



2021/II

FOLIA PALLIATRICA

Mens agitat molem

FOLIA PALLIATRICA • 2021/II

ISSN 2535-0463 (print)

ISSN 2603-3224 (online)

Главен редактор: проф. д-р Любима Д. Деспотова-Толева, дм

Редакционна колегия

проф. д-р Мария Серато-Бенвенуто (САЩ)
проф. д-р Ринтаро Мори (Япония)
проф. д-р Шломо Винкер (Израел)
проф. д-р Айсегиул Каптъноглу (Турция)
проф. д-р Анвар Хан (Обединено кралство)
проф. д-р Тони Шекерджиева-Новак (България)
доц. д-р Николай Йорданов, дм (България)
маг. фил. Лилия Тонева (България)

Коректор: маг. фил. Лилия Тонева

Дизайн и предпечат: Виктор Новак

© Всички права запазени. Нито една част от това издание не може да бъде репродуцирана (по електронен или механичен път) и разпространявана под каквато и да е форма без изричното писмено разрешение на главния редактор и Българското дружество по продължителни грижи и палиативна медицина.

Chief editor: Prof. Lyubima Despotova-Toleva MD PhD

Editorial board

Prof. Maria Serratto-Benvenuto MD PhD (USA)
Prof. Rintaro Mori MD PhD (Japan)
Prof. Shlomo Vinker MD, MHA (Israel)
Prof. Ayşegül Kaptanoğlu MD, PhD (Turkey)
Prof. Anwar Khan MD, PhD (UK)
Prof. Toni Schekerdzhieva-Nowak PhD (Bulgaria)
Associated Prof. Nikolay Yordanov MD, PhD (Bulgaria)
MA Liliya Toneva (Bulgaria)

Proofreader: MA. Liliya Toneva

Design, layout and pre-press: Wiktor Nowak MA

© All rights reserved. No part of this magazine may be reproduced (through electronic or other means) and distributed under any form without the explicit written consent of the Chief editor and the "Bulgarian Long-term and Palliative Care Society."

Contents

“Primum non nocere” или предписване на лекарства извън тяхната маркетингова оторизация (off-label prescribing) и мястото му в палиативната медицина – обзорен преглед <i>Николай Йорданов, Николай Иванов</i>	5
Творчество на композитори на класическа музика и техните заболявания <i>Мал. Малинова, М. Малинова</i>	11
Cranio-cervical Fractures in Elderly Patients - Etiology, Diagnosis, Treatment Options and Clinical Results <i>Mihail Kalnev, Ivo Kehayov</i>	18
Асоциация между острата артериална или венозна тромбоза при активна инфекция със САРС-КОВ-2 и постковид синдром <i>А. Чолаков, А. Петков, Б. Чешемеджиева, С. Станев, Л. Деспотова-Толева</i>	25

“Primum non nocere” или предписване на лекарства извън тяхната маркетингова оторизация (off-label prescribing) и мястото му в палиативната медицина – обзорен преглед

Николай Йорданов,^{1,2} Николай Иванов¹

¹Комплексен онкологичен център – Враца ; Отделение „Медицинска онкология“ ; Направление „Палиативна медицина“

²Медицински университет – София; Филиал „Проф. д-р Ив. Митев“ – Враца; Катедра „Клинични и медико-биологични науки “

Abstract

According to the regulatory requirements prescribed medication therapy have to be in accordance with drugs' marketing authorizations, which determine medical indications, doses, routes of administration and the patient population for which medicines can be marketed. Drugs which have marketing authorization may be legally prescribed in circumstances other than officially authorized, i.e. "Beyond their marketing authorization" (off-label). The administration of drugs "off-label" is a common practice in palliative medicine

and is the responsibility of the physician who prescribes treatment in certain circumstances. The physician prescribing such treatment should be well acquainted with the mechanism of action of the drug, possible risks of unwanted drugs interactions and potential side effects and make their decision after careful evaluation of the potential benefits and risks.

Keywords: *Marketing authorization, Use of drugs outside marketing authorization, off-label prescribing*

1. УВОД

Основните етични принципи, формулирани от Хипократ в неговият трактат „За епидемиите“, но валидни и днес, върху които се изгражда цялостната концепция на съвременната медицинска наука и практика са: „Прави добро, но преди всичко „Не вреди!“⁽¹⁾. Ръководен от тези принципи, лекарят по силата на своята подготовка и квалификация

разполага с предоставената му свобода да прецени „кога и как“ да назначи определен вид лечение , което според неговата преценка, би било най-удачно, като се има предвид конкретното състояние на пациента в конкретните условия и при конкретните обстоятелства.

По време на обучението си, а в следствие през време на своята практика, медицинските специалисти се

обучавати биват тренирани да преценяват и прилагат лечение по конкретни показания. С нарастване на практическия им опит, водени от желанието си да предоставят качествено лечение на своите болни и предвид ограничения набор от лекарствени средства за определени пациентски популации (напр. терминално болни пациенти) много специалисти, най-вече работещите в сферата на палиативната медицина, са изправени пред необходимостта от предписване на лекарства извън тяхната маркетингова оторизация, т.н. „off-label” предписване на лекарства. В буквален превод от английски, това означава: предписване на лекарства „извън етикета”, а по определение е „приложението на медикаменти извън официално разрешените за тяхното прилагане терапевтични рамки” (2), т.е. за прилагане на лекарството „off-label” може да се приеме предписването му за други (различни от разрешените) терапевтични показания, в различни от указаните дози или пътища на прием, както и при различни комбинации от изброените, като лекарят, който назначава лечението, е длъжен да съобрази евентуалните ползи с потенциалните рискове за пациента.

2. ПРЕДПИСВАНЕ НА ЛЕКАРСТВАТА „On-label” И „Off-label”

Преди да бъде допуснат за приложение, всеки лекарствен продукт трябва да премине през процес на одобрение пред съответните регулаторни органи. В САЩ това е Агенцията по храните и лекарствата (FDA), в Европейския съюз – Европейската агенция по лекарствата (EMA), а за България – Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ).

При представянето на даден

медикамент пред компетентните органи, фармацевтичните компании трябва да определят заболяванията (здравните състояния), при които ще се прилага (т.е. „показанията”), дозите и пътищата на прилагане (напр. „през устата”, „инжекционно”, „за външна употреба”), както и да конкретизират вида на болните, при които лекарството ще се прилага („за възрастни” или „деца”). В процеса на одобрение фирмите производители представят доказателства в подкрепа на ефективността на продукта в рамките на определените терапевтични показания, при определените дози и схеми на прилагане, а също и за профила на безопасност, честотата и тежестта на нежеланите лекарствени реакции (НЛР) и противопоказанията за прилагането му, което включва и данните от проведените клинични изпитвания. Регулаторните органи преценяват тежестта на предоставените доказателства и ако те подкрепят искането на компанията, дават разрешение за въвеждането на медикамента в практиката, но само в заявените от производителя рамки (3). Тези вече официални указания впоследствие се предоставят за свободен достъп за медицинските специалисти, които изписват лекарството в границите на разрешените параметри. В това се състои т.нар. „on-label” (по етикета) употреба на медикамента.

В случаите, когато дадено лекарство се прилага при различни от разрешените показания, в дози различни от оказаните в разрешителното, по различен от разрешения път на прилагане или при пациентска популация, различна от разрешената от оторизиращата организация, се смята, че лекарството се прилага „off-label”.

Трябва да се отбележи, че назначаването на лекарството „off-label” не означава, че то се прилага „незаконно”. Просто в този случай иде реч за прилагането на разрешени за употреба лекарства по показания, начин на прилагане, при пациенти и в дози, различни от посочените от производителя и утвърдени от регулаторните органи. Въпреки това, трябва да се имат предвид възможните рискове, свързани с терапията “off-label”. Често тези терапевтични подходи се осланят основно на емпирични резултати, оскъдни литературни данни или проучвания. Това крие риск от неочаквани лекарствени взаимодействия, нежелани лекарствени реакции и други негативни последици за сметка на пациента.

Защо се налага лекарствата да се прилагат “off-label”?

По правило лекарите трябва да прилагат лекарствата извън техните показания само тогава, когато няма утвърдени от регулаторните органи медикаменти, с които да бъде лекуван конкретният болен. Желателно е да има и обективни доказателства, които да показват, че даденото лекарство е безопасно и ефективно, ако е приложено off-label при подобни пациентски групи или състояния.

Най-често доказателствата, които подкрепят прилагането на дадено лекарство при нови показания или при различни пациентски групи, стават видими години след първоначалното разрешение на лекарството. За да промени (актуализира) официалното разрешително, така че да отговаря на новите доказателства, фармацевтичната компания трябва да заяви и да

премине през нова процедура, подобна на процедурата за първоначална регистрация. Обичайно това е скъп процес и често пъти фармацевтичните компании, нямат търговски (и най-вече финансов) интерес да променят показанията, особено когато иде реч за по-стари и вече утвърдени на пазара лекарства.

Най-често прилагането на лекарствата off-label се налага при пациентски популации, които обичайно не са били включени в клиничните проучвания, проведени при първоначалното регистриране на лекарството. Такива групи, които по етични причини не биват включвани в клинични проучвания, са децата и бременните жени, за разлика от терминално болните пациенти, обект на палиативни грижи, които обичайно биват изключвани при провеждането на клинични проучвания. Това е и причината предписването на медикаменти off-label да се прилага широко в някои области на медицината, като онкология, палиативна медицина и педиатрия.

Какви са рисковете при прилагането на медикаменти off-label?

Недоказана ефективност

Един от основните рискове е, че качеството на доказателствата, които подкрепят конкретното прилагане на медикамента извън неговите показания (off-label), може да бъде по-лошо от това, което би удовлетворило регулаторните разпоредби. Ефективността на дадено лекарство, прилагано off-label, може и да не е била тествана в конкретни клинични проучвания, така че ползите от прилагането му по този начин може и да не са известни. Проучванията показват, че когато медикаменти се прилагат off-label, те по-правило са по-малко ефективни,

отколкото лекарствата, прилагани според техните одобрени индикации.

Необичайни пациентски популации

Най-често медикаменти, предписани off-label, се използват в пациентски групи, които обичайно не са обект на клинични изпитвания. В случаите, когато лекарството се прилага off-label при различна пациентска популация, рисковете и нежеланите странични реакции не са достатъчно изяснени, т.е. възможно е рисковете от поява на нежелани странични реакции да са по-големи от обичайните, когато лекарствата се прилагат off-label, напр. при пациенти, обект на палиативни грижи. Друг неприятен момент при предписването на медикаментите off-label е, че в тези случаи те най-често не се реимбурсират, което може значително да оскъпи лечението. Въпреки съществуващите рискове при предписването на медикаментите off-label, има ситуации, при които това може да се яви единствената възможност за лечение на болните от определени популации – деца, бременни и палиативни болни.

Назначаването на лекарствата „off-label“ и новите терапевтични показания

Предписването на лекарствата off-label има и съществена роля за определянето на нови показания, за прилагането им при различни пациентски групи или за да бъдат събрани нови доказателства, и то доста по-бързо в сравнение със случаите, при които се налага да се организира процесът на официална промяна в обстоятелствата от регулаторните органи. Прилагането на лекарствата off-label има съществена роля в системата на здравеопазването, особено в случаите, когато това се явява

единствената терапевтична възможност за някои болни. Важно е да се знае обаче, **че са нужни доказателства, за това, че лекарството, предписано по този начин, е ефективно за даденото състояние и че ползите от прилагането му надвишават потенциалните рискове.**

Предписването на лекарствата off-label в палиативната медицина

Както вече бе споменато, в ЕС и САЩ предписването на лекарства извън тяхната официално одобрена регистрация не се забранява законово, но е възможно да съществуват известни вариации и ограничения в различните държави. В България не се ограничава законово предписването на лекарства по показания, различаващи се от официално разрешените.

Това е особено важно за провеждането на лечението на болни в областта на палиативната медицина, където проблемът за т.нар. „off-label предписване“ на лекарства стои много по-сериозно, отколкото другаде предвид спецификата на болните, дейностите и грижите. От една страна контингентът от пациенти е необичаен – това са тежко болни, не рядко терминални пациенти, за които основен приоритет е осигуряването на възможно най-добро качество на живот. В същото време при тези пациенти е на лице висока съпътстваща коморбидност (4), респективно – редовен симултанен прием на медикаменти от различни фармакологични групи (5), което създава допълнителни ограничения в терапевтичния подход и не рядко поражда конфликт във фармакотерапията. В много случаи се налага за овладяването на изпитваните симптоми екипът, оказващ палиативно

лечение, сам да прибегва до прилагането на полипрагмазия, да работи с дози, често надхвърлящи препоръчваните (напр. опиоидни аналгетици), по неodobрени и/или необичайни индикации (напр. предписване на оланзапин като антиеметик при рефрактерно гадене), прилагани по необичаен начин (като CSCI -продължителна подкожна инфузия) или да прилага такива терапевтични комбинации, криещи риск от потенциално непредвидими взаимодействия. Може ясно да се заяви, че нерядко в процеса на оказване на палиативните грижи лечението се изгражда върху разумен компромис между поемане на премерен, минимален риск за пациента и постигане на желания комфорт предвид здравето му състояние.

В сферата на палиативното лечение „off-label” употребата на медикаменти се налага много по- често, отколкото в останалите медицински специалности. По литературни данни приблизително една трета от всички предписания в условията на палиативно лечение в САЩ и минимум 5-15% (1) в рамките на Европа (6) са “off-label”. Посочените данни са приблизителни, тъй като “off-label” предписанията рядко се отбелязват като такива в медицинската документация. Не са достатъчни и данните с високо качество и достоверност за резултатите при такива приложения, публикувани в специализираната научна литература.

Много малко проучвания изследват “off-label” предписването на лекарства, като за това има ред причини: от една страна контингентът, подлежащ на проучване, са полиморбидни пациенти в тежко увредено състояние, с ограничена преживяемост, което поражда морално-етични проблеми за провеждането на

подобни проучвания (7), при трудно проследими дългосрочни резултати. От друга страна, финансирането на мащабни, добре планирани проучвания от този вид не представлява интерес за фармацевтичните производители, тъй като изисква голям ресурс за изпълнение, а потенциално одобрените нови показания за симптоматичен контрол на вече утвърдени лекарства не са привлекателен пазар и не отговаря на техните икономически цели и приоритети (8). Това поставя проблемите и отговорностите от прилагането на лекарствата off-label, изцяло в ръцете на лекуващия лекар, който по силата на своите професионални задължения назначава подобно лечение.

4. В ЗАКЛЮЧЕНИЕ

От изложеното до тук става видно, че въпросът за “off-label” прилагането на медикаментите е комплексен, недостатъчно проучен в литературата и изисква по-добра информираност от страна на специалистите. За да се осигури най-добро качество на грижите на пациентите, обект на палиативно лечение, е нужно натрупването на голям обем и с добро научно качество познание, което се постига единствено на базата на добре издържани от методологична гледна точка клинични проучвания.

В сферата на палиативната медицина ефективността на редица терапевтични подходи все още остава неубедително доказана чрез стриктни и обективни клинични проучвания. Често прилаганите лечения в палиативните грижи се основават на недостатъчно солидни доказателства при различните пациентски популации, на единични наблюдения и не рядко зависят от

индивидуалните предпочитания на лекуващия лекар. Така например едва в последните години бе доказано, че доскоро широко прилагания в палиативната медицина, небулизиран морфин за лечение на диспнея има същата ефективност, каквато има и небулизиран физиологичен серум (9). Въпреки това

не е нито практично, нито етично да се спре с прилагането на дадено лечение само защото неговата ефективност не е била доказана в контролирани клинични проучвания. Такъв подход би навредил практиката не само на палиативната медицина, но и на много други медицински специалности.

Литература:

1. Maurice B Strauss. Familiar Medical Quotations. Milwaukee. Maurice B Strauss, editor. Boston: Little, Brown and Company,; 1968. 625 p.
2. Kwon JH, Kim MJ, Bruera S, Park M, Bruera E, Hui D. Off-Label Medication Use in the Inpatient Palliative Care Unit. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2019 Oct 28];54(1):46–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28479415>
3. Lisa Kalisch Ellett. Explainer: why are off-label medicines prescribed? [Internet]. Quality Use of Medicines and Pharmacy Research Centre, University of South Australia. 2015 [cited 2020 Jul 10]. Available from: <https://theconversation.com/explainer-why-are-off-label-medicines-prescribed-44783>
4. May P, Garrido MM, Cassel JB, Kelley AS, Meier DE, Normand C, et al. Palliative Care Teams' Cost-Saving Effect Is Larger For Cancer Patients With Higher Numbers Of Comorbidities. *Health Aff* [Internet]. 2016 Jan 2 [cited 2019 Nov 30];35(1):44–53. Available from: <http://www.healthaffairs.org/doi/10.1377/hlthaff.2015.0752>
5. N Y Koh, W H Koo. Polypharmacy in Palliative Care: Can it be Reduced? *Singapore Med J* 2002 Vol 43(6) 279–283 [Internet]. [cited 2019 Nov 30]; Available from: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.523.5354&rep=rep1&type=pdf>
6. Toscani F, Di Giulio P, Campi R, Pellerin I, De Luca A, Casale G, et al. Off-label prescriptions in Italian hospices: a national survey. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2009 Sep 1 [cited 2019 Nov 17];38(3):365–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19564095>
7. Wilkie P. Ethical issues in qualitative research in palliative care. *Palliat Med* [Internet]. 1997 Jul 1 [cited 2019 Nov 30];11(4):321–4. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/026921639701100411>
8. Boos J. Off label use--label off use? *Ann Oncol* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2019 Nov 30];14(1):1–5. Available from: <https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mdg035>
9. Watson Max, Campbell R, Vallath N, Ward S, Wells O. Chapter 3 Research in palliative care. In: *Oxford Handbook of Palliative Care*. 3rd ed. New York, NY 10016, United States of America: Oxford University Press; 2019. p. 54.

Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Николай Йорданов, д.м.

E-mail: dr.n.yordanoff@gmail.com

Творчество на композитори на класическа музика и техните заболявания

Мал. Малинова ¹, М. Малинова ²

¹Катедра „Пиано и акордеон“, АМТИИ-Пловдив

²Катедра „Акушерски грижи“, ФОЗ, МУ- Пловдив
едински университет – Пловдив

Abstract

The great composers have been seen as outlandish, eccentric or even mentally ill. The greatest composers can be divided into three categories. In the first are the composers who had relatively few problems during their lifetime, but suffered toward the end of their lives from diseases that did not interfere significantly with their creativity. This group includes J. S. Bach, Brahms, Haydn, Bruckner, Wagner, Reger, and Bartok. In the second category are composers who had intermittent, prolonged medical problems that were only partially diagnosed correctly: Mendelssohn, Handel, Rossini, Bellini,

and Bizet. The most fascinating and tragic group is the third one: composers who suffered from severe medical conditions, mostly misdiagnosed and mistreated, resulting in extraordinary suffering—which, however, did not prevent them from developing their creative spirit. To this group belong Mahler, Schubert, Schumann, Wolf, Weber, Mozart, Beethoven, Chopin, Donizetti, and Paganini.

Keywords: *Classical music composers, diseases, creativity*

ВЪВЕДЕНИЕ

Митът за ментално болни композитори е музикален нонсенс. Великите композитори често са изглеждали странни, ексцентрични и дори психично болни. Но дали има връзка между творчеството, гения и менталните заболявания? Някои композитори са чували гласове и мелодии в главата си, които те са записвали на белите нотни листове. Били ли са Шуман, Хайдн, Шостакович и други като тях психично болни? Било ли е това пречка или напротив, ценен извор на вдъхновение? Учени и психолози се питат каква може да е връзката между творчеството и менталните заболявания в опит да определят до каква степен едното

повлиява другото. Образът на психично болен композитор се формира от векове, но е по-скоро мит, отколкото реалност: опит да оживее историята на музиката, но също да даде подходящо обяснение защо гениите са толкова популярни и защо шедьоврите съществуват и до ден днешен.(1)

Защо сред композиторите има по-малко ментално болни?

Музикалното съсловие, сякаш изглежда е пощадено от психологически разстройства. Много от тях притежават известна ексцентричност:

Шонберг се страхува от числото 13,
Мистицизмът на Гуно и

Ерик Сати с прекаления, ексцентричен хумор.

Само Роберт Шуман е имал сериозно заболяване, станало причина да прекара края на живота си в болница за психично болни.

Защо композиторите по-рядко страдат от ментални заболявания в сравнение с художниците или поетите и писателите? Според Бенджамин Франк "Музиката поставя толкова строги изисквания, че е невъзможно да си напълно ментално болен и все още да можеш да композираш". Музиката изисква повече или по-малко спазване на стриктни правила, зависещи от музикалната тема, музикалното време, хармонията. Всички тези изисквания поставят композитора в условия да се съобразява с определени правила при писане на музика, да спазва специфични правила на композицията. Изявата на менталните заболявания се регулира от тези ограничения, макар че композиторите имат свободата понякога да ги заобикалят...

Отминаващото време позволява на много музикални критици да представят ексцентричността на някои от композиторите като ментални заболявания.

Най-известните композитори могат да се разделят на 3 групи. В първата попадат композитори, с относително малко проблеми здравословни проблеми през живота си, но в края на житейския си път страдат от болести, които не повлияват тяхното творчество. Тази група включва Й.С. Бах, Й. Брамс, Й. Хайдн, Брукнер, Вагнер, Регер и Б. Барток. Във втората група са композиторите, които имат временни, но продължителни здравословни проблеми, като често те не са били точно диагностицирани:

Менделсон, Хендел, Росини, Белини и Бизе. Най-очарователната и трагична група е третата: композитори, страдащи от тежки заболявания, най-често с погрешно поставена диагноза и неправилно лечение, водещи до екстремно страдание, което обаче не им е пречело да развият своя творчески дух. Към тази група принадлежат Малер, Шуберт, Шуман, Волф, Вебер, Моцарт, Бетовен, Шопен, Доницети и Паганини.(2)

Да започнем с титана Йохан Себастиан Бах (1685–1750)

немски композитор и органист, ненадминат майстор на полифонията. Остава сирак на 10 години, губи най-близките си хора, малтретиран в училище, изпратен да живее при брат му, който е бил груб с него, изминавал е пеша десетки километри, за да посещава най-добрите музикални училища. Има 20 деца, от които 11 умират още невръстни деца или при раждането, губи внезапно любовта на живота си, когато е далеч от дома. Можел е да загуби разсъдъка си, но не е.

Създал е безкрайно вълнуваща църковна музика, музика за двора, композиции за орган и клавесин, дирижирал хор, писал за себе си и други благодетели и е свирил на орган по време на църковните служби. Философската дълбочина на съдържанието и високия етичен смисъл на произведенията на Бах поставят неговото творчество сред шедьоврите на световната култура. Говорим за музиката преди Бах и ... след Бах!(3)

До пролетта на 1749 г. Бах няма каквито и да е признаци на болести, от които страда в следващата година. Но в началото на лятото здравето му така се влошава, че в Лайпциг вече се появяват

претенденти за неговата длъжност. Той се променя до неузнаваемост. Може би, губейки зрението си, той губи връзката със своето минало... Бах се отказва от минали привички, връзка с външния свят и се усамотява в непристъпна крепост, където единствената му утеха става познанието... Две неуспешни операции по отстраняване на катаракта водят до пълна слепота. На практика, неуспешната операция, направена от английския лекар Джон Тейлър, води до смъртта на композитора през 1750 г. Й.С. Бах, даже в последните дни на своя живот, доколкото е позволявало зрението му, преглежда своите произведения за орган. Още преди напълно да ослепее, той с енергична ръка преписва своите 15 хорални прелюдии, но след това болестта се връща с нова сила. По време на заболяването си Бах разчита на помощта на любимата си дъщеря Лизген и зетя Алтникол, който записва на хартия последните мисли на композитора: XVI и XVII прелюдии. В началото на юли той продиктува още заключителната пиеса от серията, XVIII прелюдия «Когато сме в най-тежка беда». По-късно той моли Алтникол да промени заглавието съгласно текста на другия хорал, който се изпълнява на същата мелодия („Коленича пред твоя трон“), чиито първа и последна строфа той даже тихичко декламира. По средата на двадесет и шестия такт ръкописът прекъсва. Десет дни преди смъртта си, Бах неочаквано проглежда, но получава мозъчен инсулт, който води до смъртта на великия композитор. На 28 юли 1750 г. в състоянието на болния сякаш настъпва неочаквано подобрение, но само след няколко часа състоянието на композитора се влошава критично. В 8 часа вечерта си отива Й.С. Бах, който със своето необикновено изкуство в

музиката заслужава безсмъртна слава. (1,2,3)

След смъртта на Бах музиката му бързо излиза от мода и се изпълнява все по-рядко, но през XIX век интересът към нея се засилва благодарение на някои ентузиастични, сред които най-известен днес е Феликс Менделсон Бартолди. Творчеството на Бах оказва силно влияние върху музиката на поколения композитори и изпълнители след него, включително и през XX век. "Не поток, а море!" Тези думи изрича Лудвиг ван Бетховен и те описват най-добре творчеството на Бах. Й.С. Бах е признат за един от най-великите гении в световната музикална история.(3)

Трагичният упадък на гения М. Равел

Учените изучават клиничния случай на Морис Равел от 1948 г. Крайната диагноза на болестта на Равел все още е енигма, тъй като не е правена аутопсия; нещо повече, някои документи, отнасящи се до здравето на Равел по време на военните години /неговото здраве е било крехко още от младежка възраст/, се намират в Армейските медицински архиви в Лимож и са недостъпни до 2025 г. През 1932 г. Равел е ранен при катастрофа с такси; той пише на Де Файя за инцидента "...не беше много сериозно: охлузване по гърдите и малка рана по лицето. И въпреки това не можех да правя нищо, освен да спя и да се храня". След 1932 г., има поредица от доказателства в живота на Равел за влошено здраве, водещо до смъртта му през 1937 г.

Морис Равел и свързаната с дясна хемисфера музикална креативност: има ли влияние болестта върху неговите последни творби?

Хемисферна латерализация

Лявата и дясната хемисфера на човешкия мозък изпълняват различни роли по отношение на двигателните, сензорните, перцептивните, когнитивните, езиковите, емоционално-поведенческите и други мозъчни функции. С терминът “латералност” се обозначава функционалната асиметрия на двете мозъчни полукълба. Макар че работят съвместно и координирано, като едно цяло, много функции се осъществяват в по-голяма степен в едното, отколкото в другото полукълбо. Лявото полукълбо отговаря за вербалната комуникация и лингвистичните умения. Тук е съсредоточена обработката на информация, която засяга говора, появата на думи, изречения, писмената форма на речта (писане, четене, разбиране), трупането на научни познания, математически операции, разпознаването, абстрактното мислене, креативността и др. Дясното полукълбо отговаря за невербалната комуникация, глобалното възприемане на нещата, “цялото”, собственото тяло, ориентацията в пространството, разбирането на текстове, картини, лица. В него е съсредоточена емоционалността, чувствата, въображението, импулсивността, интуитивната преценка на обстоятелства и събития, музикалната чувствителност. Музикалните способности, както и способността за възприемане на музиката, зависят от дясното полукълбо, въпреки че лявото полукълбо е отговорно за музикалното образование.(4)

Смята се, че хората с доминиращо ляво полукълбо са хора на науката, познанието, логиката, правилата, практичността и реализма, докато хората с доминиращо

дясно полукълбо са хора с по-богато развито въображение, хора на изкуството, риска и чувствата. Вследствие на това как са развити мозъчните полукълба, хората имат различни таланти и способности.(5)

Нарушения във функциите на мозъчните полукълба

При нарушения на лявата страна на мозъка се наблюдава парализа или пареза на дясната страна на тялото, пълна или частична загуба на езика, спад в бързината на мисловните процеси, смесване на посоките –ляво и дясно, увреда на волевите движения, фрустрация, загуба на дясното зрително поле, невъзможност за обобщаване и генерализиране (пренос на заучено поведение от една към друга ситуация), лоша ориентация в пространството, проблеми в когнитивните процеси (внимание, памет, мислене). Силно изявиени са трудностите в говора, писането и четенето. Богатството от думи е редуцирано до главните части на изречението. Отпадат абстрактните понятия и служебните думи (частици, предлози, съюзи).(4)

От друга страна изключването или увреждането на дясното полукълбо води до парализа или пареза на лявата страна на тялото, загуба на лявото зрително поле и подсъзнателно игнориране на крайниците от лявата страна. Нарушава се музикалната памет. Трудно се разпознават тонове, мелодии и песни. Поради тази причина интонирането и ритъма на говорене са атипични. Речта е богата, но изобилства от междуметия и служебни думи. Смята се, че дясното полукълбо е по-емоционално от лявото. В него се формират главно силните емоции. Начините за възприемане и интерпретация на информация в

двете полукълба са различни. В лявото полукълбо информацията се възприема последователно, докато в дясното едновременно, паралелно.(5)

Проблемът да се намери връзка между особената невронална организация и специфичната функция на човешкия мозък остава централен въпрос в невронауката. Понякога се мисли, че езикът и музиката са две страни на една и съща интелектуална монета, но проучвания върху пациенти с увреждания на мозъка показват, че загубата на вербални функции (афазия) не се съпровожда непременно и със загуба на музикалните способности (амузия). Описва се също амузия без афазия. Тази двойна дисоциация показва функционална автономия при тези ментални процеси. Освен това често вербалните и музикални увреждания се наблюдават заедно. Глобалната картина, която се очертава от проучвания за музиката и нейния неврален субстрат, не става по-ясна и тя повече зависи от това кои субекти и в какъв аспект на музикалните възможности са изследвани. (6)

Илюстрация на тези схващания е случаят на френския композитор Морис Равел, който страда от прогресивно мозъчно заболяване с неясна етиология, със засягане предимно на лява хемисфера.

Амузия и афазия на създателя на Болеро – влияние на дясната му хемисфера върху музиката

Инвалидизиращото неврологично заболяване на Морис Равел не е най-точният пример за локализиране на центъра на музиката, като центъра на речта Вроса. Но то демонстрира ролята на дясна хемисфера в създаване на музика. В последните 5 години на живота си, Равел страда от непозната болест,

засягаща лявата хемисфера и водеща до афазия, апраксия, алексия, аграфия и амузия. Това става причина да спре да композира в последните пет години от живота си. Наличната информация насочва към клинична диагноза първична прогресивна афазия (ППА), с възможност за прибавяне на кортико-базална дегенерация (КБД). С оглед на клиничната история на Равел, учените предполагат, че две от финалните му композиции, Болеро и Концерт за лява ръка, съдържат сигурни белези за музикални възможности на дясна хемисфера и може би са израз на влиянието на болестта върху творческия съзидателен процес.(6)

Морис Равел – Болеро и Концерт за пиано и оркестър за лява ръка

Болеро и Концерт за пиано за лява ръка са последните произведения на Морис Равел (от началото на заболяването му). Възможно е увреждането на дясната хемисфера да е повлияла неговата музика (върху творческия процес), защото лявата хемисфера на Равел вече е била увредена. В тези последни произведения се чувства доминирането на промени във височината (тембър), т.е. дясната хемисфера, в сравнение с малки промени в мелодията (лява хемисфера). Популярността си "Болеро" дължи вероятно на хипнотизиращия ритъм на неизменно повтарящата се ритмична фигура, на чийто фон многократно се повтарят две сравнително кратки мелодични теми. Постепенното въвеждане на нови инструменти допълнително покачва емоционалното възприятие на музиката. Творбата е с времетраене 15 минути. Но ако се изпълнява в постоянен ритъм, без ускоряването, което композиторът изисква, може да продължи и до 18 минути. През това време малкият барабан, който

задава ритъма на цялата композиция, изпълнява една и съща ритмична фигура, съставена от 24 удара. Фигурата се повтаря 169 пъти, което прави общо 4056 удара.

Сенки и тъмнина в болния мозък на гения: аспекти на невропсихологическата литература за финалното заболяване на Морис Равел.

Неговата финална болест води брилянтния, блестящ Морис до сенките и тъмнината на скритите последни години. Неговата най-голяма нужда е Музиката, но Музиката е безнадеждно затворена в неговото съзнание. Морис Равел напуска живота спокойно, в тишина, точно както спокойно и тихо е в думите на френския поет Дьо Ронсар (1524–1585), в музиката на Равел в неговата последна музикална композиция: „Amelette Ronsardelette... Tu descends là bas foiblelette pasle, maigrelette, seulette, dans le froid Royaume des Mors. Passant, j'ay dit, suy ta fortune ne trouble mon repos, je dors” (“Сладка малка душа на Ронсар...ти започваш да слизаш надолу отпаднала, бледа, слаба, сама в студеното Царство на Смъртта. Следвайки твоята съдба, не нарушавай моя покой, аз спя”).(7)

„Болеро е най-известната ми творба. Ако ме питате обаче коя е най-добрата, не е Болеро. Та в него няма музика!” – възкликва в едно късно интервю самият Морис Равел. И – да, колкото и да не ви се вярва, казва истината. А в същото време – шегува се докрай, каквото и да значи това. Мнозина и до днес наричат музиката на Равел, както и на Клод Дебюси, „музикален импресионизъм”. И двамата композитори не са съгласни. Понякога, когато обяснява как намира композиционни решения, Морис Равел подхвърля на учениците си: „Аз решавам логаритми”.

Затова някои критици още отначало, а други и досега, намират музиката му за студена и дистанцирана. Като цяло обаче никой не отрича върховния му талант за композиране и оркестрация. Вдъхновенията за този малко особен, математически или технологичен подход на Морис Равел към композирането имат поне два значими източника. Първият е баща му, инженер и изобретател, който го запалва по техниката и прецизния подход към детайлите. Вторият е поетът Алън По, чието есе „Философия на композицията” е основен източник на вдъхновение за Равел. Цял живот той е обсебен от идеята на По за творческата дисциплина, за прецизността и строгия математически подход към композицията, като начин за овладяване на творческата ярост, която иначе би се оказала разрушителна за самото творение.(8)

„Съвършенство, това е нещото” – казва Равел. Има предвид – върховното качество на изкуството, което той неизменно се стреми да постигне. Разбира се, и в това има голяма доза ирония. Една от причините Равел да работи бавно, е именно фактът, че изпипва всичко, до последния детайл. Но в същото време бавната работа внася в душата му съмнения относно собствената му гениалност. „Аз се провалих в живота” – пише той в писмо до приятел и продължава: „Аз не съм един от великите композитори. Всички велики композитори произвеждат музика в огромни количества. В техните работи има всичко – и хубаво и лошо, но винаги има количество. Обаче аз пиша сравнително малко, работя бавно, капка по капка.”

Подобно на писател, който не може повече да пресъздаде своите идеи и образи в думи, Равел не може повече

да пресъздаде своите идеи в музика. Музиката остава тихо заключена в неговото афазично съзнание. Очаквайки концерт с негови творби малко преди смъртта си, Равел разкрива със сълзи на очите ужаса и неудовлетвореността от

съдбата, която го лишава от възможността да пише музиката, която звучи в главата му:

„C'était beau, tout de même. Et puis, j'avais encore tant de musique dans la tête. Maintenant, c'est fini pour moi”.

Литература

1. Wolff C. Johann Sebastian Bach: The Learned Musician Paperback –2001, Ed. W.W. Norton & Company Ltd., New York
2. Gardiner J.E. Bach. 2013, Ed. First Vintage Books Ed Random House LLC, New York
3. Williams P. Bach A Musical Biography. 2016, Ed. Cambridge University Press, United Kingdom
4. Енева Й. Хемисферна латерализация. http://www.therapy.bg/support_hemispherna-lateralizacia.html
5. Енева Й. Нарушения във функциите на мозъчните полукълба. http://www.therapy.bg/inconvenience_impairments-hemisph-later.html
6. Ivry B. Maurice Ravel: A Life. 2000, Ed. Welcome Rain Publishers.
7. Orenstein A. Ravel - Man and Musician. 1991, Columbia University Press.
8. Nichols R. Ravel 2013, Ed. Yale University Press
9. Award I.B., Cytowic R. Aphasia in Maurice Ravel. Bulletin of the Los Angeles neurological societies 1976, 41:(3):109-114.

Craniocervical Fractures in Elderly Patients - Etiology, Diagnosis, Treatment Options and Clinical Results

Mihail Kalnev^{1,2}, Ivo Kehayov^{1,2}

1. Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Medical University Plovdiv, Bulgaria

2. Clinic of Neurosurgery, University Hospital "St. George", Plovdiv, Bulgaria

Abstract

Purpose: Fractures in craniocervical region are a socially important pathology. The fractures of the occipital condyles, the atlas, and the axis are associated with a high risk of craniocervical instability, local pain, and neurological deficit. The purpose of the work is to summarise the etiology, treatment options, our own clinical experience, and the results published in the literature.

Method: Literature review of the studies regarding fractures in craniocervical junction in elderly patients and the results of our study were analyzed. Data as the type of the fracture, mechanism of the fracture, comorbidities of the patient, the treatment that has been performed, and clinical results were collected and compared.

Findings: While the etiology of craniocervical fractures in young patients are mostly high energy traumas as motor-vehicle accidents and sports accidents, in elderly patients craniocervical fractures can result from low-energy traumas as falls from their high or mild head traumas.

Conclusion: The elderly patients who have craniocervical fractures suffer more commonly from nonunion if treated nonoperatively and could be good candidates for operative treatment.

Keywords: *Craniocervical fracture, Dens fracture, atlantoaxial instability, C1 fracture, Geriatric patients*

Introduction

Geriatric patients suffer more commonly from craniocervical fractures and about 9-15% of all cervical fractures are of the Dens(1). Due to aging of the cervical spine, it is not rare to be observed the so-called "unhappy triad" of the atlantoaxial region - ankylosis of the C1 and C2, fracture of the Dens, and fracture of the arch of C1 vertebra(2). Different treatment options are available for the treatment of craniocervical fractures in elderly patients - conservative immobilization or different operative techniques(3). The use of Halo-fixation is not advocated by the authors due to the published data of increased rates of pseudoarthrosis

and mortality in this patients group(4). Posterior, posterior/anterior, and anterior fixation techniques are described and widely used - Magerl, Gallie, Goel-Harms, Barbour and their percutaneous variants.

Materials and MethodsЦел

Ambispective study of 72 operatively treated patients with radiographically confirmed Occipital condyle, C1 or C2 fracture was performed. Information regarding patients' base-line characteristics, comorbidities, the mechanism of the trauma, the treatment, and the clinical outcome were collected and analyzed. 31 of these patients

were in an elderly population (63 years or older). The collected data were compared with the results of other authors. The evaluation of the patients was performed with ASIA Impairment Scale, VAS, and Modified McCormick Scale pre- and postoperatively. In the group of elderly patients, the fractures were C2 fractures Type II (Anderson and D'Alonzo) - 20 patients, C2 Type II (Anderson and D'Alonzo) + C1 (Gehweiler type 3) - 8 patients, or Hangman's fracture of C2 - 3 patients. The treatment methods that were used are lateral mass fixation with fixation of Occipital bone - Occipitospinodesis, anterior screw fixation of the Dens, and anterior cervical discectomy and fusion (ACDF).

Results

All of the patients in the elderly group suffer from low-energy traumas. Most of them were falls from stand high, followed by falls of stairs and minor head traumas. Preoperative X-rays and CT scans were performed to prove and evaluate the fractures. One reoperation was performed due to a malfunction of the anterior screw fixation on the day 7th of the operation. Revision surgery with dorsal fixation - Occipitospinodesis was performed - Figures 1, 2, 3, and 4. 22 of the patients had no neurological deficit and 9 had a primary neurological deficit at the moment of the hospitalization. All of them had experienced improvement postoperatively. Improvement in neurological status had been evaluated with a reduction in ASIA and modified McCormick Scale: 8 of the patients with neurological deficit scored improvement from ASIA C to D and one patient from ASIA A to B. Improvement in the evaluation of Modified McCormick Scale was scored from III to II and one patient was scored with improvement from V to IV. All patients reported improvement in the neck

pain to minor or none - VAS had improved from mean preoperatively 8,65 to 1,76 postoperatively. In the series, no intraoperative complications did not occur either had occurred wound infections. All but one patient had been mobilized on the first postoperative day.

Discussion

The craniocervical region has complex anatomy that consists of bony architecture and soft tissue elements such as ligaments and muscles. The occipital condyles, the Atlas and the Axis, together with the soft tissue components are forming a unique complex that is highly mobile and stable at the same time. About 2-13% of all cervical injuries and about 25% of all craniocervical injuries are composed of a fracture of C1 (5). Odontoid fractures are about 20% of all cervical fractures and they are the most common cervical fracture in elderly patients (6,7). The C1 fractures are mainly classified according to the Gehweiler classification or the Jefferson classification. (8,9). The C2 fractures - according to the classification of Anderson and D'Alonzo or the classification of Effendy and Lavine (10,11,12). Our series has also shown the results from the literature: low-energy traumas in elderly patients could lead to a fracture in the craniocervical complex (13,14,15). The patients that had been enrolled in our series had the indication for operative treatment and the results of the treatment concur with the results from other series showing that operative treatment in Type II Dens fractures and C1 fractures type III (Jefferson) and type IV (Gehweiler) is safe and effective, and is a good alternative of halo-vest immobilization or rigid cervical orthosis (13,14). The non-union rates in patients treated non-surgically had been reported to be 35%-85% (16-19). Other predictors of non-union in type II

Dens fracture (Anderson and D`Alonzo) are patients older than 40 years, fracture angulation more than 10 degrees, pos-terior displacement of the fracture, or dis-placement of the fracture more than 4mm.

The already presented case (figures 1, 2, 3, and 4) is of a seventy-year-old female who suffered from a fall. No neurological deficit was regis-tered but she complained of se-vere neck pain. The imaging diagnostic - a CT scan showed an odontoid fracture type II (Anderson and D`Alonzo) with a displace-

ment of the Dens anteriorly and significant angulation. A direct anterior odontoid screw fixation was performed. This operative manner had been chosen in order to spare the atlantoaxial rotation and achieve a stable osteosynthesis (20,21). The patient had been set in a rigid collar postopera-tively. On the seventh postoperative day, the pa-tient complained of sudden cervical pain. An imaging diagnostic was performed and malposition of the screw and the fragment was confirmed

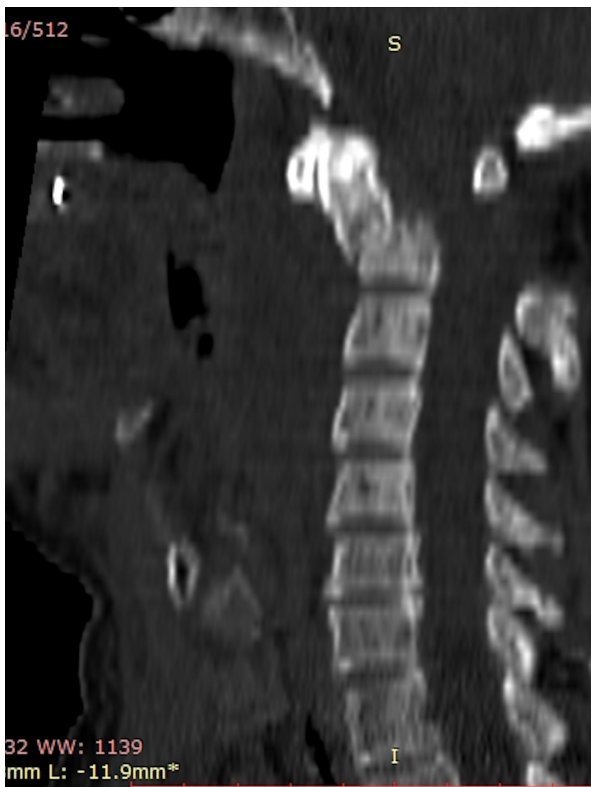


Fig. 1: C2 odontoid fracture type II (Anderson and D`Alonzo) with the dens displaced anterior-ly

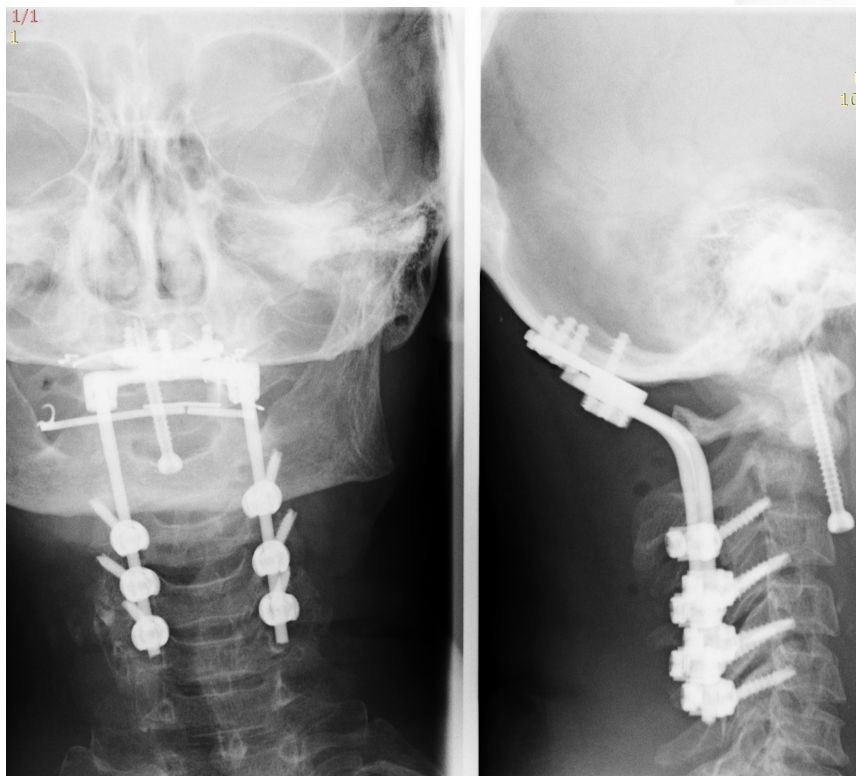


Fig. 2: anterior odontoid screw fixation

Fig. 3: Instrumentation failure (right)



Fig. 4: Occipitocervical fusion (down)



The patient underwent posterior fixation -Occipitum to C5 due to high riding vertebral artery. Aebi et al. had reported about 24% of complications such as malreduction or pseudarthrosis (22). Other series found that anterior odontoid screw fixation in the elderly could be associated with increased complication rates (28%) due to stiffness of the spine in the cervical region [23]. Despite the possible complication, some authors advocate the anterior odontoid screw fixation as an established method of unstable type II Dens fracture management due to the high rates of fusion that are achieved (14). Other operative methods include the transarticular screw fixation that was described by Magerl and Seeman (24), Goel/Melcher screw fixation technique (25), wiring or hook constructs described by Galie and Brooks (26, 27). From the described methods the transarticular screw fixation has superior bio-mechanical stability and high fusion rates compared to wiring tech-

niques (24,28). The operative treatment of unstable craniocervical fractures leads to high fusion rates, early mobilization, and decreases the rates of pneumonia and respiratory complications (14). On the opposite side - the conservative treatment with cervical orthosis or the halo-vest immobilization in the elderly are associated with high morbidity and mortality rates: between 20% and 42% (29, 30).

Conclusion

Craniocervical fractures in the elderly are associated with low-energy traumas and have a high risk of morbidity and mortality. The operative treatment could reduce the complications of the treatment with halo-vest immobilization or cervical orthosis. The elderly patients could benefit from early mobilization, high fusion rates, decrease in pain symptoms, and improvement of neurological status if there was such impairment.

References

1. Hadley MN, Browner C, Sonntag VK. Ax-is fractures: a comprehensive review of management and treatment in 107 cases. *Neurosurgery* 1985; 17: 281-290
2. Spivak JM, Weiss MA, Cotler JM et al. Cervical spine injuries in patients 65 and older. *Spine (Phila Pa 1976)* 1994; 19: 2302-2306
3. Herren C, Pishnamaz M, Lichte P, Hildebrand F, Sellei RM, Pape HC, Kobbe P. Die ventrale "Triple-/Quadruple"-Schraubenosteosynthese für die traumatische C1-C2-Kombinationsverletzung des geriatrischen Patienten: erste operative Erfahrungen mit 16 Patienten *Z Orthop Unfall*. 2015 Oct;153(5):533-9. German.
4. Vaccaro AR, Kepler CK, Kopjar B et al. Functional and quality-of-life outcomes in geriatric patients with type-II dens fracture. *J Bone Joint Surg Am* 2013; 95: 729-735
5. Kakarla UK, Chang SW, Theodore N, Sonntag VKH (2010) Atlas fractures. *Neurosurgery* 66(3 Suppl):60-67.
6. Watanabe M, Sakai D, Yamamoto Y, Sato M, Mochida J (2010) Upper cervical spine injuries: age-specific clinical features. *J Orthop Sci* 15(4):485-492.
7. Jubert P, Lonjon G, Garreau de Loubresse C (2013) Complications of upper cervical spine trauma in elderly subjects. A systematic review of the literature. *Orthop Traumatol*

Surg Res OTSR 99(6 Suppl):S301-S312.

8. Anderson LD, D'Alonzo RT. Fractures of the odontoid process of the axis. *J Bone Joint Surg Am.* 1974;56:1663-1674.
9. Bohlmann HH. Acute fractures and dislocations of the cervical spine: an analysis of three hundred hospitalized patients and re-view of the literature. *J Bone Joint Surg Am.* 1979;61:1119- 1142.
10. Gehweiler JA, Duff DE, Martinez S, Miller MD, Clark WM (1976) Fractures of the atlas vertebra. *Skelet Radiol* 1(2):97-102.
11. Effendi B, Roy D, Cornish B et al. Fractures of the Ring of the Axis: A Classification Based on the Analysis of 131 Cases. *J Bone Joint Surg.* 1981; 63B:319-327
12. Levine AM, The Cervical Spine Research Society Editorial Committee. In: *Traumatic Spondylolisthesis of the Axis: "Hangman's Fracture". The Cervical Spine.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998:429-448
13. Fiedler N, Spiegl UJA, Jarvers JS, Josten C, Heyde CE, Osterhoff G. Epidemiology and management of atlas fractures. *Eur Spine J.* 2020 Oct;29(10):2477-2483.
14. Frangen TM, Zilkens C, Muhr G, Schinkel C. Odontoid fractures in the elderly: dorsal C1/C2 fusion is superior to halo-vest immobilization. *J Trauma.* 2007 Jul;63(1):83-9.
15. M. D. Ryan and T. K. F. Taylor, "Odontoid fractures in the elderly," *Journal of Spinal Disorders*, vol. 6, no. 5, pp. 397-401, 1993
16. Clark CR, White AA III. Fractures of the dens. A multicenter study. *J Bone Joint Surg Am.* 1985;67:1340-1348.
17. Ochoa G. Surgical management of odontoid fractures. *Injury.* 2005; 36:54 - 64.
18. Schiess RJ, DeSaussure RL, Robertson JT. Choice of treatment of odontoid fractures. *J Neurosurg.* 1982;57:496-499.
19. Tashjian RZ, Majercik S, Biffi WL, et al. Halo-vest immobilization increases early morbidity and mortality in elderly odontoid fractures. *J Trauma.* 2006;60:199-203.
20. Grob D, Magerl F. Operative Stabilisierung bei Frakturen von C1 und C2. *Orthopäde.* 1987;16:46-54
21. Müller EJ, Wick M, Russe OJ, Muhr G. Management of odontoid fractures in the elderly. *Eur Spine J.* 1999;8:360-365.
22. Aebi M, Ettner C, Coscia M. Fractures of the odontoid process—treatment with anterior screw fixation. *Spine.* 1989;10: 1065-1070.
23. Andersson S, Rodrigues M, Olerud C. Odontoid fractures: high complication rate associated with anterior screw fixation in the elderly. *Eur Spine J.* 2000;9:56-60.
24. Magerl F, Seeman PS. Stable posterior fusion of the atlas and axis by transarticular screw fixation. In: Kehr P, Weidner A, eds. *Cervical Spine.* Vol 1. Wien, New York: Springer Verlag; 1986:267-278.
25. Harms J, Melcher RP: Posterior C1-C2 fusion with polyaxial screw and rod fixation. *Spine (Phila Pa 1976)* 2001;26 (22):2467-2471
26. Brooks AL, Jenkins EB: Atlanto-axial arthrodesis by the wedge compression method. *J Bone Joint Surg Am* 1978;60(3):279-284.
27. Gallie WE: Fractures and dislocations of the cervical spine. *Am J Surg* 1939;46: 495-499.
28. Schmidt R, Richter M, Gleichsner F, et al. Postoperative atlantoaxial three-point fixation:

comparison of intraoperative performance between open and percutaneous techniques. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2006;126:150–156.

29. Hangian WC, Powell FC, Elwood PW, et al. Odontoid fractures in elderly patients. *J Neurosurg.* 1993;78:32–35.

30. Weller SJ, Malek AM, Rossitch E. Cervical spine fractures in the elderly. *Surg Neurol.* 1997;47:274–281.

Асоциация между острата артериална или венозна тромбоза при активна инфекция със SARS-CoV-2 и постковид синдром

А. Чолаков^{1,2}, А. Петков^{1,2}, Б. Чешемеджиева^{1,2}, С. Станев^{1,2}, Л. Деспотова-Толева²

¹УМБАЛ Св. Георги, гр. Пловдив, Клиника по Съдова хирургия

²Медицински университет - Пловдив

Abstract

Introduction

In the course of the COVID-19 pandemic a distinct association between active SARS-CoV-2 infection or post-covid syndrome and acute arterial or venous thrombosis is observed.

Materials and methods

The study is retrospective, conducted in the period July 2020 – July 2021. Seventy-four cases are included. The patients were between 39-93 years old, mean age 67,18 years. Forty-eight (64,9%) were male and 26 (35,1%) were female. Patients with active COVID-19 were 27 (36,5%), and those with post-COVID syndrome were 47 (63,5%). Acute arterial thrombosis was observed in 50 (67,6%) of the cases, acute venous occlusions in 23 (31,1%) and in one patient (1,4%) arterial and venous thrombosis at the same time.

Въведение

Артериалната оклузивна болест, дълбоката венозна тромбоза (ДВТ) и асоциираната с нея белодробна тромбемболия (БТЕ) са социално значими заболявания, свързани със сериозна инвалидизация и смъртност¹. Пандемията, предизвикана от SARS-CoV2 и в резултат COVID-19, поставя нови предизвикателства пред здравната

In the active disease group we observed 23 (85,2%) patients with acute arterial thrombosis and 4 (14,8%) with acute venous occlusions. In post-COVID syndrome group we registered 27 (57,4%) with acute arterial disease and 19 (40,4%) with thrombophlebitis (p<0.05)

Discussion

The study finds, that patients with active SARS-CoV-2 infection are affected by acute arterial occlusion significantly more often, than the patients with post-COVID syndrome.

Keywords: Acute arterial thrombosis, Venous thrombosis, COVID-19, Post-COVID syndrome

система². Заболяването се асоциира с тежка пневмония и респираторен дистрес синдром, но също така засяга множество органи и системи, предизвиквайки храносмилателни, чернодробни, бъбречни, неврологични и кардиологични усложнения^{3,4,5,6}.

Засягането на перфираната артериална и венозна система се

асоциира с ендотелната увреда, тежка общовъзпалителна реакция, хипоксия и дифузна интравазална коагулопатия^{7,8,9}.

С увеличаването на случаите на болни, преминали през заболяването, се увеличава броят на пациенти с тромботични усложнения, които могат да бъдат асоциирани с преживяната САРС-КОВ-2 инфекция^{10,11}.

Цел

Да се изследва честотата на острата артериална и венозна непроходимост и асоциацията им с активна КОВИД-19 инфекция и постковид синдром.

Материали и методи

Проучването е ретоспективно, проведено в периода юли 2020г – юли 2021г. В изследването са включени 74 пациента, преминали през стационара на

Клиника по Съдова хирургия. Пациентите са разпределени в две групи:

- доказан с PCR или антигенен тест КОВИД-19 в активна фаза
- доказан с PCR или антигенен тест КОВИД-19, изписани от КОВИД звено, завършили карантината в домашни условия с или без повторен отрицателен тест за наличие на САРС-КОВ-2 в назофарингса, но без клинична картина за остро вирусно заболяване.

Статистическата обработка е извършена със SPSS, използвани са вариационен, дескриптивен и графичен анализ.

Резултати

В изследването са включени 74 пациента във възрастов диапазон 39-93 годишна възраст, средна възраст 67,18г, стандартно отклонение 12,55г (фиг. 1).

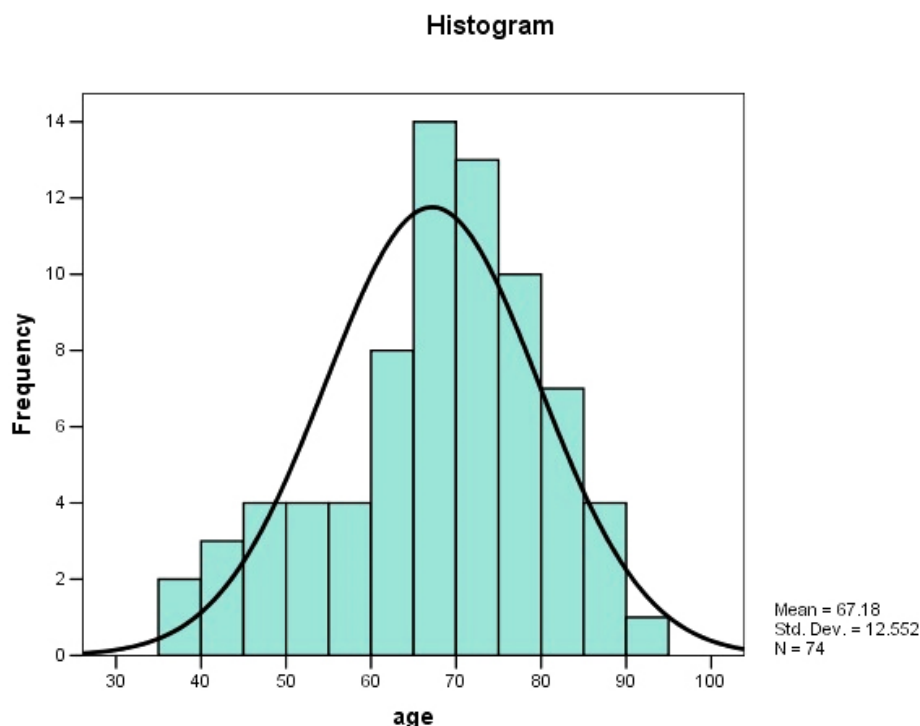


Fig. 1: Възрастово разпределение

Прави впечатление голямото стандартно отклонение, както и ниската начална възраст на съдовите усложнения, асоциирани с КОВИД-19 и постковид синдрома.

Настоящото проучване показва, че мъжкият пол е по-заплашен от съдови усложнения, асоциирани с болестта –

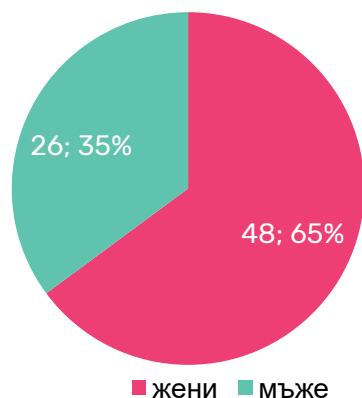


Fig. 2: Полово разпределение

Въпреки немалкия брой на съдовите усложнения по време на активна КОВИД-19 инфекция, настоящото проучване регистрира, че пациентите с постковид синдром и различни съдови усложнения са 1,74 пъти повече, което заостря вниманието върху персистиращата и след болестта ендотелна увреда и повишена тромбогенност.

Разпределението по нозологични единици е представено във фигура 4. Според типа на засегнатия съд се наблюдават следните групи:

- Остри артериални тромбози се откриха при 50 (67,6%) пациента,
- Остро настъпила непроходимост на дълбок или повърхностен венозен съд при 23 (31,1%)
- при един пациент (1,4%) се установи едновременно развитие на двата типа патология (фиг. 4).

48 (64,9%) от засегнатите са мъже, а 26 (35,1%) жени (фиг. 2).

Разпределението на изследваните групи е показано във фигура 3:

Пациенти с активна КОВИД-19 инфекция – 27 (36,5%),

Пациенти с постковид синдром – 47 (63,5%) (фиг. 3).

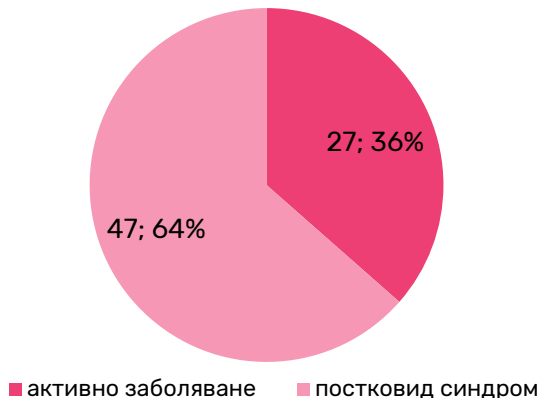


Fig. 3: Разпределение на пациенти според активността на SARS-CoV-2 инфекцията

Настоящото проучване установява превес на острата артериална непроходимост, като същата се установява в над 2/3 от случаите.

При пациентите с активна SARS-CoV-2 инфекция се наблюдават 23 (85,2%) случая на остра артериална непроходимост и 4 (14,8%) – на тромбофлебит. Статистическото изследване потвърди клиничното наблюдение, че пациентите с активен КОВИД-19, страдат много по-често от засягане на артериалната система ($p < 0.05$). При повечето пациенти с усложнения от страна на артериалната система, вирусната инфекция протича много по-тежко, което влошава и прогнозата на засегнатите крайници.

При пациенти с постковид синдром се откриват 27 (57,4%) случая на остра артериална тромбоза и 19 (40,4%) с дълбок или повърхностен тромбофлебит. Отчита

се сравнително по-висока честота на венозната патология в тази група. Като задължителна част от консервативното лечение на дълбоката венозна тромбоза, строгият постелен режим и декливното положение на крайника силно затрудняват дихателната рехабилитация на болните с постковид синдром (табл. 1.) (фиг. 5) (фиг. 6) .

Установява се статистически значима разлика между съотношението на типовете на преобладаваща патология в двете изследвани групи (p<0.05).

Обсъждане

Настоящото проучване установи, че пациенти с активна CAPC-KOB-2

инфекция са засегнати значително по-често от остра артериална непроходимост в сравнение с пациентите с постковид синдром (p<0.05). Въпреки това в двете изследвани групи честотата на тромботичните усложнения в артериалния басейн е по-висока от тази във венозния.

Заклучение

Нарастващият брой на пациенти, преживели КОВИД-19 и перисистиращите епидемични пикове, трябва да заостри вниманието на ОПЛ към възможните периферни съдови усложнения от инфекцията със CAPC-KOB-2.



Fig. 4: Разпределение на нозологията според типа на съдовия басейн

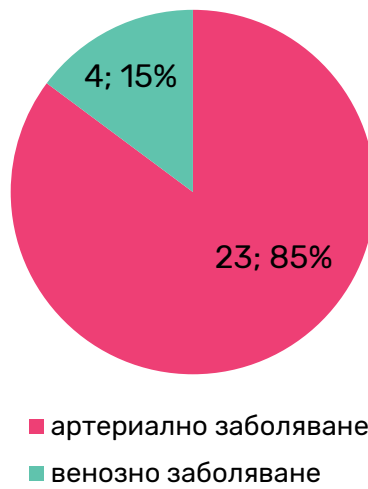


Fig. 5: Разпределение на типа патология при пациенти с активен COVID-19



Fig. 6: Разпределение на типа патология при пациенти с постковид синдром

		артериално заболяване	венозно заболяване	артериално и венозно заболяване	Total
RSStatus	active	23	4	0	27
		85.20%	14.80%	0.00%	100.00%
tal	inactive	27	19	1	47
		57.40%	40.40%	2.10%	100.00%
within SARSStatus		50	23	1	74
		31.10%	1.40%	100.00%	

Table 1: Цифрово изражение на фиг. 5 и 6

Библиография

- 1 A. Delluc, K. Lacut, M.A. Rodger, Arterial and venous thrombosis: what's the link? Anar-rative review, *Thromb. Res.* 191 (2020) 97–102.
- 2 Blumenthal D, Fowler E. J. et al. Covid-19 – Implications for the Health Care System, *N Engl J Med* 383;15 [nejm.org](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2020253) October 8, 2020
- 3 S.K. Kunutsor, J.A. Laukkanen, Cardiovascular complications in COVID-19: a systemat-ic review and meta-analysis, *J. Infect.* 81 (2) (2020) e139–e141.
- 4 S.K. Kunutsor, J.A. Laukkanen, Hepatic manifestations and complications of COV-ID-19: a systematic review and meta-analysis, *J. Infect.* 81 (3) (2020) e72–e74.
- 5 S. Behzad, L. Aghaghazvini, A.R. Radmard, A. Gholamrezanezhad, Extrapulmonary manifestations of COVID-19: radiologic and clinical overview, *Clin. Imaging* 66 (2020) 35–41.
- 6 Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, et al. (2020) Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 26: 1017-1032.
- 7 Kamel, Mohamed H., Wenqing Yin, Chris Zavarro, Jean M. Francis, and Vipul C. Chitalia 2020. "Hyperthrombotic Milieu in COVID-19 Patients" *Cells* 9, no. 11: 2392
- 8 Alice Huertas, David Montani, Laurent Savale, Jérémie Pichon, Ly Tu, Florence Parent, Christophe Guignabert, Marc Humbert, Endothelial cell dysfunction: a major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? *European Respiratory Journal* Jul 2020, 56 (1) 200163
- 9 Klok FA, Kruip MJHA, Meer NJM Van Der, Arbousd MS, Gommers DAMPJ, et al. (2020) Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 191: 145-147
- 10 Bingwen Eugene Fan, Christine Cheung, Post COVID-19 Arterial Thromboembolism: A Clear and Present Danger. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, Apr 15, 2021
- 11 Late Sequelae of COVID-19. Updated November 13, 2020. Accessed March 25, 2021 at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/late-sequelae.html>

FOLIA PALLIATRICA • 2021/II

ISSN 2535-0463 (print)

ISSN 2603-3224 (online)

Главен редактор: проф. д-р Любима Д. Деспотова-Толева, дм

Редакционна колегия

проф. д-р Мария Серато-Бенвенуто (САЩ)
проф. д-р Ринтаро Мори (Япония)
проф. д-р Шломо Винкер (Израел)
проф. д-р Айсегюл Каптъноглу (Турция)
проф. д-р Анвар Хан (Обединено кралство)
проф. д-р Тони Шекерджиева-Новак (България)
доц. д-р Николай Йорданов, дм (България)
маг. фил. Лилия Тонева (България)

Коректор: маг. фил. Лилия Тонева

Дизайн и предпечат: Виктор Новак

© Всички права запазени. Нито една част от това издание не може да бъде репродуцирана (по електронен или механичен път) и разпространявана под каквато и да е форма без изричното писмено разрешение на главния редактор и Българското дружество по продължителни грижи и палиативна медицина.

Chief editor: Prof. Lyubima Despotova-Toleva MD PhD

Editorial board

Prof. Maria Serratto-Benvenuto MD PhD (USA)
Prof. Rintaro Mori MD PhD (Japan)
Prof. Shlomo Vinker MD, MHA (Israel)
Prof. Ayşegül Kaptanoğlu MD, PhD (Turkey)
Prof. Anwar Khan MD, PhD (UK)
Prof. Toni Schekerdzhieva-Nowak PhD (Bulgaria)
Associated Prof. Nikolay Yordanov MD, PhD (Bulgaria)
MA Liliya Toneva (Bulgaria)

Proofreader: MA. Liliya Toneva

Design, layout and pre-press: Wiktor Nowak MA

© All rights reserved. No part of this magazine may be reproduced (through electronic or other means) and distributed under any form without the explicit written consent of the Chief editor and the "Bulgarian Long-term and Palliative Care Society."