореспонденция:**
Д-р Стелиян Веселинов
e-mail: steliqn.veselinov@abv.bg

✉ **Author for correspondence:**
Stelijan Veselinov, MD
e-mail: steliqn.veselinov@abv.bg

ИНДИКАЦИИ ЗА СМЯНА НА БИОЛОГИЧНА ТЕРАПИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПСОРИАТИЧЕН АРТРИТ

Н. Николов, М. Николов, С. Ангелов, В. Димитрова, П. Маринова, А. Ценова

Клиника по ревматология, МБАЛ „Сърце и мозък“ – Плевен

Резюме. В изложението се представят най-честите причини за смяна на биологичната терапия при пациентите с артропатичен псориазис. То включва анализ на петима пациенти с артропатичен псориазис във възрастта между 30 и 74 години, при които се е наложила смяна на биологична терапия. Разгледани са различните индикации за преустановяване на даден биологичен медикамент вследствие изграждане на антитела срещу него, недостатъчен ефект върху болестната активност, поява на нежелани лекарствени реакции или противопоказания.

Ключови думи: артропатичен псориазис, биологична терапия, смяна, ставно-болков синдром, нежелани лекарствени реакции, изчерпване на терапевтичния ефект

INDICATIONS FOR SWITCHING BIOLOGICAL THERAPY IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS

N. Nikolov, M. Nikolov, S. Angelov, V. Dimitrova, P. Marinova, A. Tsenova

Rheumatology Clinic, „Heart and Brain“ Hospital – Pleven

Abstract. The presentation outlines the most common reasons for switching biological therapy in patients with psoriatic arthritis. It includes an analysis of five patients aged between 30 and 74 years with psoriatic arthritis who required a change in their biological therapy. Various indications for discontinuation of a given biological agent are discussed, including the development of antibodies against it, insufficient effect on disease activity, occurrence of adverse drug reactions, or contraindications.

Key words: psoriatic arthritis, biological therapy, switching, joint pain syndrome, adverse drug reactions, therapeutic failure

ВЪВЕДЕНИЕ

Псориатичният артрит е възпалителна артропатия, обикновено асоциирана с псориазис (Пс). При серонегативните артропатии може да се наблюдават ентезит, дактилит и засягане на аксиалния скелет. При тях съществуват характерно разпределение и специфични промени в засегнатите стави, както и връзка с HLA-B27. Те обикновено са серонегативни по отношение на ревматоиден фактор, откъдето произлиза и наименованието им. Заболяването може да дебю-

INTRODUCTION

Psoriatic arthritis (PsA) is an inflammatory arthritis commonly associated with psoriasis (Ps). In seronegative arthropathies, enthesitis, dactylitis, and axial skeleton involvement can be observed. There is a characteristic distribution and specific changes in the affected joints, and a connection to HLA-B27 exists. They are usually seronegative for rheumatoid factor, from which their name originates. The disease can begin at any time, but it most often manifests between 20 and 50 years of

тира по всяко време, но най-често между 20- и 50-годишна възраст, като обикновено кожното засягане предхожда ставното [1].

Съвременното лечение включва редица биологични терапии, влияещи върху синтеза на проинфламаторните цитокини. Описаните случаи представят различни причини за смяна на биологична терапия от един медикамент на друг.

В настоящото изложение се коментират най-честите причини за смяна на биологичната терапия при пациентите с артропатичен псориазис, което да даде по-ясни насоки за избора на биологичен препарат при отделния пациент.

МЕТОДИ ЗА КЛИНИЧНА ОЦЕНКА

За оценка на болестната активност са използвани DAS 28 (Disease Activity Score 28), PASI (Psoriasis Area Severity Index) и Health assessment questionnaire disability index (HAQ-DI).

Изчисляване на DAS 28

$DAS\ 28 - CRP = 0.56 \times \sqrt{\text{болестни стави от 28}} + 0.28 \times \sqrt{\text{оточни стави от 28}} + 0.36 \times \ln(CRP\ \text{mg/L} + 1) + 0.014 \times \text{глобална оценка на пациента за болестта} + 0.96$

- висока болестна активност при $DAS\ 28 - CRP > 5.1$;
- умерена болестна активност при $DAS\ 28 - CRP > 3.2$ и < 5.1 ;
- ниска болестна активност при $DAS\ 28 - CRP > 2.6$ и < 3.2 ;
- ремисия при $DAS\ 28 - CRP < 2.6$.

Изчисляване на PASI

Този калкулатор за оценка на зоната и индекса на тежест на псориазиса (PASI) измерва тежестта му въз основа на тежестта на лезията, външния вид и засегнатата област на кожата. Инструкции насочват как калкулаторът за PASI изчислява резултата: **Лека степен (оценка = 1) – PASI ≤ 10, Умерена степен (оценка = 2) – PASI = 10, Тежка степен (оценка = 3) – PASI > 10.**

age, with skin involvement generally preceding joint involvement [1].

Current treatment involves a variety of biological therapies targeting the synthesis of pro-inflammatory cytokines. The following cases illustrate different reasons for switching biological therapies from one drug to another.

This presentation discusses the most common reasons for switching biological therapy in patients with psoriatic arthritis, aiming to provide clearer guidance for the selection of a biological agent for each individual patient.

METHODS FOR CLINICAL ASSESSMENT

To evaluate disease activity, we used DAS 28 (Disease Activity Score 28), PASI (Psoriasis Area Severity Index), and Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI).

DAS 28 Calculation

$DAS\ 28 - CRP = 0.56 \times \sqrt{\text{tender joints out of 28}} + 0.28 \times \sqrt{\text{swollen joints out of 28}} + 0.36 \times \ln(CRP\ \text{mg/L} + 1) + 0.014 \times \text{patient's global assessment of disease} + 0.96$

- High disease activity: $DAS\ 28 - CRP > 5.1$
- Moderate disease activity: $DAS\ 28 - CRP > 3.2$ and < 5.1
- Low disease activity: $DAS\ 28 - CRP > 2.6$ and < 3.2
- Remission: $DAS\ 28 - CRP < 2.6$

PASI Calculation

This calculator for assessing the area and severity index of psoriasis (PASI) measures the severity of psoriasis based on the severity of the lesion, appearance, and the affected area of the skin. Below the form, there are instructions on how the PASI calculator calculates the result: **Mild: PASI ≤ 10, Moderate: PASI = 10, Severe: PASI > 10.**

Изчисляване на HAQ-DI

Въпросникът за оценка на здравето – индекс на увреждане (HAQ-DI) измерва свързаните със здравето фактори за качеството на живот при различни етапи на процеса на заболяване или нараняване. Първоначално е приет за използване при оценка на артрит, но може да се прилага и за оценка на всякакъв вид състояние: **Лека степен (оценка = 1) – ≤ 3 пръста и HAQ < 0.5, Умерена степен (оценка = 2 – ≤ 3 пръста и HAQ ≥ 0.5 или > 3 пръста и HAQ < 0.5, Тежка степен (оценка = 3) – > 3 пръста и HAQ ≥ 0.5 .**

ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧНИТЕ СЛУЧАИ

Пациент 1

През 2014 г. пациентката забелязва еритематозни плаки с фино залющване, придаващо седефен цвят. След преглед при дерматолог и извършена кожна биопсия е диагностицирана с псориазис вулгарис. През 2019 г. при нея се появява асиметричен олигоартрит с дактилит на долните крайници. След преглед при ревматолог и направени рентгенографски изследвания е поставена диагнозата артропатичен псориазис. Преминат е курс със синтетични болест-модифициращи антиревматични средства (сБМАРС), с незадоволителен ефект. През 2020 г. е иницирана биологична терапия с golimumab 50 mg, приложен веднъж месечно, с добро повлияване на кожния и ставно-болковия синдром. Резултатите от изследванията показват DAS 28 < 3.0, HAQ < 0.4, PASI ≤ 9 .

През 2021 г. поради желание на пациентката за бременност терапията е сменена с certolizumab pegol, който приема до юни 2024 г. Ефектът е незадоволителен, а показанията са: DAS 28 > 3.5, HAQ > 0.8, PASI ≥ 10 .

През юни 2024 г. след успешна бременност и родоразрешение пациентката отново продължава терапията с golimumab, но без терапевтичен ефект – DAS 28 > 3.8, HAQ > 0.5, PASI ≥ 10 .

След консенсус от екип ревматолози, с оглед неповлияването на ставно-болковия синдром през ноември 2024 г. е обсъдена смяна на биологичната терапия със Secukinumab 150 mg.

HAQ-DI Calculation

The Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI) measures health-related quality of life factors in different aspects of the disease or injury process. It was initially adopted for use in the assessment of arthritis, but it can be used to evaluate any type of condition: **Mild: ≤ 3 fingers and HAQ < 0.5, Moderate: ≤ 3 and HAQ ≥ 0.5 or > 3 fingers and HAQ < 0.5, Severe: > 3 fingers and HAQ ≥ 0.5 .**

DESCRIPTION OF CLINICAL CASE

Patient 1

In 2014, the patient noticed erythematous plaques with fine scaling, giving a pearl-like color. After a dermatological examination and skin biopsy, a diagnosis of psoriasis vulgaris was confirmed. In 2019, the patient developed asymmetric oligoarthritis with dactylitis in the lower extremities. After evaluation by a rheumatologist and X-rays, the diagnosis of Psoriatic Arthritis was made. Treatment with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) was started, but with unsatisfactory results. In 2020, biological therapy with golimumab 50 mg (once a month) was initiated, resulting in good improvement of skin and joint pain syndrome – DAS 28 < 3.0, HAQ < 0.4, PASI ≤ 9 .

In 2021, due to the patient's desire for pregnancy, therapy was switched to Certolizumab pegol, which continued until June 2024 with unsatisfactory results (DAS 28 > 3.5, HAQ > 0.8, PASI ≥ 10).

In June 2024, after a successful pregnancy and delivery, the patient was switched back to golimumab, but no therapeutic effect was achieved due to the development of antibodies against the drug (DAS 28 > 3.8, HAQ > 0.5, PASI ≥ 10).

In November 2024, after a consensus among rheumatologists, the decision was made to switch to Secukinumab 150 mg.

Представените данни от лабораторни изследвания при хоспитализация показват – ПМК: гранулоцити – $7,51 \times 10^9/L$, моноцити – $0,86 \times 10^9/L$, CRP – 53,13 mg/L, фибриноген – 6,94 g/L. От биохимията: GGT – 185 U/L, ALAT – 42,3 U/L. Щитовидните хормони са в норма, RF по класове и anti-CCP също са в норма.

При пациент 1 е започната терапия с golimumab, с добро повлияване на ставно-болковия синдром. Поради желание за забременяване е сменен с certolizumab pegol, с незадоволителен ефект. Оценката на тежестта на болестната активност сочи DAS 28 > 3.5, HAQ > 0.8, PASI ≥ 10. След родоразрешение пациентката отново започва прием на golimumab, но без терапевтичен ефект поради изграждане на антитела срещу медикамента. Назначена ѝ е терапия със Secukinumab, но към момента не се проследява.

Механизъм на действие

Golimumab е моноклонално антитяло, разработено да се свързва с химичен медиатор в организма, наречен тумор-некротизиращ фактор-алфа (TNF-α), и да го блокира. Това вещество причинява възпаление и е във високи концентрации при пациентите, страдащи от заболяванията, за които се използва Simponi. Като блокира TNF-α, голимуаб намалява възпалението и другите симптоми на заболяванията. Certolizumab pegol спада към групата инхибитори на тумор-некротизиращия фактор-алфа (TNF-α). Има висок афинитет към човешкия TNF-α и се свързва с KD на 90 pM. TNF-α е ключов провъзпалителен цитокин, с основна роля в процеса на възпалението. Certolizumab pegol селективно неутрализира TNF-α, но не неутрализира лимфотоксин-α (TNF-β). Certolizumab pegol не съдържа кристализиращ фрагмент (Fc участък), който нормално присъства в пълното антитяло, в резултат на което не свързва компонента или не води до антитяло-зависима клетъчно-медирана цитотоксичност in vitro.

Пациент 2

Пациентката е с доказан псориазис вулгарис от детска възраст, еволюирал в псориа-

The laboratory data presented at the time of hospitalization show CBC: Granulocytes: $7.51 \times 10^9/L$, Monocytes: $0.86 \times 10^9/L$, CRP: 53.13 mg/L, Fibrinogen: 6.94 g/L. Biochemistry: HGT: 185 U/L, SLAT: 42.3 U/L. Thyroid hormones: normal, RF and anti-CC: normal.

The patient started therapy with Golimumab, which significantly alleviated joint pain. Therapy was switched to Certolizumab pegol due to a desire for pregnancy, with insufficient effect. Assessment of disease activity severity – DAS 28 > 3.5, HAQ > 0.8, PASI ≥ 10. Post-pregnancy, golimumab was resumed but had no therapeutic effect due to the development of antibodies. The patient is currently on Secukinumab therapy, which is yet to be followed up.

Mechanism of Action

Golimumab is a monoclonal antibody. Golimumab is designed to bind to a chemical mediator in the body called tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) and block it. This substance causes inflammation and is present in high concentrations in patients suffering from the diseases for which Simponi is used. By blocking TNF-α, golimumab reduces inflammation and other symptoms of the diseases. Certolizumab pegol belongs to the group of tumor necrosis factor alpha (TNF-α) inhibitors. It has a high affinity for human TNF-α and binds with a KD of 90 pM. TNF-α is a key pro-inflammatory cytokine, playing a major role in the inflammation process. Certolizumab pegol selectively neutralizes TNFα but does not neutralize lymphotoxin α (TNF-β). Certolizumab pegol does not contain a crystallizable fragment (Fc region), which is normally present in a full antibody, and as a result, it does not bind complement or cause antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in vitro.

Patient 2

Diagnosed with psoriasis vulgaris from childhood, evolving into psoriatic arthritis in 2005. In

ричен артрит през 2005 г. През 2017 г. е започнала лечение с метотрексат 20 mg седмично за 1 година, чийто прием е преустановен поради нежелани лекарствени реакции от страна на гастроинтестиналния тракт и повишаване на чернодробните ензими. Приемала Медрол по схема и Арава 20 mg x 1 табл. дневно за 6 месеца с незадоволителен ефект.

През 2020 г. е инициирано биологично лечение с Adalimumab 40 mg за период от 6 месеца. В хода на лечението настъпило локално възпаление на мястото на приложението. Показанията са: DAS 28 < 3.0, HAQ < 0.5, PASI ≤ 10. През същата година биологичният медикамент е сменен с Etanercept 50 mg, предизвикал нежелани лекарствени реакции от типа на общо неразположение. Препаратът е прекратен самоволно и пациентката не е проследявана от ревматолог до 2024 г., когато през април на същата година постъпва в Клиниката по ревматология със силно изразен ставно-болков синдром и псориаатрични лезии по лакти и капилицуим. Измерени са DAS 28 > 3.3, HAQ > 0.7, PASI ≥ 10.

През май 2024 г. е започната биологична терапия с иксекизумаб. В резултат от приема пациентката съобщава за редукция на симптоматиката и добро повлияване – DAS 28 < 3.1, HAQ < 0.5, PASI ≤ 10.

Резултатите от лабораторните изследвания при хоспитализация сочат: ПКК: лимфоцити% – 18.0%, СУЕ – 60 mm/h, RF – отрицателен.

При пациент 2 е започната биологична терапия с Adalimumab с добър терапевтичен ефект – DAS 28 < 3.0, HAQ < 0.5, PASI ≤ 10. Медикаментът е сменен с Etanercept поради локално възпаление на мястото на приложението. Самоволно пациентката спира приема му поради общо неразположение. Изявената висока болестна активност – DAS 28 > 3.3, HAQ > 0.7, PASI ≥ 10, налага включване на иксекизумаб, към момента с добър терапевтичен ефект.

Механизъм на действие

Adalimumab спада към групата на инхибиторите на тумор-некротизиращ фактор-алфа (TNF-α). Свързва се специфично с TNF и неу-

2017, treated with methotrexate 20 mg/week for 1 year, but discontinued due to gastrointestinal adverse reactions and elevated liver enzymes. She has been taking Medrol according to a regimen. Arava 20 mg x 1 tablet daily for 6 months with unsatisfactory effect.

In 2020, biological treatment with Adalimumab 40 mg was initiated for 6 months with good effect, but local inflammation at the injection site occurred (DAS 28 < 3.0, HAQ < 0.5, PASI ≤ 10). The therapy was then switched to Etanercept 50 mg, which caused general malaise and was discontinued. The medication was discontinued voluntarily, and the patient has not been monitored by a rheumatologist until 2024. In April 2024, the patient presented with severe joint pain and psoriatic lesions. On the elbows and scalp (DAS 28 > 3.3, HAQ > 0.7, PASI ≥ 10).

Biological therapy with ixekizumab was started in May 2024, with good therapeutic response (DAS 28 < 3.1, HAQ < 0.5, PASI ≤ 10).

The laboratory data presented at the time of hospitalization show: CBC: Lymphocytes% – 18.0%, ESR: 60 mm/h, RF: Negative.

Patient 2 received Adalimumab with good therapeutic response – DAS 28 < 3.0, HAQ < 0.5, PASI ≤ 10, but it was switched to Etanercept due to local injection site inflammation. Etanercept was discontinued due to general malaise voluntarily. The pronounced high disease activity – DAS 28 > 3.3, HAQ > 0.7, PASI ≥ 10 – necessitated the initiation of ixekizumab, which currently demonstrates a good therapeutic effect.

Mechanism of Action

Adalimumab belongs to the group of tumor necrosis factor alpha (TNF-α) inhibitors. It specifically binds to TNF and neutralizes its biological function by blocking its interaction with the p55 and p75 cell surface TNF recep-

трализира неговата биологична функция чрез блокиране на взаимодействието му с p55 и p75 повърхностните клетъчни рецептори за TNF. Адалимумаб модулира също и биологичните отговори, които са предизвикани или регулирани от TNF, включително промените в нивата на адхезионните молекули, отговорни за миграцията на левкоцитите (ELAM-1, VCAM-1 и ICAM-1 с IC50 от 0,1-0,2 nM).

Механизмът на действие на Etanercept включва конкурентно инхибиране на свързването на TNF с TNFR от клетъчната повърхност, което предотвратява медираните от TNF клетъчни отговори, като прави TNF биологично неактивен.

Пациент 3

Касае се за пациент с доказан от над 10 години псориазис вулгарис, през 2015 г. еволюирал в псориаатичен артрит. Назначена е базисна терапия със сБМАРС – над 6 месеца с метотрексат 20 mg седмично, чийто прием е преустановен поради НЛР от ГИТ, и Арава 20 mg дн., спрял поради неефективност.

През 2018 г. е инициирана биологична терапия с Adalimumab 40 mg. През 2020 г. поради изчерпване на терапевтичния ефект медикаментът е заменен с Upadacitinib 15 mg дн. за период от 2 години с недостатъчно повлияване на ставно-болковия и кожния синдром. Резултатите са: DAS 28 > 3.1, HAQ > 0.9, PASI ≥ 10. През 2022 г. терапията е сменена с Tofacitinib, отново без достатъчен терапевтичен ефект. Изследванията показват: DAS 28 > 3.0, HAQ > 0.5, PASI ≥ 10.

През 2023 г. пациентът започва биологична терапия с Adalimumab, след чието начало съобщава за добър ефект по отношение на кожните лезии и артритните прояви на малките стави на пръсти на ръце и намаляване на сутрешна скованост – DAS 28 < 3.2, HAQ < 0.5, PASI ≤ 10. Данните от лабораторните изследвания при хоспитализация отразяват: ПКК: Eo% – 8.00%. Lym% – 18,9%. Биохимия: триглицериди – 2,51 mmol/L, пикочна киселина – 550 umol/L. CRP и СУЕ са в норма, RF е отрицателен.

При пациент 3 се инициира биологична терапия с Adalimumab с добър първоначален

ефект. Adalimumab also modulates biological responses that are induced or regulated by TNF, including changes in the levels of adhesion molecules responsible for leukocyte migration (ELAM-1, VCAM-1, and ICAM-1, with an IC50 of 0.1-0.2 nM).

Etanercept: its mechanism of action involves competitive inhibition of the binding of TNF to TNF receptors (TNFR) on the cell surface, which prevents TNF-mediated cellular responses by rendering TNF biologically inactive

Patient 3

Patient with a proven diagnosis of psoriasis vulgaris for over 10 years. In 2015, it evolved into psoriatic arthritis. A baseline therapy with csDMARDs was prescribed for over 6 months with methotrexate 20 mg/week, which was discontinued due to gastrointestinal side effects, and Arava 20 mg/day was stopped due to ineffectiveness.

In 2018, biological therapy with Adalimumab 40 mg was initiated. In 2020, due to the exhaustion of therapeutic effect, it was replaced with Upadacitinib 15 mg/day for a period of 2 years, with insufficient improvement of the joint pain and skin syndrome (DAS 28 > 3.1, HAQ > 0.9, PASI ≥ 10). In 2022, therapy was changed to Tofacitinib, again without sufficient therapeutic effect (DAS 28 > 3.0, HAQ > 0.5, PASI ≥ 10).

In 2023, biological therapy with Guselkumab was started, with the patient reporting a good effect on skin lesions and arthritis symptoms in the small joints of the fingers, as well as reduced morning stiffness (DAS 28 < 3.2, HAQ < 0.5, PASI ≤ 10). The data from laboratory tests during hospitalization reflect: CBC – Eo%: 8.00%. LAN%: 18.9%. Biochemistry – triglycerides: 2.51 mmol/L, uric acid: 550 umol/L. CRP, ESR: normal. RF: negative.

For Patient 3, biological therapy with Adalimumab was initiated, with good initial effect, followed by the development of antibodies

лен ефект. Впоследствие, след изграждане на антитела срещу медикамента, е сменен с Upadacitinib, а след това – с Tofacitinib, с недостатъчно повлияване – DAS 28 > 3.8, HAQ > 0.7, PASI ≥ 10. Към момента е на терапия с Guselkumab с добро повлияване и ниска болестна активност.

Механизъм на действие

Adalimumab спада към групата на инхибитори на тумор-некротизиращ фактор-алфа (TNF-α). Свързва се специфично с TNF и неутрализира неговата биологична функция чрез блокиране на взаимодействието му с p55 и p75 повърхностните клетъчни рецептори за TNF. Адалимумаб модулира също и биологичните отговори, които са предизвикани или регулирани от TNF, включително промените в нивата на адхезионните молекули, отговорни за миграцията на левкоцитите (ELAM-1, VCAM-1 и ICAM-1 с IC50 от 0,1-0,2 nM)

Upadacitinib спада към групата на инхибитори на Янус-свързана киназа (JAK). Упадациитиниб е селективен и обратим инхибитор на Янус-киназата (JAK). Инхибира преференциално сигнализирането чрез JAK1 или JAK1/3 с функционална селективност.

Tofacitinib е мощен селективен инхибитор на фамилията JAK-кинази. При ензимни тестове тофациитиниб инхибира JAK1, JAK2, JAK3 и в по-малка степен Tyk2. В човешки клетки преференциално инхибира сигналите от хетеродимерните цитокинови рецептори, които се свързват с JAK3 и/или JAK1 с функционална селективност спрямо цитокиновите рецептори, които сигнализират посредством двойки JAK2. Инхибирането на JAK1 и JAK3 от тофациитиниб отслабва сигналите на интерлевкините (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) и интерферони тип I и тип II, което води до модулиране на имунния и възпалителния отговор.

Пациент 4

Касае се за пациентка с доказан от 30 г. псориазис вулгарис, през 2020 г. еволюирал в артропатичен псориазис. Преминала базисна

against the medication. It was changed to Upadacitinib, then to Tofacitinib, with insufficient effect – DAS 28 > 3.8, HAQ > 0.7, PASI ≥ 10. The patient is currently undergoing therapy with Guselkumab with good response and low disease activity.

Mechanism of Action

Adalimumab belongs to the group of tumor necrosis factor alpha (TNF-α) inhibitors. It specifically binds to TNF and neutralizes its biological function by blocking its interaction with the p55 and p75 TNF cell surface receptors. Adalimumab also modulates biological responses that are induced or regulated by TNF, including changes in the levels of adhesion molecules responsible for leukocyte migration (ELAM-1, VCAM-1, and ICAM-1, with an IC50 of 0.1–0.2 nM).

Upadacitinib belongs to the group of Janus kinase (JAK) inhibitors. Upadacitinib is a selective and reversible Janus kinase inhibitor. It preferentially inhibits signaling via JAK1 or JAK1/3 with functional selecti

Tofacitinib is a potent, selective inhibitor of the JAK kinase family. In enzymatic assays, tofacitinib inhibits JAK1, JAK2, JAK3, and to a lesser extent Tyk2. In human cells, tofacitinib preferentially inhibits signaling from heterodimeric cytokine receptors that associate with JAK3 and/or JAK1, with functional selectivity over cytokine receptors that signal via JAK2 pairs. Inhibition of JAK1 and JAK3 by tofacitinib reduces signaling of interleukins (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) and type I and type II interferons, leading to modulation of the immune and inflammatory response.

Patient 4

This concerns a female patient with a proven diagnosis of psoriasis vulgaris for 30 years. In 2020, it evolved into arthropathic psoriasis. She underwent baseline therapy with NSAIDs and

терапия с НСПВС и сБМАРС без особено повлияване на ставно-болковия и кожния синдром. През 2022 г. е започната биологична терапия с Risankizumab 75 mg с добро повлияване на клиничната симптоматика до 2024 г. – DAS 28 < 3.1, HAQ < 0.5, PASI ≤ 10.

През юли 2024 г. – след поставяне на Risankizumab – пациентката забелязва кожен обрив в коремната област и по кожата на подбедриците, който персистира през целия летен сезон. През септември същата година биологичната терапия е сменена с Guselcumab. Съобщава за редуциран ставно-болков синдром, изчистване на кожните лезии и изчезване на сутрешната скованост – DAS 28 < 3.0, HAQ < 0.5, PASI ≤ 10.

Според лабораторните изследвания при хоспитализация ПКК е в норма. От биохимията се установяват триглицериди – 3,84 mmol/L, холестерол – 7,08 mmol/L. СУЕ е 60 mm/h, а CRP е в норма, RF – отрицателен.

При пациент 4 е иницирана биологична терапия с Risankizumab с добро повлияване на симптоматиката – DAS 28 < 3.1, HAQ < 0.5, PASI ≤ 10. Медикаментът е сменен с Guselcumab поради кожен обрив в коремната област и по кожата на подбедриците, с добър терапевтичен ефект – DAS 28 < 3.0, HAQ < 0.5, PASI ≤ 10.

Механизъм на действие

Ризанкизумаб е хуманизирано имуноглобулин G1 (IgG1) моноклонално антителио, което селективно се свързва с висок афинитет към p19 субединицата на цитокина човешки интерлевкин 23 (IL-23), без да се свързва с интерлевкин 12 (IL-12), и инхибира взаимодействието му с рецепторния комплекс за IL-23. IL-23 е цитокин, който участва във възпалението и имунните отговори. Чрез блокиране на свързването на IL-23 с неговия рецептор ризанкизумаб инхибира IL-23-зависимата клетъчна сигнализация и освобождаването на проинфламаторни цитокини.

Гуселкумаб е човешко IgG1λ моноклонално антителио (mAb), което се свързва селективно с протеина интерлевкин-23 (IL-23) с висока спе-

csDMARDs without significant improvement of the joint pain and skin syndrome. In 2022, biological therapy with Risankizumab 75 mg was started, showing good improvement in clinical symptoms until 2024 (DAS 28 < 3.1, HAQ < 0.5, PASI ≤ 10).

In July 2024, after the administration of Risankizumab, the patient noticed a rash in the abdominal area and on the skin of the lower legs, which persisted throughout the summer. In September 2024, biological therapy was switched to Guselcumab. The patient reports reduced joint pain, resolution of skin lesions, and disappearance of morning stiffness (DAS 28 < 3.0, HAQ < 0.5, PASI ≤ 10).

The data from laboratory tests during hospitalization reflect: CBC – normal. Biochemistry – triglycerides: 3.84 mmol/L, cholesterol: 7.08 mmol/L. ESR: 60 mm/h. CRP: normal. RF: negative.

For Patient 4, biological therapy with Risankizumab was initiated with good improvement in symptoms (DAS 28 < 3.1, HAQ < 0.5, PASI ≤ 10). It was switched to Guselcumab due to a skin rash in the abdominal and lower leg areas, with good therapeutic effect (DAS 28 < 3.0, HAQ < 0.5, PASI ≤ 10).

Mechanism of Action

Risankizumab is a humanized immunoglobulin G1 (IgG1) monoclonal antibody that selectively binds with high affinity to the p19 subunit of the human cytokine interleukin-23 (IL-23), without binding to interleukin-12 (IL-12), and inhibits its interaction with the IL-23 receptor complex. IL-23 is a cytokine involved in inflammation and immune responses. By blocking the binding of IL-23 to its receptor, risankizumab inhibits IL-23-dependent cellular signaling and the release of pro-inflammatory cytokines.

Guselcumab is a human IgG1λ monoclonal antibody (mAb) that selectively binds to the protein interleukin-23 (IL-23) with high specificity and affinity. IL-23 is a regulatory cytokine that affects

цифичност и афинитет. IL-23, регулиращ цитокин, повлиява диференциацията, разпространението и преживяемостта на подгрупи Т-клетки (напр. Th17 клетки и Tc17 клетки) и на естествените подгрупи имунни клетки, които представляват източници на ефекторни цитокини, включително IL-17A, IL-17F и IL-22, отключващи възпалително заболяване. Доказано е, че при хора селективната блокада на IL-23 нормализира продукцията на тези цитокини.

Пациент 5

Касае се за пациент с псориазис вулгарис от 2015 г. През 2020 г. вследствие оточни и болезнени стави е диагностициран с псориаатичен артрит. Преминал терапия с НСПВС и СБМАРС с недостатъчно повлияване на ставно-болковия синдром и кожните лезии. През 2023 г. е насочен към комисия за стартиране на биологична терапия с Ustekinumab 45 mg, с добро повлияване на симптоматиката. Установяват се подобряване при ставно-болковия синдром и острофазовите показатели – DAS 28 < 3.0, HAQ < 0.3, PASI ≤ 10.

През декември 2023 г. постъпва със засилен сутрешна скованост и острофазови реактанти, с обострен ставно-болков синдром. Поради псориаатичните плаки по цялото тяло е насочен към експертна комисия с мнение за смяна на биологичната терапия с Guselcumab при DAS 28 > 3.2, HAQ > 0.5, PASI ≥ 10.

През януари 2024 г. е започната терапия с Guselcumab с добър терапевтичен ефект – DAS 28 < 3.1, HAQ < 0.5, PASI ≤ 10.

Данните от лабораторните изследвания при хоспитализация сочат ПКК: WBC – $10.34 \times 10^9/L$. От биохимията се установява пикочна киселина – 487 $\mu\text{mol/L}$. СУЕ е 60 mm/h, а CRP – 90 mg/L, RF е отрицателен.

При пациент 5 е започната биологична терапия с Ustekinumab с първоначално добро повлияване. Впоследствие, с намаляване на терапевтичния ефект поради изграждане на антитела срещу медикамента, е включен на Guselcumab. Настъпва значителна редукция на ставно-болковия и кожния синдром – DAS 28 < 3.1, HAQ < 0.5, PASI ≤ 10.

the differentiation, proliferation, and survival of T cell subgroups (e.g., Th17 and Tc17 cells) and innate immune cell subsets, which are sources of effector cytokines including IL-17A, IL-17F, and IL-22, all of which trigger inflammatory disease. It has been shown in humans that selective blockade of IL-23 normalizes the production of these cytokines.

Patient 5

This concerns a patient with vulgaris psoriasis since 2015. In 2020, due to swollen and painful joints, he was diagnosed with psoriatic arthritis. He underwent therapy with NSAIDs and csDMARDs with insufficient improvement in joint pain and skin lesions. In 2023, he was referred to a commission for the initiation of biological therapy with Ustekinumab 45mg, which showed good improvement in symptoms – reduced joint pain and acute-phase reactants (DAS 28 < 3.0, HAQ < 0.3, PASI ≤ 10).

In December 2023, he was hospitalized with increased morning stiffness and acute-phase reactants. His joint pain worsened. Psoriatic plaques appeared all over his body, after which he was referred to an expert commission with the opinion to switch biological therapy to Guselkumab (DAS 28 > 3.2, HAQ > 0.5, PASI ≥ 10).

In January 2024, therapy with Guselkumab was started with a good therapeutic effect (DAS 28 < 3.1, HAQ < 0.5, PASI ≤ 10).

Laboratory findings at hospitalization: CBC – WBC: $10.34 \times 10^9/L$. Biochemistry – uric acid: 487 $\mu\text{mol/L}$. ESR: 60 mm/h, CRP: 90 mg/L, RF: negative.

For Patient 5, biological therapy with Ustekinumab was started with initial good improvement. Later, due to the development of antibodies against the medication, its therapeutic effect decreased. The patient was switched to Guselkumab with significant reduction in joint pain and skin symptoms (DAS 28 < 3.1, HAQ < 0.5, PASI ≤ 10).

Механизъм на действие

Устекинумаб е изцяло човешко IgG1κ моноклонално антитяло, което се свързва със специфичност към общата протеинова субединица p40 на човешки цитокини интерлевкин (IL)-12 и IL-23. Устекинумаб потиска биоактивността на човешките IL-12 и IL-23, като предотвратява свързването на p40 с IL-12Rβ1-рецепторен протеин, разположен на повърхността на имунните клетки.

ОБСЪЖДАНЕ

Болестността и заболяемостта при ПсА варират широко в зависимост от различните изследвания и най-вече от разпространението на псориазиса. При пациенти с персистираща болестна активност на фона на лечение с инхибитори на TNF-α, IL-17A, IL-12/23 или JAK-инхибитор е необходимо да се обмисли преминаването към друг инхибитор на TNF-α или друг клас медикамент, ако такъв не е бил прилаган преди това. Инхибитори на TNF-α, IL-12/23, IL-17A или JAK се включват в терапевтичната схема при ПсА с много висока активност (ентезит, дактилит, аксиално засягане, голям брой оточни/болестни стави, значима ставна увреда с клинични и лабораторни белези на възпаление и/или клинично значими извънставни прояви, вкл. псориазис, обхващащ голям процент от кожата повърхност, висока степен на инвалидизация), дори при болни, непровеждали до момента лечение със синтетични БМАРЛ. При определяне на терапевтичната схема под внимание се вземат и съпътстващите заболявания и фактори, свързани с безопасността [1].

TNF-α играе основна роля в патогенезата на няколко хронични възпалителни заболявания, напр. псориаиатичен артрит. Развитието на антитела срещу анти-TNF-α средства и ниските серумни концентрации на лекарството са замесени като предразполагащи фактори за терапевтичен неуспех. Въпреки че са описани връзките между клиничната ефикасност и

Mechanism of action

Ustekinumab is a fully human IgG1κ monoclonal antibody that specifically binds to the shared p40 protein subunit of the human cytokines interleukin (IL)-12 and IL-23. Ustekinumab suppresses the bioactivity of human IL-12 and IL-23 by preventing the binding of the p40 subunit to the IL-12Rβ1 receptor protein located on the surface of immune cells.

DISCUSSION

The morbidity and disease burden of PsA vary widely depending on the extent of psoriasis. In patient with persisted disease activity desire treatment with TNF-α inhibitors, IL-17A, IL-12/23 inhibitors, or JAK inhibitors, consideration should be given to switching to another TNF-α inhibitor or another class of medication if previously untried. Inhibitors of TNF-α, IL-12/23, IL-17A, or JAK are included in the therapeutic regimen for PsA with very high activity (enthesitis, dactylitis, axial involvement, a large number of swollen/painful joints, significant joint damage with clinical and laboratory signs of inflammation and/or clinically significant extra-articular manifestations, including psoriasis affecting a large percentage of the skin surface, high degree of disability), even in patients who have not previously received treatment with synthetic DMARDs. When determining the therapeutic regimen, concomitant diseases and safety-related factors are also considered [1].

TNF-α plays a central role in the pathogenesis of several chronic inflammatory diseases, including psoriatic arthritis. Development of antibodies against anti-TNF-α drugs and low serum drug concentrations are predisposing factors for therapeutic failure. The clinical benefit of tests to detect anti-drug antibodies remains unclear in routine clinical

реакциите на инфузия с нивата на анти-TNF- α лекарства и наличието на антитела срещу лекарството, клиничната полза от тези тестове в рутинната клинична практика остава неясна.

TNF- α е цитокин, който играе основна роля при няколко хронични възпалителни заболявания, включително псориаиатичен артрит, анкилозиращ спондилит, ревматоиден артрит и IBD. Животински модел, базиран на нерегулирано освобождаване на TNF- α , разкрива хроничен възпалителен артрит и Crohn-подобен IBD [2]. TNF- α се свързва с TNFR1 и TNFR2 рецепторите, които могат да бъдат експресирани както като трансмембранни рецептори, така и като разтворими рецептори. TNF- α рецепторите се различават в своята клетъчна експресия и въпреки че споделят структурна хомология в техните извънклетъчни TNF-свързващи домейни, те индуцират различни цитоплазмични сигнални пътища [3]. Тези рецептори се експресират на клетъчната повърхност в отговор на различни стимули. В покой те се отделят от клетъчната повърхност или се интернализират в клетката (като по този начин се инактивират). Имуногенността е способността на антигена да индуцира имунен отговор, след като бъде разпознат от T- и B-лимфоцитните рецептори. Антителата срещу анти-TNF- α могат да бъдат освободени при генетично чувствителни пациенти в отговор на IgG1 човешки компоненти. Както беше описано, наличието на антитела срещу медикаменти може да попречи на клиничния отговор, като повлияе на бионаличността, фармакокинетиката и фармакодинамиката на лекарството [4]. В някои случаи клиничната ефикасност на анти-TNF- α може да не се повлияе от наличието на антитела срещу лекарство, вероятно защото имат нисък афинитет към него или не успяват да взаимодействат. Някои проучвания съобщават, че едновременното лечение с имunosупресори като азатиоприн или метотрексат може да намали образуването на антитела и да повиши нивата на анти-TNF- α лекарства, въпреки че точният механизъм не е ясно разбран [5].

practice, although some studies suggest that concurrent use of immunosuppressive agents such as azathioprine or methotrexate may reduce the formation of antibodies and improve the effectiveness of anti-TNF- α agents.

TNF- α is a cytokines that plays a central role in several chronic inflammatory diseases, including psoriatic arthritis, singalong dispositions, rheumatoid arthritis, and BID. An animal model based on uncontrolled TNF- α release revealed chronic inflammatory arthritis and Crohn's-like IBD [2]. TNF- α binds to the TNFR1 and TNFR2 receptors, which can be expressed both as transmembrane receptors and as soluble receptors. TNF- α receptors differ in their cellular expression, and although they share structural homology in their extracellular TN-binding domains, they induce different cytoplasmic signaling pathways [3]. These receptors are expressed on the cell surface in response to various stimuli. At rest, they are shed from the cell surface or internalized into the cell (thus inactivating them). Immunogenicity is the ability of an antigen to induce an immune response once recognized by T and B lymphocyte receptors. Antibodies against anti-TNF- α may be released in genetically sensitive patients in response to IgG1 human components. As mentioned above, the presence of antibodies to the drug may interfere with the clinical response by affecting the bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the drug [4]. In some cases, the clinical efficacy of anti-TNF- α may not be affected by the presence of antibodies to the drug, likely because they have a low affinity for the drug or fail to interact with it. Some studies report that concomitant treatment with immunosuppressive drugs such as azathioprine or methotrexate may reduce antibody formation and increase the levels of anti-TNF- α drugs, although the exact mechanism is not clearly understood [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дългосрочната употреба на блокери на тумор-некротичен фактор-алфа (TNF-алфа) изисква непрекъснато наблюдение, за да се потвърди ефикасността и да се избегне токсичността на лекарството. Епидемиологичните проучвания могат да предложат важна допълнителна информация за рисковете и ползите от този клас лекарства. Профилът на безопасност на биологичните терапии включва широк спектър от нежелани събития, от които най-важните са рискът от инфекции, злокачествени и сърдечно-съдови заболявания. Липсата на публикувани препоръки за мониторинг предполага, че клиницистите трябва да оценяват пациента за риска или наличието на нежелани събития чрез редовни прегледи, с внимателни оценки за ранното им откриване. Обсъжда се профилът на безопасност по отношение на псориатичния артрит [6].

CONCLUSION

Long-term use of TNF- α inhibitors requires continuous monitoring to confirm efficacy and avoid drug toxicity. Epidemiological studies can provide valuable additional information about the risks and benefits of this drug class. The safety profile of biological therapies includes a broad range of adverse events, with the most important being the risk of infections, malignancies, and cardiovascular diseases. The lack of published monitoring recommendations implies that clinicians should regularly evaluate patients for the risk or presence of adverse events to ensure early detection. The safety profile in psoriatic arthritis treatment is also discussed [6].

БИБЛИОГРАФИЯ / REFERENCES

1. Консенсус за псориатичен артрит. Българско дружество по ревматология, 2019.
2. Kontoyiannis D, Pazarakis M, Pizarro TT, et al. Impaired on/off regulation of TNF biosynthesis in mice lacking TNF AU-rich elements: implications for joint and gut-associated immunopathologies. *Immunity*, 1999, 10(3):387-98. doi: 10.1016/s1074-7613(00)80038-2.
3. Papadakis KA, Targan SR. Tumor necrosis factor: biology and therapeutic inhibitors. *Gastroenterology*, 2000, 119(4):1148-57. doi: 10.1053/gast.2000.18160.
4. Wallach D, Varfolomeev EE, Malinin NL et al. Tumor necrosis factor receptor and Fas signaling mechanisms. *Annu Rev Immunol*. 1999; 17: 331-67.
5. Miranda EF, Nones RB, Kotze PG. Correlation of serum levels of anti-tumor necrosis factor agents with perianal fistula healing in Crohn's disease: a narrative review. *Intest Res*. 2020 Nov 6;19(3):255-264. doi: 10.5217/ir.2020.00029
6. Hu A, Kotze PG, Burgevin A, et al. Combination Therapy Does Not Improve Rate of Clinical or Endoscopic Remission in Patients with Inflammatory Bowel Diseases Treated With Vedolizumab or Ustekinumab. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021, 19(7):1366-1376.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2020.07.012
7. Spadaro A, Scrivo R, Spinelli FR, Valesini G. Monitoring biological therapies in psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl*, 2009 Aug;83:69-70. doi: 10.3899/jrheum.090230.

8. Yasmin F, Sahito AM, Mir SL, et al. Electrical neuromodulation therapy for inflammatory bowel disease, W J Gastrointest Pathophysiol. 2022 Sep 22;13(5):128–142. doi: 10.4291/wjgp.v13.i5.128
9. Beltrán B, Sáez-González E, Mateos B, Moret I. Enfermedad inflamatoria del tracto intestinal. Colitis ulcerosa. Inflammatory bowel disease. Ulcerative colitis., Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2020, 13(11), 591-602.

 **Автор за кореспонденция:**
Д-р Мартин Николов, дм
e-mail: m.nikolov.pn@heartandbrain.bg

 **Corresponding author:**
Martin Nikolov, MD
e-mail: m.nikolov.pn@heartandbrain.bg

РОЛЯТА НА МИНИМАЛНО ИНВАЗИВНАТА ГРЪБНАЧНА ХИРУРГИЯ В МОДЕРНИЯ ПОДХОД КЪМ ЛЕЧЕНИЕТО НА СПОНДИЛОДИСЦИТ

Л. Георгиев, Д. Харитонов

Клиника по неврохирургия, „Сърце и мозък“ – Плевен

Резюме. Като една от най-труднолечимите и бързонарастващи по честота инфекции в неврохирургията днес, спондилодисцитът е уникално предизвикателство от диагностична, лечебна и рехабилитационна гледна точка. На фона на досега използваната консервативна антибиотична терапия, модерната хирургия предлага все повече методи, които не само помагат, а имат потенциала напълно да променят подхода към този тип инфекции на гръбначния стълб. Представяме резултатите от лечението на 16 пациенти, при които чрез различни оперативни техники сме достигнали до по-добър клиничен и параклиничен резултат на 30-ия ден в сравнение с контролна група от пациенти, които са били лекувани консервативно с интравенозни антибиотици и последваща перорална терапия за дома без оперативна интервенция. От проведените контролни изследвания на 1-ви, 7-ми, 15-и и 30-и ден се наблюдава по-бърз параклиничен отговор от страна на възпалителните маркери (CRP, ESR) при пациентите, подложени на операция като допълнение към антибиотичната терапия. В хода на проучването се достигна до извода, че не само се редуцират инцидентите на последвала гръбначна нестабилност и епидурална компресия при лош терапевтичен отговор към консервативната терапия, но и се намалява значително престоят на пациента в болничното отделение, когато подходът към инфекцията е хибриден и включва минимално инвазивна инструментация с отворена или перкутанна биопсия от възпалителното огнище.

Ключови думи: спондилодисцит, гръбначни инфекции, дисцит, минимално инвазивна гръбначна хирургия, оперативно лечение, консервативна терапия, гръбначна нестабилност

THE ROLE OF MINIMALLY INVASIVE SPINE SURGERY IN THE MODERN APPROACH TO SPONDYLODISCITIS TREATMENT

L. Georgiev, D. Haritonov

Department of Neurosurgery, "Heart and Brain Hospital" – Pleven

Abstract. As one of the most difficult-to-treat and rapidly increasing infections in neurosurgery today, spondylodiscitis presents a unique challenge from diagnostic, therapeutic, and rehabilitative perspectives. While conservative antibiotic therapy has traditionally been the primary approach, modern surgical techniques increasingly offer methods that not only assist treatment but have the potential to fundamentally change the management of this type of spinal infection. We present the treatment outcomes of 16 patients who underwent various surgical techniques, achieving better clinical and paraclinical results by day 30 compared to a control group treated conservatively with intravenous antibiotics followed by oral therapy at home, without surgical intervention. Follow-up tests on days 1, 7, 15, and 30 showed a faster paraclinical response – specifically in inflammatory markers (CRP, ESR) – in patients who underwent surgery as an adjunct to antibiotic therapy. The study concludes that not only does the surgical approach reduce the incidence of subsequent spinal instability and epidural compression in cases of poor response to conservative therapy, but it also significantly shortens hospital stay when the infection is treated with a hybrid approach involving minimally invasive instrumentation and either open or percutaneous biopsy from the inflammatory site.

Key words: spondylodiscitis, spinal infections, discitis, minimally invasive spine surgery, operative treatment, conservative treatment

ВЪВЕДЕНИЕ

С изключително тежкото си протичане и трудната диагностика [1] спондилодисцитът се е утвърдил като едно от най-големите предизвикателства не само в неврохирургията, а в медицината на 21-ви век. Пациентите с това заболяване са обикновено увредени, имунокомпрометирани и с придружаващи заболявания, които затрудняват лечението и възстановяването. Това прави спондилодисцитът проблем, който обикновено се простира отвъд границите на неврохирургичните отделения. Но не трябва да забравяме, че е и проблем, с който своевременното справяне води до значително по-добри резултати откъм преживяемостта и качеството на живота на пациента.

Един от най-честите признаци за това заболяване е болката, следвана от субфебрилитет, който се влияе трудно от антипиретици. Пациентите съобщават за остра болка с възпалителен характер, която е най-силна предимно когато лежат по гръб и се изостря при най-малките движения. Други симптоми и признаци, на които трябва да се обърне внимание при снемането на анамнеза и поставянето на начална диагноза, са фебрилитет, неврологични дефицити, загуба на тегло, радикулопатия и имуносупресия, породена от различни хронични състояния или наскоро прекаран остър процес.

С развитието на образния [2] и лабораторния скрининг, както и с все по-високата разпознаваемост на така наречените “червени флагове” [3] от лекари от различни специалности, диагнозата “спондилодисцит” се поставя все по-често. Един от главните фактори в нарастването на броя случаи ежегодно е все по-широко застъпеното използване на магнитнорезонансни техники за диагностика. Информативната стойност на ядрено-магнитния резонанс (фиг. 1 и 2) може да се увеличи чрез добавянето на контраст или използването на специални програми като STIR (short TI inversion recovery) [4].

INTRODUCTION

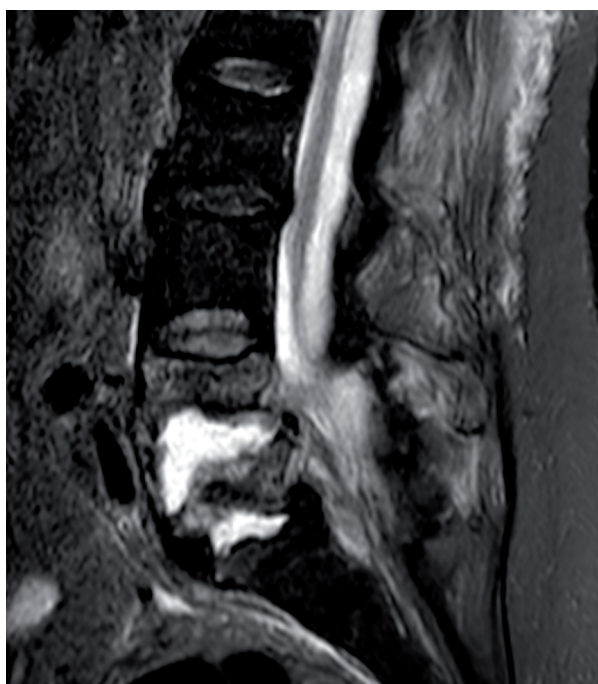
With its extremely severe course and difficult diagnostics [1] spondylodiscitis has cemented its place as one of the toughest challenges of not only neurosurgery but 21st century medicine as a whole. Patients who suffer from that disease are oftentimes complicated, immunocompromised, and with comorbidities which make treatment and recovery strenuous. All that makes spondylodiscitis an issue that often stretches beyond the borders of neurosurgical departments. That being said, it is also a condition which has its outcome greatly improved when a timely approach is adopted.

One of the most common signs of that disease is pain, closely followed by a subfebrile fever that is hard to manage by conventional antipyretics. Most often patients complain about a sharp pain, inflammatory in nature, that is at its peak when they lay on their back and increases even with small movements. Other signs that should be carefully observed when taking the patient's history and forming a diagnosis are fever, neurological deficits, recent loss of weight, radiculopathy and immunosuppression caused by chronic illnesses or a recent acute infection.

With the improvement in imaging studies [2] and laboratory screening, as well as with the improved recognition of the so-called “red flags” [3] by doctors from all types of specialties, the diagnosis “spondylodiscitis” is being placed more and more often. One of the main contributing factors to the constant rise of these cases is the increasingly common use of MRI imaging for diagnostic means. The informative value of the MRI (Fig. 1 and 2) increases with the addition of contrast agents and sequences like the STIR (short TI inversion recovery) [4].

Подобни резултати от МРТ изследване заедно с разширени кръвни изследвания и посявка от периферна кръв са достатъчни, за да бъде поставена диагноза и пациентът да бъде препратен към гръбначен хирург, където да се вземат предвид индикациите и контраиндикациите за оперативна намеса и да се състави план на действие.

Such MRI results combined with broadened blood tests and a blood culture are usually enough for a diagnosis to be established and for the patient to be transferred to a spine surgeon who can then take into account the indications and contraindications for operative intervention and create a treatment plan.



Фиг. 1. STIR МРТ изследване на пациент с патологична фрактура на L1 на фона на спондилодисцит (вляво) и спондилодисцит, засягащ няколко нива (L4-L5-S1) (вдясно)

Fig. 1. STIR MRI imaging of a patient with a pathological fracture of L1 on top of a spondylodiscitis process at that level (left) and multi-level spondylodiscitis (L4-L5-S1) (right)

Друга, не по-малко важна причина за честяването на случаи на спондилодисцит в световен мащаб е глобалното застаряване на населението и все по-голямата група хора над 75-годишна възраст [5]. При тези пациенти освен компрометиран локален имунитет, често има и терен за инфекция, каквито са честите остеопоротични фрактури. Тези фрактури са своеобразен “locus minoris resistentiae”, където съпротивителният отговор на тялото е патологично снишен.

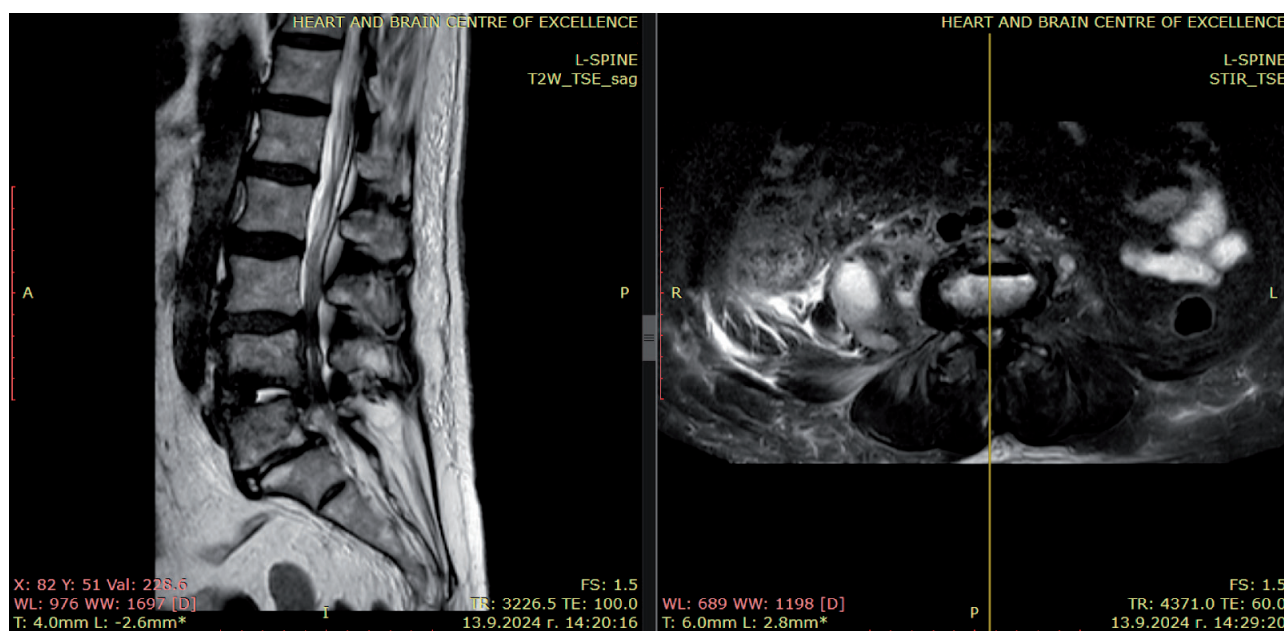
Не по-малко важен е и въпросът с възникването на такава инфекция при по-млади хора. При

Another equally important reason for the rise of spondylodiscitis cases worldwide is the constant aging of the population and the ever-growing number of people above the age of 75 [5]. Within that patient group apart from having a compromised local immunity, there is often a suitable “terrain” for infection which are most commonly various pathological fractures of the spine. These fractures present a so-called “locus minoris resistentiae” where the response of the immune system is pathologically weakened.

Another equally important subject is the rise of this infection in younger patients. With-

тази група пациенти спондилодисцитът се образува на фона на травматични фрактури [6] на гръбначния стълб, генерализирани инфекции, употреба на алкохол, бъбречна недостатъчност, диабет. Също така не трябва да се пренебрегва и възможността за хематогенна дисеминация от венозни катетри [7], която е причина за появата на спондилодисцит във всички възрастови групи.

in this group, spondylodiscitis usually forms on top of traumatic fractures [6] of the spine, generalized infections, alcohol consumption, kidney failure, diabetes. Another reason that shouldn't be ignored is hematogenous dissemination from intravascular devices [7] which is actually a common cause of spondylodiscitis in all age groups.



Фиг. 2. МРТ изследване на пациент със спондилодисцит на ниво L4-L5 с двустранни инфилтрации в м. псоас при пациент с венозен порт (T2W сагитален срез – ляво) (STIR аксиален срез – дясно)

Fig. 2. STIR MRI imaging of a patient with spondylodiscitis at L4-L5 level with bilateral infiltrations of the psoas muscle in a patient with a venous access port (T2W sagittal image – left) (STIR axial image – right)

В рамките на календарната 2024 година в базата на МБАЛ “Сърце и мозък” – Плевен, са проследени 16 пациенти с доказан бактериален причинител, подложили се на операция, както и 3-ма пациенти, лекувани с антибиотична терапия, следваща последните протоколи за лечение на бактериален спондилодисцит без изолиран бактериален причинител поради неколкостратни негативни хемокултурни изследвания.

От общо 19 пациенти 12 бяха мъже и 7 – жени, като средната възраст беше 58.08 ± 12.2 години. Най-честата локализация на лезия-

During the 2024 calendar year, at the Heart and Brain University Hospital – Pleven, we followed 16 patients with a confirmed bacterial pathogen who underwent surgery, as well as 3 patients treated with antibiotic therapy in accordance with the latest protocols for bacterial spondylodiscitis without an identified pathogen due to multiple negative blood culture results.

Out of 19 patients, 12 were men and 7 were women, the mean age was 58.09 ± 12.2 years. The most common affected region was the lum-

та е лумбалният гръбнак (78.95%), следван от торакалния отдел на гръбначния стълб (21.05%). При 6 (31.579%) от пациентите имаше засягане на m. psoas, като при 2-ма от тях инфилтрациите в мускула бяха двустранни.

За целта на проучването използвахме кръвни показатели за възпаление (CRP, СУЕ), взети предоперативно и след това на 7-ми, 15-и и 30-и ден. За консервативната група кръвните изследвания започват съответно от 1-ви ден на постъпването. При всички пациенти е започната АБ терапия преди резултатите от хемокултурите и микробиологичните проби, взети интраоперативно. Също така използвахме и МРТ изследвания [8] на 3-ти и 6-и месец за проследяване на STIR находката, съпоставена с изходните образни изследвания и потвърждение за фузия и ликвидация на инфекцията. Броят левкоцити бе изключен от проучването поради голямата вариабилност в този показател, породена от придружаващите заболявания и на двете групи.

Бактериален причинител се изолира в 11 от 16-те оперативни случая (68.75%), което според нас се дължи на предпочитания от нас отворен достъп към мястото на инфекция. Това дава по-висок процент положителен резултат в сравнение с перкутанните навигирани биопсии [9].

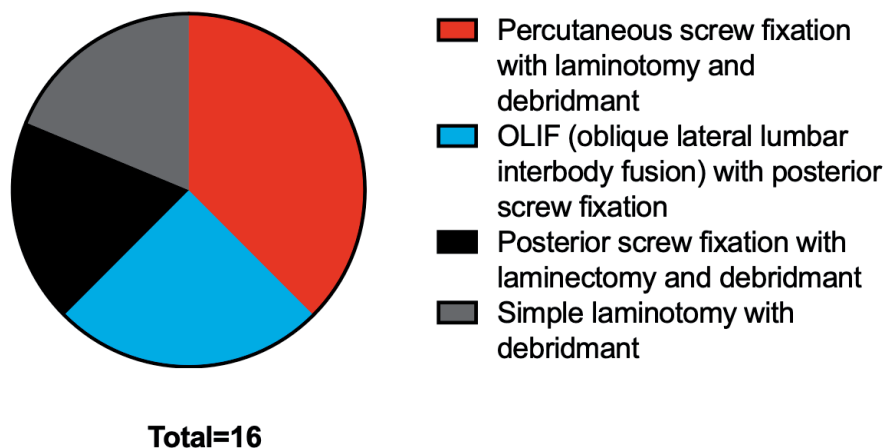
Групата на оперираните пациенти е относително хетерогенна поради различните локализации на лезиите и различната степен на увреда на гръбначния стълб (фиг. 3).

bar spine (78.95%) followed by the thoracic spine (21.05%). 6 (31.579%) of the patients had their infections infiltrate the psoas muscle, while 2 of them had bilateral psoas abscesses.

We used inflammation markers (CRP, ESR) taken preoperative, on the 7th, on the 15th, and on the 30th day. All of the patients in the study had a blood culture sample taken on the day of admission but antibiotic therapy was started before surgery or before the potential results from the culture. We also used MRI imaging techniques [8] on the 3rd and 6th months to follow up the STIR findings, compared it to the initial MRI, and checked for signs of fusion and total elimination of the infection locus. The Leucocyte count was excluded from the study due to its high variability caused by the number of comorbidities within both patients groups.

A bacterial agent was isolated in 11 out of the 16 surgical cases (68.75%), which according to us is due to the preferred method of open access to the locus of infection. This gives us a higher percentage of positive samples compared to CT navigated biopsies [9].

The group of patients that underwent surgery is fairly heterogeneous due to the variability of the infected regions of the spine and the degree of damage caused by it (Fig. 3).



Фиг. 3. Разпределение на оперираните пациенти въз основа на типа интервенция, която е извършена

Fig. 3. Distribution of the surgical patients based on the type of surgery performed

Пациентите, които бяха подложени на OLIF със задна перкутанна винтова стабилизация, бяха разделени на две групи. При 1 пациент операцията се извърши с титаниев меш [10], сложен в пространството на премахнатия диск и двата подлежащи енд-плейта на прешленните тела под и над мястото на инфекция. При другите 3 се постави полиетеретеркетон (PEEK) [11] кейдж на мястото на премахнатия диск. В кухината на титаниевия меш [12] и полиетеретеркетон имплантите се постави костна матрица, заедно с ванкомицин [13], с цел по-добра фузия и локално потискане на инфекцията. С това се редуцира и така нареченият инфекциозен товар на спондилодисцитното огнище, което от своя страна ускорява възстановяването в ранния постоперативен период.

Целта ни е да докажем и илюстрираме разликите между хибридният подход и консервативната терапия. По този начин целим да редуцираме дългосрочните усложнения от подобни инфекции на гръбначния стълб. Също така целим да покажем и че съществуват доводи и предимства при хибридният подход дори и при пациенти, които не отговарят на стандартните индикации за оперативна интервенция при спондилодисцит [14].

ОПИСАНИЕ НА СЛУЧАИТЕ

Както се вижда на линейната диаграма (фиг. 4), при пациентите, при които сме подхождали чрез различни минимално инвазивни оперативни методи [15], сме постигнали почти двойна редукция в показателя CRP (C-реактивен протеин) още в рамките на първите 15 дни след операцията. Докато при пациентите на консервативна терапия този период е по-дълъг, понякога до 4-6 седмици.

На следващата линейна диаграма (фиг. 5) е отразена динамиката на СУЕ като динамичен показател за успеха на двата вида терапия. Макар и при наличието на така наречените “fast-responders” [16], проследяването на 30-ия ден от началото на терапията е незадоволително

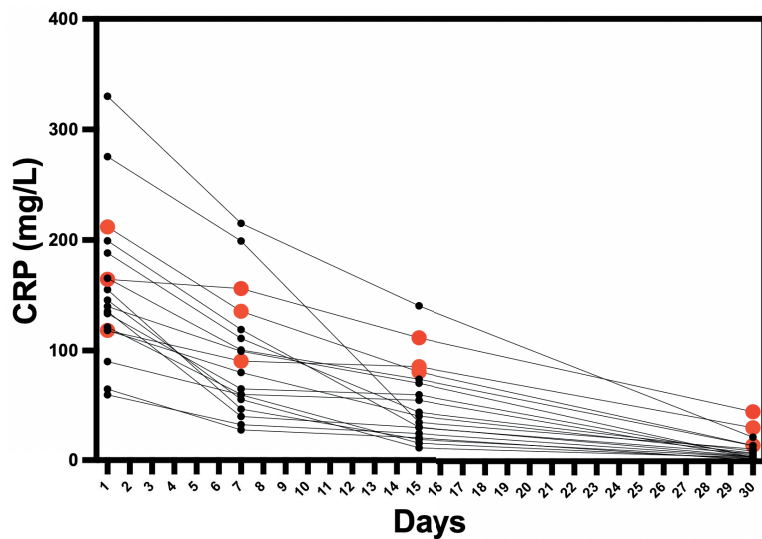
The patients that underwent OLIF surgery with posterior screw fixation were further divided into two groups. One of the patients had his surgery done with a titanium mesh [10] placed within the space of the removed intervertebral disc and the corresponding end plates which were destroyed by the infection. For the other three patients we used a polyetheretherketone (PEEK) [11] cage at the place of the removed disc. Within the titanium mesh [12] and the PEEK implants we put a bone matrix substance combined with vancomycin [13] with the goal of faster fusion and local suppression of the ongoing infection. Combined with the removal of the infected tissue, this method also decreases the infectious burden, which in turn improves recovery in the postoperative period.

Our goal is to demonstrate and illustrate the differences between the hybrid approach and conservative therapy. By this we aim to reduce long-term complications from such spinal infections. Furthermore, we aim to show that there are solid arguments and advantages towards the hybrid method even when the patient doesn't meet the standard criteria for surgical intervention [14].

CASE REPORTS

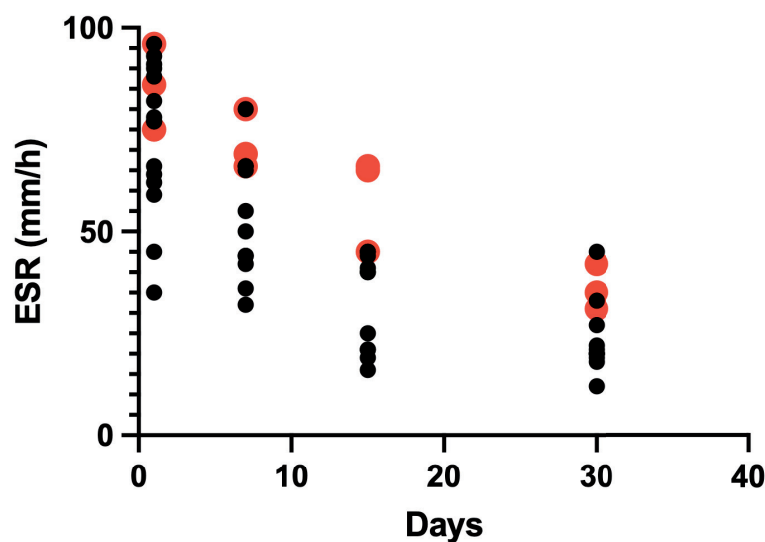
As illustrated (Fig. 4), in patients that underwent various minimally invasive surgeries [15] we've achieved an almost two-fold reduction in CRP (C-reactive protein) within the first 15 days post-surgery. Conversely, patients that only underwent conservative treatment saw a similar reduction in a prolonged period, usually around 4-6 weeks.

On the next diagram (Fig. 5) we observe the dynamics of ESR (erythrocyte sedimentation rate) in order to compare the efficiency of both clinical approaches. Even in the presence of “fast-responders” [16], following up on the 30th day



Фиг. 4. Линейна диаграма, илюстрираща динамиката в CRP маркер при оперираните пациенти (черно), сравнено с пациенти, подложени на консервативна терапия (червено)

Fig. 4. Line graph showcasing the dynamics of CRP in patients that underwent surgery (black) compared to patients that underwent conservative therapy (red)



Фиг. 5. Диаграма, илюстрираща динамиката и разликите в СУЕ (скорост на утаяване на еритроцити) между оперираните пациенти (черно) и консервативно лекуваните (червено)

Fig. 5. Diagram illustrating the dynamics and differences between the ESR (erythrocyte sedimentation rate) of patients who underwent surgery (black) versus the ones that underwent conservative therapy only (red)

и не дава дефинитивни резултати от гледна точка на терапевтичен отговор, макар и да се забелязва дискретно ускорен положителен отговор при оперираната група пациенти.

Макар и да следват една и съща тенденция към подобрене, при оперативните случаи подобрието в кръвните показатели за инфекция е по-бързо и инфекциозният товар от инфекцията е значително редуциран. По този начин може да се премине към перорален антибиотик и домашно лечение по-рано в сравнение с конвенционалната терапия. Също така се понижава рискът от повторна хематогенна

post-surgery gave us unsatisfactory results that didn't definitely illustrate the efficiency of either method. However, there seemed to be a discrete positive acceleration in the ESR response in the group that underwent surgery.

One thing to point out is that even though we observe improvement in both patient groups, the group that underwent surgery has an accelerated recovery of the inflammation markers and has an additional advantage – the local debridement of the discitis removes the infection burden. By doing that, these patients can convert to oral antibiotics earlier than the conservative group and

дисеминация на бактериалния причинител – животозастрашаващо състояние, което може да доведе до сепсис при имунокомпрометирани възрастни пациенти.

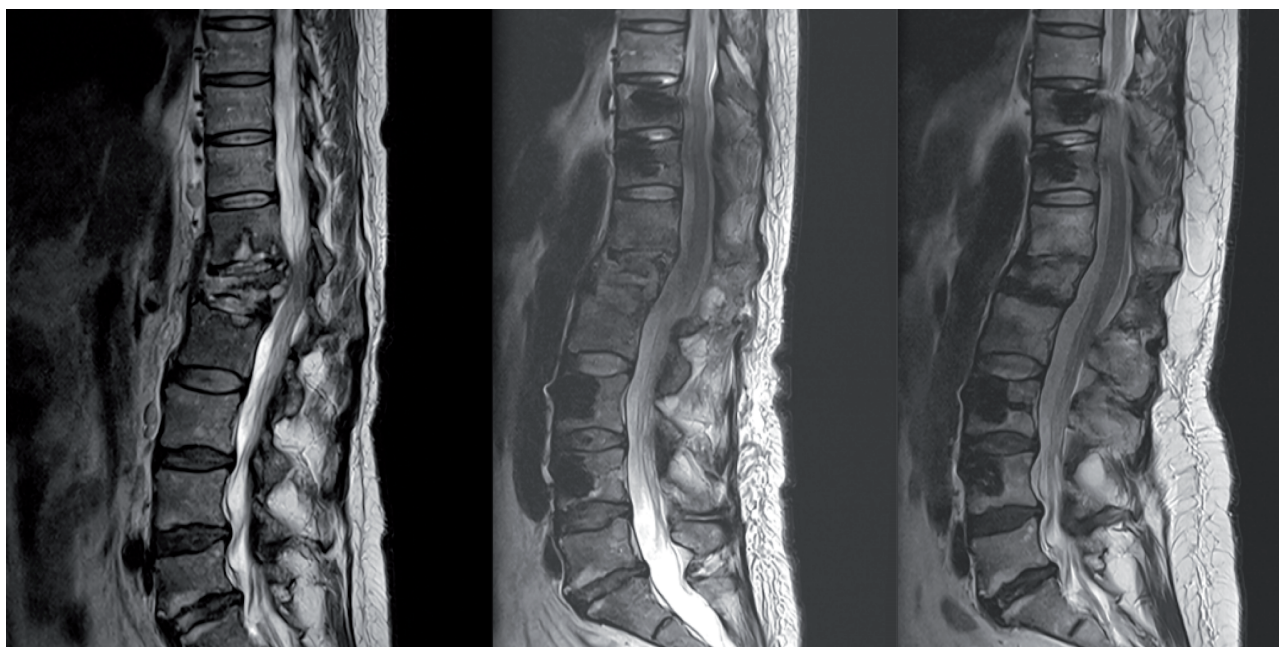
Част от резултатите ни са свързани и с данни за пациенти, които сме успели да проследим на 6-и и 12-и месец. На тези изследвания (фиг. 6) наблюдаваме жена на 56 г. след травматичен инцидент и спондилодисцит на две нива (Th12-L1 и L1-L2). МРТ данните на 6-ия и 12-ия месец след 8-винтова стабилизация (Th10-Th11-L3-L4) с ламинотомия на ниво L1 с цел дебридман и микробиологична проба показват тотално заличаване на инфекцията и фузия [17] на мястото на инфекциозното огнище.

Важно е да се спомене, че смъртността на 1-вия месец за всички 19 пациенти е 0%, като тази на 6-ия месец е 5.26%. Все още не е проследена смъртността за всички пациенти на 1-вата година.

also see shorter hospital stays. Lastly, the risk of hematogenous dissemination is also reduced in that group which is a rare but severe complication that can lead to sepsis in vulnerable patients.

Part of our results also showcase data that we've gathered on the 6th and 12th month after surgery. On these imaging follow-ups (Fig. 6) we observe a 56 year old woman who suffered from multi-level spondylodiscitis (Th12-L1; L1-L2) on top of a traumatic fracture after a motorcycle incident. The MRI findings on the 6th and 12th months after an 8-screw posterior fixation (Th10-Th11-L3-L4) combined with laminotomy on L1 with the goal of debriding the discitis and taking a microbiological sample show total reduction of the infection as well as fusion [17] of the affected levels.

Lastly, it is important to mention that the 30-day mortality of all 19 patients was 0%, while the one on the 6-th month time mark was 5.26%. 1-year mortality is yet to be fully collected and examined.



Фиг. 6. МРТ изследване на пациент с микробиологично доказан спондилодисцит (*s. aureus*) и патологична фрактура на L1 – предоперативен ЯМР (ляво), 6-и месец след операцията (среда), 12-и месец след операцията (дясно)

Fig. 6. MRI imaging of a patient with microbiologically proven spondylodiscitis (*s. aureus*) and pathological fracture of L1 – preoperative MRI (left), 6th month post-surgery (middle), and 12th month after surgery (right)

ОБСЪЖДАНЕ

Дори и в най-леките си форми спондилодисцитът може да доведе до усложнения, включително и до летален изход. Този тип инфекции се нуждаят от комплексен подход, който не трябва да бъде едноизмерен, а да incorпорира цялостния прогрес на медицината [18]. Предвид това секторът, претърпяващ най-бързо развитие в медицината днес, е минимално инвазивната хирургия. Гръбначните хирурзи, разполагащи с пълния набор от умения за справяне с подобни инфекции, са причината изходът и дългосрочната преживяемост от тази инфекция да се подобряват в последните години [19]. Пациентите все по-често попадат в обсега на тези лекари, способни да забележат ранните индикатори за оперативна интервенция [20] като епидурален абсцес, компресия на гръбначния канал, гръбначна нестабилност, сепсис, бързо настъпващи неврологични дефицити, невралгии и остър болков синдром, неповлияващ се от медикаментозната терапия.

Чрез вземането на решение за прилагането на минимално инвазивна гръбначна хирургия също може да се предотвратят късни усложнения от неуспешна консервативна терапия като гръбначна нестабилност, гръбначен деформитет, сепсис и др. Независимо от това засега консервативната терапия остава водеща при неусложнени пациенти или поне докато не се съберат и анализират достатъчно доказателствата, насочващи към хибридният подход.

Негативните микробиологични изследвания [21] от хемокултури представляват едно от най-големите затруднения при консервативното лечение на спондилодисцит и още веднъж подчертават важността за биопсия от мястото на инфекция.

Отвъд образните изследвания на 6-и и 12-и месец с цел проследяване се поставя и въпросът за субективното състояние на пациентите със спондилодисцит – как реално се чувстват? За повече яснота за дългосрочните предим-

DISCUSSION

Even in its mildest clinical manifestations spondylodiscitis can be lethal or lead to serious complications. This type of infection needs a complex approach which should incorporate all medical improvements [18] instead of being one-dimensional. With that in mind, one of the fastest-growing sectors of modern medicine is exactly minimally-invasive surgery. Trained spine surgeons who possess the full array of skills needed to deal with these types of infections are the reason for recent improvements of long-term survivability and clinical outcomes of these conditions [19]. This is also due to the fact that these patients ever so frequently appear on the radar of said surgeons where any potential indication for early surgery [20] can be spotted. Such indications could be epidural abscess, compression of the spinal canal, spinal instability, sepsis, rapid onset of neurological deficits, neuralgia and pain syndrome that doesn't respond to pain-management therapy.

By preemptively applying minimally invasive surgical options we also reduce the chances of late complications of conservative therapy like spinal deformities, segmental collapse followed by spinal instability, or sepsis. Even despite all that, conservative therapy of spondylodiscitis still remains the leading treatment option at a large number of medical centers for uncomplicated patients or at least that will remain the case until more data pointing towards an early hybrid approach is gathered and analyzed.

This is on par with studies which show a rate as high as 75% [21] of negative samples in patients with spondylodiscitis. This, once again, highlights the importance of biopsy of the site of infection in order to increase the chance of a positive microbiological finding.

Beyond the follow-ups on the 6th and 12th month, we also want to raise the question about the subjective status of patients with spondylodiscitis – How do they actually feel? To better understand this, and to better understand the long-

ства на хибридният подход е необходимо да се продължи проследяването на симптоми като болка в кръста или гърба, болка от радикуларен тип, гръбначна нестабилност, неврологични дефицити и др. Дългосрочното проследяване ще помогне и за профилактирането на късни усложнения [22] след гръбначни инструментации като кифоза на проксималната връзка (PJK) [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хибридният метод за лечение на спондилодисцит дава няколко предимства. Едно от най-големите е редуцираното време на възстановяване на пациентите и връщането им към базови стойности на възпалителните маркери и нормален живот. Недостатъкът на консервативната терапия е двукомпонентен. От една страна, при липса на изолиран причинител изборът на антибиотик се извършва въз основа на най-честите потенциални причинители за нашия географски регион (Европа). Това води до неефекасна терапия, допълнителни усложнения и по-тежко и дълго протичане на инфекцията.

Независимо от потенциалните ранни и късни усложнения [24] след гръбначни операции, нашите наблюдения върху ранната намеса на минимално инвазивни оперативни техники при пациенти със спондилодисцит показват значително по-бързо редуциране на инфекциозните симптоми и водят до параклинично и клинично подобрене още в рамките на първите две седмици след операцията.

Не на последно място, е нужно да споменим, че макар и да разполагаме с данни за по-бързо настъпване на фузия и заличаване на инфекцията на 6-ия месец при оперирани пациенти, е необходимо допълнително проследяване и анализ на информацията при по-голяма извадка, за да сме категорични в това заключение. От съществено значение за обективността на резултатите е и увеличаването на групата пациенти, подложени на из-

term benefits of our hybrid approach we need to keep tracking both our patient groups. We also need to monitor long-term symptoms such as lower back pain, radicular pain, spinal instability, neurological deficits, and more. Long-term tracking of these symptoms will help us prevent potential complications [22] after spinal instrumentations such as PJK (proximal junctional kyphosis) [23].

CONCLUSION

The hybrid approach to the treatment of spondylodiscitis gives us a couple of advantages. One of the biggest ones is the reduction of recovery time and faster return to baseline when it comes to inflammation markers. The main disadvantages of the one-dimensional conservative approach are two. Firstly, in the lack of a bacterial source, we base the choice of antibiotic on the most common bacteria that may cause this infection in the specific geographic region (Europe). This typically leads to inefficient therapy, potential further complications and a prolonged duration of the infection.

Even when we take into account the early and late complications of spinal surgery [24], our observations show that acting early and employing minimally-invasive methods in patients with spondylodiscitis lead to significantly faster reduction of the infection symptoms. Furthermore, that leads to observable clinical and paraclinical improvement even in the first two weeks post-surgery.

Last but not least, we have to mention that despite having data that shows faster fusion and elimination of the infection on the 6th month mark, we clearly need to further follow-up and analyze such data with an even bigger group of patients if we want to be more accurate and confident in our conclusions. A great contribution to our objectivity will also be a bigger-sized control

цяло консервативна терапия. Тези пациенти служат за отправна точка при съпоставката с пациенти, подложени се на хибридно лечение. Намирането на такива пациенти се превръща във все по-трудна задача поради вече утвърдените протоколи за лечение на остър спондилосцит, в чиято основа стои отвореният или перкутанният достъп до мястото на инфекция и последващият дебридман [25] и вземането на директна микробиологична проба. Пациентите, подложени на стриктна консервативна терапия, обикновено са с абсолютни контраиндикации за оперативно лечение или такива, които го отказват.

group of patients that underwent conservative antibiotic treatment only. These patients serve as our baseline when comparing them to patients who chose a hybrid approach. Finding such patients, however, is becoming an increasingly difficult task due to the already established treatment protocols which incorporate a CT-guided biopsy of the infected zone at the bare minimum and spinal instrumentation with open biopsy at its maximum [25]. Patients who undergo conservative treatment only are usually presented with absolute contraindications for surgical treatment or simply ones that deny one.

БИБЛИОГРАФИЯ / REFERENCES

1. Herren C, Jung N, Pishnamaz M et al. Spondylodiscitis: Diagnosis and Treatment Options. Dtsch Arztebl Int. 2017 Dec 25;114(51-52):875-882.
2. Dunbar JAT, Sandoe JAT, Rao AS et al. The MRI appearances of early vertebral osteomyelitis and discitis. Clin Radiol, 2010, 65(12):974-981.
3. Yusuf M, Finucane L, Selfe J. Red flags for the early detection of spinal infection in back pain patients. BMC Musculoskelet Disord. 2019 Dec 13;20(1):606.
4. Bertino RE, Porter BA, Stimac GK, Tepper SJ. Imaging spinal osteomyelitis and epidural abscess with short TI inversion recovery (STIR). AJNR Am J Neuroradiol. 1988, 9 (3) 563-564.
5. Herren C, Von der Hoeh NH, Zwingenberger S et al. Spondylodiscitis in Geriatric Patients: What Are the Issues? Global Spine J. 2023 Apr;13(1_suppl):73S-84S.
6. Abdelrahman H, Shousha M, Boehm H. Post-traumatic Spondylodiscitis. Update, Series of 17 Patients and Review of the Literature. Global Spine J. 2016;6(1_suppl):s-0036-1582793-s-0036-1582793.
7. Renz N, Hauptenthal J, Schuetz MA, Trampuz A. Hematogenous vertebral osteomyelitis associated with intravascular device-associated infections – A retrospective cohort study, Diagn Microbiol Infect Dis. 2017, 88 (1), 75-81.
8. Crombé A, Fadli D et al. Imaging of Spondylodiscitis: A Comprehensive Updated Review – Multimodality Imaging Findings, Differential Diagnosis, and Specific Microorganisms Detection. Microorganisms. 2024, 12(5): 893.
9. Nam KH, Song GS, Han IH, et al. Diagnostic Value of Biopsy Techniques in Lumbar Spondylodiscitis: Percutaneous Needle Biopsy and Open Biopsy. Korean J Spine. 2011, 8(4):267-271.
10. Korovessis P, Vardakastanis K, Fennema P, Syrimbeis V. Mesh cage for treatment of hematogenous spondylitis and spondylodiscitis. How safe and successful is its use in acute and chronic complicated cases? A systematic review of literature over a decade. Eur J Orthop Surg Traumatol. 2016 Oct;26(7):753-61.
11. Shibani E, Janssen I, Da Cunha PR, et al. Safety and efficacy of polyetheretherketone (PEEK) cages in combination with posterior pedicle screw fixation in pyogenic spinal infection. Acta Neurochir (Wien). 2016 Oct;158(10):1851-7.
12. Pee YH, Park JD, Choi YG, Lee SH. Anterior debridement and fusion followed by posterior pedicle screw fixation in pyogenic spondylodiscitis: autologous iliac bone strut versus cage. J Neurosurg Spine. 2008 May;8(5):405-12.

13. Takahashi H, Iida Y, Yokoyama Y, et al. Use of intrawound vancomycin powder against postoperative infection after spine surgery. *Spine Surg Relat Res.* 2018 Jan 27;2(1):18-22.
14. Guerado E, Cerván AM. Surgical treatment of spondylodiscitis. An update. *Int Orthop.* 2012 Feb;36(2):413-20.
15. Turel MK, Kerolus M, Deutsch H. The role of minimally invasive spine surgery in the management of pyogenic spinal discitis. *J Craniovertebr Junction Spine.* 2017 Jan-Mar;8(1):39-43.
16. Hsiu-Yin Chiang, Chih-Wei Chung, Chin-Chi Kuo et al. First-4-week erythrocyte sedimentation rate variability predicts erythrocyte sedimentation rate trajectories and clinical course among patients with pyogenic vertebral osteomyelitis. *PLOS One*, December 2019, 14(12):e0225969
17. Hamed M, Brandecker S, Lampmann T. et al. Early fusion outcome after surgical treatment of single-level and multi-level pyogenic spondylodiscitis: experience at a level 1 center for spinal surgery – a single center cohort study. *J Orthop Surg Res.* 2023, 18, 107.
18. Ntalos D, Schoof B, Thiesen DM. et al. Implementation of a multidisciplinary infections conference improves the treatment of spondylodiscitis. *Sci Rep* 2021, 11, 9515.
19. Lener S, Wipplinger C, Stocsits A, et al. Early surgery may lower mortality in patients suffering from severe spinal infection. *Acta Neurochir (Wien).* 2020 Nov;162(11):2887-2894.
20. Thavarajasingam SG, Vemulapalli KV, Vishnu K et al. Conservative versus early surgical treatment in the management of pyogenic spondylodiscitis: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2023, Sep 20;13(1):15647.
21. Alavi SMA, Petri F, Mahmoud OK, et al. Culture-Negative Native Vertebral Osteomyelitis: A Narrative Review of an Underdescribed Condition. *J Clin Med.* 2024, 28;13(19):5802.
22. Gerometta A, Rodriguez Olaverri JC, Bitan F. Infections in spinal instrumentation. *Int Orthop.* 2012 Feb;36(2):457-64.
23. Dubousset J, Diebo BG. Proximal Junctional Kyphosis in Modern Spine Surgery: Why Is it So Common? *Spine Surg Relat Res.* 2022 Jun 28;7(2):120-128.
24. Lange N, Stadtmüller T, Scheibel S et al. Analysis of risk factors for perioperative complications in spine surgery. *Sci Rep.* 2022, 12, 14350.
25. Refaat MI, Abdallah OY. Early surgical debridement and fixation for pyogenic lumbar spondylodiscitis. *Egypt J Neurosurg.* 2020, 35, 23.

✉ **Автор за кореспонденция:**
Доц. д-р Димитър Харитонов, дм
e-mail: d.haritonov@heartandbrain.bg

✉ **Corresponding author:**
Assoc. Prof. Dimitar Haritonov, MD
e-mail: d.haritonov@heartandbrain.bg

ИНСТРУКЦИИ КЪМ АВТОРИТЕ

Приемат се за публикуване: оригинални статии, обзори, клинични случаи, реферати, рецензии, кратки научни съобщения (писма до редактора и др). Първите три жанра са обект на рецензиране (със стандартизирани формуляри), а останалите подлежат на експертна преценка от страна на редколегията.

Кореспондиращият автор посочва свои данни за контакт (електронен адрес, по желание – пощенски адрес и телефон) и декларира, че материалът не е публикуван досега, освен като резюме на съобщение, изнесено на научна проява, и не е предложен за публикация другаде. Авторите носят отговорност за съдържанието на публикациите. Представените материали и описаните в тях изследвания следва да съответстват на утвърдените етични стандарти относно провеждането на клинични и/или експериментални проучвания с хора (декларацията от Хелзинки) и опитни животни. Не трябва да се споменават пациенти с техните имена, инициали или да се предоставя снимков материал, на който те могат да бъдат разпознати. Съблюдава се стриктното спазване на авторското право – текстове с над 10% дословно повторение на чужда публикация се връщат за преработка.

Обем (приблизителен) на предлаганите публикации:

Вид публикация	Брой думи в основния текст	Брой думи в резюмето	Брой референции
Оригинална статия	2500-5000	200-300	30
Обзор	3000-6000	100-200	50
Клиничен случай	1000-3000	100-200	20
Кратко научно съобщение, реферат, рецензия	500-1000	–	10

Приемат се файлове на програма MS Word. Няма специфични изисквания за размер и вид на шрифта, разстояние между редовете, полета и друго оформление.

Всяка статия започва със заглавие (без съкращения), имена на авторите (без посочване на академични и други титли), тяхната месторабота, обозначена с цифров индекс, резюме в посочения обем, ключови думи. Статията се подава и преведена на английски език, като английският превод е след българския текст в един общ файл. В резюмето на всяка оригинална статия се посочват: цел и обект на изследването, основни данни за методиката, резултати и изводи. Резюметата към другите видове статии включват кратка информация без обособена структура. Ключовите думи за всеки вид публикация са между 3 и 8 на брой, като могат да бъдат единични думи или кратки словосъчетания, общоприети в конкретната област на познание.

Цитиранията на библиографските източници в текста се обозначават с цифри в квадратни скоби по реда на появата им. Библиографията се подрежда по реда на поява на източниците в текста. Изписването на всеки източник е на нов ред с арабска номерация. Данните се оформят по следния начин (Ванкувър стил):

– *Статии*: Автор(и). Заглавие на статията. Заглавие на списанието (съкратено по Index Medicus), година, том (volumen), номер на книжката (брой) в скоби, страници (от-до). *Пример: Yakub YN, Freedman RB, Pabico RC. Renal transplantation in systemic lupus erythematosus. Nephron, 2019, 27(1):197-201.*

– *Публикации от сборник*: Автор(и). Заглавие. В: (за латиница In:) Заглавие на сборника. Поредност на изданието, редактори. Местоиздаване (град), издателство, година на издаването, страници (от-до). *Пример: Wilkinson AH. Evaluation of the transplant recipient. In: Handbook of Kidney Transplantation. 6th ed. G. M. Danovitch (Ed.). Boston, Little, Brown and Co., 2019, 109-122.*

– *Книги*: Автор(и). Заглавие. Местоиздаване (град), издателство, година на издаването, страници (от-до). *Пример: Шейтанов Й. Системни васкулити. С., Мед. и физк., 2019, 8-11.*

Ако авторите са до трима, се изписват фамилиите, последвани от инициалите им (без точки). Когато авторите са повече от трима, след името на третия се пише „и др.“ (за латиница – „et al.“). Настоятелно се препоръчва цитирането (познаването) и на български източници.

Материалите се изпращат през сайта: <https://cardiojournal.eu/index.php/journal>

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

The following genre types are accepted for publishing: original articles, re-views, clinical case reports, reference papers, book reviews, short communication papers (letters to the editor, etc.). The first three genres are subject to peer review (with standardized forms), and the rest are submitted to expert evaluation on behalf of the editorship.

Corresponding author shows contact data (e-mail, optionally – postal address and telephone) and declares that the material has not been published previously, except in the form of an abstract for a scientific event, and has not been submitted to other journal. Authors assume the responsibility for the contents of their publications. Presented papers and the studies described in them should comply with the established ethical standards on performance of the clinical and/or experimental studies on human subjects (the Helsinki Declaration) and experimental animals. Patients must not be referred by names and initials, and images on which they can be identified must not be presented. Authors must warrant that they submit for publication their own studies and in case different author's data and/or text are used, these are specified by citations. Strict adherence to copyright issues is maintained – texts including more than 10% of literal replication of different publication are returned for reprocessing.

Volume (approximately) of submitted papers:

Type of publication	Word count in the main text	Word count in the abstract	Number of references
Original article	2500-5000	200-300	30
Review	3000-6000	100-200	50
Clinical case report	1000-3000	100-200	20
Short communication, reference paper, review	500-1000	–	10

MS Word files are acceptable. No specific requirements on the font size and type, spacing, margins and other formatting are defined.

An article starts with the title (without abbreviations), the names of authors (without academic or other titles), their workplaces designated by numeric indices, abstract, key words. Title of a scientific paper, irrespective of its genre determination, should attract the attention, be understandable, short, and exact – it represents the study object. A subtitle can be prepared for extended informativeness. The article also must be submitted translated into English, as the English translation is after the Bulgarian text (in a common file). Abstract contains the specific features of the study in a concise manner – aim/subject matter, methods used, main results and findings. It is distributed also through secondary informational titles (data bases), i.e. it should include the main elements of the scientific contribution. It should not contain either citation or illustrative material, or abbreviations, which can be precluded. Key words are used for topical categorization of a paper in data bases (and other secondary titles) and related search in inquiries. The objective of the author is to propose the most significant concepts of his work in a synthetic manner. Key words to any kind of publication range between 3 and 8; they can be single words or short word-groups, which are commonly accepted in the specific area of knowledge.

The list of literature references at the end of the work has to embrace only the publications virtually used and required to delineate the basis, on which the study is designed. Avoid presenting abundant references at the account of their up-to-dateness. Minimize self-citation. Citing (familiarity with) Bulgarian sources is strongly recommended, too.

Citation of bibliographic references within the text is designated by numbers in square brackets following the order of appearance. Bibliography is arranged following the order of appearance of the sources within the text. Each source is written in a new line, with an Arabic number. Sources are structured in the following manner:

– *Articles*: Author(s). The article title. Journal title (abbreviated under the Index Medicus), year, volume, number (issue) in round brackets, papers (from-to). *Example: Yakub YN, Freedman RB, Pabico RC. Renal transplantation in systemic lupus erythematosus. Nephron, 2019, 27(1):197-201.*

– *Papers from an edited book*: Author(s). Title. In: The edited book title. Edition number, editors. Place of publication (city), publishing house, year of publication, pages (from-to). *Example: Wilkinson AH. Evaluation of the*