КАРДИОЛОГИЯ & КАРДИОХИРУРГИЯ

CARDIOLOGY & CARDIAC SURGERY

Том 9, Брой 2, 2026

Volume 9, Number 2, 2026

- Ролята на миелопероксидазата като ранен предиктор за развитие на кардиотоксичност
- Унипортална торакоскопска хирургия – методът на избор при съвременните минимално инвазивни техники
- Молсидомин и мозъкът: влияние върху когнитивните функции
- Робот-асистирани дву- и триполеви резекции на хранопровода – революционният подход при хирургия на езофагеален карцином
- Краткосрочна наслада с дългосрочни последици: неврологични прояви след употреба на райски газ

- The role of myeloperoxidase as an early predictor of cardiotoxicity
- Uniportal thoracoscopic surgery – the method of choice in modern minimally-invasive techniques
- Molsidomine and the brain: impact on cognitive functions
- Robotic-assisted two- and three-field esophagectomy – a revolutionary approach to surgery for esophageal cancer
- Short-term pleasure with long-term consequences: neurological manifestations following nitrous oxide use

Български Кардиологичен Институт

Bulgarian Cardiac Institute

www.cardiacinstitute.bg

КАРДИОЛОГИЯ & КАРДИОХИРУРГИЯ

CARDIOLOGY & CARDIAC SURGERY

Том 9, Брой 2 • 2026

Volume 9, Number 2 • 2026

Редакционна колегия

Главен редактор

Д-р Дарко Симонов, дм

Заместник-главен редактор

Д-р Петър Илиев

Научни секретари

Д-р Бориславa Нинова

Д-р Анюта Иванова

Д-р Мартина Самарджиева

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 Милена Енчева (България)

Editorial board

Editor-in-Chief

Dr. Darko Simonov, PhD

Deputy editor

Dr. Petar Iliev

Scientific Secretaries

Dr. Borislava Ninova

Dr. Anyuta Ivanova

Dr. Martina Samardzhieva

Members

Prof. Dr. Plamen Bozhinov (Bulgaria)

Prof. Dr. Nikolay Raynov (Bulgaria)

Prof. Dr. Petr Widimsky (Czech Republic)

Prof. Dr. Jean-Pierre Bassand (France)

Prof. Dr. Francesco Bedogni (Italy)

Prof. Dr. Zbyněk Straka (Czech Republic)

Prof. Dr. Luigi Martinelli (Italy)

Prof. Dr. Ladislav Groch (Czech Republic)

Prof. Dr. Jiří Vítovec (Czech Republic)

Prof. Dr. Veselin Petrov (Bulgaria)

Assoc. Prof. Dr. Dimitar Haritonov (Bulgaria)

Assoc. Prof. Dr. Milena Encheva (Bulgaria)

Български Кардиологичен Институт

Bulgarian Cardiac Institute

www.cardiacinstitute.bg

СЪДЪРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

В. Петрушева, Я. Симова, М. Самарджиева, Н. Чилингирова, Н. Китова, Т. Веков. Ролята на миелопероксидазата като ранен предиктор за развитие на кардиотоксичност 3

И. Иванов, Н. Драгнев, Д. Митев, Р. Димова, Д. Ламбовски, Ю. Христова, А. Линкова. Унипортална торакоскопска хирургия – методът на избор при съвременните минимално инвазивни техники 19

А. Димитров, К. Пеева, Я. Симова, И. Миланов, Т. Евденова. Молсидомин и мозъкът: влияние върху когнитивните функции 26

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

И. Иванов, Н. Драгнев, Д. Митев, Д. Ламбовски. Робот-асистирани дву- и триполеви резекции на хранопровода – революционният подход при хирургия на езофагеален карцином 41

С. Веселинов, И. Димитров. Краткосрочна наслада с дългосрочни последици: неврологични прояви след употреба на райски газ 49

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

V. Petrusheva, I. Simova, M. Samardzhieva, N. Chilingirova, N. Kitova, T. Vekov. The role of myeloperoxidase as an early predictor of cardiotoxicity 3

I. Ivanov, N. Dragnev, D. Mitev, R. Dimova, D. Lambovski, Y. Hristova, A. Linkova. Uniportal thoracoscopic surgery – the method of choice in modern minimally-invasive techniques 19

A. Dimitrov, K. Peeva, Y. Simova, I. Milanov, T. Evdenova. Molsidomine and the brain: impact on cognitive functions 26

CASE REPORTS

I. Ivanov, N. Dragnev, D. Mitev, D. Lambovski. Robotic-assisted two- and three-field esophagectomy – a revolutionary approach to surgery for esophageal cancer 41

S. Veselinov, I. Dimitrov. Short-term pleasure with long-term consequences: neurological manifestations following nitrous oxide use 49

ISSN 2738-702X

РОЛЯТА НА МИЕЛОПЕРОКСИДАЗАТА КАТО РАНЕН ПРЕДИКТОР ЗА РАЗВИТИЕ НА КАРДИОТОКСИЧНОСТ

В. Петрушева, Я. Симова, М. Самарджиева, Н. Чилингирова, Н. Китова, Т. Веков

Български кардиологичен институт, МБАЛ „Сърце и мозък" – Плевен,
Медицински университет – Плевен

Резюме. Миелопероксидазата (MPO) се разглежда като потенциален биомаркер за ранно откриване на кардиотоксичност при пациенти, получаващи противотуморно лечение. Данните относно нейната прогностична стойност остават ограничени и противоречиви. **Цел:** Да се оцени ролята на MPO като ранен предиктор за развитие на кардиотоксичност и смъртност. **Методи:** Проследени са 477 пациенти, подложени на антинеопластична терапия, с измерване на MPO, тропонин, NT-proBNP и детайлна ехокардиографска оценка изходно, на 3-ти и на 6-и месец. В статията са оценени и сравнени асоциацията на биомаркерите със спада във фракцията на изтласкване (ФИ) с > 10% до стойности < 55%, спадът в глобалния лонгитудинален стрейн (GLS) с > 15% от изходните стойности и настъпването на смърт. **Резултати:** MPO не показва значима асоциация с промени във ФИ (p-value 0.42) или GLS (p-value 0.578). Въпреки това по-високите стойности на MPO се свързват с повишен риск от ранна смъртност, независимо от останалите клинични и образни показатели (p-value 0.0287). **Заключение:** Тези резултати подчертават потенциала на MPO да допълва съществуващите инструменти за стратификация на риска и насочват към необходимостта от допълнителни проучвания за изясняване на механизмите и клиничната ѝ полезност.

Ключови думи: миелопероксидаза, кардиотоксичност, кардиоонкология

THE ROLE OF MYELOPEROXIDASE AS AN EARLY PREDICTOR OF CARDIOTOXICITY

V. Petrusheva, Y. Simova, M. Samardzhieva, N. Chilingirova, N. Kitova, T. Vekov

Bulgarian Cardiology Institute, MHAT "Heart and Brain" – Pleven
Medical University – Pleven

Abstract. Myeloperoxidase (MPO) is considered a potential biomarker for early detection of cardiotoxicity in patients undergoing anticancer treatment. However, data regarding its prognostic value remain limited and inconsistent. **Aim:** To assess the role of MPO as an early predictor for the development of cardiotoxicity and mortality. **Methods:** A total of 477 patients receiving antineoplastic therapy were followed, with measurements of MPO, troponin, NT-proBNP, and comprehensive echocardiographic evaluation performed at baseline, 3 months, and 6 months. We evaluated and compared the association between these biomarkers and the development of a > 10% decline in left ventricular ejection fraction (EF) to values < 55%, a > 15% reduction in global longitudinal strain (GLS) from baseline, and mortality. **Results:** MPO showed no significant association with changes in LVEF (p-value = 0.42) or GLS (p-value = 0.578). However, higher MPO levels were associated with an increased risk of early mortality, independent of other clinical and imaging parameters (p-value = 0.0287). **Conclusion:** These findings highlight the potential of MPO to complement existing risk-stratification tools and indicate the need for further studies to clarify its mechanisms and clinical utility.

Key words: myeloperoxidase, cardiotoxicity, cardio-oncology

Въведение

Кардиотоксичността е значим клиничен проблем, който ограничава приложението на ефективни противотуморни терапии и влияе негативно върху преживяемостта и качеството на живот на пациентите. Въпреки развитието на съвременни методи за образна диагностика за мониториране на сърдечната функция, миокардното увреждане често се установява в сравнително късен етап, когато вече е налице спад във ФИ или намаление на GLS. Това подчертава необходимостта от надеждни и чувствителни биомаркери, които да позволят ранна детекция на субклинична кардиотоксичност и своевременно въвеждане на превантивни мерки. Утвърдените до момента биомаркери като високочувствителен тропонин (hsTroponin) и NT-proBNP имат доказано прогностично значение, но и някои съществени ограничения. Тропонинът отразява директното миокардно увреждане, което се проявява на по-късен етап. Освен това тропонинът се повишава не само при миокардно засягане. Основни причини за повишен тропонин са остър коронарен синдром (ОКС), белодробна тромбоемболия (БТЕ), миокардит, остър перикардит, Такоцубо синдром, предсърдно мъждене (ПМ), камерни аритмии, хипотония, хипертонична криза, анемия, бъбречна недостатъчност, сепсис, повишено вътречерепно налягане и др. [1].

NT-proBNP е свързан с повишено налягане, обемно обременяване, което може да бъде повлияно от възраст, бъбречна функция и други коморбидности. Основните причини за повишаване на NT-proBNP са: 1. Сърдечни – сърдечна недостатъчност (СН), диастолна дисфункция, клапни заболявания, миокардит, левокамерна хипертрофия (ЛКХ), исхемична болест на сърцето (ИБС), аритмии, миокардна травма, перикардит, артериална хипертония (АХ); 2. Белодробни – пулмонална хипертония, БТЕ, сънна апнея, ХОББ, белодробни инфекции; 3. Неврологични – исхемичен или хеморагичен мозъчен инсулт; 4. Други – сепсис, изгаряне, в хода на химиоте-

Introduction

Cardiotoxicity represents a significant clinical problem that limits the use of effective anticancer therapies and negatively impacts patients' survival and quality of life. Despite advances in modern imaging techniques used to monitor cardiac function, myocardial injury is often detected at a relatively late stage, when a decline in EF or a reduction in GLS has already occurred. This underscores the need for reliable and sensitive biomarkers that allow early detection of subclinical cardiotoxicity and timely initiation of preventive measures.

The currently established biomarkers, such as high-sensitivity troponin (hsTroponin) and NT-proBNP, have proven prognostic value but also certain important limitations. Troponin reflects direct myocardial injury, which manifests at a later stage. Moreover, troponin elevation is not specific to myocardial damage alone. Major causes of elevated troponin include acute coronary syndrome (ACS), pulmonary embolism (PE), myocarditis, acute pericarditis, Takotsubo syndrome, atrial fibrillation (AF), ventricular arrhythmias, hypotension, hypertensive crisis, anemia, renal failure, sepsis, elevated intracranial pressure, and others [1].

NT-proBNP is associated with increased pressure and volume overload, and its concentration may be influenced by age, renal function, and other comorbidities. The main causes of elevated NT-proBNP include: 1. Cardiac – heart failure (HF), diastolic dysfunction, valvular disease, myocarditis, left ventricular hypertrophy (LVH), coronary artery disease (CAD), arrhythmias, myocardial trauma, pericarditis, arterial hypertension (AH); 2. Pulmonary – pulmonary hypertension, PE, sleep apnea, COPD, pulmonary infections. 3. Neurological – ischemic or hemorrhagic stroke. 4. Other – sepsis, burns,

рапия, ухапване от змия, напреднала възраст, хипертиреоидизъм, анемия, цироза, бъбречна недостатъчност, хипералдостеронизъм [2].

Следователно hsTroponin и NT-proBNP невинаги могат да уловят ранните клетъчни промени, предшестващи сърдечното увреждане.

MPO е ключов ензим, свързан с оксидативен стрес и възпаление, който се разглежда като потенциален ранен биомаркер за предикция на кардиотоксичност [3]. Повишената активност на MPO предшества увреждането на кардиомиоцитите и ремоделирането на миокарда, което я позиционира като ценен индикатор за субклинична кардиотоксичност още преди проявата на ехокардиографски изменения.

В този контекст нараства интересът към мултибиомаркерната стратегия, която комбинира различни патогенетични механизми – възпаление, оксидативен стрес, хемодинамично натоварване, директно миокардно увреждане. Подобен подход осигурява по-висока диагностична чувствителност и специфичност, което позволява по-прецизно стратифициране на риска и персонализиране на проследяването и терапевтичните решения при пациенти, провеждащи противотуморна терапия.

Цел

Да се оцени предиктивната стойност на MPO за ранна детекция на кардиотоксичност и да се сравни с тази на тропонин и NT-proBNP.

– Първична крайна цел:

Да се определи дали изходно повишените нива на MPO предвиждат развитие на кардиотоксичност в хода на противотуморната терапия. Краен резултат за кардиотоксичност включва спад във ФИ с > 10% до стойност под 55% или спад с повече от 15% спрямо изходните стойности на GLS.

– Вторични цели:

Да се сравни диагностичната и прогностичната чувствителност на MPO спрямо hsTroponin и NT-proBNP за ранно откриване на кардиотоксичност.

during chemotherapy, snake bites, advanced age, hyperthyroidism, anemia, cirrhosis, renal failure, hyperaldosteronism [2].

Therefore, hsTroponin and NT-proBNP may not always detect the early cellular changes that precede myocardial injury.

MPO is a key enzyme associated with oxidative stress and inflammation and is being considered as a potential early biomarker for predicting cardiotoxicity [3]. Increased MPO activity precedes cardiomyocyte injury and myocardial remodeling, positioning it as a valuable indicator of subclinical cardiotoxicity even before echocardiographic abnormalities appear.

In this context, interest is growing in a multimarker strategy that combines different pathogenic mechanisms – inflammation, oxidative stress, hemodynamic overload, and direct myocardial injury. Such an approach provides higher diagnostic sensitivity and specificity, enabling more precise risk stratification and personalization of monitoring and therapeutic decision-making in patients undergoing anticancer treatment.

Objectives

To evaluate the predictive value of MPO for the early detection of cardiotoxicity and to compare it with that of troponin and NT-proBNP.

– Primary Endpoint:

To determine whether elevated baseline MPO levels predict the development of cardiotoxicity during anticancer therapy. The cardiotoxicity outcome includes a decline in EF > 10% to a value below 55%, or a reduction in GLS by more than 15% from baseline.

– Secondary Objectives:

To compare the diagnostic and prognostic sensitivity of MPO with hsTroponin and NT-proBNP for early detection of cardiotoxicity.

Да се оцени асоциацията между изходно повишени стойности на MPO и ранна смърт на трети/шести месец.

Да се оцени допълнителната стойност на MPO при включване в мултибиомаркерна стратегия (в комбинация с утвърдените до момента биомаркери).

Материал и методи

Проследяват се проспективно пациенти с новодиагностицирано туморно заболяване, при които е предвидена противотуморна терапия.

Оценяват се изходно възраст, пол, вид тумор, стадий, туморни маркери, вид противотуморна терапия, придружаващи заболявания (АХ, ПМ, ИБС, ЗД), GFR, АН, изходни стойности на ФИ, GLS, обем и стрейн на ляво предсърдие, стрейн на свободна стена на дясна камера, Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE), систолно налягане в белодробната артерия (СНБА), диастолна функция, наличие на перикарден излив, изходни стойности на тропонин, NT-proBNP, MPO.

Проследяват се на 3-ти и 6-и месец с оглед ранна детекция на кардиотоксичност.

Трансторакалната ехокардиография е извършвана по стандартен протокол съгласно ESC/ASE. EF е измервана по модифицирания Simpson метод, а GLS – чрез 2D speckle-tracking. Определени са също параметри на диастолна и деснокамерна функция.

Серумните нива на тропонин, MPO и NT-proBNP са измерени в акредитирана клинична лаборатория с търговски налични реагенти, прилагани съгласно стандартните процедури и вътрешния контрол на качеството.

Статистически анализ

Непрекъснатите променливи представяме като средни стойности със стандартно отклонение (SD). Категориалните променливи представяме като брой (N) и процент (%). Сравняваме честотата на кардиотоксичност и смъртност

To assess the association between elevated baseline MPO levels and early mortality at three and six months.

To evaluate the added value of MPO when integrated into a multimarker strategy (in combination with currently established biomarkers).

Materials and methods

Patients with newly diagnosed malignant disease who were scheduled to receive anticancer therapy were prospectively followed.

Baseline assessment included age, sex, cancer type, stage, tumor markers, type of anticancer therapy, comorbidities (hypertension, AF, CAD, diabetes), GFR, blood pressure, baseline values of EF, GLS, left atrial volume and strain, right ventricular free wall strain, Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE), systolic pulmonary artery pressure (sPAP), diastolic function, presence of pericardial effusion, and baseline levels of troponin, NT-proBNP, and MPO.

Patients were followed at 3 and 6 months for early detection of cardiotoxicity.

Transthoracic echocardiography was performed according to standard ESC/ASE protocols. LVEF was measured using the modified Simpson method, and GLS was assessed using 2D speckle-tracking. Parameters of diastolic function and right ventricular function were also evaluated.

Serum levels of troponin, MPO, and NT-proBNP were measured in an accredited clinical laboratory using commercially available assays, following standard procedures and internal quality control.

Statistical Analysis

Continuous variables are presented as means with standard deviation (SD). Categorical variables are presented as counts (N) and percentages (%). We compared the incidence of cardiotoxicity and mortality between groups

между групите с изходно повишени и изходно нормални стойности на MPO и оценяваме статистическа значимост чрез p-value. Използваме Fisher's Exact Test в Excel. За статистически значима разлика се приема p-value < 0.05.

Етични съображения

Проучването е наблюдателно, без интервенция, поради което не е изисквано подписване на информирано съгласие. Данните са обработвани в анонимизиран вид и при спазване на конфиденциалност.

with elevated versus normal baseline MPO values and assessed statistical significance using p-values. Fisher's Exact Test (Excel) was used. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Ethical Considerations

The study was observational and non-interventional; therefore, informed consent was not required. All data were processed in an anonymized manner and handled in accordance with confidentiality standards.

Резултати

През периода 31.10.2024 г. – 04.11.2025 г. в изследването са включени 477 пациенти с онкологично заболяване. Базовите им характеристики са представени в таблица 1. Сред най-разпространените рискови фактори в нашата кохорта са АХ и тютюнопушенето (таблица 2).

Базови характеристики на изследваната популация

Трите най-често срещани тумори в групата са белодробният карцином, карциномът на гърдата и на дебелото черво (таблица 3).

Results

Between October 31, 2024, and 4 November 4, 2025, a total of 477 patients with oncologic disease were included in the study. The baseline characteristics of the patients are presented in Table 1. Among the most prevalent risk factors in our cohort were hypertension and smoking (Table 2).

Baseline characteristics of the study population

The three most common cancers in the group were lung cancer, breast cancer, and colorectal cancer (Table 3).

Таблица 1. Базови показатели // **Table 1.** Baseline parameters

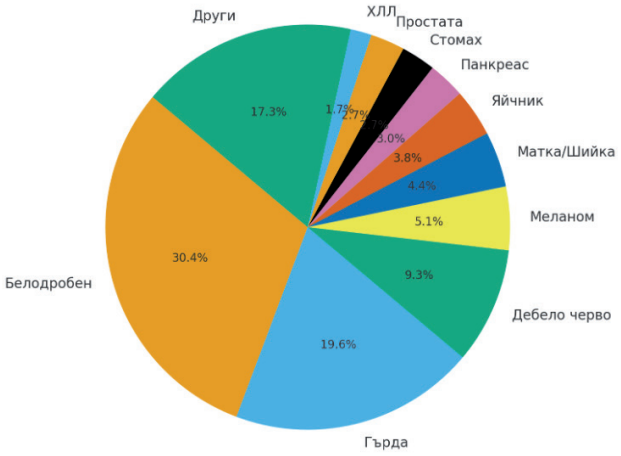
Показател // Parameter	**N**	**Mean**	**Median**	**SD**	**Min**	**Max**	**IQR**
Възраст (години) // Age	477	66.74	68	11.06	21	93	14.0
Систолно АН (САН), mmHg Systolic blood pressure, mmHg	477	125.19	120	16.38	70	195	20.0
Диастолно АН (ДАН), mmHg Diastolic blood pressure, mmHg	477	76.65	80	9.94	40	110	10.0
GFR (ml/min/1.73 m^2)	477	78.08	83	22.26	14	134	33.25

Таблица 2. Придружаващи заболявания и рискови фактори // **Table 2.** Comorbidities and Risk Factors

Състояние / фактор // Risk factor	**Брой пациенти // N**	**%**
Артериална хипертония // Arterial hypertension	323	67.71%
Предсърдно мъждене // Atrial fibrillation	81	16.98%
Исхемична болест на сърцето // Coronary artery disease	56	11.74%
Захарен диабет // Diabetes mellitus	91	19.08%
Пушачи (настоящи или бивши) // Smoking history	271	56.81%

Таблица 3. Разпределение по вид тумор // **Table 3.** Distribution by Cancer Type

Диагноза // Diagnosis	**Брой Number**	**% от всички пациенти % of All Patients**
Белодробен карцином // Lung cancer	144	32.4%
Карцином на гърдата // Breast cancer	93	21.0%
Карцином на дебелото черво // Colorectal cancer	44	9.9%
Меланом // Melanoma	24	5.4%
Карцином на матка/шийка на матката // Uterine/cervical cancer	21	4.7%
Карцином на яйчник // Ovarian cancer	18	4.1%
Карцином на панкреаса // Pancreatic cancer	14	3.2%
Карцином на простатата // Prostate cancer	13	2.9%
Стомашен карцином // Gastric cancer	13	2.9%
ХЛЛ (хронична лимфоцитна левкемия) // CLL (Chronic lymphocytic leukemia)	8	1.8%
В-клетъчен лимфом // B-cell lymphoma	8	1.8%
Неходжкинов лимфом // Non-Hodgkin lymphoma	8	1.8%
Сарком // Sarcoma	7	1.6%
Ходжкинов лимфом // Hodgkin lymphoma	6	1.4%
ХМЛ (хронична миелоидна левкемия) // CML (Chronic myeloid leukemia)	6	1.4%
Комбинация от тумори // Combination of cancers	6	1.4%
Карцином на бъбрек // Renal cancer	5	1.1%
Мултиплен миелом // Multiple myeloma	4	0.9%
Карцином на пикочен мехур // Bladder cancer	4	0.9%
ОМЛ (остра миелоидна левкемия) // AML (Acute myeloid leukemia)	3	0.7%
Карцином на цекум // Cecum cancer	3	0.7%
Карцином на езика // Tongue cancer	3	0.7%
Хондросарком // Chondrosarcoma	2	0.45%
Тимусен карцином // Thymic cancer	2	0.45%
Базоцелуларен карцином // Basal cell carcinoma	2	0.45%
Мезотелиом // Mesothelioma	1	0.23%
Себацеен карцином // Sebaceous carcinoma	1	0.23%
Карцином на влагалище // Vaginal cancer	1	0.23%
Карцином на венец // Gingival cancer	1	0.23%
Карцином на назофаринкс // Nasopharyngeal carcinoma	1	0.23%
Карцином на оментум // Omental carcinoma	1	0.23%
Спиноцелуларен карцином // Squamous cell carcinoma	1	0.23%
Хепатоцелуларен карцином // Hepatocellular carcinoma	1	0.23%
Мантелноклетъчен лимфом // Mantle cell lymphoma	1	0.23%
Т-клетъчен лимфом // T-cell lymphoma	1	0.23%
Спленален лимфом // Splenic lymphoma	1	0.23%
Дребноклетъчен лимфом // Small-cell lymphoma	1	0.23%
Стомашен лимфом // Gastric lymphoma	1	0.23%



Фиг. 1. Разпределение по вид тумор. Представени са десетте най-чести видове тумори, а единичните случаи са обединени в част "Други"

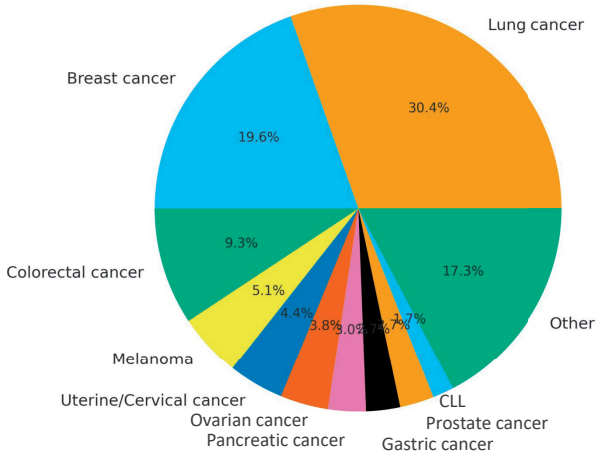


Fig. 1. Distribution by cancer type. The ten most common cancer types are presented, while single-case diagnoses are grouped under “Other”

От общия брой на пациентите в метастатичен стадий на заболяването са 245 (51.36%).

В нашата група пациенти най-често използвана е платина-базираната терапия, следвана от имунотерапията и химиотерапията с таксани. От всички пациенти при 141 е проведена лъчетерапия (29.56%) (таблица 4).

Изходно с повишени нива на MPO (над 94 ng/ml) са 209 пациенти (44%). Изходно с повишен тропонин (> 0.014 ng/ml) са 151 пациенти (31.7%), а с повишен NT-proBNP (> 325 pg/ml) са 201 пациенти (42.2%). Изходно с повишени и трите биомаркера са 53 пациенти (11.1%).

На трети месец до момента са проследени 181 пациенти, като 54 от тях са починали (29.83%). **Само при 6 пациенти се регистрира спад във ФИ с > 10% до стойности под 55%. При 15 пациенти пък се регистрира спад в GLS с > 15% спрямо изходните стойности.** При 14 пациенти се регистрира спад в стойностите на ЛП стрейн. При 5 от проследените пациенти се регистрира спад в стойностите на RVFW стрейн. **С новопоявил се перикарден излив са 11 пациенти.** 35 пациенти (30%) показват спад на TAPSE на 3-ти месец. При 15 пациенти се наблюдава повишение на СНБА ≥ 10 mmHg на 3-ти месец спрямо изходната стойност.

Of the entire patient cohort, 245 individuals (51.36%) were in a metastatic stage of the disease.

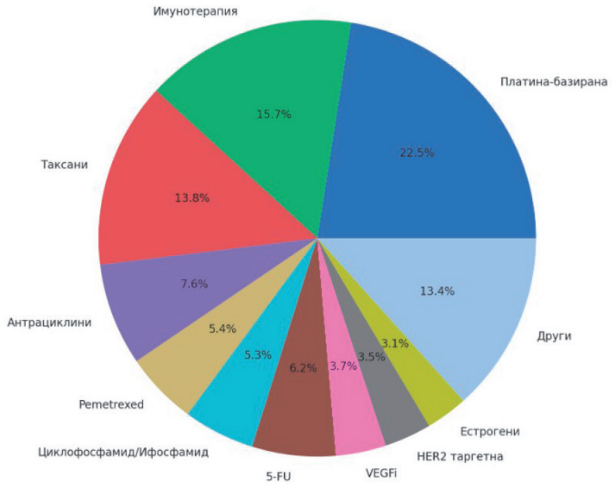
In our patient group, the most frequently used treatment was platinum-based chemotherapy, followed by immunotherapy and taxane-based chemotherapy. A total of 141 patients (29.56%) received radiotherapy (Table 4).

At baseline, elevated MPO levels (> 94 ng/ml) were present in 209 patients (44%). Elevated troponin levels (> 0.014 ng/ml) were found in 151 patients (31.7%), and elevated NT-proBNP levels (> 325 pg/ml) were observed in 201 patients (42.2%). A total of 53 patients (11.1%) had all three biomarkers elevated at baseline.

By the third month, 181 patients had been followed up. Of these, 54 patients had died (29.83%). **A decline in LVEF > 10% to values below 55% was registered in only 6 patients. A reduction in GLS > 15% from baseline was detected in 15 patients**. A decline in left atrial strain was observed in 14 patients, and a reduction in RV free wall strain was found in 5 patients. **Newly developed pericardial effusion occurred in 11 patients.** A total of 35 patients (30%) demonstrated a decrease in TAPSE at 3 months. In 15 patients, an increase in sPAP ≥ 10 mmHg compared to baseline was observed.

Таблица 4. Разпределение по вид противотуморна терапия // **Table 4.** Distribution by Type of Anticancer Therapy

Терапия // Therapy	**Брой пациенти Number of Patients**	**%**
Платина-базирана химиотерапия // Platinum-based chemotherapy	226	47.38%
Имунотерапия // Immunotherapy	157	32.91%
Лъчетерапия // Radiotherapy	141	29.56%
Таксани // Taxanes	138	28.93%
Антрациклини // Anthracyclines	76	15.93%
5-FU	62	13.00%
Pemetrexed	54	11.32%
Циклофосфамид / Ифосфамид // Cyclophosphamide /Ifosfamide	53	11.11%
VEGFi	37	7.76%
HER2 таргетна терапия // HER2-targeted therapy	35	7.34%
Естрогени // Estrogens	31	6.50%
Gemcitabine	22	4.61%
Etoposide	21	4.40%
Irinotecan	17	3.56%
CDK4/6 inhibitors	15	3.14%
Андрогени // Androgens	12	2.52%
EGFRi	11	2.31%
Винка алкалоиди // Vinca alkaloids	11	2.31%
BRAFi	10	2.10%
BTKi	9	1.89%
MEKi	8	1.68%
BCR-ABL inhibitors	4	0.84%
Bendamustine	3	0.63%
TKI // TKI (Tyrosine kinase inhibitors)	3	0.63%
Имуномодулатори // Immunomodulators	3	0.63%
ALKi	2	0.42%
Azacitidine	2	0.42%
Протеазомни инхибитори // Proteasome inhibitors	1	0.21%
Lapatinib	1	0.21%
Topotecan	1	0.21%



Фиг. 2. Разпределение според вида на химиотерапията. Представени са най-честите групи, а единичните случаи са обединени в раздел „Други“

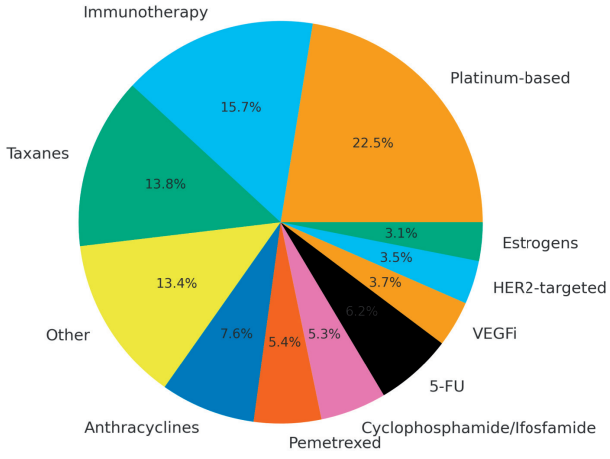


Fig. 2. Distribution by type of chemotherapy. The most common treatment groups are presented, while single-case therapies are grouped under “Other”

При този брой пациенти, проследени до момента, изходно повишеното ниво на MPO не показва статистически значима връзка със спада във ФИ с > 10% до < 55% (p-value 0.42), както и със спада в GLS с > 15% спрямо изходните стойности (p-value 0.578). Разбира се, трябва да се има предвид ниската честота на случаи на кардиотоксичност на трети месец в нашата кохорта, което в известна степен затруднява интерпретацията на данните (underpowered).

На 3-ти месец изходно повишената MPO е **статистически значимо асоциирана с по-висока ранна смъртност (p-value 0.0287)**. При пациентите с MPO > 94 се отчита ~2 пъти по-висока смъртност на 3-тия месец.

За комбинирания краен показател за кардиотоксичност (смърт или спад на LVEF > 10% до < 55%, или намаляване на GLS > 15%) p-стойността беше 0,212, което показва липса на статистически значима връзка между MPO > 94 изходно и композитния край на 3-ти месец.

Няма статистически значима разлика в промяната на отделните ехокардиографски параметри спрямо стойностите на MPO. Параметърът **TAPSE обаче показва тенденция към по-голямо намаление при пациенти с високо MPO (p-value = 0.17)**, което може да се окаже значимо при увеличаване на броя пациенти или при по-дългосрочно проследяване. Това подкрепя идеята, че дясната камера може да бъде засегната по-рано от оксидативния стрес, т.е. деснокамерната дисфункция предшества левокамерната.

При пациентите с изходно повишена MPO съществува по-висока вероятност да развият перикарден излив на 3-ти месец. Разликата не достига статистическа значимост (p-value = 0.19). Това означава, че **тенденция има**, но **не е доказана** с наличния брой пациенти.

В нашата кохорта изходно повишената MPO не се асоциира значимо с новорегистрирана артериална хипертония на третия месец (p-value = 0.167). MPO не може да се асоциира с новорегистрирана ИБС, тъй като няма нито един случай на нова ИБС при проследените па-

With the current number of patients followed up to date, elevated baseline MPO did not show a statistically significant association with an LVEF decline > 10% to < 55% (p-value = 0.42), nor with a GLS reduction > 15% (p-value = 0.578). It should be noted, however, that the low incidence of cardiotoxicity at 3 months in our cohort limits the power of these observations and complicates interpretation (underpowered).

At the 3-month follow-up, elevated baseline MPO was **significantly associated with higher early mortality (p-value = 0.0287)**. Patients with MPO >94 had approximately a twofold higher mortality rate at 3 months.

For the composite cardiotoxicity endpoint (death or LVEF decline > 10% to < 55%, or GLS reduction > 15%), the p-value was 0.212, indicating no statistically significant association between baseline MPO > 94 and the composite outcome at 3 months.

There was no statistically significant difference in the changes of individual echocardiographic parameters across MPO levels. However, **TAPSE showed a trend toward a greater reduction in patients with elevated MPO (p-value = 0.17)**, which may become significant with a larger sample size or longer follow-up. This supports the idea that the right ventricle may be affected earlier by oxidative stress, i.e. right ventricular dysfunction precedes left ventricular dysfunction.

Patients with elevated baseline MPO also showed **a higher likelihood of developing pericardial effusion at 3 months**. The difference did not reach statistical significance (p-value = 0.19). This means that there is a trend, but it is not proven with the available number of patients.

In our cohort, elevated baseline MPO was not significantly associated with newly diagnosed arterial hypertension at 3 months (p-value = 0.167). MPO cannot be associated with newly registered CAD, as there was not a single case of new CAD in

циенти към 3-ти месец. Няма значимост и за новорегистрирано ПМ.

Сравнение между трите биомаркера. Ключови изводи (3-ти месец)

Тропонин > 0.014 – Силен индивидуален предиктор за смърт на 3-ти месец (**p-value** = 0.0000023) и за композитната крайна точка. Не предсказва EF/GLS кардиотоксичност.

NT-proBNP > 325 – Силен предиктор за смърт (p-value = 0.00000152). Значим и за композитния край (**p-value = 0.00008**). Не предсказва EF/GLS кардиотоксичност.

MPO > 94 – Единствен значим резултат: **асоциация със смърт на 3-ти месец** (p = 0.0287). Не е значим за EF, GLS и композитна крайна точка на 3-ти месец.

Сравнението между биомаркерите и статистическата им значимост с кардиотоксичност са представени в таблиците 5-9.

the patients followed up at month 3. It is also not significant for newly registered AF.

Comparison of the three biomarkers: Key findings (3-month follow-up)

Troponin > 0.014 ng/ml – Strong individual predictor of 3-month mortality (**p-value** = 0.0000023) and of the composite endpoint. Does not predict EF/GLS cardiotoxicity.

NT-proBNP > 325 pg/ml – Strong predictor of mortality (p-value = 0.00000152). Also significant for the composite endpoint (**p-value = 0.00008**). Does not predict EF/GLS cardiotoxicity.

MPO > 94 ng/ml – The only significant finding was the **association with 3-month mortality** (p-value = 0.0287). Not significant for EF, GLS, or the composite endpoint at 3 months.

The comparison of the biomarkers and their statistical associations with cardiotoxicity is presented in Tables 5–9.

Таблица 5. EF спад > 10% до под 55% // **Table 5.** LVEF decline >10% to below 55%

	MPO > 94	Troponin > 0.014	NT-proBNP > 325
Event	1/65 (1.5%)	3/72 (4.2%)	3/84 (3.6%)
No event	64/65 (98.5%)	69/72 (95.8%)	81/84 (96.4%)
p-value	0.422	0.683	1.000

Таблица 6. GLS спад с >15% // **Table 6.** GLS decline > 15%

	MPO > 94	Troponin > 0.014	NT-proBNP > 325
Event	4/65 (6.2%)	3/72 (4.2%)	5/84 (6.0%)
No event	61/65 (93.8%)	69/72 (95.8%)	79/84 (94.0%)
p-value	0.578	0.030	0.419

Таблица 7. Смърт на 3-ти месец // **Table 7.** Third month mortality

	MPO > 94	Troponin > 0.014	NT-proBNP > 325
Починали	26/65 (40.0%)	27/85 (31.8%)	40/84 (47.6%)
Живи	39/65 (60.0%)	58/85 (68.2%)	44/84 (52.4%)
p-value	0.0287	0.0000023	0.00000152

Таблица 8. Композитна крайна точка (спад на ФИ ИЛИ спад на GLS, ИЛИ смърт)

Table 8. Composite Endpoint (LVEF decline OR GLS decline OR death)

	MPO > 94	Troponin > 0.014	NT-proBNP > 325
Event	31/65 (47.7%)	41/72 (56.9%)	48/84 (57.1%)
No event	34/65 (52.3%)	31/72 (43.1%)	36/84 (42.9%)
p-value	0.212	0.00070	0.00008

Таблица 9. Сравнение между биомаркерите. Обобщени резултати

Table 9. Comparison of Biomarkers. Summary of Results

Биомаркер ↑ **Biomarker ↑**	**Предсказва EF токсичност** **Predicts EF toxicity**	**Предсказва GLS токсичност** **Predicts GLS toxicity**	**Предсказва смърт** **Predicts mortality**	**Предсказва композит** **Predicts composite endpoint**
MPO > 94	✗	✗	✓	✗
Troponin > 0.014	✗	✗	✓✓	✓
NT-proBNP > 325	✗	✗	✓✓	✓

Пациентите с едновременно повишени тропонини, NT-proBNP и MPO изходно (**22 пациенти** – 12.2%, от 181 проследени на трети месец) са високорискова група, но не развиват типичната кардиотоксичност (EF/GLS спад), а умират рано, което доминира композитната крайна точка. Пациентите с три високи маркера са с около 5 пъти по-висок риск от ранна смърт. Комбинацията от изходно повишение и на трите биомаркера предсказва предимно смъртност, а не типичната кардиотоксичност. Резултатите са обобщени в таблица 10.

Patients with simultaneous baseline elevation of troponin, NT-proBNP, and MPO (**22 patients,** 12.2% of the 181 followed up at month 3) represent a high-risk group, but they do not develop typical cardiotoxicity (EF/GLS decline), but die early, which dominates the composite endpoint. Patients with all three elevated biomarkers have approximately a fivefold higher risk of early death. The combination of elevated baseline levels of all three biomarkers primarily predicts mortality rather than classic cardiotoxicity. The results are summarized in Table 10.

Таблица 10. Основни изводи за пациентите с изходно повишени и трите биомаркера. Резултати от проследяване на трети месец

Table 10. Key findings for patients with baseline elevation of all three biomarkers. Three-month follow-up results

Показател / Крайна точка **Indicator / Endpoint**	**Резултат** **Result**	**Стойности** **Values**
Брой пациенти с трите повишени маркера изходно Number of patients with all three biomarkers elevated at baseline	N (% от проследената кохорта – 181) N (% of the followed cohort – 181)	22 пациенти (12.2%) 22 patients (12.2%)
LVEF токсичност на 3-ти месец LVEF toxicity at 3 months	Няма асоциация No association	p = 1.00
	Брой пациенти с EF спад Number of patients with LVEF decline	0 от 22 проследени // 0 out of 22 followed
GLS токсичност на 3-ти месец GLS toxicity at 3 months	Няма асоциация No association	p = 0.70
	Брой пациенти с GLS спад Number of patients with GLS decline	1 пациент от 22 проследени // 1 out of 22 followed
Смъртност на 3-ти месец Mortality at 3 months	*Силна асоциация* Strong association	OR = 5.21, p = 0.000704
	Number of deaths	14 починали от 22 проследени // 14 out of 22 followed
Композитна крайна точка (EF спад, GLS спад или смърт) Composite endpoint (LVEF decline, GLS decline, or death)	*Значима асоциация* Significant association	OR = 3.54, p = 0.0100
Клинична интерпретация Clinical interpretation		Тройноповишените маркери предсказват ранна смърт, а не кардиотоксичност Triple biomarker elevation predicts early mortality, not cardiotoxicity

Проследени на шести месец до момента са 99 пациенти. 64 от тях са починали на шести месец (64.6%), 35 са живи. **Само при 3-ма пациенти се наблюдава сигнификантен спад във ФИ спрямо изходната, а при 5-има пациенти има сигнификантен спад в GLS**. Резултатите към момента трябва да бъдат тълкувани внимателно поради малкия брой проследени пациенти и големия брой смъртни случаи в групата.

Сред различните групи противотуморни медикаменти кардиотоксичност се наблюдава най-често при пациентите на HER-2 таргетна терапия и таксани. Антрациклините са с изключително ниска честота на 6-месечна кардиотоксичност в тази кохорта, далеч под описаното в литературата. Това вероятно е свързано с ниски дози на приложение, както и с адекватен кардиологичен мониторинг.

Обсъждане

Миелопероксидазата е ензим, който се секретира основно от неутрофилите в резултат на проинфламаторни тригери и под въздействието на оксидативен стрес. Има антибактериална функция, но участва също и в патогенезата на сърдечносъдовите заболявания (ССЗ). Повишените нива на MPO се свързват с изява на възпаление и оксидативен стрес [4].

Смята се, че MPO играе съществена роля в патогенезата на ИБС, СН, АХ. MPO се освобождава в голямо количество при възпаление, което може да отключи след себе си каскадата на ОКС – генерират се свободни радикали, окисляват се липопротеините с ниска плътност, ускорява се образуването на атеросклеротични плаки и води до нестабилност на плаките [5].

Освободената от неутрофилите миелопероксидаза директно нарушава миокардния контрактилитет чрез възпаление, оксидативен стрес, апоптоза на кардиомиоцити; допринася и ремоделирането на камерата.

MPO има връзка с кардиотоксичността, асоциирана с приложението на антрациклини, тъй като оксидативният стрес е един от

99 patients have been followed up at month 6. Of these, 64 patients have died (64.6%), while 35 remain alive. **Only 3 patients demonstrated a significant decline in LVEF compared to baseline, and 5 patients showed a significant reduction in GLS.** These results should be interpreted with caution due to the small number of patients followed up to six month and the high mortality rate in this subgroup.

Among the different classes of anticancer therapies, cardiotoxicity was observed most frequently in patients receiving HER2-targeted therapy and taxanes. Anthracyclines have an extremely low incidence of 6-month cardiotoxicity in this cohort, far below that reported in the literature. This is likely related to low doses of administration as well as adequate cardiac monitoring.

Discussion

MPO is an enzyme secreted primarily by neutrophils in response to pro-inflammatory triggers and oxidative stress. It has antibacterial functions but also plays a role in the pathogenesis of cardiovascular diseases (CVD). Elevated MPO levels are associated with inflammation and oxidative stress [4].

MPO is believed to play a key role in the pathogenesis of CAD, HF, and arterial hypertension. Large quantities of MPO are released during inflammation, which can initiate the cascade leading to ACS – the generation of free radicals, oxidation of low-density lipoproteins, accelerated formation of atherosclerotic plaques, and plaque instability [5].

Neutrophil-derived myeloperoxidase directly impairs myocardial contractility through inflammation, oxidative stress, and cardiomyocyte apoptosis, and it also contributes to ventricular remodeling.

There is evidence linking MPO to anthracycline-induced cardiotoxicity, as oxidative stress is

основните механизми на този вид кардиотоксичност [6]. Натрупват се данни, че MPO може да има прогностично значение не само при антрациклинова и HER2-асоциирана кардиотоксичност, но и при други терапии, свързани с оксидативен стрес, ендотелна дисфункция и възпалителни механизми на увреждане. Доказателствата са ограничени. Липсват големи проучвания/валидации за MPO при терапии, различни от антрациклини и анти-HER2.

Метаанализ на няколко клинични проучвания потвърждава ролята ѝ като сензитивен маркер в предикцията на кардиотоксичност, като има данни, че той е по-чувствителен и се увеличава още преди да се регистрира повишение в hsTroponin и NT-proBNP, както и много преди да се регистрира спад във ФИ на лявата камера (ЛК) [7].

Напоследък нараства интересът към MPO, като има хипотеза, че тя може да се използва като маркер за субклинична кардиотоксичност. MPO има потенциална роля за идентифициране на индивидите с по-висок риск от развитие на кардиотоксичност, при които би имало съществена полза от своевременно стартиране на кардиопротективна терапия [8].

Използването на комбинация от биомаркери (multi-marker strategy) може да се окаже по-ефективно за подобряване на ранната детекция на субклинична кардиотоксичност [9].

В проучване с 3658 пациенти се установява, че при тези с повишена MPO рискът от смъртност е 10 пъти по-висок спрямо тези с нормални стойности. MPO е маркер за хронично възпаление и се свързва със ССЗ. MPO може да се използва като маркер за идентифициране на пациенти с висок риск от смърт, които да бъдат лекувани по-агресивно. Намаляването на MPO води и до намаляване на риска. Необходим е медикамент за намаляване на MPO [10]. Инхибицията на MPO би могла да понижава свободните радикали и по този начин да е превенция срещу ендотелна дисфункция – намалява се фиброзата, подобрява се релаксацията на кардиомиоцитите и потенциално се подобряват сърдечната функ-

one of the main mechanisms of this type of cardiac injury [6]. Emerging data suggest that MPO may have prognostic value not only in anthracycline and HER2-associated cardiotoxicity but also in other therapies linked to oxidative stress, endothelial dysfunction, and inflammatory mechanisms of damage. There is a lack of large studies/validations for MPO in therapies other than anthracyclines and anti-HER2.

A meta-analysis of several clinical studies confirms its role as a sensitive marker for predicting cardiotoxicity. MPO appears to be more sensitive and rises earlier than hsTroponin and NT-proBNP, and long before a decline in LVEF is detected [7].

Recently, there has been growing interest in MPO, with the hypothesis that it can be used as a marker for subclinical cardiotoxicity. MPO has a potential role in identifying individuals at higher risk of developing cardiotoxicity who would benefit significantly from timely initiation of cardioprotective therapy [8].

The use of a multi-biomarker strategy may prove more effective for improving early detection of subclinical cardiotoxicity [9].

In a study of 3,658 patients, those with elevated MPO had a tenfold higher mortality risk than those with normal levels. MPO is a marker of chronic inflammation and is associated with CVD. It may be used to identify high-risk patients who require more aggressive treatment. Reducing MPO levels also reduces risk. A medication capable of lowering MPO is needed [10]. MPO inhibition has the potential to reduce free radicals, prevent endothelial dysfunction, reduce fibrosis, improve cardiomyocyte relaxation, and potentially improve cardiac function and prognosis in HFpEF and HFmrEF. The drug Mitiprestat has been investigated in two major clinical trials, ENDEAVOR and SATELLITE,

ция и прогнозата при СНзФИ и СНмФИ. Съществува медикамент Mitiprestat, проучен в 2 големи клинични проучвания – ENDEVOR и SATELLITE, в които се доказва, че той намалява значимо нивата на MPO [11, 12].

В нашата популация резултатите показват, че преобладаващата част от пациентите са хипертоници и пушачи. Най-честият вид тумор е белодробният карцином, следван от карцинома на гърдата и на дебелото черво. 51.36% от пациентите са в метастатичен стадий на заболяването. Най-често прилаганите видове противотуморна терапия са платина-базираната химиотерапия, имунотерапията и химиотерапията с таксани. При 29.56% се провежда и лъчетерапия. Нивата на MPO се увеличават най-вече при пациентите на лечение с HER2-таргетна терапия, таксани, антрациклини и имунотерапия.

Смъртността на третия месец е 29.83%. Ниска е честотата на кардиотоксичност на третия месец (само при 6-има пациенти се регистрира спад във ФИ с > 10% до стойности под 55%, а при 15 пациенти се регистрира спад в GLS с > 15% спрямо изходните стойности). Почесто използваните терапии – с таксани, 5-FU, HER2-таргетни терапии и платина-базираните режими, са свързани с по-висока честота на регистрирана кардиотоксичност на 3-тия месец, за разлика от антрациклините, в чиято група случаите на кардиотоксичност са малко.

Имайки предвид ниската честота на кардиотоксичност в нашата кохорта, до момента изходно повишените нива на MPO не показват статистически значима асоциация по отношение на спад във ФИ с > 10% до < 55%, както и по отношение на спад в GLS с > 15%. Доказва се обаче статистическа значимост между изходно повишената MPO и ранната смъртност на третия месец. Наблюдава се тенденция и за значимост между изходно повишената MPO и спада в стойностите на TAPSE като изява на деснокамерна дисфункция. Тенденция се наблюдава и по отношение на изходно повишена MPO и нов перикарден излив.

Заключенията при проследяване на шестия месец до момента са ограничени поради

where it was shown to significantly reduce MPO levels [11, 12].

In our population, the results show that most of patients were hypertensive and smokers. The most common cancer type was lung cancer, followed by breast cancer and colorectal cancer. A total of 51.36% were in metastatic stage. The most frequently administered anticancer therapies were platinum-based chemotherapy, immunotherapy, and taxane-based chemotherapy. Radiotherapy was performed in 29.56% of patients. MPO levels increased most notably in patients treated with HER2-targeted therapy, taxanes, anthracyclines, and immunotherapy.

The 3-month mortality rate was 29.83%. The incidence of cardiotoxicity at 3 months was low (only 6 patients had an LVEF decline > 10% to < 55%, and 15 patients had a GLS decline >15% from baseline). Among commonly used therapies, taxanes, 5-FU, HER2-targeted therapy, and platinum-based regimens were associated with a higher rate of cardiotoxicity at 3 months, whereas anthracyclines showed very few cases in this cohort.

Considering the low incidence of cardiotoxicity in our cohort, to date, elevated baseline MPO levels did not show statistically significant association with an LVEF decline > 10% to < 55%, nor with a GLS decline >15%. However, baseline MPO was significantly associated with early mortality at 3 months. A trend was also observed toward an association between elevated MPO and reduced TAPSE, indicating possible early right ventricular dysfunction. Another trend was noted between elevated MPO and development of new pericardial effusion.

Conclusions at the six-month follow-up remain limited due to the small number of patients and the high mortality rate (64.6%).

малкия брой проследени пациенти и високата смъртност (64.6%).

Липсата на статистическа значимост при част от показателите вероятно се дължи на малкия брой пациенти, проследени до момента. Освен това от значение е и малкият брой случаи на кардиотоксичност. Това би могло да означава, че при пациенти, при които се регистрират изходно повишени стойности на биомаркерите, проследяването е по-стриктно и е стартирана по-агресивна кардиопротективна терапия. Проследяването на пациентите продължава.

Заключение

Нашето проспективно изследване предоставя ценна информация за ролята на MPO в контекста на кардиоонкологията. Макар MPO да не показва статистически значима предиктивна стойност за ранни промени във ФИ или GLS, резултатите подчертават **независимата ѝ прогностична значимост за ранна смъртност** при пациенти, подложени на противотуморно лечение.

Това откритие насочва към потенциалната роля на MPO като **маркер за обща системна уязвимост**, възпаление и неблагоприятен биологичен профил, които могат да влияят върху краткосрочния изход, дори при отсъствие на изявена кардиотоксичност. По този начин MPO може да допълни традиционните кардиологични параметри, като подпомогне **ранното идентифициране на пациенти с по-висок риск,** които ще се нуждаят от по-интензивно проследяване и лечение.

Накратко, макар MPO да не предсказва сърдечна дисфункция в ранните етапи, тя се очертава като ценен прогностичен биомаркер за преживяемост. Разширяването на кохортата и удължаването на проследяването биха позволили по-задълбочено оценяване на потенциалните механизми и клиничното приложение на MPO в ежедневната практика.

The lack of statistical significance for some parameters is likely due to the small number of patients followed to date, as well as the low incidence of cardiotoxicity. This may suggest that patients with elevated baseline biomarkers were monitored more closely and received earlier or more aggressive cardioprotective therapy. Patient follow-up continues.

Conclusion

Our prospective study provides valuable insights into the role of MPO in the context of cardio-oncology. Although MPO did not demonstrate statistically significant predictive value for early changes in LVEF or GLS, the results highlight its **independent prognostic significance for early mortality** in patients undergoing anticancer treatment.

This finding suggests a potential role for MPO as a **marker of overall systemic vulnerability**, inflammation, and an unfavorable risk profile that may influence short-term outcomes even in the absence of cardiotoxicity. In this way, MPO may complement traditional cardiac parameters by helping to identify higher-risk patients who could benefit from **more intensive monitoring and treatment**.

In summary, although MPO does not predict early cardiac dysfunction, it emerges as a valuable prognostic biomarker for survival. Expanding the cohort and extending the follow-up period would allow a more comprehensive evaluation of the underlying mechanisms and the clinical utility of MPO in everyday practice.

Библиография/Reference

1. Tanindi A, Cemri M. Troponin elevation in conditions other than acute coronary syndromes. Vasc Health Risk Manag. 2011;7:597-603. doi: 10.2147/VHRM.S24509.
2. Balta S, Demirkol S, Aydogan M, Celik T. Higher N-terminal pro-B-type natriuretic peptide may be related to very different conditions. J Am Coll Cardiol. 2013 Oct 22;62(17):1634-5. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.093. Epub 2013 Jul 24. PMID: 23892257.
3. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC), Eur Heart J, 2022; 43(41): 4229-4361, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244.
4. Lin W, Chen H, Chen X, Guo C. The Roles of Neutrophil-Derived Myeloperoxidase (MPO) in Diseases: The New Progress. Antioxidants. 2024; 13(1):132. https://doi.org/10.3390/antiox13010132
5. Chaikijurajai T, Tang WHW. Myeloperoxidase: a potential therapeutic target for coronary artery disease. Expert Opin Ther Targets. 2020; 24(7):695-705. doi: 10.1080/14728222.2020.1762177.
6. Nettersheim FS, Schlüter JD, Kreuzberg W, Mehrkens D, et al. Myeloperoxidase is a critical mediator of anthracycline-induced cardiomyopathy. Basic Res Cardiol. 2023;118(1):36. doi: 10.1007/s00395-023-01006-0.
7. Wu Y, Gao D, Xue J, Zuo Z. Galectin-3 and Myeloperoxidase May Monitor Cancer-Therapy-Related Cardiotoxicity? A Systematic Review and Meta-Analysis. Biomolecules. 2022, 30;12(12):1788. doi: 10.3390/biom12121788.
8. Wanderley MRB Jr, Ávila MS, Fernandes-Silva MM, et al. Plasma biomarkers reflecting high oxidative stress in the prediction of myocardial injury due to anthracycline chemotherapy and the effect of carvedilol: insights from the CECCY Trial. 2022; 13: 214-223. https://doi.org/10.18632/oncotarget.28182
9. Ky B, Putt M, Sawaya H, et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. J Am Coll Cardiol. 2014, 4;63(8):809-16. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.061.
10. Penn MS, MacRae C, Goldfaden RF, et al. (2023). Association of chronic neutrophil activation with risk of mortality. PLOS ONE, 18(7): e0288712. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0288712
11. Lam CSP, Lund LH, Shah SJ, et al. Myeloperoxidase Inhibition in Heart Failure With Preserved or Mildly Reduced Ejection Fraction: SATELLITE Trial Results. J Card Fail. 2024;30(1):104-110. doi: 10.1016/j.cardfail.2023.04.003.
12. Lund LH, Lam CSP, Pizzato PE, et al. Rationale and design of ENDEAVOR: A sequential phase 2b-3 randomized clinical trial to evaluate the effect of myeloperoxidase inhibition on symptoms and exercise capacity in heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2023;25(9):1696-1707. doi: 10.1002/ejhf.2977.

Автор за кореспонденция:
Д-р В. Петрушева
e-mail: wer0nika@abv.bg

Author for correspondence:
V. Petrucheva, MD
e-mail: wer0nika@abv.bg

УНИПОРТАЛНА ТОРАКОСКОПСКА ХИРУРГИЯ – МЕТОДЪТ НА ИЗБОР ПРИ СЪВРЕМЕННИТЕ МИНИМАЛНО ИНВАЗИВНИ ТЕХНИКИ

И. Иванов, Н. Драгнев, Д. Митев, Р. Димова, Д. Ламбовски, Ю. Христова, А. Линкова

Отделение по гръдна хирургия, УМБАЛ „Сърце и мозък“ – Бургас

Резюме. Въведение: Унипорталната видеоасистирана торакоскопия (VATS) навлезе сензационно в света на гръдната хирургия през последните няколко години и е един от най-бързо разпространяващите се и дискутирани методи в областта. Чрез напредъка в хирургичните техники и технологиите методът позволява извършване на сложни гръдни интервенции, използвайки един малък разрез, като по този начин се избягват недостатъците на стандартната отворена торакотомия. **Цел:** Да се изследват предимствата на една сравнително нова техника и да се представят възможните приложения на метода; Да се анализират получените резултати и да се обсъдят перспективите на унипорталната торакоскопия. **Материал и методи:** представени са 213 пациенти, проследени за период от 32 месеца, оперирани с унипортална VATS. Резултатите от проведената интервенция са анализирани от гледна точка на постоперативни усложнения, скорост на възстановяване и възможности за прилагане на метода при различни заболявания. **Заключение:** Проведените операции демонстрират възможността за извършване на еднопортални VATS с високо ниво на безопасност, ефикасност и ускорено възстановяване на пациентите. При мнозинството от случаите на интраторакални заболявания, които подлежат на оперативна намеса, унипорталната торакоскопия е основният метод на избор за хирургично лечение.

Ключови думи: унипортална торакоскопия, миниинвазивна гръдна хирургия

UNIPORTAL THORACOSCOPIC SURGERY – THE METHOD OF CHOICE IN MODERN MINIMALLY-INVASIVE TECHNIQUES

I. Ivanov, N. Dragnev, D. Mitev, R. Dimova, D. Lambovski, Y. Hristova, A. Linkova

Thoracic Surgery Department, Heart and Brain Hospital – Burgas

Abstract. Introduction: Uniportal video-assisted thoracoscopy (VATS) has made a sensational entry into the field of thoracic surgery in recent years and is one of the fastest-spreading and most discussed techniques in the discipline. With advancements in surgical techniques and technology, this method allows for complex thoracic interventions through a single small incision, thus avoiding the drawbacks of standard open thoracotomy. **Aim:** To explore the advantages of this relatively new technique and present its potential applications. To analyze the outcomes and discuss future perspectives of uniportal thoracoscopy. **Materials and methods:** This report examines 213 patients over 32 months who underwent uniportal VATS, analyzing the outcomes in terms of postoperative complications, recovery speed, and the applicability of the method to various diseases. **Conclusion:** The performed surgeries demonstrate the feasibility of uniportal VATS with high safety, efficiency, and accelerated patient recovery. For most cases of intrathoracic diseases requiring surgical intervention, uniportal thoracoscopy is our primary choice for surgical treatment.

Key words: uniportal thoracoscopy, minimally-invasive thoracic surgery

Въведение

В сферата на гръдната хирургия през близкото минало и настоящето се регистрира еволюция на техниките за видеоасистирана гръдна хирургия. Това се изразява в процеса на преход от отворени операции с един голям разрез до минимално инвазивна операция с три, след това с два и накрая с един порт за достъп, както е при унипорталната видеоасистирана торакоскопска хирургия [1]. Чрез редица иновации през последното десетилетие с този метод вече е възможно извършването на големи анатомични резекции чрез един-единствен разрез от само 2,5 до 5 см [2]. През 2011 г. испански хирург – проф. Diego Gonzales-Rivas, докладва за първата еднопортална лобектомия при карцином на бял дроб и с това поставя началото на нова епоха в гръдната хирургия [3]. С тази техника се представят потенциалните предимства – редуцирана травма от мястото на оперативен достъп, по-малка постоперативна болка, подобрен козметичен ефект, по-ниска честота на усложнения, по-кратък болничен престой и по-бързо възстановяване, безспорно водещи до подобрено качество на живот на пациентите [4]. В литературата са докладвани множество разнообразни онкологични и неонкологични оперативни интервенции, извършвани с еднопортална VATS, и индикациите за прилагането на метода стават все по-широкообхватни. Предимствата на метода продължават да бъдат подробно изследвани и резултатите подлежат на продължаващи анализи и оценки спрямо другите конвенционални методи на VATS, роботизираните операции и конвенционалната отворена хирургия [5].

Цел: Да се изследват предимствата на една сравнително нова техника и да се представят възможните приложения на метода; Да се анализират получените резултати и да се обсъдят перспективите при унипорталната торакоскопия.

Introduction

The field of thoracic surgery has seen significant evolution in video-assisted surgical techniques over the past decades. This progression includes a transition from open surgeries with large incisions to minimally invasive procedures with three, then two, and finally a single-port approach, as seen in uniportal video-assisted thoracoscopic surgery [1]. Over the last decade, innovations have enabled large anatomical resections to be performed through a single incision of just 2.5-5 cm [2].

In 2011, Spanish surgeon Prof. Diego Gonzalez-Rivas reported the first uniportal lobectomy for lung cancer, marking the beginning of a new era in thoracic surgery [3]. This technique offers numerous potential advantages, including reduced trauma at the surgical access site, less postoperative pain, improved cosmetic outcomes, lower complication rates, shorter hospital stays, and faster recovery, all contributing to an improved quality of life for patients [4].

A wide variety of oncological and non-oncological interventions using uniportal VATS have been reported in the literature, with the indications for the method expanding continually. The advantages of this method are still being thoroughly studied, with results undergoing ongoing analysis and comparison to conventional VATS methods, robotic surgeries, and traditional open surgery [5].

Aim: To explore the advantages of this relatively new technique and present its potential applications. To analyze the outcomes and discuss future perspectives of uniportal thoracoscopy.

Материал и методи

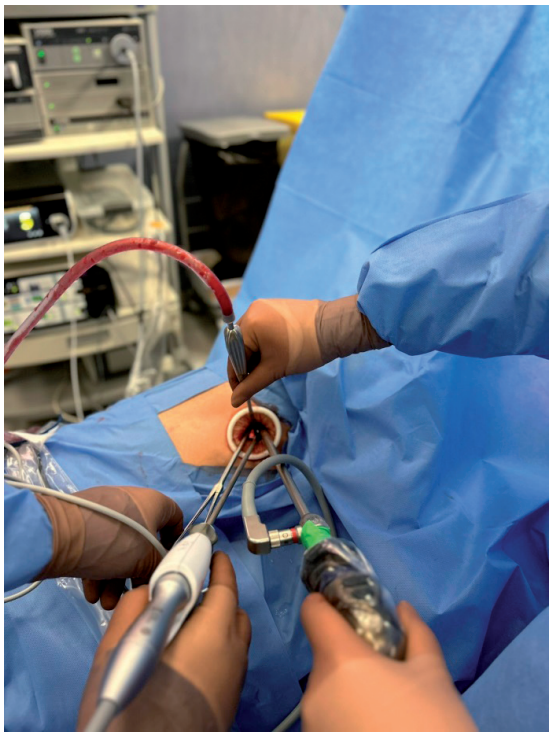
В Отделението по гръдна хирургия на МБАЛ „Сърце и мозък“ – Бургас, за периода от април 2022 до декември 2024 г. е проведен ретроспективен анализ на 213 пациенти, при които са извършени унипортални видеоасистирани торакални операции. От изследваните пациенти 118 са мъже, а 95 са жени. Средната им възраст е 68 години – между 21 и 88 г. Пациентите са с разнообразна патология, включваща бенигнени заболявания (хамартоми, туберкуломи, травми, емфизематозни були и др.) и злокачествени заболявания (първичен белодробен карцином и метастатични плеврални, медиастинални лимфогенни и белодробни лезии от различен произход). Операцията е извършвана през един достъп в 4-то, по-рядко в 5-о междуребрие, с размери от 20 до 40 мм в зависимост от обема на интервенцията и от необходимия брой прилаган инструментариум (фиг. 1A, B).

Materials and methods

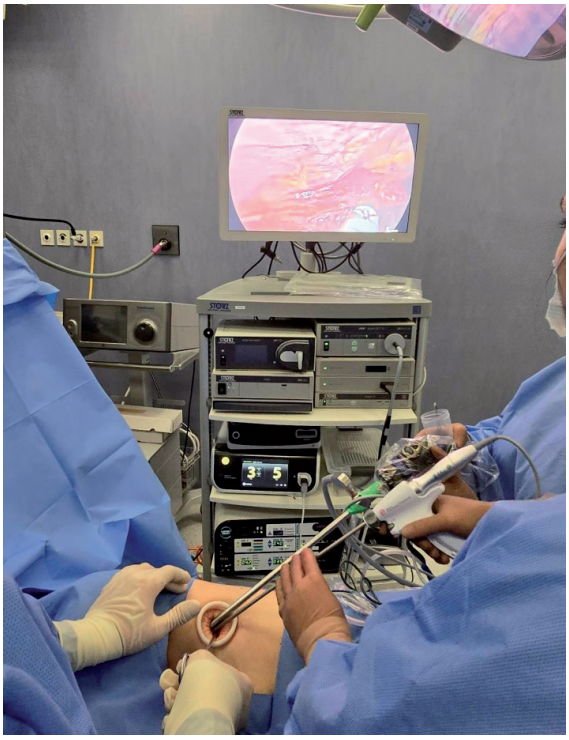
A retrospective analysis was conducted at the Department of Thoracic Surgery, Heart and Brain Hospital – Burgas, from April 2022 to December 2024, involving 213 patients who underwent uniportal video-assisted thoracic surgeries. In the group with the studied patients, 118 were male and 95 were female. The average age of the patients in the study group was 68 years, ranging between 21 and 88 years.

The patients had various pathologies, including benign conditions (hamartomas, tuberculomas, trauma, emphysematous bullae, etc.) and malignant diseases (primary lung carcinoma and metastatic pleural, mediastinal, lymphatic, and pulmonary lesions of various origins).

The surgeries were performed through a single incision in the 4th, less commonly the 5th intercostal space, with sizes ranging from 20 to 40 mm depending on the intervention's complexity and the required instruments (Figure 1A, B).



A



B

Фиг. 1A-B. Подредба на инструментите през портовия отвор при унипортална торакоскопия и конфигурация на апаратурата и екипа при операция

Fig. 1A-B. Arrangement of instruments through the port opening in uniportal thoracoscopy and configuration of the equipment and team during surgery

Най-често използваният сет инструменти е: 30-градусов 10-милиметров тубусен ендоскоп с камера и светловод, аспирация, ултразвуков инструмент за дисекция и рязане с хемостаза, унипортален белодробен граспер. Регистрирани са и са анализирани появилите се усложнения при различните видове интервенции и през постоперативния престой на пациентите в болницата. От групата са изключени пациенти с конверсия или с поставени допълнителни портове.

The most commonly used set of instruments includes: a 30-degree 10 mm tubular endoscope with a camera and light source, an aspirator, an ultrasonic instrument for dissection and cutting with hemostasis, and a uniportal lung grasper. Complications arising from various types of interventions and the postoperative hospital stay of patients were recorded and analyzed. Patients who underwent conversion or had additional ports placed were excluded from the study group.

Резултати

Обемът на направените операции варира в зависимост от заболяването на пациента, наложило интервенцията, като извършените операции са с над 12 различни вида индикации (табл. 1). Едва при 4 пациенти (1,9%) се налага обезболяване с опиати следоперативно.

При 8 (3,7%) от случаите са наблюдавани усложнения, като основното е протрахиран air leak (алвеолоплеврална фистула) – при 5 случая (2,3%), 2 са случаите на постоперативен хемоторакс (0,9%) и 1 е на постоперативен емпи-

Results

The scope of operations performed varied depending on the patient's condition requiring intervention, with surgeries carried out for more than 12 different indications (Table 1). Only 4 patients (1.9%) required postoperative pain management with opioids.

Complications were observed in 8 cases (3.7%), with the main issue being prolonged air leak (alveolo-pleural fistula) in 5 cases (2.3%), 2 cases of postoperative hemothorax (0.9%), and 1

Таблица 1. Видове операции, извършени с унипортална VATS, и техният брой

Table 1. Types of Surgeries Performed with Uniportal VATS and Their Frequency

	Оперативна интервенция // Surgical Procedure	Брой	%
1	Лобектомия // Lobectomy	2	0.9
2	Плевродеза // Pleurodesis	86	40.5
3	Клиновидна резекция // Wedge resection	38	17.9
4	Ексцизия на медиастинален тумор // Mediastinal mass excision	18	8.6
5	Пулмонектомия // Pneumonectomy	2	0.9
6	Спланхницектомия // Splanchnicectomy	6	2.8
7	Симпатектомия // Sympathectomy	2	0.9
8	Медиастинална лимфаденектомия // Mediastinal lymphadenectomy	11	5.1
9	Декортикация // Decortication	32	15.1
10	Пликация на диафрагма // Diaphragm plication	2	0.9
11	Фенестрация на перикард // Pericardial Window	6	2.8
12	Хемостаза при кървене от травма // Trauma bleeding haemostasis	4	1.8
13	Други // Others	4	1.8
	Общо // Total	213	100

ем (0,5%) с локулирана инфектирана колекция. Не са наблюдавани усложнения с ателектази и пневмонии, които са едни от най-често срещаните усложнения в конвенционалната гръдна хирургия. Пациентите с протрахиран air leak са третирани консервативно и се възстановяват средно до 16 дни (14-23). Като дефиниция за протрахиран air leak се приемат случаите с такъв, продължаващи над 5 дни. Пациентите с постоперативен хемоторакс са третирани с реоперация (също унипортална) и евакуация на коагулума, след която се възстановяват без последващи компликации. Усложненият с емпием пациент е с рецидивиращи плеврални изливи и с терминална хронична бъбречна недостатъчност. Лечението му също е с унипортална реторакоскопия и санация на инфектираната локулирана колекция.

При 91% (198) от пациентите плевралният дренаж е премахнат преди 4-ти постоперативен ден. Средният болничен престой на оперираните пациенти постоперативно е 4 (1-23) дни в зависимост от възникването на усложнения и заболяването, за което е извършена операцията. Честотата на реадмисиите е 1,4% (3-ма пациенти) в рамките на 1 месец от операцията. Няма регистрирани случаи на периоперативна смъртност при изследваните пациенти.

Обсъждане

Развитието на технологията се свързва с подобряване на комфорта и качеството на живот на пациентите. Минимално инвазивните хирургични техники намаляват болката, хирургичната инфекция и следоперативната дисфункция. С постигането на тези цели торакоскопската хирургия придоби по-широко разпространение. Усъвършенстването на видеоендоскопските инструменти и ендохирургичните техники разширява показанията за еднопортална VATS и включва лечението на множество доброкачествени белодробни и медиастинални заболявания, както и на рак на белия дроб, който може да бъде третиран чрез

case of postoperative empyema (0.5%) with a localized infected collection. No complications such as atelectasis or pneumonia, which are among the most common in conventional thoracic surgery, were observed. Patients with prolonged air leaks were treated conservatively and recovered within an average of 16 days (14-23 days). Prolonged air leaks were defined as those lasting more than 5 days.

Patients with postoperative hemothorax underwent reoperation (also uniportal) for clot evacuation and recovered without subsequent complications. The patient with empyema had recurrent pleural effusions and terminal chronic renal failure. Treatment involved uniportal rethoracoscopy and sanitation of the infected localized collection.

91% (198) of patients had their pleural drains removed by the 4th postoperative day. The average postoperative hospital stay was 4 days (range: 1-23), depending on the complications and the condition for which the surgery was performed. The readmission rate within 1 month was 1.4% (3 patients). There were no cases of perioperative mortality among the studied patients.

Discussion

The improvement in patient comfort and quality of life has become increasingly evident with technological advancements. Minimally invasive surgical techniques reduce pain, surgical infection, and postoperative dysfunction. Thoracoscopic surgery has gained widespread adoption due to achieving these goals. Advances in video endoscopic instruments and surgical techniques have expanded the indications for uniportal VATS to include the treatment of various benign pulmonary and mediastinal diseases, as well as lung

унипортална VATS резекция [6]. Все по-голям брой хирурзи сега придобиват опита, необходим за извършване на технически сложни еднопортални процедури чрез малък разрез с отлични следоперативни резултати.

Унипорталната VATS е надеждно сравнима с мултипорталната VATS по отношение на безопасността и ефикасността, но геометричната конфигурация на инструментите при метода е напълно различна [7]. Унипорталната VATS е геометрично по-благоприятна спрямо многопортовите техники [8]. Методът осигурява директна визуализация на целевите тъкани, тъй като торакоскопът и хирургичните инструменти влизат в гръдния кош през един и същ разрез. Тъй като унипорталната VATS предоставя на хирурга перспективата да работи в една и съща проекционна равнина и запазва дълбочината на зрението, е по-лесно да се преценят разстоянията и да се подобри точността на хирургичните маневри [9]. Има обаче и някои трудности, свързани с техниката с един разрез. Възможно е работните инструменти да възпрепятстват движенията на другия, а асистентът, който управлява торакоскопа, може да е по-застрашен от умора и грешки [10]. Съществуват и други фактори, ограничаващи по-широкото приемане на унипорталната VATS. Те включват неергономичността и трудността в кривата на обучение, ограничението на двуизмерната визуална картина и ограничената маневреност на инструментите (най-вече поради твърдите оси, фиксирани към гръдната стена от входния порт) [11].

Изводи

Унипорталната видеоасистирана торакоскопия е сравнително безопасен, надежден и ефективен подход в гръдната хирургия, водещ до ускорено постоперативно възстановяване на пациентите. Техниката предлага възможност за приложение при множество разнообразни заболявания. След преценка и обсъждане на показанията за операция унипорталната VATS

cancer, which can be addressed through uniportal VATS resection [6].

An increasing number of surgeons are now gaining the expertise necessary to perform technically complex uniportal procedures through a small incision, achieving excellent postoperative outcomes. Uniportal VATS is reliably comparable to multiportal VATS in terms of safety and efficiency, but the geometric configuration of the instruments differs significantly [7].

Uniportal VATS is geometrically more favorable compared to multiport techniques [8]. The method provides direct visualization of the target tissues, as the thoracoscope and surgical instruments enter the thoracic cavity through the same incision. Since uniportal VATS allows surgeons to work in the same projection plane while maintaining depth perception, it is easier to assess distances and improve the precision of surgical maneuvers [9]. However, there are challenges associated with the single-incision technique. Surgical instruments are more likely to interfere with one another, and the assistant managing the thoracoscope may be more prone to fatigue and errors [10]. Other factors limiting the wider adoption of uniportal VATS include ergonomic difficulties, the steep learning curve, the restriction of a two-dimensional visual field, and limited instrument maneuverability (mainly due to the rigid axes fixed to the chest wall at the entry port) [11].

Conclusions

Uniportal video-assisted thoracoscopy is a relatively safe, reliable, and effective approach in thoracic surgery, leading to accelerated postoperative recovery. The technique offers versatility for application in various conditions. Following careful assessment and discussion of surgical indications, uniportal VATS is our primary method

е основният метод на избор при ендоскопски интраторакални операции.

of choice for performing endoscopic intrathoracic operations.

Библиография/References

1. Hanna WC, De Valence M, Atenafu EG, et al. Is video-assisted lobectomy for non-small-cell lung cancer oncologically equivalent to open lobectomy? Eur J Cardiothorac Surg. 2013;43:1121–5.
2. Yan TD, Cao C, D'Amico TA, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy at 20 years: a consensus statement. Eur J Cardiothorac Surg. 2014;45:633–9.
3. Gonzalez-Rivas D, De la Torre M, Fernandez R, Mosquera VX. Single-port video-assisted thoracoscopic left upper lobectomy. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2011;13:539–41.
4. Rocco G. One-port (uniportal) video-assisted thoracic surgical resections--a clear advance. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012;144:S27–31.
5. Anile M, Diso D, De Giacomo T, et al. Uniportal thoracoscopic lobectomy. Ann Thorac Surg. 2013;96:745.
6. Mier JM, Chavarin A, Izquierdo-Vidal C, et al. A prospective study comparing three-port video-assisted thoracoscopy with the single-incision laparoscopic surgery (SILS) port and instruments for the video thoracoscopic approach: a pilot study. Surg Endosc. 2013;27:2557–60.
7. Rocco G, Martucci N, La Manna C, et al. Ten-year experience on 644 patients undergoing single-port (uniportal) video-assisted thoracoscopic surgery. Ann Thorac Surg. 2013;96:434–8.
8. Yang X, Wang S, Qu J. Video-assisted thoracic surgery (VATS) compares favorably with thoracotomy for the treatment of lung cancer: a 5-year outcome comparison. World J Surg. 2009;33:1857–61.
9. Wang BY, Tu CC, Liu CY, et al. Single-incision thoracoscopic lobectomy and segmentectomy with radical lymph node dissection. Ann Thorac Surg. 2013;96:977–82.
10. Yang HC, Cho S, Jheon S. Single-incision thoracoscopic surgery for primary spontaneous pneumothorax using the SILS port compared with conventional three-port surgery. Surg Endosc. 2013;27:139–45.
11. Bertolaccini L, Rocco G, Viti A, Terzi A. Geometrical characteristics of uniportal VATS. J Thorac Dis. 2013;5 Suppl 3:S214–6.

Автор за кореспонденция:
Д-р Ивослав Асенов Иванов
e-mail: ivoslavivanov@gmail.com

Author for correspondence:
Ivoslav Asenov Ivanov, MD
e-mail: ivoslavivanov@gmail.com

МОЛСИДОМИН И МОЗЪКЪТ: ВЛИЯНИЕ ВЪРХУ КОГНИТИВНИТЕ ФУНКЦИИ

А. Димитров[1], К. Пеева[1], Я. Симова[1,2,3], И. Миланов[4,5], Т. Евденова[4,5]

[1]Клиника по кардиология, МБАЛ „Сърце и мозък“ – Плевен
[2]Медицински университет – Плевен
[3]Български кардиологичен институт – София
[4]МБАЛНП „Свети Наум“ – София
[5]Медицински университет – София

Резюме. Въведение: Molsidomine е лекарствен продукт с широка употреба в симптоматичното лечение на пациенти с исхемична болест на сърцето, с доказани ползи, а в много отношения и превъзхождащ други медикаменти с подобен фармакодинамичен профил, като нитропрепаратите. В допълнение, скорошни предклинични изпитвания върху животински модели се фокусират върху потенциални екстракардиални ефекти, с акцент върху действието му върху нервната система и главния мозък. **Цел:** Целта на настоящата разработка е проучване на ефектите на molsidomine, предписан на пациенти със стенокардия, върху мозъчната дейност, по-специално върху когнитивните способности. **Материал и методи:** В група от 75 пациенти с ИБС, хоспитализирани в Клиниката по кардиология в периода от 17.03.2025 г. до 07.11.2025 г., стартирахме терапия с molsidomine. Проведохме четири базови скринингови теста (MMSE, Isaac's тест, Clock Drawing тест, тест на Лурия) с цел идентификация на пациенти с когнитивен дефицит. Заложено е провеждане на тестовете на първи и шести месец от започване на лечението, към момента на шести месец са тествани 11 пациенти. Предстои проследяване на останалите. **Резултати:** От проследените до момента 11 пациенти при шестима се отбелязва подобрение в резултата от MMSE (55%), при четирима – влошаване (36%), а при един пациент няма промяна в резултата (9%). При проследяване на резултатите от Isaac's тест – 7 пациенти са с по-висок резултат (64%), при четирима се отчита влошаване (36%). При контролното провеждане на Clock Drawing тест всички пациенти са изпълнили задачата, като от тях трима (27%) не са я завършили при първото изследване. При анализиране на криви на запомнянето чрез теста на Лурия установихме, че шестима болни (55%), представили се с нисък резултат при първото изследване, показват стациониране на същия. Петима (45%) са се представили с нормална паметова крива както на първия, така и на шестия месец. Всички резултати зависят от възрастта и образователния ценз на пациентите. **Заключение:** Това собствено, локално проведено проучване, разкрива нови потенциални ползи от приложението на донорите на азотен оксид, в частност molsidomine, извън традиционната му употреба като антиисхемичен медикамент и поставя начална посока на мислене в друго направление. Описаните данни към момента не могат да установят категорично позитивен ефект върху когнициятa, но същевременно не се отчита влошаване на същата. Наблюдава се тенденция към подобрение при част от изследваните параметри, особено при по-млади пациенти.

Ключови думи: молсидомин, когнитивни функции, екстракардиални ефекти, исхемична болест на сърцето

MOLSIDOMINE AND THE BRAIN: IMPACT ON COGNITIVE FUNCTIONS

A. Dimitrov[1], K. Peeva[1], Y. Simova[1,2,3], I. Milanov[4,5], T. Evdenova[4,5]

[1]Cardiology Clinic, Heart and Brain Hospital – Pleven
[2]Medical University – Pleven
[3]Bulgarian Cardiology Institute – Sofia
[4]Sv. Naum Hospital – Sofia
[5]Medical University – Sofia

Abstract. Introduction: Molsidomine is a widely used drug in the symptomatic treatment of patients with ischemic heart disease with proven benefits, and in many respects superior to other drugs with a similar pharmacodynamic profile such as nitroglycerin-containing drugs. In addition,

recent preclinical studies in animal models have focused on potential extracardiac effects, with emphasis on its action on the nervous system and the brain. **Objective:** The aim of the present study is to investigate the effects of molsidomine, prescribed to patients with angina pectoris, on brain activity, especially on cognition. **Materials and methods:** In a group of 75 patients with CAD, hospitalized in the cardiology clinic in the period from 13th March 2025 to 07th November 2025, we initiated molsidomine therapy. We conducted four basic screening tests (MMSE, Isaac's test, Clock Drawing test, Luria's test) aiming at identyfing patients with cognitive deficits. We planned to perform the tests on the first and sixth month of treatment. As for now 11 patients have been tested on the sixth month, and a follow-up test for the rest of the group is to be scheduled. **Results:** Among the patients that have been tested for a second time, six are showing improvement in their results from the MMSE (55%), four are having worse results (36%), and one patient's results have not changed (9%) When analysing the results from the second Isaac's test, we noted that 7 patients scored a higher result (64%), while four of them presented with worsening (36%). On the second Clock Drawing test conduction all the patients fulfilled their task, as three of them (27%) have not managed to do it during their first try. While analysing the memory curves created on the basis of Luria's test, we found out that 6 patients (55%) who presented with a low score from the first test, had the same result on the second one. Five of the patients (45%) showed a normal memory curve on the first and second month. All the results depend on the age and educational status of the patients. **Conclusion:** This own, locally conducted study reveals new potential benefits of the application of nitric oxide donors, namely molsidomine, beyond its traditional use as an anti-ischaemic drug and sets an initial direction of thinking in another direction. The described data cannot currently establish a definite positive effect on cognition, but at the same time no deterioration of the same is reported. A trend towards improvement is observed in some of the parameters studied, especially in younger patients.

Key words: molsidomine, cognitive functions, extracardiac effects, ischemic heart disease

Въведение

Дефицитът на ендогенен азотен оксид (NO), водещ до ендотелна дисфункция, е включен в патогенезата и еволюцията на редица сърдечносъдови заболявания. Основните медикаменти за доставка на NO, използвани от клиницистите в практиката, са органичните нитрати. Тяхната висока антиангинозна и антиисхемична ефективност е ключова в постигането на зададените цели, с ясната идея обаче, че приложението им се свързва с някои чести неблагоприятни ефекти, намаляващи комплайънса на пациентите. Водещ недостатък при приложението им е развитието на толеранс. В допълнение на това, въпреки че те действат чрез освобождаване на NO, който има потенциални ползи за мозъчната функция, съществуват опасения относно възможните им негативни ефекти върху когнитивните способности:

Introduction

Endogenous nitric oxide (NO) deficiency, leading to endothelial dysfunction, is included in the pathogenesis and evolution of a number of cardiovascular diseases. The main NO delivery drugs used by clinicians in practice are organic nitrates. Their high antianginal and anti-ischaemic efficacy are key in achieving the set goals, with the clear idea, however, that their use is associated with some frequent adverse effects, reducing patient compliance. A major drawback of their use is the development of tolerance. In addition, although they act by releasing NO, which has potential benefits for brain function, there are concerns about their possible negative effects on cognitive abilities:

1. Метхемоглобинемия и хипоксия на мозъка – във високи дози нитратите могат да доведат до метхемоглобинемия – състояние, при което хемоглобинът не може ефективно да пренася кислород. Това може да причини хипоксия в мозъка, което потенциално води до когнитивни нарушения, особено при чувствителни индивиди.

2. Образуване на нитрозамини и невротоксичност – нитратите могат да се превърнат в нитрити, които в кисела среда (като стомаха) могат да образуват нитрозамини – съединения с потенциална канцерогенна и невротоксична активност. Тези вещества могат да допринесат за оксидативен стрес и възпаление в мозъка, което е свързано с когнитивен спад.

3. Дисбаланс в производството на NO – макар че NO е важен за невротрансмисията и съдовата функция, прекомерното му производство може да доведе до образуване на реактивни азотни видове, които увреждат невроните. Това може да наруши синаптичната пластичност и да влоши когнитивните способности [4].

Изхождайки от това, все по-често срещано е изписването на медикаменти с нитратоподобно действие, чието използване свежда до минимум дискомфорта за пациента, подобрява резултатите от лечението, а едновременно е и потенциален източник на допълнителни ползи, излизащи извън границите на сърдечносъдовата система. В контекста на това твърдение заляга идеята за потенциално подобрение на висшите мозъчни функции. Представител на този тип медикаменти е molsidomine – медикамент от класа на сидноните, донор на азотен окис (NO), който действа подобно на органичните нитрати, но с много по-слаба степен и честота на развитие на толеранс, защото не изчерпва сулфхидрилните групи и директно освобождава NO.

Molsidomine има вазодилатиращо действие, намалява преднатоварването и следнатоварването на сърцето, системното и пулмоналното съпротивление, редуцира миокардната кислородна консумация (проявява антиисхемични и антиангинозни ефекти). Ос-

1. Methemoglobinemia and cerebral hypoxia – in high doses, nitrates can lead to methemoglobinemia – a condition in which haemoglobin cannot effectively carry oxygen. This can cause hypoxia in the brain, potentially leading to cognitive impairment, especially in susceptible individuals.

2. Nitrosamine formation and neurotoxicity – nitrates can be converted to nitrites, which in acidic environment (such as the stomach) can form nitrosamines, compounds with potential carcinogenic and neurotoxic activity. These substances can contribute to oxidative stress and inflammation in the brain, which is associated with cognitive decline.

3. Imbalance in NO production – although NO is important for neurotransmission and vascular function, excessive production can lead to the formation of reactive nitrogen species that damage neurons. This can disrupt synaptic plasticity and impair cognitive abilities [4].

Based on this, it is increasingly common to prescribe medications with nitrate-like effects, the use of which minimizes discomfort for the patient, improves treatment outcomes, and at the same time is a potential source of additional benefits that go beyond the cardiovascular system. In the context of this statement, the idea of potential improvement of higher brain functions is implied. A representative of this type of medication is molsidomine – a drug from the sidnones class, a nitric oxide (NO) donor, acting similarly to organic nitrates, but with a much lower degree and frequency of tolerance development, because it does not deplete sulfhydryl groups and directly releases NO.

Molsidomine has a vasodilating effect, reduces preload and afterload of the heart, systemic and pulmonary resistance, reduces myocardial oxygen consumption (it exhibits anti-ischemic and anti-anginal effects). In ad-

вен това molsidomine проявява и антиагрегантен, антиоксидантен, противовъзпалителен и антиатеросклеротичен ефект.

Molsidomine е с доказана ефективност в редица клинични проучвания при пациенти с ИБС, при които е проведена PCI, но също и при пациенти без сигнификантни епикардни коронарни лезии – микроваскуларна болест.

Новост по отношение разширените индикации за неговата употреба са проведените през последните години редица предклинични проучвания при животински модели, разкриващи потенциалните ефекти на molsidomine върху мозъчната функция, включително когнитивни способности, поведение и неврозащита. При изследвания с плъхове molsidomine (1 mg/kg) подобрява краткосрочната памет и пространствената ориентация, измерени чрез Y-лабиринт тест [1, 7]. Тези ефекти са съпроводени с повишени нива на мозъчен невротрофичен фактор (BDNF) и активност на антиоксидантни ензими като супероксид дисмутаза и глутатион пероксидаза [5]. ***Молсидомин противодейства на възрастово-свързани дефицити на паметта.*** Изследване показва, че той подобрява значително когнитивната функция при възрастни плъхове, като противодейства на дефицитите, свързани със стареенето [1].

• ***Анксиолитични и антиоксидантни свойства.*** Молсидомин показва анксиолитични ефекти, като намалява тревожността и повишава антиоксидантната защита в мозъка, което е свързано с повишени нива на BDNF и активност на антиоксидантни ензими, както и с намалени нива на малондиалдехид (MDA), маркер за липидна пероксидация.

• ***Неврозащитни ефекти при невродегенеративни модели [2, 3] – болест на Паркинсон.*** При модели с плъхове молсидомин в комбинация с L-DOPA модулира метаболизма на моноамини, като намалява дискинезиите и подобрява допаминергичната функция в стриатума и субстанция нигра[6].

• ***Модели на шизофрения и когнитивни дефицити [8].*** Молсидомин (2 и 4 mg/kg) на-

dition, molsidomine also exhibits antiplatelet, antioxidant, anti-inflammatory and antiatherosclerotic effects.

Molsidomine has proven efficacy in a number of clinical studies in patients with coronary artery disease who underwent PCI, but also in patients without significant epicardial coronary lesions – microvascular disease.

A novelty in terms of expanded indications for its use is the number of preclinical studies conducted in recent years in animal models, revealing potential effects of molsidomine on brain function, including cognitive abilities, behaviour and neuroprotection. In studies with rats, molsidomine (1 mg/kg) improves short-term memory and spatial orientation, measured by the Y-maze test [1, 7]. These effects are accompanied by increased levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and the activity of antioxidant enzymes such as superoxide dismutase and glutathione peroxidase [5]. ***Molsidomine counteracts age-related memory deficits.*** A study has shown that Molsidomine significantly improves cognitive function in aged rats, counteracting the deficits associated with aging [1].

• ***Anxiolytic and antioxidant properties*** – molsidomine exhibits anxiolytic effects by reducing anxiety and increasing antioxidant protection in the brain, which is associated with increased levels of BDNF and antioxidant enzyme activity, as well as reduced levels of malondialdehyde (MDA), a marker of lipid peroxidation.

• ***Neuroprotective effects in neurodegenerative models [2, 3] – Parkinson's disease*** – in rat models, molsidomine in combination with L-DOPA modulates monoamine metabolism, reducing dyskinesias and improving dopaminergic function in the striatum and substantia nigra [6].

• ***Models of schizophrenia and cognitive deficits [8]*** – molsidomine (2 and 4 mg/kg) reduc-

малява социалната изолация и когнитивните дефицити, индуцирани от NMDA антагониста кетамин, както и от допаминергичния агонист апоморфин. Комбинацията на ниски дози молсидомин с клозапин или рисперидон показва синергичен ефект при възстановяване на паметта.

Цел

Целта е да се оцени когнитивният статус на пациентите, индикирани за стартиране на терапия с molsidomine, на базата на наличие на стенокардна симптоматика на първия и шестия месец от започване на лечението.

Материал и методи

Основната индикация за назначаване на молсидомин е ИБС, в контекста на **оптималната антиисхемична терапия**. При пациентите в нашата извадка тази терапия обичайно включва още прием на бета-блокер в оптимална доза, титрирана спрямо сърдечната честота, калциев антагонист, триметазидинов дихидрохлорид, добавяне на ранолазин при недостатъчна ефективност на споменатата терапия в максимално толерирани дози.

След започване на терапията с молсидомин, проследяваме пациента за определен период от време, през който той приема медикамента. След изтичане на зададения период пациентът се явява на контролна визита, с пълен клиничен преглед и се провежда повторна когнитивна оценка чрез тестовете, изложени по-долу. Медикаментът се предписва в стандартна начална доза – 3 x 2 mg дневно. Към настоящия момент не е проследяван ефектът от повишаване или намаляване на дозата на медикамента.

Тестовете отчитат когнитивните функции на пациентите, които включват процесите на мислене, концентрация, памет, екзекутивни функции като планиране и целенасочено поведение. Тези функции могат да бъдат оценявани чрез стандартизирани невропсихологич-

es social isolation and cognitive deficits induced by the NMDA antagonist ketamine, as well as by the dopaminergic agonist apomorphine. The combination of low doses of molsidomine with clozapine or risperidone shows a synergistic effect in memory recovery.

Aims/Objectives

The aim of this study is to assess the cognitive status of the patients, who are indicated for molsidomine therapy based on the presence of angina pectoris, on the first and sixth month of their treatment.

Materials and methods

The main indication for molsidomine therapy initiation is coronary artery disease, with molsidomine becoming part of the **optimal anti-ischaemic therapy.** In our group of patients this therapy usually includes an optimal dose of beta-blocker, titrated according to the heart rate, calcium channel blocker, trimetazidine dihydrochloride, as well as ranolazine when the above-mentioned therapy is not effective in maximally tolerated doses.

After the treatment initiation the patient takes molsidomine for a certain period of time after which they are invited to the clinic for a follow-up visit. During the visit a physical examination is performed, as well as a second cognitive assessment with the tests, listed below. The drug is prescribed in a standard dose of 2 mg t.i.d. To this moment we have not studied the effect of changing the dosage to a higher or lower one.

The tests evaluate the patients' cognitive functions, including thinking, concentration, memory, executive functions, such as planning and focused actions. These functions can be evaluated by using standardized neuropsycho-

ни тестове. За целите на нашата разработка избрахме да приложим 4 метода на тестване.

Първият от тях е Mini Mental State Examination (MMSE), известен още като тест на Folstein. Разработен през 1975 г. за оценка на менталния статус при хоспитализирани пациенти, и днес тестът остава един от най-използваните методи за стандартна когнитивна оценка или изследване за наличие на деменция. Първата му част съдържа въпроси, свързани с ориентация, памет, внимание, а втората представлява тест за назоваване, четене и писане, както и зрително-конструктивен праксис. Тъй като MMSE се използва като скринингов метод при нарушения на паметта, не се описват детайлно различните му компоненти. Интрепретацията му дава приблизителна представа за тежестта на когнитивните нарушения [9, 10]. Състои се от 22 въпроса, повечето от които многокомпонентни, оценявани по точкова скала – всеки, правилно решен компонент, носи по 1 точка. Общият брой точки е 30. Срещат се модификации в точковата скала, като за целите на изследването сме приели следното степенуване на резултатите:

- ***27-30 т.*** – нормален резултат;
- ***26-21 т.*** – лек когнитивен дефицит;
- ***20-10 т.*** – умерен когнитивен дефицит;
- ***под 10 т.*** – тежък когнитивен дефицит.

Важни за интерпретацията са възрастта и образователният статус на пациента.

Вторият тест се нарича **Isaac's test.** Той изисква от пациентите да назовават колкото може повече думи от дадена категория за определено време (15 сек). Категориите включват животни, цветове, плодове, градове, като максималният брой точки във всяка от тях е 10 (те се достигат при назоваване на 10 думи). Според условията производни думи не са разрешени. Резултатът се интерпретира спрямо нивото на образование на пациента, което може да се съотнася към една от трите групи – 10 и повече години, от 6 до 9 години и от 0 до 5 години. При резултат ***над 27 т.*** се приема,

logical tests. For the aims of our study, we chose to use 4 tests.

The first of them is the Mini Mental State Examination (MMSE), known as the Folstein test. Created in 1975 for mental status evaluation in hospitalized patients, nowadays the test still remains one of the most often used methods for standard cognitive assessment or ascertaining the presence of dementia. The first part of the test contains questions related to orientation, memory, attention, and the second represents a test for naming, reading, writing, and visually constructional praxis. Because MMSE is used as a screening method for cognitive deficits, the different components of the memory are not described in detail. The interpretation of the tests helps us to relatively understand the severity of the cognitive deficits [9, 10]. The test consists of 22 questions, most of which include multiple components, assessed via a scale where each component is evaluated with 1 point. The total number of points is 30. There are several modifications of the scale. For the purposes of our study, we have accepted the following grading of the results:

- ***27-30 points*** – normal results
- ***26-21 points*** – a mild cognitive deficit
- ***20-10 points*** – a moderate cognitive deficit
- ***Less than 10 points*** – a severe cognitive deficit.

The age and educational status of the patient are of paramount importance for the test's interpretation.

The second test is called the **Isaac's test.** It requires the patient to name as many words as possible in a given category for a certain period of time (15 s) The categories include animals, colours, fruits, cities, with the highest number of points for each category being 10, which can be achieved if 10 words are mentioned. According to the rules, words derived from another word are not taken into consideration when forming the score. The result is interpreted depending on the patient's educational status, which, according to the test is classified in three groups – 10 and more years of education, 6-9 years and 0-5 years. A result of ***more than 27 points*** is believed to be

че пациентът има нисък риск от развитие на деменция, ***между 20-26 т.*** – умерен риск, ***под 20 т.*** – висок риск.

Clock drawing test (CDT) представлява третото изследване, при което пациентите са помолени да нарисуват циферблат на часовник и да обозначат със стрелки определен час (в случая 11:10 ч.) Оценява се способността им да подредят правилно цифрите и да посочат часа със стрелките. CDT е въведен в началото на 20-и век като средство за оценка на наличието на конструкционна апраксия (невъзможност да се изпълнят задачи или движения въпреки разбирането на задачата и желанието тя да бъде изпълнена). Впоследствие тестът бил използван като скрининг за пространствено-зрителни нарушения, свързани с париеталния лоб. Конструкционната апраксия възниква като последица от инсулт, както и като ранна проява на деменция. През последните години тестът се свързва с ранния скрининг за болест на Алцхаймер [11]. За целите на настоящата разработка решихме успешното изпълнение на цялата задача да се оценява с 1 т., а варианти на частично изпълнение (писане на цифрите на правилните места, но грешка при обозначаване на часа) оценяваме с 0,5 т.

Последният тест е т.нар. **тест на Лурия (тестът с 10-те думи),** при който пациентите чуват 10 думи (ние използваме следната поредица от думи: *число, хор, камък, гъба, кино, чадър, море, пчела, лампа, котка*). Те нямат смислова или асоциативна връзка помежду си. Пациентите трябва да повторят думите, които си спомнят, като това се повтаря 5 пъти. Изследва се фиксация, репродукция и ретенция на паметта, както и изтощаемост/активност на вниманието. В оригиналния вариант на теста се извършва и повторение след 30–60 мин, но поради ограничение във времето за провеждане на изследването тестът беше модифициран – изпълнявани бяха първите 5 опита. Интерпретацията се осъ-

representative of a low risk of dementia, ***between 20-26 points*** – moderate risk, ***less than 20 points*** – high risk.

The Clock drawing test (CDT) is the third test, in which the patients are asked to draw a clock and mark a certain hour with arrows (in our case – ten minutes past eleven). The test evaluates the patients' abilities to write the numbers in a correct order and to indicate the correct time. CDT was introduced in the beginning of the 20th century as a means of assessing constructional apraxia (the inability to perform tasks or movements apart from understanding the task and wishing to perform it). Afterwards the test was used as a screening for visuo-spatial disturbances, related to the parietal lobe. Constructional apraxia appears as a consequence of ischaemic stroke, as well as an early sign of dementia. During the last years the test was associated with the early screening for Alzheimer's disease [11]. For the purpose of our research, we decided to evaluate the successful fulfilment of the task with 1-point, partial fulfilment with 0,5 points (i.e. writing the numbers on the right places but making a mistake when showing the time with the arrows).

The last test is **the Luria's test (the 10 words test),** in which the patients listen to 10 words (we use the following ones: *number, stone, mushroom, cinema, umbrella, sea, bee, lamp, cat*). They are not connected to one another in any way. The patients have to repeat the words that they remember five times. We evaluate fixation, reproduction and retention of the memory, as well as active attention and attentional fatigue. In the original test there is a repetition of the words after 30-60 minutes, however due to time limitations the test was modified – we performed only the first 5 times. The interpretation was made on the basis of the

ществява на база на конструиране *на криви на запомнянето*, включващи броя опити и броя думи, казани при всеки опит. Обикновено тази крива има следната характеристика при здрави възрастни: 5-7-9, тоест от третия опит се повтарят 9-10 думи и това се задържа при следващите повторения. Възможно е и наличието на конфабулации (казване на дума, която не присъства сред изброените в условието). Инактивност, изтощаемост на вниманието се наблюдава, когато изследваното лице възпроизвежда от втори опит 8-9 думи, но след това все по-малко. При неустойчивост на вниманието е налична крива тип „зиг-заг". Възможно е и възпроизвеждане на еднакъв брой думи при всеки опит – крива тип „плато".

В настоящата разработка включихме резултати на 75 пациенти с ИБС, хоспитализирани в Клиниката по кардиология през периода от 17.03.2025 година до 7.11.2025 г. Провеждането на тестовете продължава. Пациентите са на възраст между 47-88 г., средна възраст 66 г., 60% са мъже. При всеки пациент бяха отразени коморбидностите (фиг. 1), счетени като ключови за формиране на рисковия му профил, а именно:

• ***Дислипидемия*** – придружаващо заболяване при всички пациенти във връзка с етиопатогенезата на исхемичната болест на сърцето;

• ***Артериална хипертония*** – при 97,33% от изследваните;

• ***Сърдечна недостатъчност*** – 52%;

• ***Захарен диабет тип 2*** – 32%;

• ***Предсърдно мъждене*** – 14,67%;

• ***Онкологично заболяване*** – 5,33%;

• ***Хронично бъбречно заболяване*** – 16%;

• ***Хронична артериална недостатъчност на крайниците*** – 10,67%;

• ***Исхемичен мозъчен инсулт*** – 10,67%.

Резултатите на 11 пациенти са проследени на шестия месец от приема на медикамента. Предстои проследяване на останалите.

so-called *memory curves,* including the number of words said each time. Usually, the curve has the following characteristic in healthy adults: 5-7-9, meaning at the third time they repeat 9-10 words and after that this number of words is retained for the next endeavours. It is possible that there are confabulations (saying a word which is not among the mentioned ones). Inactivity of attention and cognitive fatigue are seen when the person examined repeats 8-9 words during the second time, and after that they repeat less and less words. When the person's attention is easily lost the curve has a zig-zag form. There is a chance that the same number of words is repeated every time, which is depicted as 'a flat curve'.

The study includes the results of 75 patients with CAD, who were hospitalized in the cardiology clinic in the period between 17th March 2025 to 07th November 2025. The conduction of the tests continues. The patients are within the age of 47 to 88 years old, the median age being 66 years, 60% being men. The comorbidities of each patient, which were believed to be crucial for forming their risk profile, where defined (Fig. 1), as follows:

• ***Dyslipidemia*** – a concomitant disease in all patients, related to the aetiopathogenesis of CAD;

• ***Arterial hypertension*** – in 97,33% of the examined patients;

• ***Heart failure*** – 52%;

• ***Type 2 Diabetes*** – 32%;

• ***Atrial fibrillation*** – 14,67%;

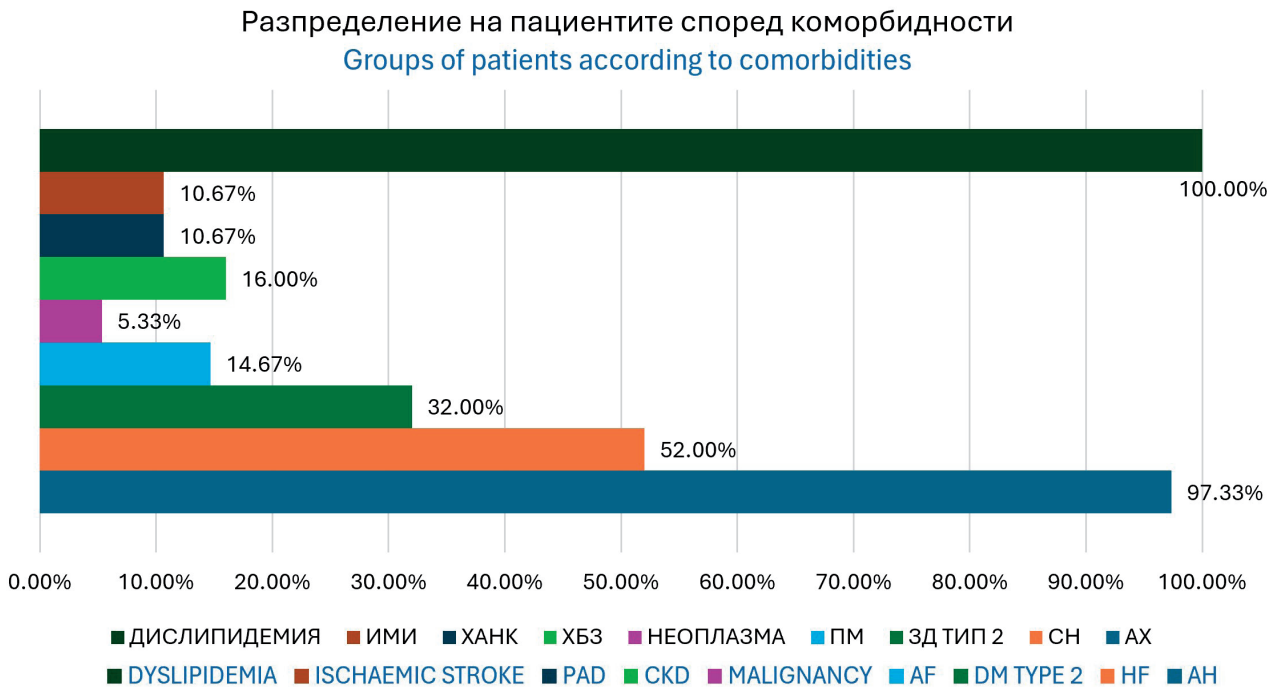
• ***Malignancy*** – 5,33%;

• ***Chronic kidney disease*** – 16%;

• ***Peripheral artery disease*** – 10,67%;

• ***Ischaemic stroke*** – 10,67%.

The results of 11 patients were followed on the sixth month of taking the drug. A follow-up of the others will be conducted.



Фиг. 1. Графично представяне на разпределението на пациентите според коморбидностите, преценени като ключови и включени в проследяването

Fig. 1. A graphic representation of the patients according to the comorbidities which have been chosen to be included

Резултати

При първоначално провеждане на MMSE 32% от изследваните лица имат резултат в категорията 27-30 т. Резултатът на 53,3% попада в категорията 26-21 т., 14,7% имат между 20-10 т. Нито един пациент няма резултат под 10 т.

При проследяване на VI месец процентното съотношение на резултатите в отделните категории е: 27-30 т. – 45,4 %, 26-21 т. – 27,3%, 20-10 т. – 27,3%. Нито един пациент няма резултат под 10 т. Шестима от изследваните повторно пациенти показват подобрение на индивидуалния резултат (фиг. 2, 3).

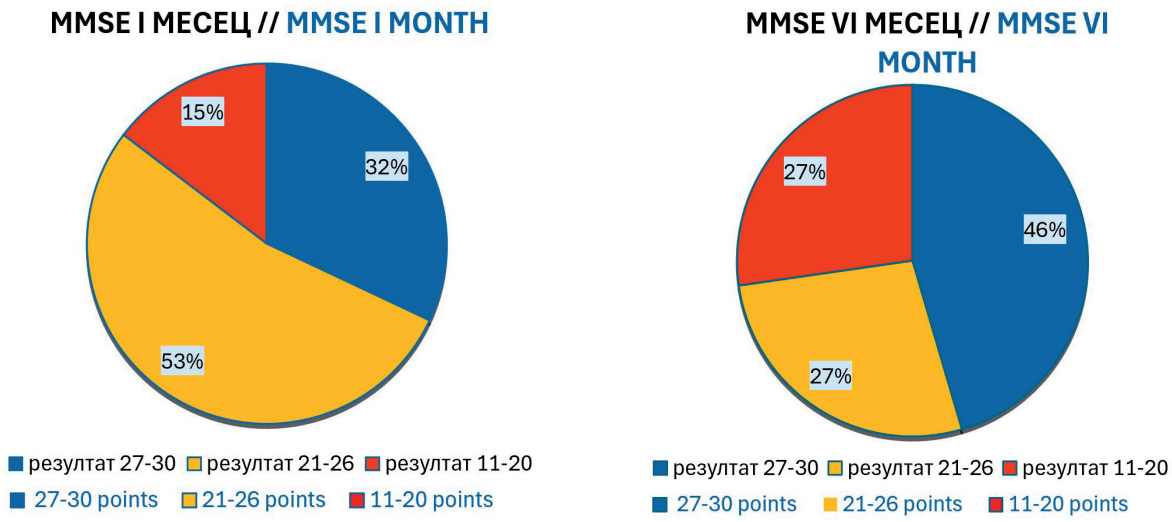
Резултатите корелират с възрастта на пациента: пациенти в напреднала възраст показват по-ниски резултати в сравнение с по-младите. Най-ниският резултат, получен при изследване с MMSE, е 11 т. за 77-годишен пациент при изследване на първия месец, а най-високият – 30 т. – при 61-годишен пациент. Пациентите до 65-годишна възраст се пред-

Results

During the first conduction of the MMSE 32% of the people examined had a result in the 27-30 points category. The result of 53,3% of the study group relates to the category including 26-21 points, and 14,7% have scored from 20 to 10 points. None of the patients scored less than 10 points.

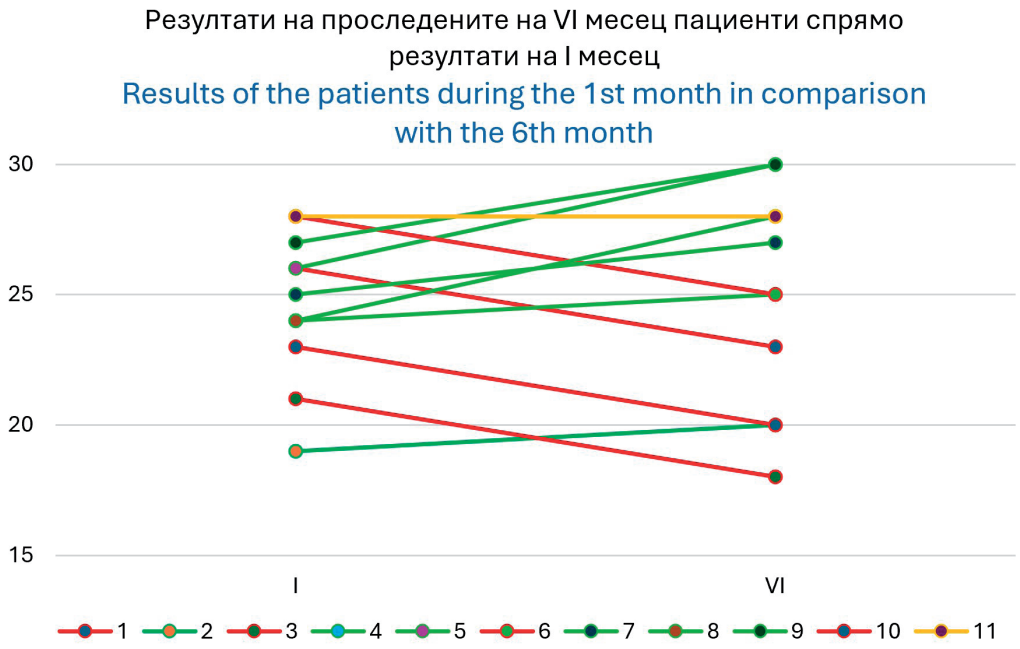
On the sixth month follow-up the percentage of results in the different categories are: 45,4% of the patients have 27-30 points, 27,3% of the patients achieved 26-21 points, and 27,3% had a result of 20-10 points. No one had a result less than 10 points. During the second visit six of the patients showed a better score (Fig. 2, 3).

The results correspond with the age of the patient: elderly patients present with lower results in comparison to younger ones. The lowest result obtained during the study with MMSE is 11 points for a 77-year-old patient, the highest being 30 points for a 61-year-old patient. The patients up



Фиг. 2. Графично представяне на резултатите от MMSE на I и VI месец от проследяването

Fig. 2. A graphic representation of the results of MMSE during the I and VI month of the follow-up



Фиг. 3. Графично представяне на индивидуалните резултати на проследените чрез MMSE тест на I и VI месец

Fig. 3. A graphic representation of the individual results of the patients examined with an MMSE test on the first and sixth month

ставят предимно с резултати в първа и втора категория от точковата скала.

Оценката на резултатите от **Isaac's тест** показват следното разпределение: 65,3% от пациентите достигат >= 27 т., умерено рисковата категория 20-26 т. обхваща 26,7%, а по-малко от 20 т. са отчетени при 8% от изследваните лица. На

to the age of 65 present with results mainly in the first and second category.

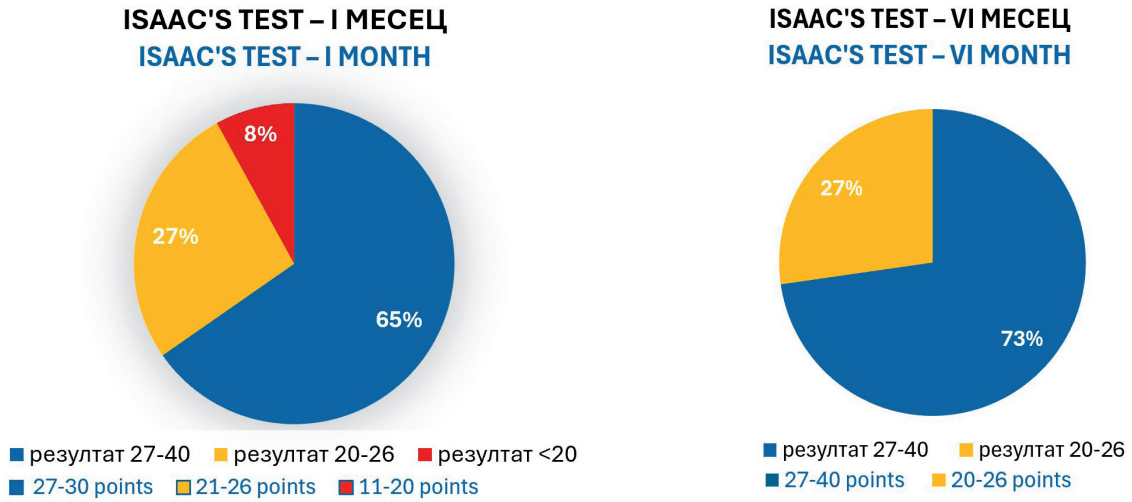
The results from **the Isaac's test** show the following trends: 65,3 % of the tested patients reach >=27 points, with 26,7% in the moderate risk category of 20-26 points, and less than 20 points are marked in 8%. On the sixth month

VI месец сред проследените болни се наблюдава сходна тенденция в първите две категории, без наличен резултат, отговарящ на третата (подробен резултат, представен на графиката – фиг. 4, 5).

Резултатите са силно зависими от образователния ценз на пациента, но също и от други фактори – стрес, място на провеждане на теста (осигурена ли е тиха и спокойна обстановка), предвиждане на достатъчно време за отговаряне на въпросите, присъствие на други пациенти или медицински персонал.

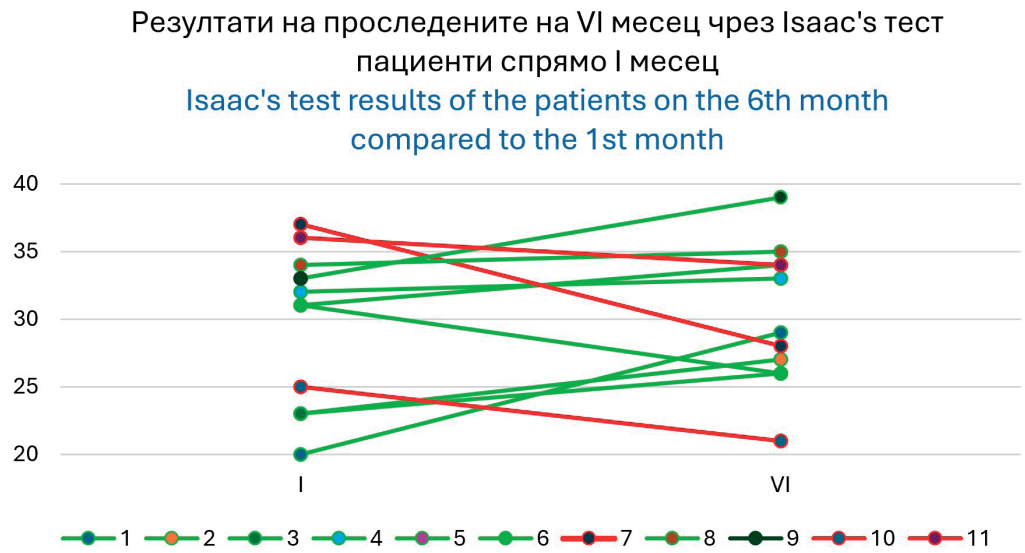
there is a similar trend in the first two categories, with no results fitting into the third category (a detailed result is presented on the diagrams below – Fig. 4, 5).

The results are highly dependent on the patient's education, as well as on other factors – stress, place (are the circumstances appropriate – quiet and calm environment), providing enough time for answering the questions, the presence of other patients, nurses or doctors.



Фиг. 4. Графично представяне на резултатите от теста на Isaac на I и VI месец от проследяването

Fig. 4. A graphic representation of the results of the Isaac test on the first and sixth month of the follow-up



Фиг. 5. Графично представяне на индивидуалните резултати на проследените чрез Isaas's тест пациенти на I и VI месец

Fig. 5. A graphic representation of the individual Isaac's test results of the patients on the first and sixth month

След провеждането на **Clock Drawing теста** установихме, че 74% от пациентите в групата успяват да изпълнят задачата, 5.5% я изпълняват наполовина, а 20,5% не успяват да се справят с нея. На шестия месец всички изследвани пациенти са изпълнили задачата, като от тях трима не са я завършили при първото изследване.

Към настоящия анализ прилагаме пример, илюстриращ интерпретацията на изпълнението на **теста на Лурия (теста с 10-те думи)**, при пациент на 50 г. от мъжки пол, проследен на първия и шестия месец от приема на терапията.

Резултатите на първия месец демонстрират нарушена способност за фиксация, ретенция и репродукция на информацията, както и неустойчивост на вниманието. След 6 месеца проследяване се отчита подобрение в резултата, кривата на запомнянето показва тенденциите на нормална паметова функция.

Следващата крива представя резултата на 72-годишен мъж, при когото при първо проследяване се отчита крива тип „плато“, без съществено подобрение след 6 месеца.

Сред проследените пациенти общо шестима се представят с крива тип „плато“ и при двете провеждания на теста. При един от па-

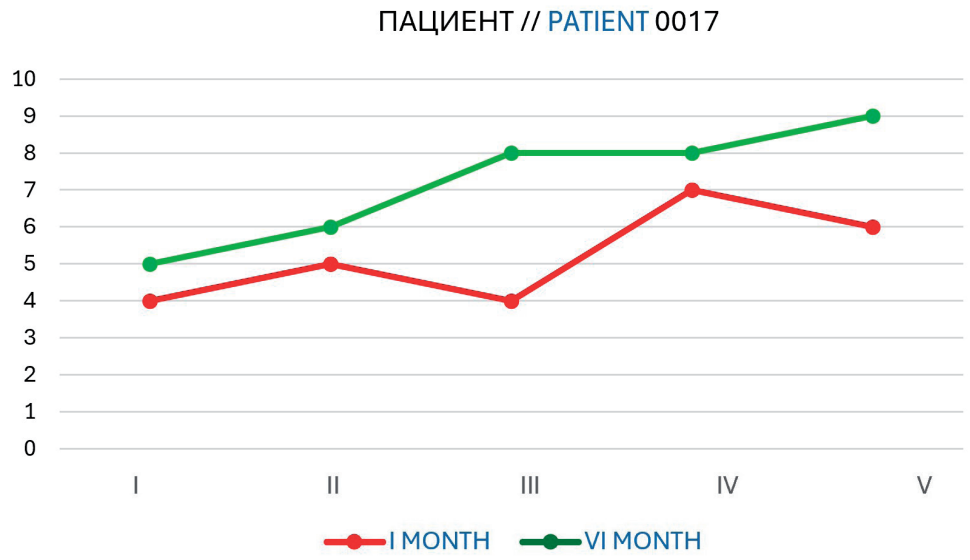
After the conduction of **the Clock Drawing test,** we found that 74% of patients in the group manage to fulfil the task, 5,5% fulfil half of it and 20,5% do not manage to complete it. On the sixth month all of the examined patients have fulfilled the task and three of them have not done that during their first examination.

In our analysis we present an example illustrating the interpretation of **the Luria's test (the 10 words test),** in a 50-year-old male patient, followed during the first and sixth month of therapy:

Results from the first month demonstrate abnormal fixation, retention and reproduction of the information, as well as weak attention. After 6 months of following we can report an improvement of the result, the memory curve shows a trend towards to a normal memory function.

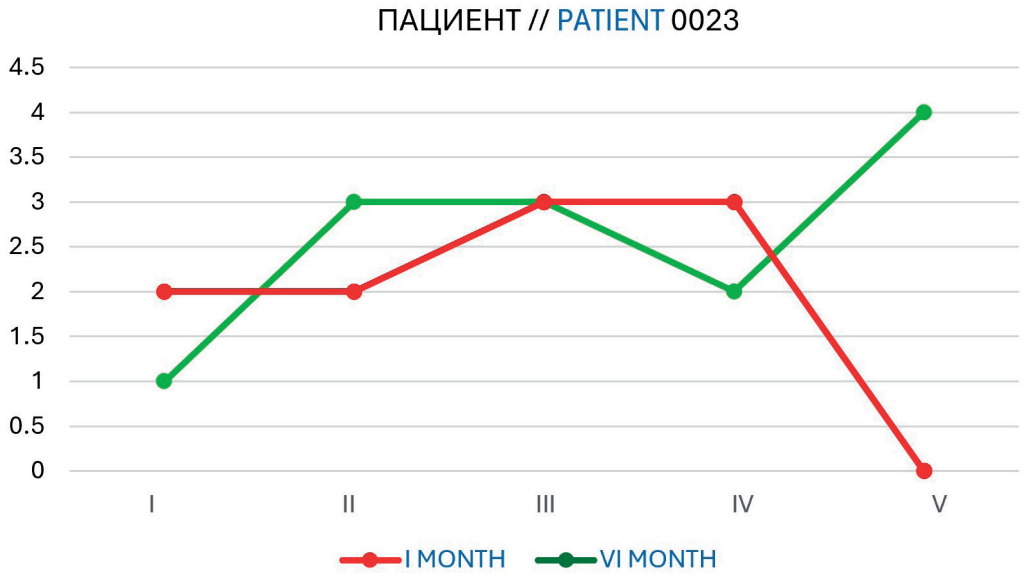
The next curve represents the results of a 72-year-old, the first follow-up representing a flat curve with no significant improvement after 6 months.

Among the followed patients on the 6th month, six of them present with 'a flat curve' after both tests. One of the patients presented with 'a flat



Фиг. 6. Крива на запомнянето, резултати на първия и шестия месец

Fig. 6. A memory curve, results on the first and sixth months



Фиг. 7. Крива на запомнянето, резултати на първия и шестия месец

Fig. 7. A memory curve, results on the first and six months

циентите резултатът показва плоска крива, но с повтаряне на по-голям брой думи (първи преглед – 7-7-7-8-7, втори – 5-7-7-7-8), което съответства на паметова функция, близка до нормата. При останалите пациенти кривата показва нормална паметова функция, без съществена разлика при двете изследвания.

Всеки от тестовете потвърждава значението на възрастта за резултата, но подобна закономерност не се отчита за пола. Интерпретацията на зависимостта между конкретна коморбидност и даден резултат ще бъде направена на следващ етап при наличие на повече пациенти, проследени на шестия месец.

curve' but with a larger number of repeated words (first examination 7-7-7-8-7, second – 5-7-7-7-8), which corresponds with close to normal memory characteristics. Within the rest of the patients the curve depicts normal memory characteristics without significant difference between the two times the test was conducted.

Each of the tests confirms the significance of age for the result, however a similar trend is not observed regarding sex. The interpretation of the relationship between the comorbidity and a given result will be made in the future when more patients are followed on the sixth month of their therapy.

Таблица 1. Брой и процентно разпределение на пациентите с подобрение, влошаване, без промяна в резултата на шестия месец

Table 1. The number and percentage of patients with improvement, worsening or with no change in results on the sixth month

	MMSE	ISAAC'S тест / test	CDT	Тест на Лурия / Luria test
Пациенти с подобрение Patients with improvement	6 (55%)	7 (64%)	3 (27%)	0
Пациенти с влошаване Patients with worsening	4 (36%)	4 (36%)	0	0
Пациенти без промяна Patients without changes in the results	1 (9%)	0	8 (73%)	11 (100%)

Таблица 2. Средна възраст на пациентите с подобрение, влошаване, без промяна в резултата на шестия месец

Table 2. Median age of the patients with improvement, worsening, or no change in the result after six months of follow-up

	MMSE	ISAAC'S тест / test	CDT	Тест на Лурия / Luria test
Средна възраст на пациентите с подобрение Median age of the patients with improvement	58,3	62,1	67,6	
Средна възраст на пациентите с влошаване Median age of the patients with worsening	66,5	62,2		
Средна възраст на пациентите без промяна в резултата Median age of the patients without changes in the results	65		60,2	62,2

Обсъждане

Ефектът на молсидомина върху когнитивните функции все още е обект на проучвания. Чрез 4 невропсихологични теста може да бъде извлечена достатъчно информация за когнитивните способности преди и след приложението на медикамента. Трудности при провеждането на тестовете възникват поради неувереност и притеснение от страна на пациента, нисък образователен ценз при част от болните, което затруднява разбирането на въпросите, необходимостта всеки пациент да има достатъчно време за отговор, като същевременно трябва да се избягва прекомерното забавяне на изпълнението му. При по-голямата част от включените пациенти тепърва предстои проследяване на резултатите след шестмесечно приложение на лекарството.

Заключение

Представените до момента резултати все още не могат да послужат за извеждане на категорично заключение относно ефектите от употребата на молсидомин върху когницията. Необходимо е проследяване в сравнителен аспект на по-голям брой пациенти. Към момента е ясно, че не се наблюдава влошаване на когнитивните способности. Отчита се подобрение по част от изследваните параметри,

Discussion

The effect of molsidomine on cognitive functions is still an object of research. Enough information for the cognition can be obtained via 4 neuropsychological tests performed before and after the drug administration. Difficulties in the tests' conduction appear regarding patients' insecurities and lack of confidence, low educational level in some of them, which makes it difficult to understand the questions. In addition, we must as well consider the necessity to provide enough time to answer the questions while simultaneously managing to avoid wasting time unnecessarily. In most of the patients included in the group the six month follow-up visit is yet to be performed.

Conclusion

The reported results up to this moment cannot lead us to a definitive conclusion regarding the effects of molsidomine administration on cognitive functions. It is necessary to comparatively follow-up a larger number of patients. For now, it is clear that no worsening of cognition was noted. There is an improvement regarding part of the examined parameters, mainly seen in young pa-

предимно при по-младите пациенти, което най-отчетливо се проследява при резултатите от MMSE теста. Имайки предвид вече наличните публикации, приложението на молсидомин, освен очаквания за значителни ползи за когнитивните способности, вероятно има роля и в невропротекцията и анксиолизата, особено при невродегенеративни заболявания и шизофрения. Възможните нови приложения на молсидомин са обещаващи и ще продължават да бъдат обект на активно проучване.

tients, which is best represented by the MMSE results. Bearing in mind the available publications, we can say that the application of molsidomine apart from the perspective of improving cognitive functioning, probably plays a role in neuroprotection and anxiolysis, especially in the case of neurodegenerative disease and schizophrenia. The possible new opportunities to use molsidomine are promising and will continue to be an object of active research.

Библиография/Reference

1. Pitsikas N, Rigamonti AE, Cella SG, et al. The nitric oxide donor molsidomine antagonizes age-related memory deficits in the rat. Neurobiol Aging, 2005; 26(2), 259–264. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2004.04.003.
2. Tewari D, Sah AN, Bawari S, et al. Role of Nitric Oxide in Neurodegeneration: Function, Regulation, and Inhibition. Curr Neuropharmacol. 2021;19(2):114–126.
3. Muhammed Mehdi Üremiş, Nuray Üremiş, Oxidative/Nitrosative Stress, Apoptosis, and Redox Signaling: Key Players in Neurodegenerative Diseases 12 January 2025
4. Zhang X, Chen Z, Xiong Y, et al. The emerging role of nitric oxide in the synaptic dysfunction of vascular dementia. Neural Regeneration Res. 2025; 20(2): 402-415.
5. Gul A, et al. Molsidomine improves memory deficits and attenuates oxidative stress in rats. Molecular Biol Reports. 2019.
6. Vartzoka F, Ozenoglu E, Pitsikas N. The Nitric Oxide (NO) Donor Molsidomine Attenuates Memory Impairments Induced by the D1/D2 Dopaminergic Receptor Agonist Apomorphine in the Rat. Molecules. 2023, 28(19), 6861.
7. Mititelu-Tartau L, Bogdan M, Lăcrămioara Pavel L, et al. Anxiolytic-like Activity, Antioxidant Properties, and Facilitatory Effects on the Short-Term Memory Retention of Molsidomine in Rats. Life; 2024, 14(3), 306.
8. Katsanou L, Fragkiadaki E, Kampouris S, et al. The Nitric Oxide (NO) Donor Molsidomine Counteract Social Withdrawal and Cognition Deficits Induced by Blockade of the NMDA Receptor in the Rat. Int J Mol Sci. 2023 Apr 6;24(7):6866.
9. Gallegos M, Morgan ML, Cervigni M, et al. 45 Years of the mini-mental state examination (MMSE): A perspective from ibero-america, Dementia Neuropsychologia, 2022 Jul 29;16(4):384–387. doi: 10.1590/1980-5764-DN-2021-0097.
10. Шотеков П. Неврология, С., Арсо, 2010, 446-447.
11. Aprahamian I, Martinelli JE, Neri LA. et al. The Clock Drawing Test: A review of its accuracy in screening for dementia, Dementia Neuropsychologia, 2009 Apr-Jun;3(2):74–81. doi: 10.1590/S1980-57642009DN30200002.

Автор за кореспонденция:
Д-р Кристина Пеева
e-mail: krisi_peeva1@abv.bg

Author for correspondence:
Kristina Peeva, MD
e-mail: krisi_peeva1@abv.bg

РОБОТ-АСИСТИРАНИ ДВУ- И ТРИПОЛЕВИ РЕЗЕКЦИИ НА ХРАНОПРОВОДА – РЕВОЛЮЦИОННИЯТ ПОДХОД ПРИ ХИРУРГИЯ НА ЕЗОФАГЕАЛЕН КАРЦИНОМ

И. Иванов, Н. Драгнев, Д. Митев, Д. Ламбовски

Отделение по гръдна хирургия, УМБАЛ „Сърце и мозък“ – Бургас

Резюме. Въведение: Робот-асистираната минимално инвазивна езофагектомия (РАМИЕ) се утвърждава като все по-често прилаган клинично и онкологично безопасен метод на хирургично лечение при рак на хранопровода. **Цел:** Да се изследват предимствата на сравнително новата техника и да се представят възможните приложения на метода; Да се анализират получените резултати и да се обсъдят перспективите за оперативното лечение на езофагеален карцином. **Материал и методи:** В статията са описани случаите на 8 пациенти за период от 6 месеца, оперирани с робот-асистирана техника, и са изследвани резултатите от проведената интервенция от гледна точка на постоперативни усложнения, скорост на възстановяване и предимства на метода по отношение на онкологичната радикалност. **Заключение:** Проведените операции демонстрират възможността за извършване на робот-асистирани интервенции с високо ниво на безопасност, ефикасност и ускорено възстановяване на пациентите. При мнозинството от случаите на езофагеален карцином, които подлежат на оперативна намеса, дву- или триполевата езофагектомия е основният ни метод на избор за хирургично лечение.

Ключови думи: робот-асистирана хирургия, езофагектомия, езофагеален карцином

ROBOTIC-ASSISTED TWO- AND THREE-FIELD ESOPHAGECTOMY – A REVOLUTIONARY APPROACH TO SURGERY FOR ESOPHAGEAL CANCER

I. Ivanov, N. Dragnev, D. Mitev, D. Lambovski

Thoracic Surgery Department, Heart and Brain Hospital – Burgas

Abstract. Introduction: Robot-assisted minimally invasive esophagectomy (RAMIE) is becoming increasingly common as a clinically and oncologically safe technique in the surgical treatment of esophageal cancer. **Aim:** To study the advantages of a relatively new technique and to present the possible indications of the method. To analyze the results obtained and to discuss the future prospects of the surgical management of esophageal carcinoma. **Material and methods:** In this report 8 patients were studied over a period of 6 months, operated on with robotic-assisted technique and the results of the intervention were examined in terms of postoperative complications, speed of recovery, and advantages of the method in terms of oncological radicality. **Conclusion:** The performed operations demonstrate the possibility of performing robot-assisted interventions with a high level of safety, efficacy and accelerated patient recovery. In the majority of cases of esophageal carcinoma that are operable, the robotic-assisted approach is our method of choice.

Key words: robot-assisted surgery, esophagectomy, esophageal carcinoma

Въведение

Основният метод на лечение при карцином на хранопровода и гастроезофагеалната връзка е езофагектомията. Тази операция традиционно се свързва със значителна следоперативна заболяемост и смъртност [1]. През последните десетилетия се отчита напредък като централизиране на грижите, разработване на подобрени протоколи за възстановяване и прилагане на минимално инвазивни техники, които подобряват периоперативните резултати при хирургично лекувани пациенти с рак на хранопровода [2]. Въпреки това скорошно международно сравнително проучване съобщава, че честотата на усложненията е около 60% и получените данни са докладвани от центрове с голям обем операции [3]. С цел подобряване на резултатите при пациенти, подложени на езофагектомия при карцином, е необходимо да се оптимизира всеки периоперативен аспект. Една от най-новите разработки е въвеждането на робот-асистирана минимално инвазивна езофагектомия (РАМИЕ).

Материал и методи

В Отделението по гръдна хирургия на МБАЛ „Сърце и мозък“ – Бургас, за периода от май 2025 до ноември 2025 г. е проведен ретроспективен анализ на 8 пациенти, при които е извършена робот-асистирана резекция на хранопровода по повод на карцином. От изследваните пациенти 7 са мъже, а 1 е жена. Средната възраст на пациентите в проучваната група е 68 години, като варира между 58 и 76 г. Трима от заболелите са с аденокарцином на гастроезофагеалната връзка – класифициран по Siewert I, един е с плоскоклетъчен карцином на дистален хранопровод, а останалите четирима са с плоскоклетъчен карцином на средна трета на хранопровода. При четиримата пациенти с рак на гастроезофагеалната връзка и дисталния хранопровод е извършена двуполева робот-асистирана резекция с ин-

Introduction

The mainstay of treatment for esophageal and gastroesophageal junction carcinoma is esophagectomy. This surgery has traditionally been associated with significant postoperative morbidity and mortality [1]. In recent decades, advances such as centralization of care, development of improved recovery protocols, and implementation of minimally invasive techniques have improved perioperative outcomes in surgically treated patients with esophageal cancer [2]. However, a recent international comparative study reported a complication rate of approximately 60%, and the data were reported from centers with a high volume of operations [3]. In order to improve outcomes in patients undergoing esophagectomy for carcinoma, it is necessary to optimize every perioperative aspect. One of the most recent developments is the introduction of robot-assisted minimally invasive esophagectomy (RAMIE).

Material and methods

In the Department of Thoracic Surgery of the Heart and Brain Hospital – Burgas, a retrospective analysis of 8 patients who underwent robot-assisted resection of the esophagus due to carcinoma was conducted for the period from May 2025 to November 2025. Of the patients studied, 7 were men and 1 was a woman. The average age of the patients in the study group was 68 years, varying between 58 and 76 years. Three of the patients had adenocarcinoma of the gastroesophageal junction – classified according to Siewert I, one had squamous cell carcinoma of the distal esophagus, and the remaining four had squamous cell carcinoma of the middle third of the esophagus. In the four patients with cancer of the gastroesophageal junction and distal esophagus, a two-field robot-assisted resection with intrathoracic anastomosis according to Ivor-Lew-

траторакална анастомоза по Ivor-Lewis, а при четиримата пациенти с карцином на средна трета е извършена триполева робот-асистирана резекция по McKeown (табл. 1).

Резултати

Периоперативните резултати и усложнения са обобщени в таблица 2. Средното оперативно време (от разреза на кожата до затварянето ѝ) е 496 мин с диапазон от 441 до 602 мин. Средната кръвозагуба е 250 мл. Средният брой на отстранените лимфни възли е 24, с диапазон от 14 до 32. Извършени са общо 2 конверсии, като и двете са на коремния етап към лапаротомия поради локално авансирал процес при карциномите на гастроезофагеалната връзка. Няма конверсии на гръдния етап от операцията и всички са завършени с робот-асистирана торакална дисекция и анастомоза (при случаите на Ivor-Lewis) (фиг. 1). Три от цервикалните анастомози при McKeown са извършени с циркулярен механичен ушивател, а една е извършена на ръка поради напрежение и невъзможност за пласиране на стаплер. Нашият екип въведе протокол за оценка на перфузията на стомашния трансплантант с интравенозно прилагано багрило – Indocyanine Green (ICG), преди конструирането на анастомозата. След прилагането на багрилото се из-

is was performed, and in the four patients with carcinoma of the middle third, a three-field robot-assisted resection according to McKeown was performed (Table 1).

Results

Perioperative outcomes and complications are summarized in Table 2. The mean operative time (from skin incision to closure) was 496 minutes with a range of 441 to 602 minutes. The mean blood loss was 250 ml. The mean number of lymph nodes removed was 24 nodes with a range of 14 to 32. A total of 2 conversions were performed, both at the abdominal stage to laparotomy, due to locally advanced gastroesophageal junction carcinomas. There were no conversions at the thoracic stage of the operation, and all were completed with robot-assisted thoracic dissection and anastomosis (in the Ivor-Lewis cases) (Fig. 1). Three of the McKeown cervical anastomoses were performed with a circular mechanical stapler, and one was performed by hand due to tension and inability to place a stapler. Our team implemented a protocol for assessing gastric graft perfusion with intravenously administered Indocyanine Green (ICG) dye prior to anastomosis construction.

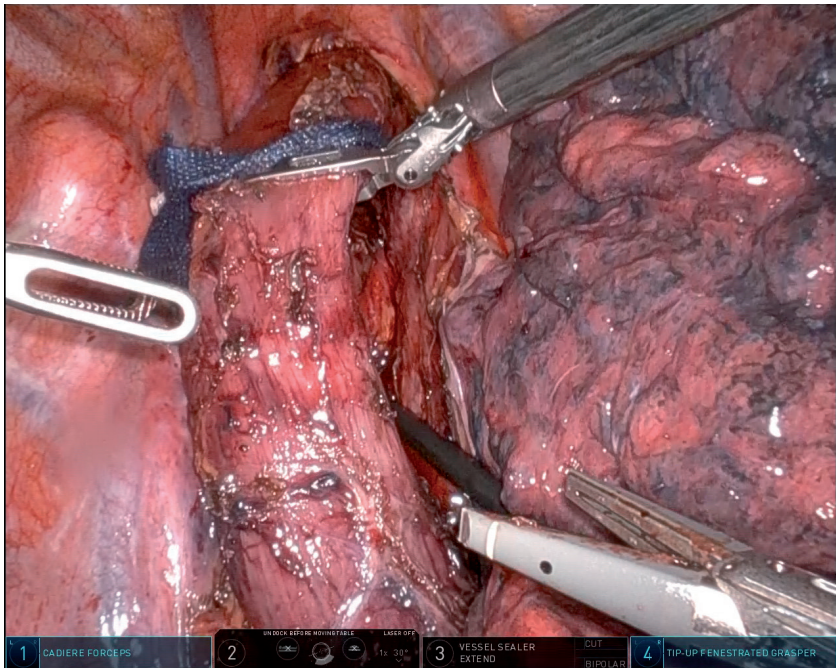
Таблица 1. Пациенти с извършена робот-асистирана езофагектомия

Table 1. Patients with robotic-assisted esophagectomy

Пациентски демографски и тумор данни // Patient demographics and tumor data	
Средна възраст на пациентите // Average Age	68 (58-76)
Мъжки пол // Male patients	7 (8)
Достъп // Approach	
Триполева резекция // Three field resection (McKeown)	4
Двуполева резекция // Two Field Resection (Ivor-Lewis)	4
Хистология // Histology	
Аденокарцином // Adenocarcinoma	3
Плоскоклетъчен карцином // Squamous cell carcinoma	4
Клиничен стадий // Clinical Stage	
IIB	2
IIIA	3
IIIB	1
IIIC	2

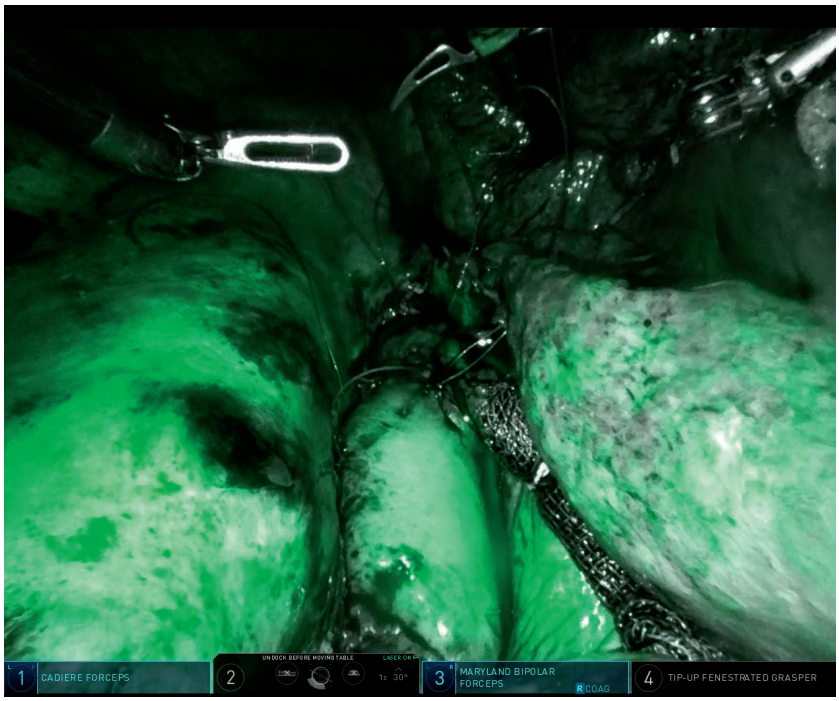
ползва програма на DaVinci роботизираната система – Firefly, с която се осъществява оценка на кръвотока в анастомозирания участък на стомаха (фиг. 2).

After dye administration, a DaVinci robotic system Firefly program was used to assess blood flow in the anastomotic region of the stomach (Fig. 2).



Фиг. 1. Дисекция на торакална част на хранопровода при робот-асистирана езофагектомия по McKeown

Fig. 1. Thoracic esophageal dissection during McKeown robot-assisted esophagectomy



Фиг. 2. Оценка на перфузията на стомашния трансплантант с интравенозно прилагане на ICG

Fig. 2. Perfusion assesment of gastric conduit with intravenous application of ICG

Таблица 2. Постоперативни резултати // **Table 2.** Postoperative results

Периоперативни резултати и усложнения при пациентите с РАМИЕ **Perioperative results and complications in RAMIE**	
Средно оперативно време (минути) // Average operative time (minutes)	496 (441-602)
Средна кръвозагуба (ml) // Average blood-loss (ml)	250 (150-400)
Конверсии // Conversions	
Лапаротомия // Laparotomy	2
Торакотомия // Thoracotomy	0
Среден престой в ОАИЛ (дни) // Average stay in ICU (days)	2 (1-4)
Усложнения // Comploications (Clavien Dindo)	
Клас // Class I	
Синдром на забавено изпразване на стомаха // Gastric Outlet Obstruction	1
Билиарен ликаж от коремните дренове // Billiary leakage from drain	1
Клас // Class II	
Контролиран ликаж на шийната анастомоза // Drain controled anastomotic leakage	1
Клас // Class IIIa	
Перипанкреасна колекция (КТ дренирана) // Peripancreatic collection (CT drained)	1

Средната продължителност на престоя на оперираните е 8 дни, със среден престой в интензивното отделение 2 дни. При четирима (50%) от пациентите не са настъпили усложнения по време на болничния престой. Един пациент (12%) е претърпял анастомозен ликаж, контролиран от цервикален дрен, самоограничил се на 20-и постоперативен ден, като пациентът е изписан с дренажа и е свален в амбулаторни условия. Наблюдавано е едно усложнение, за което няма докладвани данни в литературата – билиарен ликаж, верифициран с биохимичен анализ на отделимото от дрена. Описаното изтичане на билиум от коремния дренаж се преустановява спонтанно в рамките на 8 дни след операцията, не налага интервенционално или оперативно лечение и не води до септични прояви. Друго, също нехарактерно и рядко усложнение, регистрирано при един от пациентите, е панкреатит с перипанкреасна колекция. В случая е подходено с интервенционално лечение с перкутанен дренаж на колекцията под КТ контрол (фиг. 3). При всички оперирани не се регистрират извършени реоперации поради леката тежест на усложнението, позволяваща консервативно поведение.

The average length of stay for the operated patients was 8 days, with an average stay in the intensive care unit for 2 days. Four (50%) patients had uneventful hospital stays. One patient (12%) suffered anastomotic leakage controlled by a cervical drain and was self-limited on the 20th postoperative day. The patient was discharged with the drain and it was removed on an outpatient basis. One complication was observed for which there are no reported data in the literature – billiary leakage verified by biochemical analysis of the discharge from the drain. The described leakage of biliary fluid from the abdominal drain stopped spontaneously within 8 days after the operation and did not require interventional or surgical treatment and did not lead to septic manifestations. Another, also unusual and rare complication registered in one of the patients was pancreatitis with peripancreatic collection. In this case interventional treatment with percutaneous drainage of the collection under CT control was applied (Fig. 3). In all the patients who underwent surgery, no reoperations were recorded due to the mild severity of the complications allowing for conservative

Няма смъртни случаи в рамките на 30- или 90-дневния следоперативен период. Няма пациенти, извадени от проследяване. Средното време на проследяване е 3 месеца с диапазон от 1 до 6 месеца. При всички пациенти е постигната пълна резекция с микроскопски негативни резекционни линии (R0).

Обсъждане

Това проучване е нашият първи опит с РАМИЕ. Получените данни дават увереност, че процедурата може да бъде осъществена с отлични резултати и голям индекс на безопасност в условията на практика с голям обем езофагеални операции и разработена робот-асистирана хирургична програма.

Времето за операция при РАМИЕ е по-дълго спрямо отворените операции и това се дължи до голяма степен на подготовката на робота и докинга на системата в две анатомични кухини последователно [4].

Процентът на ликаж на анастомозите (12%) при робот-асистираните интервенции, извършени в Отделението, е напълно съпоставим с този при отворените операции, докладвани от множество водещи центрове, и варира между 8 и 20%, като на някои места се докладва и честота, достигаща до 50% [5, 6]. Трябва да се отбележи, че в изследваната се-

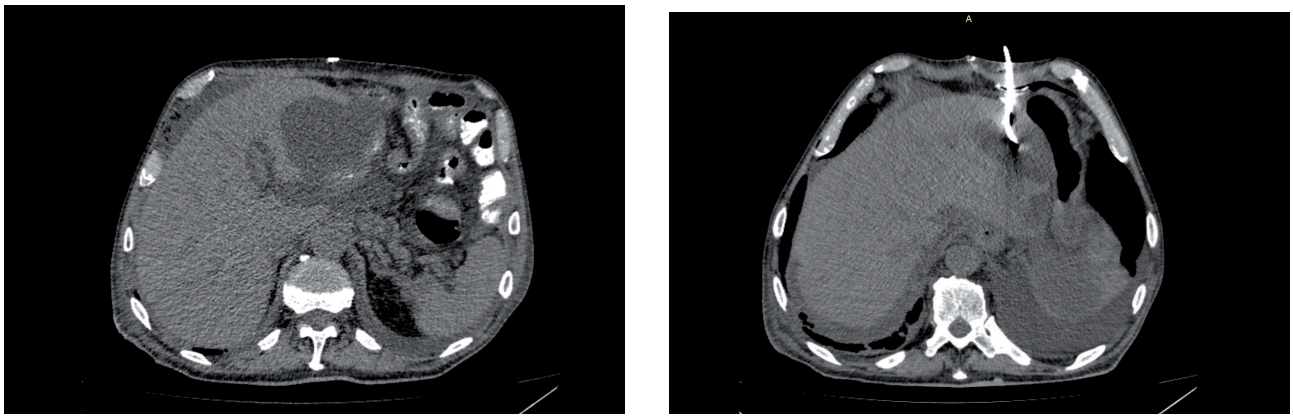
management. There was no mortality registered within the 30- or 90-day postoperative period. No patients were removed from follow-up. The median follow-up time was 3 months with a range of 1 to 6 months. In all patients complete resection with microscopically negative resection lines (R0) was achieved.

Discussion

This study reports our first experience with RAMIE and from the data obtained we can report that the procedure can be performed with excellent results and a high safety index in a practice with a large volume of esophageal surgeries and a developed robot-assisted surgical program.

The operation time for RAMIE is longer compared to open surgeries and this is largely due to the preparation of the robot and the docking of the system in two anatomical cavities sequentially [4].

The rate of anastomotic leakage (12%) in robot-assisted interventions performed in the department is fully comparable to that in open surgeries reported by many leading centers and varies between 8% and 20%, with some places reporting a frequency reaching 50% [5, 6]. It should be noted that aero-digestive fistulas were not ob-



Фиг. 3. Постоперативна перипанкреасна колекция и перкутанен КТ дренаж

Fig. 3. Postoperative peripancreatic collection and percutaneous CT drainage

рия не се наблюдават аеродигестивни фистули, което е често докладвано усложнение при този тип интервенции (около 4%) [7].

Съществуват още няколко потенциални предимства при робот-асистираните процедури, които предстои да бъдат по-мащабно изследвани. Това са дисекцията в области като езофагеален хиатус, медиастинум, особено при пациенти с отговор от неоадювантна терапия, която може да бъде улеснена поради отличната оптика и визуализация при робот-асистираните операции, както и инструментариумът с множество степени на свобода на движенията [8, 9].

От финансова гледна точка робот-асистираните операции на хранопровода са по-скъпи поради използваната техника и консумативи, но фактът, че намаляват усложненията и тежестта на тяхната проява, дава възможност за редуциране цената на метода, дори спрямо отворената, поради спестяване на ресурс по лечението на периоперативните компликации и удължения болничен престой [10].

Заключение

Робот-асистираната дву- и триполева езофагектомия е процедура, свързана със значително намален риск от следоперативни усложнения, като инсуфициенция на анастомозата и дихателна недостатъчност, спрямо отворената операция. При техниката се регистрира ниска честота на реоперации и съответно има по-кратък болничен престой и по-малък финансов разход в лечението на пациентите. Методът доказва напълно съпоставими ранни онкологични резултати, изразяващи се в голям среден брой дисецирани лимфни възли и чисти резекционни линии. За да бъдат оценени дългосрочните онкологични резултати и предимства на метода, са необходими още по-дълъг период на изследване и проследяване на пациентите и по-голям брой извършени операции.

served in the studied series, which is a frequently reported complication in this type of interventions (about 4%) [7].

There are several other potential advantages of robot-assisted procedures that remain to be explored in greater detail. These include dissection in areas such as the esophageal hiatus and mediastinum, especially in patients who have responded to neoadjuvant therapy, which may be facilitated by the superior optics and visualization of robot-assisted surgery, as well as the instrumentation with multiple degrees of freedom [8, 9].

From a financial perspective, robot-assisted esophageal surgery is more expensive due to the equipment and consumables used, but the fact that it reduces complications and the severity of their manifestation allows for a reduction in the cost of the method, even compared to the open method, by saving resources on the treatment of perioperative complications and prolonged hospital stay [10].

Conclusion

Robot-assisted bi- and tri-pole esophagectomy is a procedure associated with a significantly reduced risk of postoperative complications, such as anastomotic leak and respiratory failure, compared to open surgery. The technique has a low frequency of reoperations and, accordingly, a shorter hospital stay and lower financial costs in the treatment of patients. The method demonstrates completely comparable early oncological results, expressed in a large average number of dissected lymph nodes and clean resection lines. In order to assess the long-term oncological results and advantages of the method, an even longer period of study and follow-up of patients and a larger number of operations are needed.

Библиография/References

1. Van Hillegersberg R, Boone J, Draaisma WA, et al. First experience with robot-assisted thoracoscopic esophagolymphadenectomy for esophageal cancer. Surg Endosc. 2006;20:1435-9.
2. Ruurda JP, Draaisma WA, Van Hillegersberg R, et al. Robot-assisted endoscopic surgery: a four-year single-center experience. Dig Surg. 2005;22:313-20.
3. Cuschieri A, Shimi S, Banting S. Endoscopic oesophagectomy through a right thoracoscopic approach. J R Coll Surg Edinb. 1992;37:7-11.
4. Biere SS, Van Berge Henegouwen MI, Maas KW, et al. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2012;379:1887-92.
5. Straatman J, Van der Wielen N, Cuesta MA, et al. Minimally Invasive Versus Open Esophageal Resection: Three-year Follow-up of the Previously Reported Randomized Controlled Trial: the TIME Trial. Ann Surg. 2017;266:232-6.
6. Yibulayin W, Abulizi S, Lv H, et al. Minimally invasive oesophagectomy versus open esophagectomy for resectable esophageal cancer: a meta-analysis. World J Surg Oncol. 2016;14:304.
7. Sihag S, Kosinski AS, Gaissert HA, et al. Minimally Invasive Versus Open Esophagectomy for Esophageal Cancer: A Comparison of Early Surgical Outcomes From The Society of Thoracic Surgeons National Database. Ann Thorac Surg. 2016;101:1281-8; discussion 1288-9.
8. Seesing MF, Gisbertz SS, Goense L, et al. A Propensity Score Matched Analysis of Open Versus Minimally Invasive Transthoracic Esophagectomy in the Netherlands. Ann Surg. 2017.
9. Van der Sluis PC, Ruurda JP, Verhage RJ, et al. Oncologic Long-Term Results of Robot-Assisted Minimally Invasive Thoraco-Laparoscopic Esophagectomy with Two-Field Lymphadenectomy for Esophageal Cancer. Ann Surg Oncol. 2015;22 Suppl 3:S1350-6.
10. Van der Sluis PC, Van der Horst S, May AM, et al. Robot-assisted Minimally Invasive Thoracolaparoscopic Esophagectomy Versus Open Transthoracic Esophagectomy for Resectable Esophageal Cancer: A Randomized Controlled Trial. Ann Surg. 2019;269:621-30.

Автор за кореспонденция:
Д-р Ивослав Асенов Иванов
e-mail: ivoslavivanov@gmail.com

Author for correspondence:
Ivoslav Asenov Ivanov, MD
e-mail: ivoslavivanov@gmail.com

КРАТКОСРОЧНА НАСЛАДА С ДЪЛГОСРОЧНИ ПОСЛЕДИЦИ: НЕВРОЛОГИЧНИ ПРОЯВИ СЛЕД УПОТРЕБА НА РАЙСКИ ГАЗ

С. Веселинов, И. Димитров

Клиника по нервни болести, МБАЛ „Сърце и мозък“ – Бургас
Катедра по неврология, психиатрия и психология, Медицински факултет, Университет „Проф. д-р Асен Златаров“ – Бургас

Резюме. Злоупотребата с райски газ (диазотен оксид, N_2O) се свързва с разнообразни неврологични усложнения, включително периферна невропатия, субакутна комбинирана дегенерация на гръбначния мозък и демиелинизиращи заболявания. Представените два клинични случая демонстрират различни прояви на N_2O невропатия: първият случай е на пациентка с тежка моторна дисфункция и нормални серумни нива на витамин B12, при която имуномодулиращата терапия е ефективна, предполагайки допълнителен възпалителен компонент; вторият случай е на пациент с умерена сетивна и моторна дисфункция, свързана с ниски нива на B12, който реагира бързо на стандартна заместителна терапия. Данните подчертават хетерогенността на N_2O невропатията и необходимостта от индивидуализиран терапевтичен подход, включително оценка на моторната тежест, серумния B12 и възможния имунен компонент. Ранното разпознаване и навременната интервенция са критични за оптимизиране на функционалния изход.

Ключови думи: райски газ (диазотен оксид), субакутна комбинирана дегенерация, витамин B12

SHORT-TERM PLEASURE WITH LONG-TERM CONSEQUENCES: NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS FOLLOWING NITROUS OXIDE USE

S. Veselinov, I. Dimitrov

Clinic of Neurology, MHAT Heart and Brain – Burgas
Department of Neurology, Psychiatry and Psychology, Faculty of Medicine, Prof. Dr. Asen Zlatarov University – Burgas

Abstract. Abuse of nitrous oxide (N_2O) is associated with various neurological complications, including peripheral neuropathy, subacute combined degeneration of the spinal cord, and demyelinating diseases. The two clinical cases presented demonstrate different manifestations of N_2O-neuropathy: the first case involves a female patient with severe motor dysfunction and normal serum vitamin B12 levels, in whom immunomodulatory therapy was effective, suggesting an additional inflammatory component; the second case involves a male patient with moderate sensory and motor dysfunction associated with low B12 levels, who responded quickly to standard replacement therapy. The data highlight the heterogeneity of N_2O-neuropathy and the need for an individualized therapeutic approach, including assessment of motor severity, serum B12, and a possible immune component. Early recognition and timely intervention are critical for optimizing the functional outcome.

Key words: nitrous oxide (N_2O), subacute combined degeneration, vitamin B12

Въведение

Райският газ (диазотен оксид, N_2O) е безцветен газ, без вкус и мирис, който предизвиква релаксация и еуфория, откъдето идва и името му. През последните години злоупотребата със субстанцията се превърна в сериозен проблем, който може да доведе до периферна невропатия и увреждане на централната нервна система, по-специално до дегенеративни заболявания на гръбначния мозък поради дефицит на витамин B12 [1]. Според глобалното проучване за наркотиците, проведено през 2018 г., той заема седмо място сред най-разпространените субстанции за развлечение в света, без да се броят никотинът, кофеинът и алкохолът [2, 3]. По данни на Националния център по обществено здраве през 2022 г. в България 41,4% от студентите са употребявали райски газ поне веднъж в живота си, а всеки трети студент е употребявал поне веднъж през годината [4]. Злоупотребата с диазотен оксид (N_2O) е сериозен проблем за общественото здраве, като в много страни нормативните актове, регулиращи използването и достъпа, все още остават неясни [5]. Въпреки че в модерния свят опасностите от „легалните наркотици" са широко разгласени в медиите, все още са докладвани малко случаи в научната литература за неврологичните усложнения, свързани с вдишването на райски газ. Представяйки тези клинични случаи, се стремим да повишим осведомеността относно субакутната дегенерация на гръбначния мозък, възникваща в резултат на употребата на N_2O.

В основата си райският газ работи чрез взаимодействие с невронните пътища в мозъка. Той действа предимно като антагонист на NMDA (N-метил-D-аспартат) рецепторите. Чрез инхибирането им намалява възбуждащото действие на глутамата, основен невротрансмитер. Това води до намалена невронна активност, респективно до седация и аналгезия. Смята се, че потискането на NMDA рецепторите допринася за дисоциативните и еуфорич-

Introduction

Nitrous oxide (N_2O) is a colorless, odorless, and tasteless gas that induces relaxation and euphoria, which is the source of its name. In recent years, the abuse of this substance has become a serious problem that can lead to peripheral neuropathy and damage to the central nervous system, specifically degenerative diseases of the spinal cord, due to vitamin B12 deficiency [1]. According to the Global Drug Survey conducted in 2018, it ranks seventh among the most common recreational substances worldwide, excluding nicotine, caffeine, and alcohol [2, 3]. Data from the National Center for Public Health in 2022 show that in Bulgaria, 41.4% of students had used nitrous oxide at least once in their lives, and every third student had used it at least once during the year [4]. N_2O abuse represents a serious public health problem, with regulatory acts governing its use and access still remaining unclear in many countries [5]. Although the dangers of "legal drugs" are widely publicized in the modern media, few cases of neurological complications related to nitrous oxide inhalation have been reported in the scientific literature. With these clinical cases, the authors aim to raise awareness regarding subacute degeneration of the spinal cord resulting from N_2O use.

At its core, nitrous oxide works by interacting with neural pathways in the brain. N_2O primarily acts as an antagonist of NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptors. By inhibiting them, it reduces the excitatory action of glutamate, a major neurotransmitter. This leads to decreased neuronal activity, resulting in sedation and analgesia. The suppression of NMDA receptors is thought to contribute to the dissociative and euphoric effects. In addition to NMDA receptor antagonism, nitrous oxide also

ни ефекти. В допълнение към антагонизма на NMDA рецепторите азотният диоксид модулира и други невротрансмитерни системи. Той усилва освобождаването на ендогенни опиоиди, облекчаващи болката. Това взаимодействие усилва неговите аналгетични свойства, което го прави ефективен за управление на болката по време на хирургични процедури. Същевременно той увеличава и нивата на GABA (гама-аминомаслена киселина), основен инхибиторен невротрансмитер в мозъка. Повишената активност на GABA допринася за седативните и анксиолитични ефекти [6]. Въпреки че реалните последици за общественото здраве от широко разпространената употреба на N_2O са малки, тъй като в ниски дози е относително безопасно средство, хроничната му употреба се свързва със сериозни последствия като периферна невропатия, миелопатия и демиелинизиращи заболявания, наричани общо генерализирана демиелинизираща полиневропатия (ГДП) [7].

Установена е корелация между степента на употреба на райски газ (в балони) и степента на миелопатия и ГДП [8]. Повечето хронични потребители (средно: 300 балона/ден в продължение на 6 месеца) показват признаци на невропатия. Дефицитът на кобаламин (витамин B12) при пациенти с ГДП е явление, което се отчита често в редица проучвания [9, 10, 11], а суплементацията с него води до значително неврологично подобрение или дори до възстановяване при повечето пациенти [11]. Въпреки това някои от тях се възстановяват само частично, с персистиращи невропатии, проявяващи се с парестезии, слабост в крайниците [12]. Същевременно хроничната употреба се свързва и с психични симптоми като тревожност, депресия, неврокогнитивен дефицит и делир [13]. Тези симптоми обаче не изглежда да са резултат от дефицит на кобаламин [14]. Въпреки че е установено, че витамин B12 е понижен при хроничните потребители на райски газ с неврологични увреждания, това невинаги е така, което прави малко вероятно дефицитът му да е единствената причина за такива увреждания.

modulates other neurotransmitter systems. It enhances the release of endogenous opioids, which relieve pain. This interaction amplifies its analgesic properties, making it effective for pain management during surgical procedures. It also increases the levels of GABA (gamma-aminobutyric acid), a major inhibitory neurotransmitter in the brain. The increased GABA activity contributes to the sedative and anxiolytic effects [6]. Although the actual public health consequences of widespread N_2O use are small, as it is a relatively safe agent in low doses, its chronic use is associated with serious consequences such as peripheral neuropathy, myelopathy, and demyelinating diseases, collectively referred to as generalized demyelinating polyneuropathy (GDP) [7].

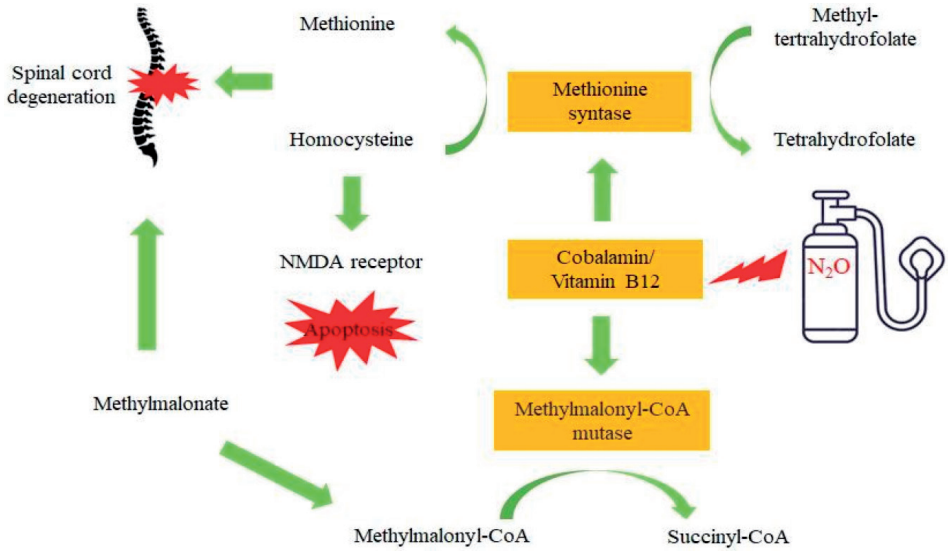
A correlation has been found between the degree of nitrous oxide use (in balloons) and the severity of myelopathy and GDP. Most chronic users (average: 300 balloons/day for 6 months) show signs of neuropathy. Cobalamin (Vitamin B12) deficiency in patients with GDP is common in several studies [9, 10, 11], and its supplementation leads to significant neurological improvement or even recovery in most patients [11]. However, some recover only partially, with persistent neuropathies presenting as paresthesia and limb weakness [12]. Chronic use is also associated with psychiatric symptoms such as anxiety, depression, neurocognitive deficit, and delirium [13]. These symptoms, however, do not appear to be a result of cobalamin deficiency [14]. Although vitamin B12 has been found to be lowered in chronic nitrous oxide users with neurological damage, this isn't always the case, making it unlikely that its deficiency is the sole cause of such damage. In fact, many studies haven't found a correlation between co-

Всъщност много проучвания не са установили корелация между симптомите и нивата на кобаламин [12]. Той функционира като основен кофактор в регенерацията на метионин и образуването на тетрахидрофолат, който участва в биосинтетичните пътища на метаболизма на нуклеиновите киселини и аминокиселините [15]. Райският газ предизвиква необратимо окисляване на кобалтовия йон. В резултат на това той вече не функционира като кофактор метилкобаламин в ензимното образуване на метионин и тетрахидрофолат. Метилирането на ДНК/РНК/протеини чрез метионин е съществена стъпка в производството на фосфолипиди на миелиновата обвивка (фиг. 1) [16].

Нарушеното метилиране на ДНК/РНК поради понижени нива на метионин чрез окисляването на кобаламин от N_2O е свързано с много невродегенеративни разстройства. Макар че се предполага, че тези фактори са в основата на невротоксичността, са предложени и други фактори, които допринасят за това. Хомоцистеинът, който се натрупва при хронично излагане на N_2O, може да бъде невротоксичен, като предизвиква свръхстимулация на N-метил-D-аспартатните (NMDA) рецептори. Процесът води до увеличаване на цитоплазмените калциеви йони, изразявайки се в оксидативен стрес, причиняващ апоптоза [17, 18]. При някои случаи, въпреки нормалните нива на витамин B12,

balamin levels and symptoms [12]. Vitamin B12 functions as an essential cofactor in the regeneration of methionine and the formation of tetrahydrofolate, which is involved in the biosynthetic pathways of nucleic acid and amino acid metabolism [15]. Nitrous oxide causes irreversible oxidation of the cobalt ion. As a result, it no longer functions as the methylcobalamin cofactor in the enzymatic formation of methionine and tetrahydrofolate. Methylation of DNA/RNA/proteins via methionine is an essential step in the production of myelin sheath phospholipids (Figure 1) [16].

Impaired methylation of DNA/RNA due to lowered methionine levels, through the oxidation of cobalamin by N_2O, is linked to many neurodegenerative disorders. While these factors are presumed to be the basis of neurotoxicity, other contributing factors have also been proposed. Homocysteine, which accumulates with chronic N_2O exposure, can be neurotoxic by causing overstimulation of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors. This leads to an increase in cytoplasmic calcium ions, resulting in oxidative stress and causing apoptosis [17, 18]. In some cases, despite normal vitamin B12



Фиг. 1. Основни механизми, участващи в невротоксичността, предизвикана от райски газ. Централната токсичност възниква от деактивирането на кобалтовия йон в молекулата на кобаламин (витамин B12), което води до каскада от невротоксични ефекти [25]

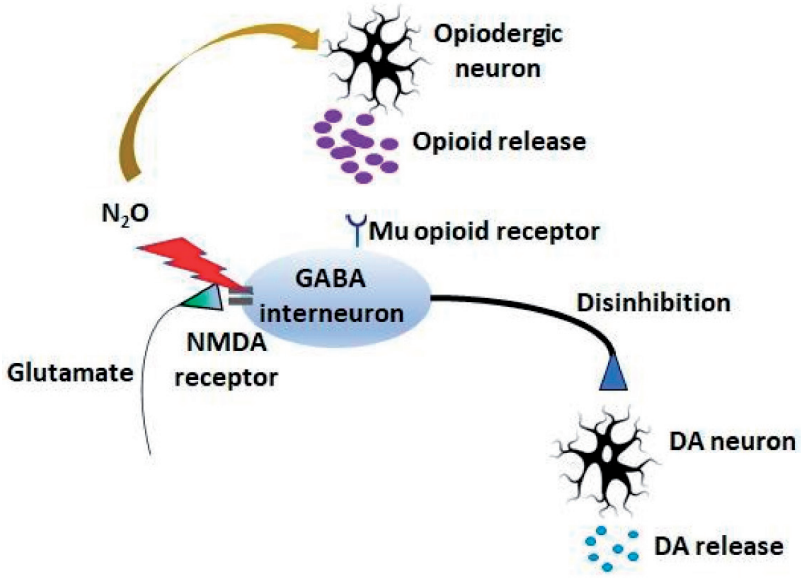
Fig. 1. The main mechanisms involved in nitrous oxide-induced neurotoxicity. Central toxicity arises from the deactivation of the cobalt ion in the cobalamin (vitamin B12) molecule, leading to a cascade of neurotoxic effects [25]

може да възникне функционален дефицит, който се диагностицира чрез високите нива на метилмалонова киселина и хомоцистеин [19]. По отношение на възможния потенциал на N_2O да предизвика злоупотреба или зависимост, механизмът на освобождаване на ендогенни опиоиди е най-логичен, тъй като зависимостта се медиира главно чрез μ-опиоидния рецептор, а не чрез к-опиоидния рецептор [20]. Друг механизъм на възможните пристрастяващи свойства на N_2O е неговият антагонизъм към NMDA рецептора [21], подобно на кетамина, друг NMDA-рецепторен антагонист, използван както като анестетик, така и като вещество, с което се злоупотребява и има доказан риск от зависимост [22]. Предполагаемият механизъм за награждаващите свойства на тези анестетици е, че блокирането на NMDA рецепторите повишава инхибирането на допаминовите неврони от GABA-ергичните неврони, особено във вентралната тегментална област и nucleus accumbens, създавайки допаминов изблик (фиг. 2) [23, 24].

В съвкупност честото използване на райски газ води до инактивиране на кобаламин, блокиране на NMDA рецепторите и каскада от метаболитни ефекти, които допринасят за зависимостта и невротоксичността, отговорни за нежеланите събития, наблюдавани в клиничната практика.

levels, a functional deficiency can occur, which may be diagnosed by high levels of methylmalonic acid and homocysteine [19]. Regarding the possible potential of N_2O to cause abuse or dependence. The mechanism of endogenous opioid release is the most logical, as dependence is primarily mediated by the mu-opioid receptor, rather than the kappa-opioid receptor [20]. Another mechanism for the possible addictive properties of N_2O is its antagonism to the NMDA receptor [21], similar to ketamine, another NMDA-receptor antagonist used both as an anesthetic and a substance of abuse with a proven risk of dependence [22]. The presumed mechanism for the rewarding properties of these anesthetics is that the blocking of NMDA receptors enhances the disinhibition of dopamine neurons by GABAergic neurons, especially in the ventral tegmental area and nucleus accumbens, creating a dopamine burst (Figure 2) [23, 24].

The frequent use of nitrous oxide leads to cobalamin inactivation, NMDA receptor blockade, and a cascade of metabolic effects that contribute to dependence and the neurotoxicity responsible for the adverse events observed in clinical practice.



Фиг. 2. Известните механизми на действие на райския газ, които са свързани със злоупотребата и зависимостта. N_2O предизвиква освобождаване на опиоиди в периакведукталната сива зона, от една страна, а от друга страна, действа като антагонист на N-метил-D-аспартатния (NMDA) рецептор. По двата пътя N_2O е в състояние да инхибира гама-аминомаслената киселина (GABA) интерневрони, дезинхибирайки освобождаването на допамин (DA), което може да предизвика симптоми на злоупотреба и зависимост [25]

Fig. 2. Known mechanisms of action of nitrous oxide associated with abuse and dependence. N_2O causes opioid release in the periaqueductal gray area, on the one hand, and on the other hand, acts as an antagonist of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor. Through both pathways, N_2O is able to inhibit the gamma-aminobutyric acid (GABA) interneurons, disinhibiting dopamine (DA) release, which can cause symptoms of abuse and dependence [25]

Описание на клинични случаи

При първия случай се касае за 21-годишна пациентка, хоспитализирана в неврологична клиника поради оплаквания от прогресивно нарушение в походката – слабост в долните крайници, болка в кръста и подбредриците с начало преди 2 месеца. Нарушено е и изправянето от клекнало положение и вървенето по стълбите с нужда да се подпира. Съобщава също, че има и изтръпване на горните и долните крайници, по-изразено в долните, с постепенно прогресиране към кръста и гърба. Без анамнестични данни за инфекции през последните месеци. От неврологичния статус се установява намалена мускулна сила за долните крайници, както и при плантарна и дорзална флексия, с двустранно снижени ахилови и коленни рефлекси, хипестезия за долни и горни крайници по дистален тип, нарушен ставно-мускулен и двумерно-пространствен усет, императивни позиви за уриниране с инконтиненция. Оплакванията са започнали след няколкомесечна злоупотреба с райски газ. По повод на тях започнала да приема витамини от група В, но с незадоволително повлияване на симптомите на фона на продължаващо злоупотребяване със субстанцията. От проведените кръвни изследвания се установят високи стойности на витамин В12 (на фона на приемана вече заместителна терапия). Проведени са и изследване за HIV, сифилис, щитовидни хормони, ликворно изследване с оглед изключване на други причини за полиневропатия – без данни за отклонения. Електромиографското изследване показва сензомоторна периферна невропатия, предимно на долните крайници, с регистрирани намалени амплитуди от сензорния потеницал (SNAP) на n. ulnaris и n. medianus, докато моторен потенциал не се регистрира от n. peroneus и n. tibialis, което сочи за тежко моторно увреждане на долните крайници. Поради намалените сензорни потенциали на горните крайници се предполага, че процесът е дифузен и засяга както горни-

Clinical Cases

The first patient is a 21-year-old female admitted to the Neurology Clinic complaining of progressive gait disturbance, lower limb weakness, and pain in the lower back and calves, starting two months prior. She also had difficulty getting up from a squatting position and climbing stairs, requiring support. She reported numbness in the upper and lower limbs, more pronounced in the lower ones, with gradual progression to the lower back. There was no history of infections in recent months. Neurological examination showed reduced muscle strength in the lower limbs, as well as with plantar and dorsal flexion. Bilaterally decreased Achilles and knee reflexes, hypoesthesia in the lower and upper limbs of a distal type, impaired joint-muscle and two-dimensional spatial sensation, and imperative urges for urination with incontinence. Symptoms began after several months of nitrous oxide abuse. She started taking B vitamins, but with unsatisfactory symptom response amid continued substance abuse. Lab Tests: High vitamin B12 values were found (due to already-initiated replacement therapy). Tests for HIV, syphilis, thyroid hormones, and cerebrospinal fluid analysis were normal, ruling out other causes of polyneuropathy. Electromyography (EMG) showed sensorimotor peripheral neuropathy, primarily of the lower limbs. Decreased sensory action potential amplitudes (SNAP) of the ulnar and median nerves were recorded. Motor potential was not recorded from the peroneal and tibial nerves, indicating severe motor damage in the lower limbs. Decreased sensory potentials in the upper limbs suggested a diffuse process affecting both upper and lower limbs.

те, така и долните крайници. От МРТ на шиен сегмент (фиг. 3) се отчитат несигнификантна находка и нормален образ за възрастта, без изменения в задните стълбци. Въпреки че стандартното лечение при N_2O невропатия е основно заместителна терапия с витамин B12, поради тежестта на моторното увреждане при пациентката е включена и имуномодулираща терапия с интравенозно приложение на имуноглобулини и последваща такава с ниска доза кортикостероиди, като в рамките на 14 дни престой се наблюдава значително клинично подобрение, включително при двигателната функция и походката.

При втория случай се касае за 24-годишен мъж, хоспитализиран в неврологична клиника поради оплаквания от 1 седмица от прогресивно изтръпване на всички крайници, както и слабост за горните крайници, по-изразено за левите. По негови данни симптомите започват след извършване на мануална терапия на шията, но и с анамнестични данни за прием на райски газ по време на работа в заведение. От неврологичния статус се установяват редуцирани по обем активни движения за двата

Cervical MRI (Figure 3) showed insignificant findings and a normal image for the age, with no changes in the posterior columns. Although standard treatment for N_2O-neuropathy is primarily vitamin B12 replacement therapy, due to the severity of the motor impairment, the patient was also started on immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulins (IVIG), followed by a low dose of corticosteroids. Significant clinical improvement, including in motor function and gait, was observed within 14 days of hospitalization.

The second patient is a 24-year-old male admitted to the Neurology Clinic complaining of progressive numbness in all limbs and weakness in the upper limbs, more pronounced in the left, for one week. According to him, the symptoms began after undergoing manual therapy on the neck, but he also had a history of nitrous oxide use while working in a restaurant. Neurological examination revealed reduced active movement volume in both up-



Фиг. 3. МРТ на шиен сегмент при първи пациент: изгладена шийна лордоза. Прешленните тела в изследвания обем от гръбначния стълб са със запазена височина и форма. Междупрешленните дискове в шийния отдел са със запазена височина. На всички обхванати нива не се установяват патологични промени. Спиналният канал в шийния отдел е със запазена ширина. Несигнификантна находка при проведеното МР изследване на шийни прешлени

Fig. 3. MRI of the cervical spine – Patient 1: Straightening of the cervical lordosis is observed. The vertebral bodies within the examined segment of the spine demonstrate preserved height and normal morphology. The intervertebral discs in the cervical region maintain normal height. No pathological changes are identified at any of the evaluated levels. The cervical spinal canal is of normal width. Overall, the MRI of the cervical spine reveals no significant abnormalities

горни крайника, по-изразено за лявата ръка, с отслабени сухожилни рефлекси за горни крайници, както и телесна хемихипестезия вляво. От проведените лабораторни изследвания не се установяват съществени отклонения, с изключение на снижено ниво на витамин B12. Нормална находка от проведена КТ на шийни прешлени (фиг. 4) за изключване на травматичен процес, с оглед провежданата мануална терапия, както и нормално електроневрографско изследване. Започната е заместителна терапия с витамин B12, като няколко дни след приема болният отчита значително подобрение на двигателния и сетивния дефицит и е изписан с продължаващо лечение за дома.

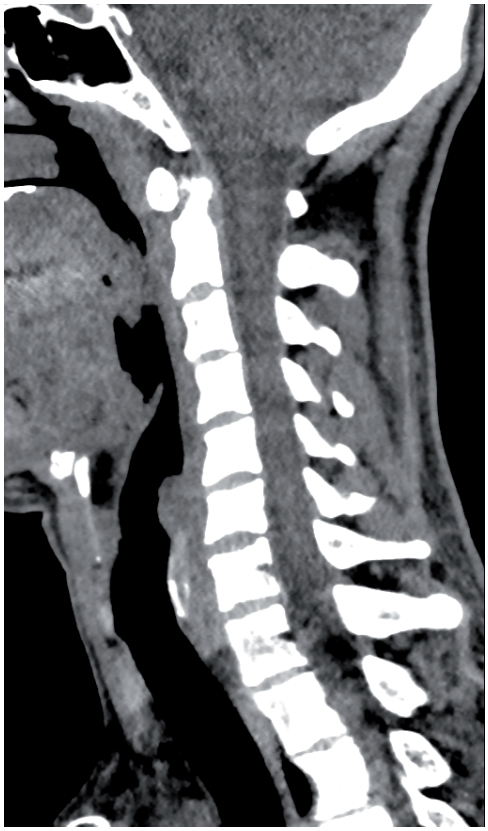
Обсъждане

Демонстрираният първи клиничен случай засяга пациентка с данни за тежко моторно увреждане на долните крайници, подкрепено от електроневрографското из-

per limbs, more pronounced in the left arm. Weakened tendon reflexes in the upper limbs, as well as bodily hemihypoesthesia on the left. No significant deviations in laboratory tests were found, except for a low level of vitamin B12. Normal findings from a CT scan of the cervical vertebrae (to rule out a traumatic process, considering the manual therapy) (Figure 4) and a normal electroneurographic examination were reported. Vitamin B12 replacement therapy was initiated. Several days later, the patient reported significant improvement in motor and sensory deficits and was discharged with continued home treatment.

Discussion

The first clinical case demonstrates a patient with evidence of severe motor damage in the lower limbs, supported by the electroneurographic examination. The serum vitamin B12



Фиг. 4. КТ на шийни прешлени при втория пациент: изгладена шийна лордоза. Липсват дегенеративни промени на интервертебралните стави. Прешленните тела в изследвания обем са със запазена височина. Без данни за дискова протрузия и спинална стеноза

Fig. 4. CT of the cervical spine – Patient 2: Straightening of the cervical lordosis. No degenerative changes of the intervertebral joints are present. The vertebral bodies within the examined area are of preserved height. No evidence of disc protrusion or spinal stenosis

следване. Серумният витамин B12 е висок поради предварителна заместителна терапия, което изключва класическата причина за метаболитен дефицит като единствен фактор за клиничната тежест. МРТ на гръбначния мозък е в норма, без изменения в задните стълбци. Бързият и значителен клиничен отговор към имуновенин (IVIG), последван от кортикостероидна терапия, предполага наличието и на възпалителен или имуномедииран компонент в патогенезата на заболяването. Възможните механизми включват: активиране на автоимунни процеси срещу периферните нерви в резултат на N_2O-индуцирано метаболитно стресово увреждане, вторична имунна демиелинизация, която утежнява моторната дисфункция и забавя ремиелинизацията, модулация на възпалителни медиатори и автоантитела от интравенозните имуноглобулини, което подпомага възстановяването на моторната и сетивната функция. От настоящия случай може да се обобщи, че при тежки и прогресивни форми на N_2O невропатия понякога се наблюдава допълнителен имунен компонент, който обяснява несъразмерно тежката моторна дисфункция въпреки нормалните или високите серумни нива на витамин B12. Това предполага, че в някои клинични ситуации имуномодулиращата терапия може да бъде ефективна като допълнение към стандартната заместителна терапия, ускорявайки клиничното възстановяване и подобрявайки функционалния изход. За разлика от първия клиничен случай във втория пациентът има лека до умерена сетивна и моторна дисфункция, по-изразена за горните крайници, с ясно понижени стойности на серумен витамин B12, без данни за електроневрографско нарушение в стойностите, а КТ на шийните прешлени изключва структурна причина. При него бързото подобрение само след заместителна терапия с витамин B12 сочи, че основният патогенетичен механизъм е метаболитен дефицит на кобаламин, без значителен възпалителен компонент.

was high due to prior replacement therapy, which rules out the classic cause of metabolic deficiency as the sole factor for the clinical severity. Spinal cord MRI was normal, with no changes in the posterior columns. The rapid and significant clinical response to IVIG, followed by corticosteroid therapy, suggests the presence of an inflammatory or immune-mediated component in the pathogenesis of the disease. Possible mechanisms include activation of autoimmune processes against peripheral nerves resulting from N_2O-induced metabolic stress damage, secondary immune demyelination that exacerbates motor dysfunction and delays remyelination, and modulation of inflammatory mediators and autoantibodies by intravenous immunoglobulins, which aids the recovery of motor and sensory function. The case highlights that an additional immune component may be observed in severe and progressive forms of N_2O-neuropathy. This could explain the disproportionately severe motor dysfunction despite normal or high serum vitamin B12 levels. This suggests that in certain clinical situations, immunomodulating therapy can be effective as a supplement to standard replacement therapy, accelerating clinical recovery and improving functional outcome. In contrast, in the second clinical case, the patient had mild to moderate sensory and motor dysfunction, more pronounced in the upper limbs, with clearly lowered serum vitamin B12 values. There was no evidence of electroneurographic abnormality, and a CT scan of the cervical vertebrae ruled out a structural cause. His rapid improvement solely after vitamin B12 replacement therapy indicates that the main pathogenetic mechanism was a metabolic cobalamin deficiency, without a significant inflammatory component.

Заключение

Злоупотребата с райски газ (диазотен оксид, N_2O) води до различни неврологични усложнения, включително периферна невропатия, субакутна комбинирана дегенерация на гръбначния мозък и демиелинизиращи процеси, като основен патогенетичен механизъм е функционалният или абсолютният дефицит на витамин B12. N_2O засяга множество биомолекулярни пътища, включително метилиране и хомоцистеинов метаболизъм, което обяснява както невротоксичността, така и потенциала му за злоупотреба. Представените клинични случаи подчертават хетерогенността на N_2O невропатията и необходимостта от индивидуализиран подход: оценка на моторната и сетивната дисфункция, серумните нива на витамин B12 и наличието на възможен възпалителен компонент. Ранното разпознаване на симптомите, своевременното прекратяване на употребата на субстанцията и адаптираният терапевтичен подход са критични за оптимизиране на функционалния изход и намаляване на дългосрочните неврологични последствия.

Conclusion

Nitrous oxide (N_2O) abuse leads to various neurological complications, including peripheral neuropathy, subacute combined degeneration of the spinal cord, and demyelinating processes. The main pathogenetic mechanism is the functional or absolute deficiency of vitamin B12. N_2O affects multiple biomolecular pathways, including methylation and homocysteine metabolism, which explains both its neurotoxicity and its potential for abuse. The presented clinical cases emphasize the heterogeneity of N_2O-neuropathy and the need for an individualized approach: assessment of motor and sensory dysfunction, serum vitamin B12 levels, and the presence of a possible inflammatory component. Early recognition of symptoms, timely cessation of substance use, and an adapted therapeutic approach are critical for optimizing functional outcome and reducing long-term neurological consequences.

Библиография/References

1. Winstock AR, Maier LJ, Zhuparris A, et al. Global Drug Survey (GDS) 2021 Key Findings Report. (2021). Available at: http://www.globaldrugsurvey.com/wp-content/uploads/2021/12/Report2021_global.pdf
2. Randhawa G, Bodenham A: The increasing recreational use of nitrous oxide: history revisited. Br J Anaesth. 2016, 116:321-4. 10.1093/bja/aev297
3. National Survey on Drug Use and Health (NSDUH), (2019).
4. Национален център по обществено здраве и анализи, 2025.
5. Dai Q, Chen S, Zhang X, et al. Nitrous oxide abuse in a 21-year-old female: a case report and review of literature. Front Neurol. 2024 Jun 27;15:1416557. doi: 10.3389/fneur.2024.1416557.
6. What is the mechanism of nitrous oxide? Synapse by Patsnap [Internet], 2024.
7. Oussalah A, Julien M, Levy J, et al. Global Burden Related to Nitrous Oxide Exposure in Medical and Recreational Settings: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis. J Clin Med. 2019, 8, 551.
8. Dang XT, Nguyen TX, Nguyen TTH, Ha HT. Nitrous Oxide-Induced Neuropathy among Recreational Users in Vietnam. Int J Environ Res Public Health. 2021, 18, 6230.
9. Marsden P, Sharma AA, Rotella JA. Review Article: Clinical Manifestations and Outcomes of Chronic Nitrous Oxide Misuse: A Systematic Review. Emerg. Med. Australas. 2022, 34, 492-503.
10. Oussalah A, Julien M, Levy J, et al. Global Burden Related to Nitrous Oxide Exposure in Medical and Recreational Settings: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis. J Clin Med. 2019, 8, 551.

11. Zheng D, Ba F, Bi G, et al. The Sharp Rise of Neurological Disorders Associated with Recreational Nitrous Oxide Use in China: A Single-Center Experience and a Brief Review of Chinese Literature. J Neurol. 2020, 267, 422–429.
12. Swart G, Blair C, Lu Z, et al. Nitrous Oxide-Induced Myeloneuropathy. Eur J Neurol. 2021, 28, 3938–3944.
13. Garakani A, Jaffe RJ, Savla D, et al. Neurologic, psychiatric, and other medical manifestations of nitrous oxide abuse: A systematic review of the case literature. Am J Addict. 2016, 25, 358–369.
14. Paulus MC, Wijnhoven AM, Maessen GC, et al. Does Vitamin B12 Deficiency Explain Psychiatric Symptoms in Recreational Nitrous Oxide Users? A Narrative Review. Clin Toxicol. 2021, 59, 947–955.
15. Stockton, L.; Simonsen, C.; Seago, S. Nitrous Oxide-Induced Vitamin B12 Deficiency. Proc. Bayl. Univ. Med. Cent. 2017, 30, 171–172.
16. Richardson, P.G. Peripheral Neuropathy Following Nitrous Oxide Abuse. Emerg. Med. Australas. 2010; 22: 88–90.
17. Abushik PA, Niittykoski M, Giniatullina R, et al. The Role of NMDA and MGluR5 Receptors in Calcium Mobilization and Neurotoxicity of Homocysteine in Trigeminal and Cortical Neurons and Glial Cells. J Neurochem. 2014; 129:264–274.
18. Oomens T, Riezebos RK, Amoroso G, Kuipers RS. Case Report of an Acute Myocardial Infarction after High-Dose Recreational Nitrous Oxide Use: A Consequence of Hyperhomocysteinaemia? Eur Heart J Case Rep. 2021; 5:557.
19. Badner NH, Drader K, Freeman D, Spence JD. The use of intraoperative nitrous oxide leads to postoperative increases in plasma homocysteine. Anesth Analg. 1998;87:711–3.
20. Narita M, Funada M, Suzuki T. Regulations of Opioid Dependence by Opioid Receptor Types. Pharmacol Ther. 2001; 89: 1–15.
21. Jevtović-Todorović V, Todorović SM, Mennerick S, et al. Nitrous Oxide (Laughing Gas) Is an NMDA Antagonist, Neuroprotectant and Neurotoxin. Nat Med. 1998;4: 460–463.
22. Tobias JD. Tolerance, Withdrawal, and Physical Dependency after Long-Term Sedation and Analgesia of Children in the Pediatric Intensive Care Unit. Crit Care Med. 2000; 28: 2122–2132.
23. Kretschmer BD, Modulation of the Mesolimbic Dopamine System by Glutamate: Role of NMDA Receptors. J Neurochem. 1999; 73, 839–848.
24. Mathé JM, Nomikos GG, Schilström B, Svensson TH. Non-NMDA Excitatory Amino Acid Receptors in the Ventral Tegmental Area Mediate Systemic Dizocilpine (MK-801) Induced Hyperlocomotion and Dopamine Release in the Nucleus Accumbens. J Neurosci Res. 1998; 51, 583–592.
25. Brunt TM, Van den Brink W, Van Amsterdam. Mechanisms Involved in the Neurotoxicity and Abuse Liability of Nitrous Oxide: A Narrative Review. Int J Mol Sci. 2022; 23: 14747. https://doi.org/10.3390/ijms232314747

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

Author for correspondence:
Stelian Yuliyanov Veselinov, MD
e-mail: steliqn.veselinov@abv.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.“). Настойчиво 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 is 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*