

Официален орган на Българското Дружество по Белодробни Болести

Thoracic Торакална Medicine Медицина

Official Journal of the Bulgarian Respiratory Society

ОЦЕНКА НА АЛЕРГИЧНОТО ВЪЗПАЛЕНИЕ НА НОСНАТА
И БРОНХИАЛНА ЛИГАВИЦА ЧРЕЗ ИЗСЛЕДВАНЕ
НА ЦИТОКИНИ В ПЕРИФЕРНА КРЪВ
ВЪВ ВРЪЗКА С ДИФЕРЕНЦИАЛНАТА
ДИАГНОЗА НА БРОНХИАЛНАТА АСТМА

EVALUATION OF ALLERGIC INFLAMMATION
OF THE NASAL AND BRONCHIAL MUCOSA
BY EXAMINATION OF PERIPHERAL BLOOD
CYTOKINES IN LIGHT
OF BRONCHIAL ASTHMA

ТАРГЕТНА ТЕРАПИЯ ПРИ НЕДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН РАК
НА БЕЛИЯ ДРОБ (НДКРБД) С KRAS МУТАЦИИ

TARGETED THERAPY FOR NON-SMALL
CELL LUNG CANCER (NSCLC) WITH KRAS MUTATIONS

ТРОМБОФИЛИИ В КОНТЕКСТА НА ВТЕ

THROMBOPHILIA IN THE CONTEXT OF VTE

ХРОНИЧНАТА ОБСТРУКТИВНА БЕЛОДРОБНА БОЛЕСТ –
ПРЕДИКТОР ЗА ВЛОШЕНО КАЧЕСТВО НА ЖИВОТ
ПРИ ПАЦИЕНТИ С ОСТЪР КОРОНАРЕН СИНДРОМ

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE –
A PREDICTOR OF IMPAIRED QUALITY OF LIFE
IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

ХЕМАТОЛОГИЧНИ ПАРАМЕТРИ
КАТО ПРЕДИКТОРИ ЗА ЕКЗАЦЕРБАЦИЯ
И СМЪРТНОСТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХОББ

HEMATOLOGICAL PARAMETERS
AS PREDICTORS OF EXACERBATION AND
MORTALITY IN PATIENTS WITH COPD

печатно издание: ISSN 1313-9827 / онлайн издание: ISSN 3033-0165

Том XIII / 2024 / Брой 2
Volume XIII / 2024 / Issue 2





87 микрограма beclometasone dipropionate
5 микрограма formoterol fumaratedihydrate
9 микрограма glycopyrronium
Разтвор под налягане за инхалация

172 микрограма beclometasone dipropionate
5 микрограма formoterol fumaratedihydrate
9 микрограма glycopyrronium
Разтвор под налягане за инхалация

Trimbow®



Фиксирана тройна комбинация за превенция
на средно тежки и тежки екзацербации при пациенти с Астма^{1,2}



Двукратен дневен прием в познато pMDI устройство за облекчаване на
симптомите през деня и нощта, и подобряване на белодробната функция^{1,2,5}



Extrafine частици със среден аеродинамичен размер на масата MMAD < 2 µm, чрез
които се постига депозиция в големите и малките дихателни пътища^{1,3,4}

Преди да изпишете Trimbow®, моля запознайте се
с кратката характеристика на продукта (КХП).
Пълна информация можете да получите от:
Киеси България ЕООД
София 1330, ул. Гюешево 83
БЦ „Сердика“, офис 103-105, тел. 02 9201205

Източници:

1. Trimbow, K X П (<https://www.ema.europa.eu>)
2. Virchow et al., Lancet 2019; 394: 1737-49
3. Singh, D., Expert opinion on pharmacotherapy, 2018, 19: 11: 1279-1287.
4. Singh et al. International journal of chronic obstructive pulmonary disease 2017, 12: 2917.
5. Papi et al. JACI 2021; 262-265.e2

ПО ЛЕКАРСКО ПРЕДПИСАНИЕ

Притежател на разрешение за употреба:
Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo 26/A
43122 Parma, Италия
Per. № EU/1/17/1208/002
Per. № EU/1/17/1208/007

BG.TRI.23.03.05
ИАЛ-12125/16-03-2023

От медицинските специалисти се
изисква да съобщават всяка
подозирвана нежелана реакция чрез
националната система: www.bda.bg



OFEV® (nintedanib) - ПЪРВОТО и ЕДИНСТВЕНО антифибротично лечение, одобрено за 3 терапевтични показания:

- ИДИОПАТИЧНА БЕЛОДРОБНА ФИБРОЗА
- СВЪРЗАНА СЪС СИСТЕМНА СКЛЕРОЗА ИББ*
- ХРОНИЧНИ ФИБРОЗИРАЩИ ИББ С ПРОГРЕСИВЕН ФЕНОТИП.¹

* ИББ - Интерстициални Белодробни Болести

Избрана информация от КХП OFEV® OFEV 150 mg меки капсули и OFEV 100 mg меки капсули. Качествен и количествен състав: OFEV 100 mg меки капсули. Една мека капсула съдържа 100 mg нинтеданиб (nintedanib) (под формата на езилат). OFEV 150 mg меки капсули. Една мека капсула съдържа 150 mg нинтеданиб (nintedanib) (под формата на езилат). **Терапевтични показания:** OFEV е показан при възрастни за лечение на идиопатична белодробна фиброза (ИБФ). OFEV е показан също при възрастни за лечение на свързана със системна склероза интерстициална белодробна болест (СХ-свързана ИББ). **Дозировка и начин на приложение:** Препоръчителната доза нинтеданиб е 150 mg два пъти дневно, приложена приблизително през 12 часа. Дневна доза от два пъти по 100 mg се препоръчва за използване само при пациенти, които са показали нетолерантност към дневна доза от два пъти по 150 mg. Не трябва да се надвишава препоръчителната дневна доза от 300 mg. **Специални популации:** Пациенти в старческа възраст (≥ 65 год.) - като цяло не са наблюдавани разлики в безопасността и ефикасността при пациенти в старческа възраст. Не се налага априори адаптиране на дозата в зависимост от възрастта на пациентите. Бъбречно увреждане: Не се налага корекция на началната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Черндобно увреждане: При пациенти с леко черндобно увреждане (Child Pugh A) препоръчителната доза OFEV е 100 mg два пъти дневно с интервал приблизително 12 часа. Не се препоръчва лечение с OFEV при пациенти с умерено (Child Pugh B) и тежко (Child Pugh C) черндобно увреждане. **Противопоказания:** Бременност. Свръхчувствителност към нинтеданиб, езилати или соя, или към някое от помощните вещества. **Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба:** Стомашно-чревни нарушения **Диария:** Диария е най-честата стомашно-чревна нежелана реакция, съобщена при 62.4% спрямо 18.4% от пациентите, лекувани съответно с OFEV и плацебо в проучването INPULSIS. Пациентите трябва да бъдат лекувани при първите прояви с адекватно хидратиране и антидиарични лекарствени продукти, като лоперамид; като може да се наложи прекратяване на лечението. Лечението с OFEV може да се поднови с намалена доза (100 mg два пъти дневно) или с цялата доза (150 mg два пъти дневно). **Гадене и повръщане:** Често съобщавани нежелани реакции от страна на стомашно-чревния тракт са гадене и повръщане. При повечето пациенти с гадене и повръщане събитието е леко до умерено. **Черндобна функция:** Не са проучени безопасността и ефикасността на OFEV при пациенти с умерено (Child Pugh B) или тежко (Child Pugh C) черндобно увреждане. По тази причина не се препоръчва лечение с OFEV при такива пациенти. Повишенията на черндобните ензими (ALT, AST, алкална фосфатаза (ALP) в кръта, гамаглутамилтрансфераза (GGT)) и билирубина в повечето случаи са обратими след намаляване на дозата или прекъсване на лечението. Ако се установи повишаване на трансминазите (AST или ALT) > 3 пъти ГН, препоръчително е да се намали дозата или да се прекрати лечението с OFEV. **Бъбречна функция:** В случаи на бъбречно увреждане/бъбречна недостатъчност, трябва да се обмисли корекция на тералитата. **Кръвоизливе:** Потискането на рецепторите на съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF) може да е свързано с повишен риск от кръвене. Пациентите с известен риск за кръвене, включително пациентите с наследствено предразположение към кръвене или пациентите, които получават антикоагулантно лечение с цяла доза, не са включени в проучванията. Тези пациенти трябва да бъдат лекувани с OFEV само ако очакваната полза превишава потенциалния риск. **Артериални тромбоемболични събития:** Пациентите с анамнез за скоршен инфаркт на миокарда или инсулт са били изключени от изпитванията. Бъдете внимателни, когато лекувате пациенти с по-висок сърдечносъдов риск, включително известна исемична болест на сърцето. Венозна тромбоемболия: Не се наблюдава повишен риск от венозна тромбоемболия при лекуваните с нинтеданиб пациенти. Перфорации на стомашно-чревния тракт: Необходимо е особено внимание, когато се лекуват пациенти с предходна коремна операция, анамнез за пептична язва, дивертикулна болест или получаващи съпътстващи кортикостероиди или H2BC. Лечението с OFEV трябва да се започва най-малко 4 седмици след коремна операция. **Хипертензия:** Прилагането на OFEV може да повиши кръвното налягане. Системното кръвно налягане трябва да се измерва периодично и според клиничните показания. **Бременност:** Няма информация относно употребата на OFEV при бременни жени, но предклиничните проучвания при животни са показали репродуктивна токсичност на това активно вещество. Ако пациентката забременее по време на приема на OFEV, лечението трябва да се преустанови и тя трябва да бъде информирана за потенциалния риск за плода. **Кърмене:** Няма информация за екскрецията на нинтеданиб и неговите метаболити в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с OFEV. **Фертилитет:** На база на предклиничните проучвания няма данни за нарушение на фертилитета при мъжки животни. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини: OFEV повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентът трябва да бъде посочаван да бъдат внимателни, когато шофират или използват машини по време на лечението си с OFEV. **Нежелани лекарствени реакции:** Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции, свързани с употребата на нинтеданиб, включват диария, гадене и повръщане, болка в корема, намален апетит, загуба на тегло и повишаване на черндобните ензими. Диария: В клиничните изпитвания диарията е най-честото събитие, за което се съобщава. При повечето пациенти събитието е с лека до умерена тежест. Повече от две трети от пациентите, които получават диария, съобщават за първа поява през първите три месеца на лечението. При повечето пациенти събитията се овладяват с противодиарично лечение, намаляване на дозата или прекъсване на лечението. **Повишени черндобни ензими:** За повишаване на черндобните ензими се съобщава при 13.6% от лекуваните с нинтеданиб пациенти. Повишенията на черндобните ензими са обратими и не са свързани с клинично проведено черндобно заболяване. Предозиране: Няма специфичен антидот или лечение на OFEV. В случаи на предозиране, лечението трябва да се преустанови и да се предприемат подходящи общи поддържащи мерки. **Срок на годност:** Да не се съхранява над 25 °C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. По лекарско предписание. Преди да предпишете OFEV, моля прочетете пълната Кратка характеристика на продукта (КХП), достъпна на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: www.ema.europa.eu. Пълната, актуална КХП може да Ви бъде предоставена и от медицинския представител на Boehringer Ingelheim.

Източници: 1. КХП OFEV

PC-BG-101377

СЪДЪРЖАНИЕ

обзори

ОЦЕНКА НА АЛЕРГИЧНОТО ВЪЗПАЛЕНИЕ НА НОСНАТА И БРОНХИАЛНА ЛИГАВИЦА ЧРЕЗ ИЗСЛЕДВАНЕ НА ЦИТОКИНИ В ПЕРИФЕРНА КРЪВ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИФЕРЕНЦИАЛНАТА ДИАГНОЗА НА БРОНХИАЛНАТА АСТМА

К. Найденова, Ц. Великова, В. Димитров

стр. 4

ТАРГЕТНА ТЕРАПИЯ ПРИ НЕДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН РАК НА БЕЛИЯ ДРОБ (НДКРБД) С KRAS МУТАЦИИ

И. Мутафова, К. Георгиев, Е. Григоров, Т. Ханджиева-Дърленска

стр. 12

ТРОМБОФИЛИИ В КОНТЕКСТА НА ВТЕ

С. Найденска

стр. 28

оригинални
статии

ХРОНИЧНАТА ОБСТРУКТИВНА БЕЛОДРОБНА БОЛЕСТ – ПРЕДИКТОР ЗА ВЛОШЕНО КАЧЕСТВО НА ЖИВОТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ОСТЪР КОРОНАРЕН СИНДРОМ

С. Николаева, Д. Петкова, А. Ангелов

стр. 42

ХЕМАТОЛОГИЧНИ ПАРАМЕТРИ КАТО ПРЕДИКТОРИ ЗА ЕКЗАЦЕРБАЦИЯ И СМЪРТНОСТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХОББ

Е. Меков, Н. Янев, Н. Куртелова, Т. Михалова,
А. Цакова, Й. Ямакова, Р. Петков

стр. 54

CONTENTS

**EVALUATION OF ALLERGIC INFLAMMATION
OF THE NASAL AND BRONCHIAL MUCOSA
BY EXAMINATION OF PERIPHERAL
BLOOD CYTOKINES IN LIGHT
OF BRONCHIAL ASTHMA**

K. Naidenova, T. Velikova, V. Dimitrov

p. 4 reviews

**TARGETED THERAPY FOR NON-SMALL CELL
LUNG CANCER (NSCLC) WITH KRAS MUTATIONS**

I. Mutafova, K. Georgiev, E. Grigorov, T. Handjieva-Darlenska

p. 12

THROMBOPHILIA IN THE CONTEXT OF VTE

S. Naydenska

p. 28

**CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE –
A PREDICTOR PF IMPAIRED QUALITY OF LIFE
IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME**

S. Nikolaeva, D. Petkova, A. Angelov

p. 42 original
articles

**HEMATOLOGICAL PARAMETERS AS PREDICTORS
OF EXACERBATION AND MORTALITY IN PATIENTS WITH COPD**

E. Mekov, N. Yanev, N. Kurtelova, T. Mihalova,
A. Tsakova, Y. Yamakova, R. Petkov

p. 54

ОЦЕНКА НА АЛЕРГИЧНОТО ВЪЗПАЛЕНИЕ НА НОСНАТА И БРОНХИАЛНА ЛИГАВИЦА ЧРЕЗ ИЗСЛЕДВАНЕ НА ЦИТОКИНИ В ПЕРИФЕРНА КРЪВ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИФЕРЕНЦИАЛНАТА ДИАГНОЗА НА БРОНХИАЛНАТА АСТМА

К. Найденова¹, Ц. Великова², В. Димитров¹

¹ Клиника по Алергология, УМБАЛ „Александровска“, София;
МФ на МУ-София

² Лаборатория по клинична имунология, УБ „Лозенец“, София;
Софийски Университет „Св. Климент Охридски“

Резюме

Горните и долни дихателни пътища (ГДП, ДДП), могат да бъдат разглеждани като една уникална цялостна единица, която споделя общи етиопатогенетични механизми. Концепцията за обединяване на дихателните пътища е включена в документа на СЗО – „Алергичен ринит и влиянието му върху астмата“ (ARIA). Епидемиологични, клинични и патофизиологични проучвания представят връзката между нарушенията на дихателните пътища – ринит, риносинузит и астма. Изследване на цитокинов профил в периферна кръв, който включва цитокините IL-5, IL-13, IL-17, IL-33 би помогнало за оценка на алергичното възпаление на ГДП и ДДП в подкрепа на концепцията за „един дихателен път, едно заболяване“. Въпреки, че бронхиалната астма (БА) и алергичният ринит (АР) често протичат заедно, причината за тази коморбидност все още се обсъжда и изучава. От една страна астмата и ринита, могат да се разглеждат като две различни изяви на една и съща атопична болест, засягащи различни отдели на респираторния тракт. Посредством обогатяване разбиранията за патогенезата на алергичното възпаление на носната и бронхиална лигавица, могат да се открият нови терапевтични подходи, подобряващи качеството на живот на пациентите страдащи от тези често срещащи се алергични заболявания.

Ключови думи: алергичен ринит, бронхиална астма, единен дихателен път, цитокини

EVALUATION OF ALLERGIC INFLAMMATION OF THE NASAL AND BRONCHIAL MUCOSA BY EXAMINATION OF PERIPHERAL BLOOD CYTOKINES IN LIGHT OF BRONCHIAL ASTHMA

K. Naidenova¹, T. Velikova², V. Dimitrov¹

¹ Clinic of Allergology, University Hospital "Alexandrovska," Sofia;
Medical University of Sofia

² Laboratory of Clinical Immunology, University Hospital "Lozenets," Sofia;
Sofia University "St. Kliment Ohridski"

Abstract

The upper and lower airways can be considered as a whole unique unit that shares common etiopathogenetic mechanisms. The concept of the united respiratory tract is included in the WHO document "Allergic rhinitis and its impact on asthma" (ARIA). Epidemiological, clinical and pathophysiological studies present the link between airway disorders - rhinitis, rhinosinusitis and asthma. A study of the cytokine profile in the peripheral blood, which includes the cytokines IL-5, IL-13, IL-17, IL-33, would help to assess allergic inflammation of the upper and lower respiratory tract and support the concept of "one airway, one disease". Although allergic asthma and allergic rhinitis often occur together, the cause of this comorbidity is still being discussed and studied. On the one hand, asthma and rhinitis can be considered two different manifestations of the same atopic disease, affecting different parts of the respiratory tract. By enriching the understanding of the pathogenesis of allergic inflammation of the nasal and bronchial mucosa, new therapeutic approaches can improve the quality of life of patients suffering from these common allergic diseases.

Keywords: allergic rhinitis, bronchial asthma, united airway disease, cytokines

Въведение

Поради стратегическата позиция, като начало на дихателните пътища, носът играе ключова роля в хомеостазата на дихателните пътища. Чрез затопляне, пречистване и овлажняване на вдишания въздух, носът защитава ДДП [1]. Носът и бронхите са свързани анатомично, наблюдава се и псевдостратифициран респираторен епител, както и защитен арсенал от вродени и придобити имунни механизми. Носът и бронхите взаимодействат помежду си чрез неврален рефлекс и системни механизми. Важна е и ролята на генетичните фактори, участващи в изявата на заболявания засягащи носа и/или бронхите.

Едно от най-често срещаните алергични заболявания е АР, засягащ до 40% от популацията, а честотата за България в изследване от 2000 г. е 18,2% [2]. Заболяването е IgE – медирано, неинфекциозно и засягащо носната лигавица. Около 70-75% пациентите с АР развиват и конюнктивит след контакт с алергени от околната среда [3]. Въпреки, че АР не е животозастрашаващо заболяване, то значително влошава качеството на живот на пациентите и ефективността на извършване на ежедневните дейности. Приблизително около 40% от пациентите са коморбидни с БА, докато повечето пациенти с БА имат и придружаващ АР (85-90%) [4]. БА и АР са основен проблем за общественото здраве. Поради високата им честота, те оказват сериозно влияние върху ежедневните дейности, качеството на живот, работата в училище и водят до висока икономическа тежест [5]. Разпространението им варира в различните райони по света. В страни с по-селски райони, честотата е значително по-ниска спрямо страни с по-високо ниво на урбанизация. Разпространението на астма при пациенти без придружаващ ринит е по-ниско, докато това на АР – три пъти повече. АР има връзка и със засягане на „малките дихателни пътища“, което се дефинира с намаляване на forced expiratory flow (FEF 25-75%). Това се приема като ранен маркер за бронхиално засягане при пациенти с АР, които на този етап проявяват само симптоми от ГДП.

Проблемът е актуален и интересът към него непрекъснато се увеличава.

Имунологични основи на единния дихателен път

Съществуват редица доказателства за връзката между ГДП и ДДП, обединени като „единен дихателен път, едно заболяване“ [6]. Алергичните заболявания - АР и БА са все по-често срещани и водещи до влошено качество на живот. Както вече споменахме по-горе, АР е сред най-често срещаните заболявания в световен мащаб и обичайно персистира през целия живот на човека. При самостоятелна оценка се установява засягане на до 25% при децата и над 40% от възрастните. През последните години доказателствата за съществуващата връзка между ринит и БА нарастват.

Introduction

Due to its strategic position as the beginning of the airway, the nose plays a crucial role in airway homeostasis. By warming, purifying and humidifying the inhaled air, the nose protects the lower respiratory tract [1]. The nose and bronchi are anatomically connected, and the pseudostratified respiratory epithelium is encountered, as well as a protective arsenal of innate and acquired immune mechanisms. Additionally, the nose and bronchi interact with each other through a neural reflex and systemic mechanisms. Genetic factors involved in the manifestation of diseases affecting the nose and/or bronchi are also critical.

One of the most common allergic diseases is allergic rhinitis (AR), affecting up to 40% of the population, and the incidence for Bulgaria in a 2000 study was 18.2 % [2]. The disease is IgE-mediated, non-infectious and affecting the nasal mucosa. About 70-75% of patients with AR also develop conjunctivitis after contact with environmental allergens [3]. Although AR is not a life-threatening disease, it significantly impairs the quality of life of patients and the efficiency of daily activities. Approximately 40% of patients are comorbid with bronchial asthma (BA), while most patients with asthma also have concomitant AR (85-90 %) [4]. BA and AR are major public health problems. Due to their high frequency, they severely impact daily activities, quality of life, and school/work and lead to a high economic burden [5]. Their distribution varies in different parts of the world. In more rural countries, the frequency is significantly lower than in countries with a higher level of urbanization. The prevalence of asthma in patients without concomitant rhinitis is lower, while AR is three times higher. AR has a connection with "small airway inflammation", which is defined by a decrease in forced expiratory flow (FEF 25-75%). This is considered an early marker of bronchial involvement in patients with AR who at this stage, show only upper airway symptoms.

However, the problem is relevant, and the interest is constantly increasing.

Immunological foundations of the united respiratory pathway

There is a wealth of evidence for linking the upper and lower airways, combined as "a united airway, one disease" [6]. Allergic diseases - AR and BA are increasingly common and lead to deteriorating quality of life. As mentioned above, AR is one of the most common diseases worldwide and usually persists throughout a person's life. Self-assessment demonstrated that up to 25% of children and over 40% of adults have typical symptoms. In recent years, the evidence for the existing link between AR and BA is growing. This is the reason for introducing the concept of a single disease of the respiratory

Това е причина за въвеждане концепцията за единна болест на дихателния път [7]. Тази концепция има важно значение както за диагностицирането, така и за контрола на тези често срещани и инвалидизиращи хронични заболявания.

Изследване на цитокинов профил в периферна кръв, който включва цитокините IL-5, IL-13, IL-17, IL-33 би помогнало за оценка на алергичното възпаление на ГДП и ДДП в подкрепа на концепцията за „един дихателен път, едно заболяване“. Въпреки, че БА и АР често протичат заедно, причината за тази коморбидност все още се обсъжда и изучава. От една страна астмата и ринита могат да се разглеждат като две различни изяви на една и съща атопична болест, засягащи различни отдели на респираторния тракт. От друга страна двете заболявания, могат да взаимодействат едно с друго. ГДП и ДДП могат да се засегнат от общ възпалителен процес, провокиран от общи алергени. Това води до стимулиране на Th2 – имунен отговор, активиране на възпалителни клетки, освобождаване на цитокини. Тези секретирани цитокини могат да бъдат открити в биопсии от носна и бронхиална лигавица. Провеждането на бронхопровокационен тест, може да предизвика симптоми от носната лигавица при пациенти с АР и обратно, назалната алергенна провокация може да индуцира бронхообструкция от ДДП [8].

Редица автори приемат АР, като прекурсор на астмата. Установено е, че при пациенти с персистиращ, средно-тежко към тежко протичащ АР, рискът от засягане на ДДП и развитие на БА е голям [9]. Патофизиологичен механизъм, който може да обясни повишения риск от развитие на астма при пациенти с АР, е хиперреактивността на дихателните пътища. Дори вдишването на студен въздух през носа, може да доведе до бронхообструкция в резултат на неврогенен механизъм свързващ носа и бронхите.

В подкрепа на съществуващата връзка между ГДП и ДДП е и това, че 40% от пациентите с АР са показали хиперреактивност при провокация с метахолин. Такива пациенти са изложени на по-голям риск от развитие на астма през следващите 4-5 години [10]. Ранното лечение и профилактика на алергичното възпаление на ГДП, може да предотврати прогресията на АР в БА. Лечението на ринита може да подобри клиничната симптоматика, качеството на живот и да подпомогне поддържане и добър контрол на пациенти с придружаваща бронхиална астма.

Цитокини и алергично възпаление в дихателните пътища

В имунната система съществува баланс и регулация между Т-хелпери (Th) тип 1 и тип 2 клетки (Th1/Th2 равновесие), като дисрегулацията води до активиране на едната (Th1) или другата група клетки (Th2) и отделяните от тях цитокини, в резултат на което възникват автоимунни или алергични заболявания [11].

time [7]. This concept is essential for both the diagnosis and control of these common and debilitating chronic diseases.

Assessment of cytokine profile in peripheral blood, which includes cytokines IL - 5, IL - 13, IL - 17, IL - 33, would help to evaluate the allergic inflammation of the upper and lower respiratory tract and support the concept of "one airway, one disease". Although BA and AR often occur together, the cause of this comorbidity is still being discussed and studied. On the one hand, asthma and rhinitis can be considered two different manifestations of the same atopic disease, affecting different parts of the respiratory tract. On the other hand, the two diseases can interact with each other. The upper and lower respiratory airways can be affected by a common inflammatory process provoked by common allergens. This leads to stimulation of Th2 – immune response, activation of inflammatory cells, and the release of cytokines. These secreted cytokines can be detected in biopsies of the nasal and bronchial mucosa. Conducting a bronchial provocation test can cause symptoms of the nasal mucosa in patients with AR and vice versa; nasal allergen provocation can induce bronchial obstruction in the lower airways [8].

A number of authors consider AR as a precursor to asthma. It was documented that in patients with persistent, moderate to severe AR, the risk of damage to the lower respiratory tract and BA development is high [9]. A pathophysiological mechanism that may explain the increased risk of developing asthma in patients with AR is airway hyperreactivity. Even inhaling cold air through the nose can lead to bronchial obstruction due to a neurogenic mechanism connecting the nose and bronchi.

In support of the existing link between the upper and lower respiratory tract is the fact that 40% of patients with AR have shown hyperreactivity when provoked with methacholine. Such patients are at greater risk of developing asthma over the next 4-5 years [10]. Early treatment and prevention of allergic inflammation of the upper respiratory tract can prevent the progression of AR in BA. Treatment of rhinitis can improve clinical symptoms, quality of life and help maintain and control patients with concomitant BA.

Cytokines and allergic inflammation in the respiratory tract

In the immune system, there is a balance and regulation between T- helpers (Th) type 1 and type 2 cells (Th1/Th2 balance and biological paradigm), as dysregulation leads to activation of one (Th1) or the other group of cells (Th2) and the cytokines released by them, resulting in autoimmune or allergic diseases [11].

reviews

EVALUATION OF ALLERGIC INFLAMMATION OF THE NASAL AND BRONCHIAL MUCOSA BY EXAMINATION OF PERIPHERAL BLOOD CYTOKINES...

Thoracic Medicine
Volume XIII, Issue 2
June 2024

Известно е, че АР протича по първи тип алергична реакция на свръхчувствителност по класификацията на Coombs и Gell, с ключовото участие на IgE антителата [12]. Наблюдават се ранна и късна фаза на алергичен отговор. Накратко имунологичния механизъм, може да се представи по следния начин: при контакт с лигавицата, алергенът се поема от антиген-представящите клетки, които го обработват и представят на Т-хелперните лимфоцити. Активираният Th2 освобождават IL-4, IL-6, IL-13, които взаимодействат с В-лимфоцити (B-ly), индуцирайки синтез на специфични IgE антитела. Последните се свързват с високоафинитетните рецептори по повърхността на мастоцитите и при контакт със специфичния алерген водят до тяхната дегранулация. В резултат се освобождават редица медиатори като: хистамин, левкотриени, простагландини и др. Така възниква ранната фаза на алергичен отговор, наблюдаващ се в рамките на няколко минути от контакта с алергена и продължаващ 2-3 ч. При късно-фазовия, възникващ 4-6 ч. след антигенна стимулация, клетъчната инфилтрация се състои главно от Т-лимфоцити (T-ly), еозинофили и базофили. При описания Th2 отговор, производството на IgE антитела изисква два главни сигнала за превключване на B-ly към произвеждаща IgE антитела клетка. Първият се осигурява от цитокините IL-4 и IL-13, взаимодействащи с В-клетъчните рецептори. Те преобразуват сигнала чрез активиране на тирозинкиназите от семейство на Janus - JAK1 и JAK3, които водят до фосфорилиране на транскрипционния регулатор STAT6. Вторият сигнал за превключването на IgE е допълнителната стимулация чрез контакт между CD40 лиганд върху Т-клетъчната повърхност със CD40 върху В-клетъчната повърхност [13].

През последните години с откриването на Th17 и регулаторните Т клетки (Treg) значително се усложни известната парадигмата за Th1 / Th2 равновесието и разшири разбирането за патогенезата на АР [14]. Известно е участието на Th17 в автоимунните заболявания и *неутрофилната инфилтрация*. Доказва се и участието им в патогенезата и прогресията на АР. Установява се корелация на IL-17 с тежестта на протичане на алергичното заболяване, засягащо носната лигавица [15].

Съществуват редица проучвания, доказващи участието на Th17 и IL-17 във имунологичния механизъм на АР. В проведено проучване [16] се изследва Th17/Treg клетъчно-медиран имунитет при пациенти с АР. Резултатите показват, че броят на Th17 клетки в периферната кръв на пациентите с АР е значително увеличен, а тази на Treg клетки – намалена. Това предполага, че дисбалансът между Th17 / Treg играе важна роля в патогенезата и тежестта на протичане на АР. В друго проучване на Milovanovic се установява, че IL-17 може да индуцира В-клетъчното превключ-

It is known that AR occurs in the first type of allergic hypersensitivity reaction according to the Coombs and Gell classification, with the vital participation of IgE antibodies [12]. Early and late phases of the allergic response are observed. In short, the immunological mechanism can be represented as follows: upon contact with the mucosa, the allergen is taken up by the antigen-presenting cells, which process it and present it to T- helper lymphocytes. Activated Th2 cells release IL-4, IL-6, IL-13, etc., which interact with B-lymphocytes (B-ly), inducing the synthesis of specific IgE antibodies. The latter bind to high-affinity receptors on the surface of mast cells and, upon contact with the specific allergen, lead to their degranulation. As a result, several mediators are released, such as histamine, leukotrienes, prostaglandins and others. Like this, the early phase of allergic response is observed within a few minutes of contact with the allergen and lasts 2-3 hours. At the late phase, occurring 4-6 h after antigenic stimulation, cellular infiltration consists mainly of T-lymphocytes (T-ly), eosinophils, and basophils. In the described Th2 response, IgE antibody production requires two main signals to switch B-ly to IgE antibody-producing cells. The first signal is provided mainly by the cytokines IL-4 and IL-13, which interact with B-cell receptors. They converted the signal by activating tyrosine kinases from a family of Janus kinases - JAK1 and JAK3, which leads to phosphorylation of the transcription regulator STAT6. The second signal for IgE switching is the additional stimulation by contact between CD40 ligand on the T-cell surface with CD40 on the B-cell surface [13].

In recent years, the discovery of Th17 and regulatory T cells (Treg) has significantly complicated the known paradigm of Th1/Th2 equilibrium and broadened the understanding of the pathogenesis of AR [14]. The involvement of Th17 in autoimmune diseases and *neutrophil infiltration* is intensively studied. Their participation in the pathogenesis and progression of AR is also proven. Some correlations of IL-17 with the severity of the allergic disease affecting the nasal mucosa were observed [15].

A number of studies prove the involvement of Th17 and IL-17 in the immunological mechanism of AR. A study [16] examined Th17 / Treg cell-mediated immunity in patients with AR. The results showed that the number of Th17 cells in the peripheral blood of patients with AR was significantly increased and that of Treg cells - decreased. This observation suggests that the Th17/Treg imbalance plays an essential role in the pathogenesis and severity of AR. Another study found that IL-17 could induce B-cell switching to IgE antibody production, suggesting the involvement of Th17 in allergic diseases

ване към продукция на IgE антитела, което предполага участието на Th17 в алергичните заболявания [17]. Th17 произвеждат голям брой медиатори, като IL-17A директно индуцира производството на IgE.

IL-33 е друг цитокин с важно участие при алергичните заболявания. Член е на IL1-цитокиновата фамилия и се освобождава при увреждане на епителните клетки. Осъществява своите действия чрез взаимодействие със ST2 - рецептора. Способен е да индуцира Th2 цитокин-медирано алергично възпаление [18]. Открива се, че IL-33/ST2-индуцираният Th2 отговор взаимодейства с Th17 имунен отговор в патологията на АР [19,20]. IL-33 индуцира продукцията на провъзпалителни цитокини, участва в патогенезата на атопичния дерматит, БА, АР и полинозата. Играе важна роля на мост между врождения и придобит имунен отговор при алергичните заболявания [21]. Установяват се повишени нива на IL-33 при интермитентен АР и корелация с тежестта му на протичане [22].

Патогенезата на АР и БА е сложна и обхваща участието на различни цитокини във възпалителния процес, разгледано по-горе. Ранното засягане на ДДП при АР е важно, тъй като терапевтичните намеси ще забавят развитието на астмата и нейното прогресиране [23].

Въпреки голямото си разпространение, ринитът е недостатъчно диагностициран и лекуван сред възрастното население [24]. Посредством обогатяване разбиранията за патогенезата на АР, могат да се открият нови терапевтични подходи, подобряващи качеството на живот на пациентите страдащи от едно от най-разпространените алергични заболявания.

Заклучение

АР е най-честото алергично заболяване, а БА освен че е много честа е и социално значима патология поради високата и икономическа цена. В крайните си стадии тя води и до значителна инвалидизация на болните. Съвременното разглеждане на АР и БА установи, че те са единна патология в светлината на учението за „единния дихателен път“. Патогенезата на АР и БА е сложна и обхваща участието на различни цитокини във възпалителния процес, разгледано по-горе. Ранното засягане на ДДП при АР е важно, тъй като навременното прилагане на лечение ще забави развитието на астмата и нейното прогресиране. Така, посредством обогатяване разбиранията за патогенезата на АР, могат да се открият нови терапевтични подходи, подобряващи качеството на живот на пациентите страдащи от едно от най-разпространените алергични заболявания.

Благодарности

Обзорът е написан във връзка с Научен проект: Договор № Д-75/24.06.2020 г.с вх. №8299/19.11.2019г.

[17]. Moreover, Th17 cells produce a large number of mediators, with IL-17A directly inducing IgE production.

IL - 33 is another cytokine with an essential role in allergic diseases. It is a member of the IL1-cytokine family and is released in response to damaged epithelial cells. It performs its actions by interacting with the ST2 receptor. It can induce Th2 cytokine-mediated allergic inflammation [18]. The IL-33 / ST2-induced Th2 response has been found to interact with the Th17 immune response in AR pathology [19,20]. Furthermore, IL-33 induces proinflammatory cytokines production and participates in the pathogenesis of atopic dermatitis, bronchial asthma, AR. It also plays an essential role in bridging the innate and acquired immune response in allergic diseases [21]. Elevated levels of IL-33 have been found in intermittent AR and correlated with its severity [22].

Early involvement of the lower respiratory tract in AR is vital because therapeutic interventions will slow the development of asthma and its progression [23].

Despite its high prevalence, rhinitis is underdiagnosed and treated in the elderly population [24]. By enriching the understanding of the pathogenesis of AR, new therapeutic approaches can be found that improve the quality of life of patients suffering from one of the most common allergic diseases.

Conclusion

AR is the most common allergic disease, and BA is not only ubiquitous but also a socially significant pathology due to its high economic cost. In its final stages, it also leads to significant disability of patients. A modern discussion of AR and BA has elucidated that they are two diseases but a single pathology in the light of the doctrine of the "united airway." The pathogenesis of AR and BA is complex and includes the participation of various cytokines in the inflammation process. Early involvement of the lower respiratory tract in AR is essential to be spotted, especially when early therapeutic interventions will slow the development of asthma and its progression. Furthermore, understanding the pathogenesis of AR can facilitate the development of new therapeutic and improvement of the quality of life of patients suffering from more than one common allergic disease.

Acknowledgment

The review was written for the purposes of the research project: Contract № D-75/24.06.2020, №8299/19.11.2019.

reviews

EVALUATION OF ALLERGIC INFLAMMATION OF THE NASAL AND BRONCHIAL MUCOSA BY EXAMINATION OF PERIPHERAL BLOOD CYTOKINES...

Thoracic Medicine
Volume XIII, Issue 2
June 2024

ОЦЕНКА НА АЛЕРГИЧНОТО
ВЪЗПАЛЕНИЕ НА НОСНАТА
И БРОНХИАЛНА ЛИГАВИЦА
ЧРЕЗ ИЗСЛЕДВАНЕ НА ЦИТОКИНИ
В ПЕРИФЕРНА КРЪВ...

Торакална Медицина
Том XIII, бр.2
юни 2024

Книгопис:
References:

- [1]. Small P, Keith PK, Kim H. Allergic rhinitis. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2018;14(2):51.
- [2]. Милева Ж, Попов Т, Станева М, Димитров В и др. Честота и характеристика на алергичните болести в България. –Алергия и Астма, 2000, брой 1. Приложение, 3-32
- [3]. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA (2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63 Suppl 86:8-160.
- [4]. Bousquet J, Schünemann HJ, Samolinski B, Demoly P, Baena-Cagnani CE, Bachert C, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): Achievements in 10 years and future needs. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;130(5):1049-62.
- [5]. Dykewicz MS, Hamilos DL. Rhinitis and sinusitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125(2):S103-S115.
- [6]. Caimmi D, Marseglia A, Pieri G, Benzo S, Bosa L, Caimmi S. Nose and lungs: one way, one disease. *Italian Journal of Pediatrics*. 2012;38(1):60.
- [7]. Licari A, Castagnoli R, Denicolò CF, Rossini L, Marseglia A, Marseglia GL. The Nose and the Lung: United Airway Disease? *Front Pediatr*. 2017;5:44.
- [8]. Saranz RJ, Lozano A, Lozano NA, et al. Subclinical lower airways correlates of chronic allergic and non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2017;47:988–997
- [9]. Compalati E, Ridolo E, Passalacqua G, Braidò F, Villa E, Canonica GW. The link between allergic rhinitis and asthma: the united airways disease. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2010;6(3):413-23.
- [10]. Thomas M. Allergic rhinitis: Evidence for impact on asthma. *BMC Pulmonary Medicine*. 2006;6(1):S4
- [11]. Romagnani S. T-cell subsets (Th1 versus Th2). *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2000;85(1):21-18.
- [12]. Rajan TV. The Gell & Coombs classification of hypersensitivity reactions: a reinterpretation. *Trends in Immunology*. 2003;24(7):376-9.
- [13]. Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, et al. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 5th edition. New York: Garland Science; 2001.

[14]. Gu ZW, Wang YX, Cao ZW. Neutralization of interleukin-17 suppresses allergic rhinitis symptoms by downregulating Th2 and Th17 responses and upregulating the Treg response. *Oncotarget*; Vol 8, No 14. 2017.

[15]; Ciprandi G, De Amici M, Murdaca G, Fenoglio D, Ricciardolo F, Marseglia G, et al. Serum interleukin-17 levels are related to clinical severity in allergic rhinitis. *Allergy*. 2009;64(9):1375-8.

[16]. Huang X, Chen Y, Zhang F, Yang Q, Zhang G. Peripheral Th17/Treg cell-mediated immunity imbalance in allergic rhinitis patients. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2014;80:152-5.

[17]. Milovanovic M, Drozdenko G, Weise C, Babina M, Worm M. Interleukin-17A Promotes IgE Production in Human B Cells. *Journal of Investigative Dermatology*. 2010;130(11):2621-8.

[18]. Haenuki Y, Matsushita K, Futatsugi-Yumikura S, Ishii KJ, Kawagoe T, Imoto Y, et al. A critical role of IL-33 in experimental allergic rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;130(1):184-94.e11.

[19]. Vocca L, Di Sano C, Uasuf CG, Sala A, Riccobono L, Gangemi S, et al. IL-33/ST2 axis controls Th2/IL-31 and Th17 immune response in allergic airway diseases. *Immunobiology*. 2015;220(8):954-63.

[20]. Ding W, Zou G-L, Zhang W, Lai X-N, Chen H-W, Xiong L-X. Interleukin-33: Its Emerging Role in Allergic Diseases. *Molecules*. 2018;23(7).

[21]. Lloyd CM. IL-33 family members and asthma – bridging innate and adaptive immune responses. *Current Opinion in Immunology*. 2010;22(6):800-6.

[22]. Glück J, Rymarczyk B, Rogala B. Serum IL-33 but not ST2 level is elevated in intermittent allergic rhinitis and is a marker of the disease severity. *Inflammation Research*. 2012;61(6):547-50.

[23]. Vujnovic SD, Domuz A. Epidemiological Aspects of Rhinitis and Asthma: Comorbidity or United Airway Disease. In: *Asthma Diagnosis and Management - Approach Based on Phenotype and Endotype*. InTech; 2018. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.76773>

[24]. Pite H, Pereira AM, Morais-Almeida M, Nunes C, Bousquet J, Fonseca JA. Prevalence of asthma and its association with rhinitis in the elderly. *Respiratory Medicine*. 2014;108(8):1117-1126

ТАРГЕТНА ТЕРАПИЯ ПРИ НЕДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН РАК НА БЕЛИЯ ДРОБ (НДКРБД) С KRAS МУТАЦИИ

И. Мутафова ^{1,2}, К. Георгиев ¹, Е. Григоров ¹, Т. Ханджиева-Дърленска ²

¹ Факултет „Фармация“, Медицински университет-Варна, България

² Катедра „Фармакология и токсикология“, Медицински факултет,
Медицински университет-София, България

Резюме

KRAS е най-често мутираният онкоген при напреднал, недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД). От всички KRAS мутации, наблюдавани при НДКРБД, KRAS G12C е най-честият вариант. Соторазиб и адаграсиб получават ускорено одобрение на Администрацията по храна и лекарства (FDA) като двете лекарства представляват нов клас таргетна терапия (клас KRAS инхибитори) и нови терапевтични пътища за тази цел, която до скоро не е подлежала на лечение. Соторазиб и адаграсиб действат по подобен начин като показват сходна ефективност: процент на обективен отговор (ORR) 41% за соторазиб и 42.9% за адаграсиб и преживяемост без прогресия (PFS) 6,3 месеца за соторазиб и 6,5 месеца съответно за адаграсиб. И двете лекарства имат уникални профили на безопасност с обща токсичност, включително диария, мускулно-скелетна болка, умора и хепатотоксичност. Сериозни нежелани реакции са наблюдавани при 50% от пациентите, получавали соторазиб и при 57% от пациентите, получавали адаграсиб. Механизмите на резистентност към KRAS G12C инхибиторите са сложни, хетерогенни и могат да се появят едновременно по време на лечението. Прогресиите след лечение се дължат на един или на няколко комбинирани механизма, включително: прицелни мутации в свързващото място на инхибиторите; други активиращи KRAS мутации; активиране на канонични пътища чрез мутации или активиране на възходящи и низходящи ефектори. Настоящите насоки за лечение на НДКРБД поставят соторазиб и адаграсиб като втора линия при пациенти с НДКРБД с потвърдена мутация KRAS G12C.

Ключови думи: Недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД); KRAS; G12C; KRAS G12C инхибитори; соторазиб; адаграсиб

TARGETED THERAPY FOR NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) WITH KRAS MUTATIONS

I. Mutafova ^{1,2}, K. Georgiev ¹, E. Grigorov ¹, T. Handjieva-Darlenska ²

¹ Faculty of Pharmacy, Medical University-Varna, Bulgaria

² Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Medicine,
Medical University-Sofia, Bulgaria

Abstract

KRAS is the most commonly mutated oncogene in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). KRAS G12C is the most common KRAS variant in NSCLC. Sotorasib and adagrasib have received accelerated approval by Food and Drug Administration (FDA) as both drugs represent a new class of targeted therapy (KRAS inhibitors) and new therapeutic pathways for this previously undruggable target. Sotorasib and adagrasib work in a similar manner, showing similar efficacy: objective response rate (ORR) 41% for sotorasib and 42.9% for adagrasib and progression-free survival (PFS) 6.3 months for sotorasib and 6.5 months for adagrasib, respectively. Both medications have unique safety profiles with common toxicities including diarrhea, musculoskeletal pain, fatigue, and hepatotoxicity. Serious adverse events were observed in 50% of patients receiving sotorasib and in 57% of patients receiving adagrasib. Mechanisms of resistance to KRAS G12C inhibitors are complex, heterogeneous, and may co-occur during treatment. Progressions after treatment are due to one or several combined mechanisms, including: target mutations in the inhibitor binding site; other activating KRAS mutations; activation of canonical pathways through mutations or activation of upstream and downstream effectors. Current NSCLC treatment guidelines recommend sotorasib and adagrasib as second-line in patients with NSCLC with a confirmed KRAS G12C mutation.

Keywords: Non-small cell lung cancer (NSCLC); KRAS; G12C; KRAS G12C inhibitors; sotorasib; adagrasib

Въведение

Лечението на онкологичните заболявания е голямото предизвикателство, пред което са изправени медицината и фармацията през 21 век. По данни на СЗО през 2020 година ракът на белия дроб заема второ място (след рака на гърдата) по брой новорегистрирани случаи – около 2,2 милиона по света. В световен мащаб той е с най-висока смъртност сред всички видове онкологични заболявания – през 2020 г. са настъпили приблизително 1.8 милиона смъртни случая, или 18% от всички смъртни случаи от рак (1).

Недребноклетъчният рак на белия дроб (НДКРБД) представлява приблизително 80-85% от случаите на рак на белия дроб и е водеща причина за смърт, свързана с рак. Той представлява семейство от генетично и хистологично различни тумори, включващи два основни хистологични подтипа:

- 1) неплоскоклетъчен карцином (~60% от случаите), който включва белодробен аденокарцином и едроклетъчен карцином;
- 2) плоскоклетъчен карцином (~30% от случаите).

Белодробният аденокарцином е най-честият хистологичен подтип, представляващ 50–60% от всички случаи на НДКРБД (2). Повечето пациенти с НДКРБД при поставяне на диагнозата имат неоперабилно, напреднало метастатично заболяване, което прогресира бързо и при което фокусът на лечение е оптимизиране качеството на живот, забавяне на прогресията на заболяването и удължаване на общата преживяемост (OS). (3)

KRAS е най-често мутираният онкоген при напреднал, неплоскоклетъчен НДКРБД. От различните KRAS мутации, е доказано че KRAS G12C е най-честият вариант (~40%). Обикновено се откриват предимно при неплоскоклетъчен подтип НДКРБД – в около 13.1%. В сравнение, при плоскоклетъчния подтип KRAS G12C мутациите се откриват само при около 2% от случаите. Наскоро бяха разрешени за употреба два лекарствени продукта, които са KRAS G12C-селективни инхибитори – соторазиб и адаграсиб. Те са показани за лечение на пациенти с напреднал или метастатичен НДКРБД с KRAS G12C мутация. Тези две лекарства превърнаха KRAS в една нова възможност за таргетна терапия. (4)

Цел

Да се представят мутациите в KRAS гена при НДКРБД и по-специално мутацията G12C. Също така, вторична цел е да бъдат разглеждани и анализирани одобрените KRAS G12C-селективни инхибитори: соторазиб и адаграсиб от фармакологична гледна точка, като се постави фокус върху фармакокинетичните (ФК) и фармакодинамичните (ФД) характеристики, доказаната ефикасност в регистрационните клиничните изпитвания, нежеланите лекарствени реакции (НЛР) и механизмите на възможни лекарствени взаимодействия.

Introduction

The treatment of cancer diseases is the great challenge that medicine and pharmaceuticals are facing in the 21st century. According to WHO, in 2020, lung cancer took second place (after breast cancer) in terms of the number of newly registered cases – about 2.2 million cases worldwide. Globally, it has the highest mortality rate of all types of cancer, accounting for approximately 1.8 million deaths in 2020, or 18% of all cancers' deaths (1).

Non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for approximately 80-85% of lung cancer cases and is the leading cause of cancer-related death. It represents a family of genetically and histologically distinct tumors comprising two main histological subtypes:

- 1) non-squamous cell carcinoma (~60% of cases), which includes adenocarcinoma and large cell carcinoma;
- 2) squamous cell carcinoma (~30% of cases).

The lung adenocarcinoma is the most common histologic subtype, accounting for 50–60% of all cases of NSCLC (2). The most patients with NSCLC when diagnosed have unresectable, advanced, metastatic disease that progresses rapidly and where the focus of treatment is to optimize quality of life, slowing disease progression and prolonging overall survival (OS). (3)

KRAS is the most commonly mutated oncogene in advanced, non-squamous NSCLC. Of the various KRAS mutations, KRAS G12C has been shown to be the most common variant (~40%). Usually it is found mainly in the non-squamous subtype of NSCLC – in about 13.1%. In comparison, in the squamous subtype, KRAS G12C mutations are found in only about 2% of cases. Two medications that are KRAS G12C-selective inhibitors, sotorasib and adagrasib, have been recently approved for use. They are indicated for the treatment of patients with advanced or metastatic NSCLC with a KRAS G12C mutation. These two medications have made KRAS a new possibility for targeted therapy. (4)

Objective

To present the mutations in the KRAS gene in NSCLC and in particular the G12C mutation. Also, a secondary objective is to review and analyze the approved KRAS G12C-selective inhibitors: sotorasib and adagrasib from a pharmacological perspective, focusing on pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) characteristics, proven efficacy in pivotal clinical trials (registration studies), adverse drug reactions (ADRs) and the mechanisms of possible drug-drug interactions. Mechanisms of resistance to KRAS G12C-selective inhibitors are also reviewed.

Направен е обобщен преглед и на механизмите на резистентност към KRAS G12C-селективните инхибитори.

Материали и методи

Преглед на информацията, официално публично предоставена от притежателите на разрешенията за употреба на лекарствата соторазиб и адаграсиб, както и публикуваните данни от клинични изпитвания и докладваните НЛР в Европейската база данни (Eudra Vigilance)

Резултати

Роля на KRAS в нормалната клетъчна хомеостаза и при заболяване

RAS е абревиатура произлизаща от „сарком при плъх, на англ. Rat sarcoma“, което показва как първите членове на семейството на RAS гените са открити преди повече от три десетилетия. RAS гените са първите идентифицирани човешки онкогени, открити първоначално като вирусни гени, трансдуцирани от генома на гризачи и отговорни за онкогенните свойства на РНК туморните вируси. Откриването на онкогенния вирус на саркома на Harvey при плъх през 1964 г. и вируса на саркома на Kirsten при плъх през 1967 г. дават първите насоки за онкогенни генетични елементи, доказани години по-късно като съставляващи човешките онкогени HRAS и KRAS. През 1982-1983 г. трансформиращите RAS онкогени са открити в геномите на вирусите на саркома на Harvey и на саркома на Kirsten и в човешки ракови клетки. (5)

Семейството на RAS се състои от 36 човешки гена:

- KRAS (Вирусен онкогенен хомолог на саркома на Kirsten при плъх),
 - NRAS (Невробластом RAS вирусен онкогенен хомолог)
 - HRAS (Вирусен онкоген на саркома на Harvey при плъх)
- играт най-важната роля в онкогенезата при хората. (6)

От тях KRAS е изоформата, наблюдавана при 85% от панкреасния аденокарцином, 45% от коло-ректалния и 30% от белодробния карцином, и следователно е един от най-често срещаните онкогени. (7) Мутациите на KRAS при НДКРБД често се свързват с тютюнопушене – 36,9 % при настоящи пушачи, 32,3 % при бивши пушачи и 6.9% при непушачи. (8)

Генът KRAS се намира в късото рамо на хромозома 12 (12p) и кодира малък GTPase трансдукторен протеин наречен KRAS протеин. Мутациите на KRAS са най-честата молекулярна промяна при рак на белия дроб и сред най-трудните за лечение. Те присъстват при около една трета от пациентите с НДКРБД аденокарцином. По-голямата част от мутациите на KRAS са локализирани в кодони 12 или 13, с малък брой мутации в кодон 61. Най-често срещаната мутация на KRAS при НДКРБД е трансверсия, при която гуанин при

Materials and methods

Review of official information provided by the marketing authorization holders of the medications sotorasib and adagrasib, as well as published data from clinical trials and reported ADRs in the European database (EudraVigilance).

Results

Role of KRAS in normal cell homeostasis and disease

RAS is an acronym derived from "Rat sarcoma," indicating how the first members of the RAS gene family were discovered more than three decades ago. RAS genes are the first identified human oncogenes, discovered initially as viral genes transduced from the rodent genome and responsible for the oncogenic properties of RNA tumor viruses. The discovery of the oncogenic Harvey sarcoma virus in the rat in 1964 and the Kirsten sarcoma virus in the rat in 1967 provided the first clues to oncogenic genetic elements, shown years later to constitute the human HRAS and KRAS oncogenes. In 1982-1983, the transforming RAS oncogenes were discovered in the genomes of the Harvey sarcoma and Kirsten sarcoma viruses and in human cancer cells. (5)

The RAS family consists of 36 human genes:

- KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog),
 - NRAS (Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog)
 - HRAS (Harvey rat sarcoma virus oncogene)
- and they have the most important role in oncogenesis in humans. (6)

Of these, KRAS is the isoform seen in 85% of pancreatic adenocarcinoma, 45% of colorectal, and 30% of lung carcinoma, and therefore is one of the most common oncogenes. (7) KRAS mutations in NSCLC are often associated with smoking – 36.9% in current smokers, 32.3% in ex-smokers and 6.9% in non-smokers. (8)

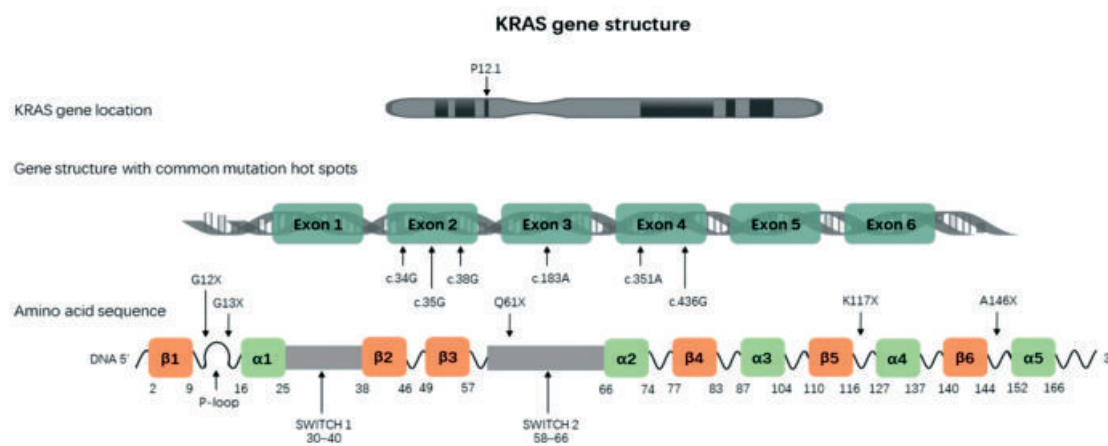
The KRAS gene is located on the short arm of chromosome 12 (12p) and encodes a small GTPase transducer protein called the KRAS protein. KRAS mutations are the most common molecular alteration in lung cancer and among the most difficult to treat. They are present in about a third of patients with NSCLC adenocarcinoma. The majority of KRAS mutations are located in codons 12 or 13, with a small number of mutations in codon 61. The most common KRAS mutation in NSCLC is a transversion in which guanine at codon 12 is replaced by

кодон 12 се заменя с цистеин (G12C). Трансверсията KRAS G12C представлява ~41% от KRAS мутациите при белодробен аденокарцином, което се равнява на присъствие при ~13% от пациентите с НДКРБД. (9) Други мутации в KRAS включват заместванията G12A, G12D, G12R, G12S, G12V, G13A, C13C, G12D, G13R, G13S и G13 и заместванията в G61; от тях G12V и G12D са най-честите, срещани се при ~18–20% и респективно ~14–15% от всички НДКРБД с мутации в KRAS. (9,10)

KRAS протеинът съдържа 188 аминокиселинни остатъка с молекулна маса 21,6 kD и участва във вътреклетъчната сигнална трансдукция. KRAS протеинът участва в регулирането на клетъчното делене като резултат на способността му да предава външни сигнали към клетъчното ядро. (11)

cysteine (G12C). The KRAS G12C transversion accounts for ~41% of KRAS mutations in lung adenocarcinoma, which equates to being present in ~13% of NSCLC patients. Other mutations in KRAS include the substitutions G12A, G12D, G12R, G12S, G12V, G13A, C13C, G12D, G13R, G13S and G13 and the substitutions in G61; of these, G12V and G12D are the most common, occurring in ~18–20% and ~14–15%, respectively, of all NSCLCs with KRAS mutations. (9,10)

The KRAS protein contains 188 amino acid residues with a molecular mass of 21.6 kD and is involved in intracellular signal transduction. The KRAS protein is involved in the regulation of cell division as a result of its ability to transmit external signals to the cell nucleus. (11)



Фиг. 1. Структура на генът KRAS и KRAS протеин, адаптирана по Xile Zhou и сътр. (38)

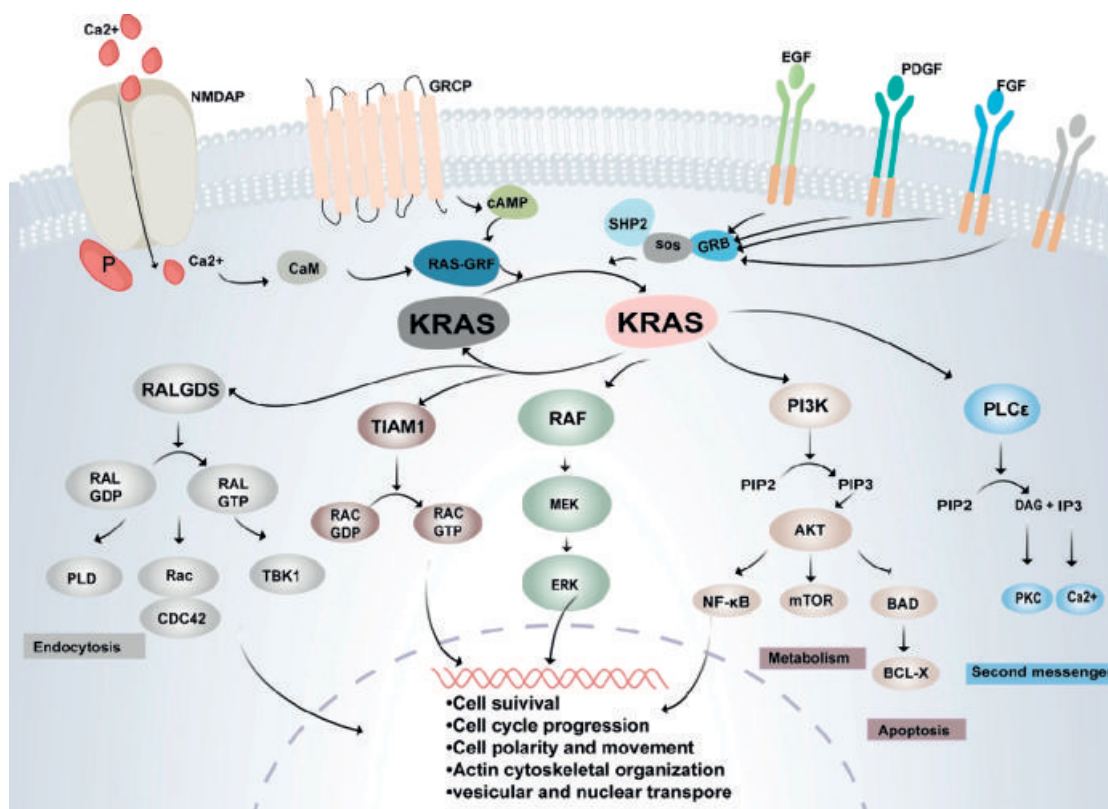
Fig. 1. Structure of KRAS gene and KRAS protein, adapted from Xile Zhou et al. (38)

KRAS протеинът (малка GTP-аза) се намира на вътрешната повърхност на клетъчните мембрани и функционира като молекулярен превключвател, променящ се между активно, гуанозин трифосфат (GTP)-свързано състояние („ON“) и неактивно, гуанозин дифосфат (GDP)-свързано състояние („OFF“). (4) KRAS протеините могат да се активират от растежни фактори, хемокини, калциеви йони или рецепторна тирозин киназа (RTK). (12) Свързаният с GTP KRAS взаимодейства и директно активира сигналните пътища надолу по веригата, по-специално RAF-MEK-ERK (път, контролиращ клетъчната пролиферация), PI3K-AKT-mTOR (път, насърчаващ клетъчното оцеляване) и други сигнални пътища, които са необходими за KRAS-зависим туморен растеж, ендоцитоза и цитоскелетна организация (Фигура 2). (12)

Онкогенните (активиращи) мутации в KRAS намаляват превръщането му от GTP-свързано (активно) в GDP-свързано (неактивно) състояние, заключвайки KRAS в конститутивно активна форма, която може да инициира вътреклетъчни каскади, независимо от извънклетъчните сигнали. Това води до неконтролирана клетъчна пролиферация и оцеляване и допринася за растежа на тумора. (10)

The KRAS protein (small GTPase) is located on the inner surface of cell membranes and functions as a molecular switch, changing between an active, guanosine triphosphate (GTP)-bound state ("ON") and an inactive, guanosine diphosphate (GDP)-bound state ("OFF"). (4) KRAS proteins can be activated by growth factors, chemokines, calcium ions, or a receptor tyrosine kinase (RTK). (12) GTP-bound KRAS interacts with and directly activates downstream signaling pathways, specifically RAF-MEK-ERK (pathway controlling cell proliferation), PI3K-AKT-mTOR (pathway promoting cell survival) and other signaling pathways that are required for KRAS-dependent tumor growth, endocytosis and cytoskeletal organization (Figure 2). (12)

Oncogenic (activating) mutations in KRAS reduce its conversion from a GTP-bound (active) to a GDP-bound (inactive) state, locking KRAS into a constitutively active form that can initiate intracellular cascades independently of extracellular signals. This results in uncontrolled cell proliferation and survival and contributes to tumor growth. (10)



Фиг. 2. Регулиране на активирането на KRAS и сигналната трансдукция, адаптирана по Huang и сътр. (12)

Fig. 2. Regulation of KRAS activation and signal transduction, adapted from Huang et al. (12)

Не е ясно дали мутациите на KRAS влияят върху прогнозата при НДКРБД, като някои проучвания съобщават за по-лоши резултати за преживяемост при пациенти с KRAS мутации, отколкото при тези с див тип KRAS (13), а други проучвания не откриват ефект на мутационния статус на KRAS върху общата преживяемост (OC) (14). Съобщава се, че различните варианти на KRAS имат различни модели на разпространение на тумора, например KRAS G12C се свързва с повече костни и мозъчни метастази, а KRAS G12V се свързва с повече плеврални и перикардни метастази (15). Вариантите на KRAS също се различават хистологично, като KRAS G12C се свързва по-рядко с муцинозен аденокарцином, отколкото KRAS G12D или KRAS G12V (16).

KRAS мутациите често се изключват взаимно с тези в други онкогенни драйвъри, което прави идентифицирането на други „водещи мутации“ малко вероятно при пациенти с наблюдавани KRAS мутации (17). Въпреки това са чести някои важни неонкогенни „водещи мутации“, които съпътстват мутациите на KRAS (14). Един анализ установява, че малко над половината от пациентите с KRAS мутации имат поне една допълнителна, функционално значима, съпътстваща мутация (14). Съпътстващи мутации, наблюдавани при НДКРБД с KRAS с потенциално функционални значими ефекти, включват TP53, STK11, KEAP1, MET, RBM10, EPHA5 и ERBB2/HER2 (само с подтипа KRAS G12C) (14,18). Съпътстващи мутации в гени като STK11, KEAP1 и TP53 могат да се потенцират с KRAS мутациите, да стимулират онкогенезата и да повлияят на терапевтичните отговори, както и на способността на туморните клетки да придобият резистент-

It is unclear whether KRAS mutations affect prognosis in NSCLC, with some studies reporting poorer survival outcomes in patients with KRAS mutations than those with wild-type KRAS (13) and other studies finding no effect of KRAS mutational status on overall survival (OS) (14). Different KRAS variants have been reported to have different tumor dissemination patterns, for example, KRAS G12C is associated with more bone and brain metastases, and KRAS G12V is associated with more pleural and pericardial metastases (15). KRAS variants also differ histologically, with KRAS G12C being less frequently associated with mucinous adenocarcinoma than KRAS G12D or KRAS G12V (16).

KRAS mutations are often mutually excluded with those in other oncogenic drivers, making the identification of other “driver mutations” unlikely in patients with observed KRAS mutations (17). However, some important non-oncogenic “driver mutations” that accompany KRAS mutations are common. One analysis found that just over half of patients with KRAS mutations have at least one additional, functionally significant, concomitant mutation. Concomitant mutations observed in KRAS NSCLC with potentially functionally significant effects include TP53, STK11, KEAP1, MET, RBM10, EPHA5, and ERBB2/HER2 (only with the KRAS G12C subtype) (14,18). Concomitant mutations in genes such as STK11, KEAP1 and TP53 can potentiate with KRAS mutations, promote oncogenesis and affect therapeutic responses as well as the ability of tumor cells to acquire resistance. Concomitant mutations can alter prognosis, with STK11 and KEAP1 mutations thought to decrease survival. (18)

ност (19). Съпътстващите мутации могат да променят прогнозата, като за STK11 и KEAP1 мутациите се смята, че намаляват преживяемостта. (18)

Директно инхибиране на KRAS

Мутацията KRAS G12C е сред най-често срещаната онкогенна промяна при НДКРБД, а соторазиб и адаграсиб предлагат нови терапевтични пътища за тази цел която до скоро не е подлежала на лечение. Соторазиб и адаграсиб получават ускорено одобрение на Администрацията по храни и лекарства (FDA) след фаза I/II клинични изпитвания. Соторазиб е първия медикамент в клас KRAS инхибитори и показва процент на обективен отговор (ORR) 41% и преживяемост без прогресия (PFS) 6,3 месеца. Във фаза III изпитване соторазиб показва значително по-дълга PFS в сравнение с доцетаксел (5,6 спрямо 4,5 месеца; P = 0,0017). Адаграсиб дава ORR 42,9% и PFS 6,5 месеца. И двете лекарства имат уникални профили на безопасност с обща токсичност, включително диария, мускулно-скелетна болка, умора и хепатотоксичност. Настоящите насоки за лечение на НДКРБД поставят соторазиб и адаграсиб като втора линия при пациенти с НДКРБД с потвърдена мутация KRAS G12C (20). В таблица 1 по-долу сме представили основните разлики между соторазиб и адаграсиб.

Табл. 1. Обобщение на разликите между соторазиб и адаграсиб, адаптирана по Yuko Oya и сътр и Batrash Firas и сътр). (23,39)

	Sotorasib	Adagrasib
Вид инхибитор	Необратим ковалентен инхибитор на KRASG12C	Необратим ковалентен инхибитор на KRASG12C
Механизъм на инхибиране	Образува водни мостове между тирозиновия остатък в протеина KRASG12C и карбоксилната група в соторазиб	Използва медирано от водород свързване на хидроксилната група на джоба KRASG12C с пиримидиновия пръстен на адаграсиб
Доза (мг)	960 мг орално веднъж дневно /960 mg	600 мг орално два пъти дневно (обща дневна доза 1200 мг)
Полуживот (часове)	5.5±1.8	24
Клинично проучване	CodeBreak100	KRISTAL-1
Дизайн на проучването	С едно рамо, фаза 2	С едно рамо, фаза 2
Брой пациенти, n	126	112
Първична крайна точка	Обективен отговор	Обективен отговор
Обективен отговор (95% ДИ) (%)	37.1 (28.6–46.2)	43 (33.5–52.6)
Пълен отговор (%)	2.4	0.9
Частичен отговор (%)	35	42
Продължителност на отговора (95% ДИ) (месеци)	11.1 (6.9–NE)	8.5 (6.2–13.8)
Пациенти с продължителност ≥ 6 месеца (%) след крайното време	58	58
Степен на контрол на заболяването (95% ДИ) (%)	80.6 (72.6–87.2)	80 (70.8–86.5)
Преживяемост без прогресия (95% ДИ) (месеци)	6.6 (5.1–8.2) (5.6 месеца във фаза III)	6.5 (4.7–8.4)
Обща преживяемост (95% ДИ) (месеци)	12.5 (10.0–NE) (10.6 месеца във фаза III)	12.6 (9.2–19.2)
Период на проследяване (месеци)	15.3	12.9
Брой пациенти с мозъчни метастази (%)	26 (20.6)	24 (21)
Предклинични данни, показващи способност за проникване в мозъка и ликвора	n/a	Адаграсиб се открива в мозъка и цереброспиналната течност
Интракраниален обективен отговор, степен на контрол на заболяването (%)	33, 85	12.5, 88
Честота на прогресиращо заболяване (%)	16.1	5
Намаляване на дозата/ честота на прекъсване (%)	22.3	Редукция на дозата: 52 Прекъсване на дозата: 61

Direct KRAS Inhibition

The KRAS G12C mutation is among the most common oncogenic alterations in NSCLC, and sotorasib and adagrasib offer novel therapeutic roads for this previously undruggable target. Sotorasib and adagrasib received accelerated Food and Drug Administration (FDA) approval after phase I/II clinical trials. Sotorasib is the first drug in the class of KRAS inhibitors and showed an objective response rate (ORR) of 41% and a progression-free survival (PFS) of 6.3 months. In a phase III trial, sotorasib showed a significantly longer PFS compared with docetaxel (5.6 vs. 4.5 months; P = 0.0017). Adagrasib resulted in an ORR of 42.9% and a PFS of 6.5 months. Both medications have unique safety profiles with common toxicities including diarrhea, musculo-skeletal pain, fatigue, and hepatotoxicity. Current NSCLC treatment guidelines place sotorasib and adagrasib as second-line treatment in NSCLC patients with a confirmed KRAS G12C mutation. (20) In Table 1 below, we have presented the main differences between sotorasib and adagrasib.

Table 1. Summary of the differences between sotorasib and adagrasib, adapted from Yuko Oya et al and Batrash Firas et al. (23,39)

	Sotorasib	Adagrasib
Type of inhibitor	Irreversible covalent inhibitor of KRASG12C	Irreversible covalent inhibitor of KRASG12C
Mechanism of inhibition	Forms water bridges between the tyrosine residue found in the KRASG12C protein and the carboxyl group in sotorasib	Uses hydrogen mediated bonding of the hydroxyl group on the KRASG12C pocket with adagrasib's pyrimidine ring
Dose (mg)	960 mg orally once daily	600 mg orally twice daily (total daily dose 1200 mg)
Half life (hours)	5.5±1.8	24
Trial	CodeBreak100	KRISTAL-1
Design	Single-arm P2	Single-arm P2
Patients, n	126	112
Primary endpoint	ORR	ORR
ORR (95% CI) (%)	37.1 (28.6–46.2)	43 (33.5–52.6)
CR (%)	2.4	0.9
PR (%)	35	42
DOR (95% CI) (months)	11.1 (6.9–NE)	8.5 (6.2–13.8)
Patients with duration ≥ 6 months (%) beyond landmark time	58	58
DCR (95% CI) (%)	80.6 (72.6–87.2)	80 (70.8–86.5)
PFS (95% CI) (months)	6.6 (5.1–8.2) (5.6 months in phase III)	6.5 (4.7–8.4)
OS (95% CI) (months)	12.5 (10.0–NE) (10.6 months in phase III)	12.6 (9.2–19.2)
Follow-up period (months)	15.3	12.9
Brain metastasis, n (%)	26 (20.6)	24 (21)
Preclinical data indicating ability to penetrate the brain and cerebrospinal fluid	n/a	Presence of adagrasib detected in brain and cerebrospinal fluid
Intracranial ORR, DCR rates (%)	33, 85	12.5, 88
PD rate (%)	16.1	5
Dose reduction/interruption rate (%)	22.3	Dose reduction: 52 Dose interruption: 61

Sotorasib (Търговско наименование LUMAKRAS™ в САЩ, LUMYKRAS в Европа) – получава първоначално ускорено одобрение от FDA и EMA през 2021 г. Като монотерапия медикамента е показан за лечение на възрастни с авансирал НДКРБД с KRAS G12C мутация и с прогресия на заболяването след най-малко една предходна линия на системна терапия. (21,22) Соторазиб е инхибитор на KRAS G12C, ограничена от тумора, мутантно-онкогенна форма на RAS GTPаза. Образува необратима ковалентна връзка с уникалния цистеин на KRAS G12C, като заключва протеина в неактивно състояние, което предотвратява сигнализирането надолу по веригата, без да засяга дивия тип KRAS. Соторазиб блокира KRAS сигнализирането, инхибира клетъчния растеж и насърчава апоптозата само в KRAS G12C туморни клетъчни линии. Соторазиб инхибира KRAS G12C in vitro и in vivo с минимално откриваема активност извън целта. При модели на миши туморен ксенотрансплант, лечението със соторазиб води до регресия на тумора и удължена преживяемост и е свързано с анти-туморен имунитет при KRAS G12C модели. (21) Соторазиб получава ускорено одобрение след оценка на ефикасността в клинично проучване CodeBreak 100 (NCT03600883). В това многоцентрово, еднорупово, отворено изпитване фаза I/II са включени 174 пациенти с KRAS G12C локално авансирал или метастатичен НДКРБД след прогресия при предишни терапии. Пациентите (N=174) са получили соторазиб 960 mg веднъж дневно с първичните крайни точки безопасност и поносимост (фаза I, N=48) и ефикасност, оценена чрез ORR (фаза II, N=126). Соторазиб показва ORR 37%, средна продължителност на отговора 11.1 месеца, PFS 6.6 месеца, OS 12.5 месеца (Таблица 1). (21,22,23)

Grace и сътр. проследяват за две години пациентите, участвали в CodeBreak 100 и оценяват дългосрочната ефикасност, безопасност и биомаркери на соторазиб. Значителна част от пациентите са получили дългосрочна клинична полза (1- и 2-годишна честота на OS, съответно 51% и 33%). Двугодишната OS 33% със соторазиб е по-висока спрямо доцетаксел (OS 14%) а PFS ≥ 12 месеца е наблюдавана при 40 (23%) от пациентите с експресия на PD-L1, при част от пациентите със соматични изменения на STK11 и/или KEAP1, и е свързана с по-ниски изходни нива на циркулираща туморна ДНК. Соторазиб се понася добре, с малко токсични ефекти, нито едно от които не е довело до прекъсване на лечението. Тези резултати демонстрират дългосрочната полза от соторазиб, включително в подгрупи с лоша прогноза. (24) Във фаза III CodeBreak 200 рандомизирано контролирано проучване (NCT04303780), соторазиб показва статистически значимо подобрение на PFS спрямо доцетаксел в предварително лекувани пациенти с KRAS G12C НДКРБД, с 34% намаление на относителния риск от прогресия на заболяването или

Sotorasib (Trade name LUMAKRAS™ in the US, LUMYKRAS in Europe) – receives initial accelerated approval from the FDA and EMA in 2021. As monotherapy, the medication is indicated for the treatment of adults with advanced NSCLC with a KRAS G12C mutation and with disease progression after the most somewhat a prior line of systemic therapy. (21,22) Sotorasib is an inhibitor of KRAS G12C, a tumor-restricted, mutant-oncogenic form of the RAS GTPase. It forms an irreversible covalent bond with the unique KRAS G12C cysteine, locking the protein in an inactive state that prevents downstream signaling without affecting wild-type KRAS. Sotorasib blocks KRAS signaling, inhibits cell growth and promotes apoptosis only in KRAS G12C tumor cell lines. Sotorasib inhibits KRAS G12C in vitro and in vivo with minimal detectable off-target activity. In murine tumor xenograft models, treatment with sotorasib resulted in tumor regression and prolonged survival and was associated with antitumor immunity in KRAS G12C models. (21) Sotorasib received accelerated approval after evaluating efficacy in the CodeBreak 100 clinical trial (NCT03600883). This multicenter, single-arm, open-label I/II phase trial enrolled 174 patients with positive KRAS G12C locally advanced or metastatic NSCLC after progression on prior treatment. Patients (N=174) received sotorasib 960 mg once daily with the primary endpoints of safety and tolerability (phase I, N=48) and efficacy assessed by ORR (phase II, N=126). Sotorasib showed ORR 37%, median duration of response 11.1 months, PFS 6.6 months, OS 12.5 months (Table 1). (21,22,23)

Grace et al. followed patients enrolled in CodeBreak 100 for two years and evaluated the long-term efficacy, safety, and biomarkers of sotorasib. A significant proportion of patients obtained long-term clinical benefit (1- and 2-year OS rates, 51% and 33%, respectively). OS 33% with sotorasib at the second year was superior to docetaxel (OS 14%) and PFS ≥ 12 months was observed in 40 (23%) of patients with PD-L1 expression, in a proportion of patients with somatic alterations of STK11 and/or KEAP1, and was associated with lower baseline levels of circulating tumor DNA. Sotorasib was well tolerated, with few toxicities, none of which led to treatment discontinuation. These results demonstrated the long-term benefit of sotorasib, including in poor-prognosis subgroups. (24) In phase III CodeBreak 200 randomized controlled trial (NCT04303780), sotorasib showed a statistically significant improvement in PFS over docetaxel in previously treated patients with KRAS G12C NSCLC, with a 34% reduction of the relative risk of disease progression or death with sotorasib (HR 0.66; P=0017). There was no difference in OS, but an improved quality of life

смърт със соторазиб (HR 0,66; P=0017). Няма разлика в OS, но се наблюдава подобро качество на живот със соторазиб. Тези резултати са окуражаващи, като се имат предвид лошите резултати от стандартната химиотерапия. (25)

Adagrasib (Търговско наименование KRAZATI) получава първоначално ускорено одобрение от FDA през 2022 г. и от EMA в края на 2023 г. Той е необратим инхибитор на KRAS G12C, който ковалентно се свързва с мутантния цистеин в KRAS G12C и заключва мутантния KRAS протеин в неговото неактивно състояние, което предотвратява сигнализирането надолу по веригата, без да засяга дивия тип KRAS протеин. Адаграсиб инхибира растежа и жизнеспособността на туморните клетки носещи мутации на KRAS G12C, и води до регресия на тумора в модели на ксено-трансплантация на тумор с мутация на KRAS G12C с минимална активност извън целта. (26)

Адаграсиб получава ускорено одобрение след оценка на ефикасността в клинично проучване KRYSTAL-1 (NCT03785249) мултикохортно проучване фаза 1/2, оценяващо адаграсиб като монотерапия или в комбинирани режими при пациенти с напреднали солидни тумори с мутация KRAS G12C. Включени са 112 пациенти с локално авансирал или метастатичен KRASG12C НДКРБД, които преди това са лекувани с химиотерапия с платина и имуно-терапия, имат ECOG PS 0 или 1 и поне една измерима лезия. Адаграсиб показва ORR 43%, средна продължителност на отговора 8.5 месеца, PFS 6.5 месеца, OS 12.6 месеца (Таблица 1). (26)

Въпреки че двата медикамента имат сходен механизъм на действие, има разлики между соторазиб и адаграсиб:

1. *Фармакокинетични характеристики:* Средното време до достигане на пикова плазмена концентрация е 1 час при соторазиб и 6 часа при адаграсиб. За разлика от адаграсиб, където храната не оказва влияние върху резорбцията, едновременния прием на соторазиб с мазна и висококалорична храна води до по-добра резорбция. Въпреки че и двата медикамента се свързват във висока степен с плазмените протеини, обемът на разпределение на соторазиб е 211 L срещу близо 942 L за адаграсиб. Полуживотът на соторазиб е около 5 часа, докато за адаграсиб е близо 23 часа. И двата медикамента се метаболизират в черния дроб чрез системата на цитохром P450, предимно CYP3A4, и са възможни лекарствени взаимодействия. Поради това лекарства, които инхибират или индуцират активността на CYP3A4, трябва да се избягват или дозата на соторазиб/адаграсиб трябва да се коригира.

2. *Сериозни НР* са наблюдавани при 50% от пациентите, получавали соторазиб и при 57% от пациентите, получавали адаграсиб. Фатални НР са настъпили при 3.4% от пациентите, които са получили соторазиб и при 11% от пациентите, получили адаграсиб. И двата

was observed with sotorasib. These results are encouraging, considering the poor results of standard chemotherapy. (25)

Adagrasib (Trade name KRAZATI) receives initial accelerated approval from the FDA in 2022 and from the EMA in late 2023. It is an irreversible inhibitor of KRAS G12C that covalently binds to the mutant cysteine in KRAS G12C and locks the mutant KRAS protein in its an inactive state that prevents downstream signaling without affecting the wild-type KRAS protein. Adagrasib inhibits the growth and viability of tumor cells carrying KRAS G12C mutations, and induces tumor regression in KRAS G12C-mutated tumor xenograft models with minimal off-target activity. (26)

Adagrasib received accelerated approval after evaluating efficacy in the KRYSTAL-1 (NCT 03785249) multicohort phase 1/2 clinical trial evaluating adagrasib as monotherapy or in combination regimens in patients with advanced KRAS G12C-mutated solid tumors. There were included 112 patients with locally advanced or metastatic KRASG12C NSCLC who were previously treated with platinum chemotherapy and immunotherapy, had ECOG PS 0 or 1, and at least one measurable lesion. Adagrasib showed ORR 43%, median duration of response 8.5 months, PFS 6.5 months, OS 12.6 months (Table 1). (26)

Although the two medications have similar mechanism of action, there are differences between sotorasib and adagrasib:

1. *Pharmacokinetic characteristics:* The mean time to peak plasma concentration is 1 hour for sotorasib and 6 hours for adagrasib. In contrast to adagrasib, where food does not affect resorption, co-administration of sotorasib with fatty food and high-caloric food leads to better resorption. Both medications are highly bound to plasma proteins, and the volume of distribution for sotorasib is 211 L compare to 942 L for adagrasib. The half-life of sotorasib is about 5 hours, while for adagrasib is about 23 hours. Both medications are metabolized in the liver by the cytochrome P450 system, primary CYP3A4, and drug-drug interactions are possible. Therefore, medications that inhibit or induce CYP3A4 activity should be avoided or the dose of sotorasib/adagrasib should be adjusted.

2. *Serious ADRs* occurred in 50% of patients receiving sotorasib and in 57% of patients receiving adagrasib. Fatal ADRs occurred in 3.4% of patients who received sotorasib and in 11% of patients who received adagrasib. Both medications have similar side effects which are gastro-

медикаментите имат подобни странични ефекти които са стомашно-чревни, хепатотоксичност и проблеми с белите дробове и дишането. При адаграсиб е наблюдавано удължаване на QTc интервала, като това може да доведе до животозастрашаващи аритмии, включително torsades de pointes. Това налага мониториране на ЕКГ и електролитите при рискови пациенти и при необходимост намаляване на дозата или окончателно преустановяване на лечението. И за двата медикамента се препоръчва мониториране на чернодробните лабораторни тестове преди започване на лечението и през първите 3 месеца на лечението, като при необходимост дозата се редуцира или се спира лечението. Трябва да се избягва едновременното приложение на соторазиб с медикаменти, които намаляват стомашната киселинност (инхибитори на протонна помпа, H2 антагонисти). При употреба на адаграсиб трябва да се избягва едновременна употреба с лекарства, които удължават QT интервала, а също така и с чувствителни CYP2C9 или CYP2D6 субстрати или P-gp субстрати, където минимални промени в концентрацията могат да доведат до сериозни НЛР.

Преглед на Европейската база данни за докладвани нежелани лекарствени реакции (НЛР). Ние прегледахме европейската база данни EudraVigilance за докладвани подозирани НЛР за соторазиб и адаграсиб с ключови думи Lumykras, sotorasib, Krazati и adagrasib. За периода 01.2021-02.2024, общият брой докладвани подозирани НЛР за соторазиб са 1095. Тъй като адаграсиб е сравнително отскоро одобрен от ЕМА и наличен в държавите от ЕС, докладваните подозирани НЛР са само 65. Групирани по системно-органен клас, най-голям брой докладвани подозирани НЛР са за стомашно-чревни нарушения (соторазиб - 260; адаграсиб - 22), хепатобилиарни нарушения (соторазиб - 199; адаграсиб - 3), общи нарушения и ефекти на мястото на приложение (соторазиб - 411; адаграсиб - 26), нарушения на нервната система (соторазиб - 48; адаграсиб - 22) и респираторни нарушения (соторазиб - 96; адаграсиб - 11).

Според уеб сайта Drug.com към февруари 2024, броят на възможните лекарствени взаимодействия е значителен, като за 471 лекарства е известно, че взаимодействат със соторазиб. От общия брой лекарствени взаимодействия, 106 са значими, 354 са умерени и 11 са незначителни. Значимите взаимодействия са във връзка с: 1) умерената индукция на CYP3A4 от соторазиб и промяната на плазмените концентрации на лекарства субстрати на тази изоформа; 2) промяната на собствените му концентрации, когато се комбинира със силни индуктори на CYP3A4; и 3) намалената му абсорбция при повишаване на pH в стомаха от протонни инхибитори и H2-блокери.

intestinal, hepatotoxicity and lung and breathing problems. Prolongation of the QTc interval has been observed with adagrasib, which may lead to life-threatening arrhythmias, including torsades de pointes. This requires ECG monitoring and monitoring of electrolytes in patients at-risk and, if necessary, dose reduction or permanent discontinuation of treatment. For both medications, monitoring of liver laboratory tests is recommended before starting treatment and during the first 3 months of treatment, and if necessary, the dose is reduced or the treatment is terminated. Concomitant administration of sotorasib with medications that reduce gastric acidity (proton pump inhibitors, H2 antagonists) should be avoided. Concomitant use of adagrasib with drugs that prolong the QT interval, as well as with sensitive CYP2C9 or CYP2D6 substrates or P-gp substrates, where minor changes in concentration can lead to serious ADRs, should be avoided.

Review of the European database of reported adverse drug reactions (ADRs). We searched the European database EudraVigilance for reported suspected ADRs for sotorasib and adagrasib with keywords Lumykras, sotorasib, Krazati and adagrasib. For the period 01.2021-02.2024, the total number of reported suspected ADRs for sotorasib are 1095. As adagrasib has been recently approved by the EMA and less time available in EU countries, the reported suspected ADRs are only 65. Grouped by system organ class, the highest number reported suspected ADRs were for gastrointestinal disorders (sotorasib - 260; adagrasib - 22), hepatobiliary disorders (sotorasib - 199; adagrasib - 3), general disorders and administration site reactions (sotorasib - 411; adagrasib - 26), nervous system disorders (sotorasib - 48; adagrasib - 22) and respiratory disorders (sotorasib - 96; adagrasib - 11).

According to the website Drug.com as of February 2024, the number of possible drug-drug interactions is significant, with 471 drugs known to interact with sotorasib as of the total number of drug-drug interactions, 106 are significant, 354 are moderate, and 11 are minor. Significant interactions are related to: 1) the moderate induction of CYP3A4 by sotorasib and the change in plasma concentrations of drugs that are substrates of this isoform; 2) the change in its own concentrations when combined with strong inducers of CYP3A4; and 3) its decreased absorption when gastric pH is increased by proton inhibitors and H2-blockers.

Според Drug.com, в сравнение със соторазиб, много повече са възможните лекарствени взаимодействия за адаграсиб: за 579 лекарства е известно, че взаимодействат с адаграсиб като от общия брой лекарствени взаимодействия, 321 са значими, 256 са умерени и 2 са незначителни. Тук значимите взаимодействия са във връзка с: 1) инхибиция на CYP3A4 от адаграсиб и повлияване на лекарства субстрати на тази изоформа; 2) инхибиция на P-gp и повлияване на субстрати на тази ефлуксна помпа; 3) умерена инхибиция на CYP2D6 и CYP2C9 и повлияване на субстрати на тези изоформи; и 4) промяната на собствените му концентрации, когато се комбинира със силни индуктори на CYP3A4;

Поради тази причина е необходимо преди започване и по време на лечение със соторазиб или адаграсиб да бъде преценена съпътстващата терапия и съответно променена при риск от значими лекарствени взаимодействия.

Резистентност към KRAS G12C инхибиторите

Механизмите на резистентност към KRAS G12C инхибиторите все още не са напълно проучени, като първоначалните доклади показват, че тези механизми са сложни, хетерогенни и могат да се появят едновременно по време на лечението. За разлика от други мишени като например НДКРБД с EGFR мутации при който една определена мутация - T790M, е отговорна за около половината от прогресиите след лечение с инхибитори от първа и/или втора линия, то прогресиите след лечение с KRAS G12C инхибитори се дължат на един или на няколко комбинирани механизма, включително: прицелни мутации, засягащи свързващото място на инхибиторите; други активиращи KRAS мутации; активиране на канонични пътища чрез мутации или активиране на възходящи и низходящи ефектори и също така активиране на немутантни RAS изоформи. (27)

Вътрешна или първична резистентност
Липсата на отговор към таргетните терапии може да се дължи отчасти на присъщата резистентност на раковите клетки. Една възможна причина за липсата на ефикасност на KRAS G12C инхибиторите е, че не всички клетки с KRAS мутации зависят от активирането на KRAS за да поддържат своята жизнеспособност. Singh и сътр. откриват подгрупа от клетъчни линии които поддържат своята жизнеспособност въпреки аблацията на мутантния KRAS протеин. В допълнение, активирането на двата основни ефектора надолу по веригата (ERK и AKT) не е потиснато след блокирането на KRAS. (28) Алтернативното активиране на пътя на PIK3-AKT може да се дължи на онкогенни мутации в AKT1, AKT2, PIK3CA или PTEN независимо от статуса на KRAS. (28) Усилията за инхибиране на пътя RAS-RAF-MEK в други видове тумори са показали, че

According to Drug.com, there are more possible drug-drug interactions for adagrasib compared to sotorasib: 579 medications are known to interact with adagrasib as of the total number of drug-drug interactions, 321 are significant, 256 are moderate, and 2 are minor. Here, the significant interactions are related to: 1) inhibition of CYP3A4 by adagrasib and the influence of drug substrates of this isoform; 2) inhibition of P-gp and affecting substrates of this efflux pump; 3) moderate inhibition of CYP2D6 and CYP2C9 and affecting substrates of these isoforms; and 4) the alteration of its own concentrations when combined with strong inducers of CYP3A4;

Because of this, prior to initiation and during treatment with sotorasib or adagrasib, concomitant therapy should be assessed and modified accordingly if there is a risk of significant drug-drug interactions.

Resistance to KRAS G12C inhibitors

The mechanisms of resistance to KRAS G12C inhibitors are not yet fully understood, with initial reports suggesting that these mechanisms are complex, heterogeneous, and may occur simultaneously during treatment. Unlikely other targets such as NSCLC with EGFR mutations, in which one particular mutation T790M is responsible for about half of the progressions after treatment with first- and/or second-line EGFR inhibitors, the progressions after treatment with KRAS G12C inhibitors are due to one or several combined mechanisms, including: target mutations affecting the inhibitor binding site; other activating KRAS mutations; activation of canonical pathways by mutations or activation of upstream and downstream effectors and also activation of non-mutant RAS isoforms. (27)

Intrinsic or Primary Resistance
Lack of response to targeted therapies may be due in part to the inherent resistance of cancer cells. One possible reason for the lack of efficacy of KRAS G12C inhibitors is that not all cells with KRAS mutations depend on KRAS activation to maintain their viability. Singh et al. found a subset of cell lines that maintained their viability despite ablation of the mutant KRAS protein. In addition, the activation of the two major downstream effectors (ERK and AKT) was not suppressed after KRAS blockade. (28) Alternative activation of the PIK3-AKT pathway can be due to oncogenic mutations in AKT1, AKT2, PIK3CA or PTEN independently of KRAS status. (28) Efforts to inhibit the RAS-RAF-MEK pathway in other tumor types have shown that a major mechanism of resistance is adaptive feedback resistance, in which loss of signaling downstream of the blocked mutant target leads to reactivation of RTK-

основен механизъм на резистентност е съпротивлението на адаптивна обратна връзка, при което загубата на сигнализиране надолу по веригата от блокираната мутантна мишена води до реактивиране на сигнализиране, медирано от RTK чрез див тип RAS и RAF.(29) Тази устойчивост на адаптивната обратна връзка е оценена в инхибирани от KRAS G12C клетъчни линии чрез използване на KRAS G12C инхибитори, като се установява бързо и последователно реактивиране на сигнализирането чрез повторно активиране на ERK и RSK надолу по веригата в допълнение към повишаване на нивата на активни GTP-свързани NRAS и HRAS див тип. Също така се наблюдават повишени EGFR, HER2, FGFR и cMET, което предполага, че активирането на RTK нагоре по веригата е един от критичните механизми на резистентност на KRAS G12C инхибиторите. (29) В друго проучване, насочено към хетерогенността на първоначалния отговор в мутантните ракови клетки с KRAS G12C при НДКБДР, Хуе и сътр. описват, че туморните клетки първоначално приемат състояние на покой, в което някои клетки умират, а други клетки ще избегнат инхибирането чрез синтеза на нов KRAS G12C, който бързо преминава в своето активно състояние поради стимули нагоре по веригата, медирани от рецептора на епителен растежен фактор (EGFR) и Aurora Kinase A (AURKA).(30)

Механизми на придобита резистентност Както е известно, всички пациенти, лекувани с таргетни терапии, в крайна сметка прогресират. В някои случаи, прогресията настъпва след първоначален отговор като следствие на придобита резистентност, задействана от селективния натиск на таргетните терапии. Придобитата резистентност се дефинира като прогресия на заболяването след 12 седмици на стабилно заболяване или след частичен или пълен отговор.

On-target механизми. Основен механизъм на прицелна резистентност към киназни инхибитори е придобиването на мутации в ключови региони в драйвър протеина, което възпрепятства адекватното свързване на лекарството и прицелното инхибиране. В предклинично проучване, чрез излагане на KRAS G12C мутантни Ba/F3 клетки на соторасиб и адаграсиб са идентифицирани 142 придобити резистентни клона, от които 124 (87%) съдържат вторични KRAS мутации (Y96D, A59T, A59S, R68M, R68M, M721, V8E, G13D, Q61L, Q99L и H358). Мутацията Y96D възниква в мястото за свързване на соторасиб и адаграсиб, което води до резистентност към двата инхибитора.(31) Проучване при 38 пациенти (27 с НДКРБД), участвали в KRYSTAL-1 и придобили резистентност, идентифицира механизмите на резистентност при 17 (45%), съответно 10 (26%) пациента с НДКРБД. При четирима пациенти с НДКРБД са идентифицирани таргетни механизми, включително придобити вторични KRAS мутации, свързани със switch II зоната

mediated signaling by wild-type RAS and RAF. (29) This resistance to adaptive feedback was assessed in KRAS G12C-inhibited cell lines using KRAS G12C inhibitors, finding a rapid and consistent reactivation of signaling through reactivation of downstream ERK and RSK in addition to an increase in active GTP levels -related NRAS and HRAS wild type. EGFR, HER2, FGFR and cMET were also increased, suggesting that activation of upstream RTKs is one of the critical mechanisms of resistance to KRAS G12C inhibitors. (29) In another study addressing the heterogeneity of the initial response in KRAS G12C mutant cancer cells in NSCLC, Xue et al. described that tumor cells initially adopt a quiescent state in which some cells die and other cells will escape inhibition by the synthesis of new KRAS G12C, which rapidly switches to its active state due to upstream incentives mediated by the epithelial growth factor receptor (EGFR) and Aurora Kinase A (AURKA).(30)

Acquired resistance mechanisms. As is known, all patients treated with targeted therapies will have disease progression. In some cases, the progression occurs after an initial response as a consequence of acquired resistance triggered by the selective pressure of targeted therapies. Acquired resistance is defined as disease progression after 12 weeks of stable disease or after partial or complete response.

On-target mechanisms. A major mechanism of on-target resistance to kinase inhibitors is the acquisition of mutations in key regions in the driver protein that prevent adequate drug binding and on-target inhibition. In a preclinical study, exposure of KRAS G12C mutant Ba/F3 cells to sotorasib and adagrasib identified 142 acquired resistant clones, of which 124 (87%) harbored secondary KRAS mutations (Y96D, A59T, A59S, R68M, R68M, M721, V8E, G13D, Q61L, Q99L and H358). The Y96D mutation occurs in the binding site of sotorasib and adagrasib, leading to resistance to both inhibitors. (31) A study of 38 patients (27 with NSCLC) who participated in KRYSTAL-1 and acquired resistance the identified mechanisms of resistance were in 17 (45%) and 10 (26%) NSCLC patients, respectively. In four patients with NSCLC, targetable mechanisms were identified, including acquired secondary KRAS mutations associated with the switch II region to which KRAS inhibitors bind, Y96C, R86S, and H95D mutations. In addition to acquired KRAS activation mutations other than G12C,

към която се свързват KRAS инхибиторите, Y96C, R86S, и H95D мутации. В допълнение към придобитото активиране на KRAS мутации, различни от G12C, включително G12D, G12V и G12W, са открити самостоятелно или съпътстващо придобити мутации на switch II зоната. Тази сложна резистентност показва, че някои клетъчни клонове могат да придобият резистентност чрез възпрепятстване на свързването на лекарството в клетките с KRASG12C мутация, докато други придобиват мутации, които не са таргетни за специфични G12C инхибитори. Също така е идентифицирано таргетното усилване в алела KRASG12C като независим механизъм на резистентност, както е наблюдавано преди това с кризотиниб при НДКРБД с ALK-пренареждане. (32) Танака и сътр. описват множество съпътстващи механизми на придобита резистентност при пациент, лекуван с адаграсиб, включително две KRAS активиращи мутации (G12D и G12D) в транс и Y96D мутация, засягаща switch II зоната. (33) Остатъкът Y96 е критичен при образуването на водородни връзки със соторазиб и адаграсиб; мутацията Y96D разрушава връзките с адаграсиб и соторазиб. Клетките с две мутации KRASG12C/Y96D са резистентни към одобрените KRAS G12C инхибитори, а други мутации като R68S и H95D, които придават резистентност към адаграсиб, остават чувствителни към соторазиб. (32,33) Това подкрепя употребата на соторазиб в определени клинични ситуации като резистентност към адаграсиб. Прицелните механизми включват нови придобити мутации в ключови участъци, включително Y96, H95 и R68, които директно засягат switch II зоната, възпрепятствайки KRAS G12C инхибиторите да се свързват алостерично: придобиване на активиращи мутации, различни от KRAS G12C, възникващи в дивия тип KRAS алел (в транс) и KRAS G12C амплификация.

Off-target механизми. Описани са и характеризирани механизмите на резистентност, дължащи се на биологични промени, независими от инхибирането на KRAS G12C. Както е известно, GTP-свързаният KRAS активира два основни пътя, BRAF-MEK-ERK и PI3K-AKT-mTOR. В предклиничните условия, Suzuki и сътр. излага мутантни KRAS G12C клетки на соторазиб, откривайки MET амплификации в резистентните клетки. За по-нататъшно потвърждаване на това като механизми на резистентност, те показват, че след инхибиране на MET с помощта на siRNA, клетките възстановяват чувствителността си към соторазиб. Нещо повече, те откриват, че MET амплифицираните клетки имат по-високи нива на GTP-свързан (активен) RAS, главно в други изоформи като NRAS, което предполага, че MET амплификацията може да придаде резистентност чрез реактивиране на RAS-BRAF-MEK-ERK пътя чрез директно активиране на други RAS изоформи. (34) Подобно на MET амплификацията, активирането на RET киназен домейн води до

including G12D, G12V, and G12W, alone or concomitantly acquired mutations of the switch II region have been found. This complex resistance indicates that some cell clones can acquire resistance by preventing drug binding in the cells with a KRASG12C mutation, while others acquire mutations that are not targeted by specific G12C inhibitors. Targeted gain in the KRASG12C allele has also been identified as an independent mechanism of resistance, as previously observed with crizotinib in ALK-rearranged NSCLC. (32) Tanaka et al described multiple concomitant mechanisms of acquired resistance in a patient treated with adagrasib, including two KRAS activating mutations (G12D and G12D) in trans and a Y96D mutation affecting the switch II region. (33) The Y96 residue is critical in the formation of hydrogen bonds with sotorasib and adagrasib; the Y96D mutation disrupts the binding to adagrasib and sotorasib. Cells with two KRASG12C/Y96D mutations are resistant to approved KRAS G12C inhibitors, and other mutations such as R68S and H95D, which confer resistance to adagrasib, remain sensitive to sotorasib. (32,33) This supports the use of sotorasib in certain clinical situations such as adagrasib resistance. Targeting mechanisms include newly acquired mutations in key regions, including Y96, H95, and R68, that directly affect the switch II region, preventing KRAS G12C inhibitors from binding allosterically: acquisition of activating mutations other than KRAS G12C occurring in the wild-type KRAS allele (in trans) and KRAS G12C amplification.

Off-target mechanisms. Mechanisms of resistance due to biological changes independent of KRAS G12C inhibition have been described and characterized. GTP-bound KRAS is known to activate two major pathways, BRAF-MEK-ERK and PI3K-AKT-mTOR. In the preclinical setting, Suzuki et al. exposed mutant KRAS G12C cells to sotorasib, finding MET amplifications in the resistant cells. To further confirm these as mechanisms of resistance, they showed that after MET inhibition using siRNA, cells regained their sensitivity to sotorasib. Moreover, they found that MET amplified cells had higher levels of GTP-bound (active) RAS, mainly in other isoforms such as NRAS, suggesting that MET amplification may confer resistance by reactivating RAS-BRAF-MEK- the ERK pathway by directly activating other RAS isoforms. (34) Similar to MET amplification, RET kinase domain activation leads to oncogenic signaling of the BRAF-MEK-ERK, PI3K-AKT-mTOR and JNKs pathways, favoring cell survival and proliferation. RET rearrangements are found in 1%-2% of all NSCLCs. (35) Fusions

онкогенно сигнализиране на BRAF-MEK-ERK, PI3K-AKT-mTOR и JNKs пътища, благоприятствайки клетъчното оцеляване и пролиферация. Пренареждания в RET се откриват в 1%-2% от всички НДКРБД. (35) Сливания са открити при резистентност към адаграсиб като EML4-ALK и FGFR3-TACC3, за които е известно, че се транслират в онкогенни слети протеини.

Гените от семейството на RAS кодират четири протеина (KRAS4A, KRAS4B, HRAS и NRAS), като KRAS е най-често мутиралата изоформа при НДКРБД (20-40%). Мутациите в NRAS са редки при този тип тумор. Въпреки това, три различни активиращи NRAS мутации (NRAS Q61L, NRAS Q61R, NRAS Q61K) са описани при един пациент, което предполага, че поликлоналното активиране на други RAS изоформи може да играе ключова роля в придобиването на резистентност към KRASG12C инхибиторите. (33) В допълнение към паралелното байпасно активиране, други геномни промени в ефекторите надолу по веригата на KRAS придават резистентност към инхибиторите на KRAS G12C, например точкови мутации и делеции в ефекторите на пътя на MAPK, мутации на MAP2K1 (MAP2K1 K57N, MAP2K1 Q56P и две MAP2K1 E102_103del), BRAF V600E водеща мутация. (32) И накрая, хистологична трансформация възниква и при KRAS G12C мутантния белодробен аденокарцином, към плоскоклетъчен карцином като механизъм на резистентност към адаграсиб. (32)

Комбинирано приложение на KRASG12C инхибитори с имунотерапия

В контекста на инхибиторите на KRAS G12C, предклиничните проучвания показват, че соторазиб, и адаграсиб имат повишена анти-туморна ефикасност, когато се комбинират с анти-PD-1/PD-L1 терапия. (8) Обратно, въпреки че монотерапията със соторазиб или с анти-PD-1 води до пълна регресия на тумора само при една от десет мишки за всяка от терапиите; комбинираното лечение постига пълнен и продължителен отговор при девет от десет CT-26 KRASG12C мишки (36), като отговорът продължава 112 дни след спирането на лечението. Впоследствие, мишки, които са били излекувани със соторазиб и анти-PD-1 са били повторно заразени с туморен инокулум, не са показали развитие на тумора. (36) В съответствие с тези наблюдения, комбинираното лечение на адаграсиб и анти-PD-1 демонстрира пълнен и продължителен отговор *in vivo* без повторен растеж на тумора след инокулация на туморни клетки и повишена PFS в KRAS G12C генетично модифицирани миши модели, в сравнение с монотерапия. (37) Въз основа на тези предклинични резултати в момента се провеждат няколко клинични изпитвания, оценяващи анти-PD-1/PD-L1 със соторазиб (NCT04185883, NCT03600883) и с адаграсиб (NCT03785249, NCT04613596). (8)

have been found in adagrasib resistance such as EML4-ALK and FGFR3-TACC3, which are known to be translated into oncogenic fusion proteins.

The RAS family genes encode four proteins (KRAS4A, KRAS4B, HRAS and NRAS), with KRAS being the most commonly mutated isoform in NSCLC (20-40%). Mutations in NRAS are rare in this tumor type. However, three different activating NRAS mutations (NRAS Q61L, NRAS Q61R, NRAS Q61K) have been described in one patient, suggesting that polyclonal activation of other RAS isoforms may play a key role in the acquisition of resistance to KRASG12C inhibitors. (33) In addition to parallel bypass activation, other genomic alterations in KRAS downstream effectors confer resistance to KRAS G12C inhibitors, for example point mutations and deletions in MAPK pathway effectors, MAP2K1 mutations (MAP2K1 K57N, MAP2K1 Q56P and two MAP2K1 E102_103del), BRAF V600E leading mutation. (32) Finally, histological transformation also occurs in KRAS G12C mutant lung adenocarcinoma to squamous cell carcinoma as a mechanism of resistance to adagrasib. (32)

Combined administration of KRASG12C inhibitors with immunotherapy

In the context of KRAS G12C inhibitors, preclinical studies have shown that sotorasib and adagrasib have enhanced antitumor efficacy when combined with anti-PD-1/PD-L1 therapy. Conversely, although monotherapy with either sotorasib or anti-PD-1 resulted in complete tumor regression in only one out of ten mice for each treatment; the combination treatment achieved a complete and sustained response in nine out of ten CT-26 KRASG12C mice, (36) with the response lasting 112 days after stopping treatment. Subsequently, mice that had been treated with sotorasib and anti-PD-1 rechallenged with tumor inoculum showed no tumor development. (36) Consistent with these observations, combination treatment of adagrasib and anti-PD-1 demonstrated a complete and sustained response *in vivo* without tumor regrowth after tumor cell inoculation and increased PFS in KRAS G12C genetically modified mouse models, compared to monotherapy. (37) Based on these preclinical results, several clinical trials evaluating anti-PD-1/PD-L1 with sotorasib (NCT 04185883, NCT03600883) and with adagrasib (NCT03785249, NCT04613596) are currently ongoing. (8)

reviews

TARGETED THERAPY FOR NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) WITH KRAS MUTATIONS

Thoracic Medicine
Volume XIII, Issue 2
June 2024

Дискусия

Лечението на НДКРБД остава сериозно предизвикателство пред лекарите. Одобрените и въведени в клиничната практика са два медикамента – соторазиб и адаграсиб, за таргетно лечение на НДКРБД с потвърдена мутация KRAS G12C показват добра ефективност и профил на безопасност. Поради големия брой на потенциални лекарствени взаимодействия с други медикаменти, лекарите трябва да прецизират съпътстващата терапия на пациентите преди започване и по време на лечение със соторазиб и адаграсиб. Сериозно предизвикателство е развитието на резистентност към терапията. Очакват се резултатите от клинични проучвания за комбинирането на KRAS инхибиторите с имунотерапия, което се очаква да повиши ефективността на лечението.

Използвани съкращения и символи:

НДКРБД	Недребноклетъчен рак на белия дроб
СЗО	Световна здравна организация
FDA	Администрация по храните и лекарствата на САЩ
EMA	Европейска агенция по лекарствата
RTK	Рецепторна тирозин киназа
OS	Обща преживяемост
ORR	Обективен отговор
CR	Пълен отговор
PR	Частичен отговор
DOR	Продължителност на отговора
DCR	Степен на контрол на заболяването
DFS	Преживяемост без заболяване
PFS	Преживяемост без прогресия
ДИ	Доверителен интервал
NE	Не е изследвано
NR	Не е докладвано
PD	Прогресиращо заболяване
ФК	Фармакокинетика
ФД	Фармакодинамика
НЛР	Нежелани лекарствени реакции
RAS	Сарком при плъх
KRAS	Вирусен онкогенен хомолог на саркома на Kirsten при плъх
HRAS	Вирусен онкоген на саркома на Harvey при плъх
NRAS	Невробластом RAS вирусен онкогенен хомолог
GDP	Гуанозин дифосфат
GTP	Гуанозин трифосфат
ИББ	Интерстициална белодробна болест
НР	Нежелани реакции
TKIs	Тирозин киназни инхибитори
КХП	Кратка характеристика на продукта

Discussion

The treatment of NSCLC remains a serious challenge for physicians. Two drugs – sotorasib and adagrasib – have been approved and introduced into clinical practice for the targeted treatment of NSCLC with a confirmed KRAS G12C mutation, showing a good efficacy and safety profile. Due to the large number of potential drug interactions with other medications, physicians should specify the concomitant therapy of patients before starting and during treatment with sotorasib and adagrasib. A serious challenge is the development of resistance to therapy. The results of clinical trials on the combination of KRAS inhibitors with immunotherapy are awaited, which is expected to increase the effectiveness of the treatment.

Abbreviations and symbols used:

NSCLC	Non-small cell lung cancer
WHO	World health organization
FDA	U.S. Food and Drug Administration
EMA	European Medicines Agency
RTK	Receptor tyrosine kinase
OS	Overall survival
ORR	Objective response rate
CR	Complete response
PR	Partial response
DOR	Duration of response
DCR	Disease control rate
DFS	Disease free survival
PFS	Progression-free survival
CI	Confidence interval
NE	Not evaluated
NR	Not reported
PD	Progressive disease
PK	Pharmacokinetics
PD	Pharmacodynamics
ADR	Adverse drug reactions
RAS	Rat sarcoma
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
HRAS	Harvey rat sarcoma virus oncogene
NRAS	Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog
GDP	Guanosine diphosphate
GDT	Guanosine triphosphate
ILD	Interstitial Lung Disease
AR	Adverse reactions
TKIs	Tyrosine kinase inhibitors
SPC	Short product characteristics

Книгопис:

References:

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021;149(4):778-789. doi:10.1002/ijc.33588
2. Inamura K. Lung Cancer: Understanding Its Molecular Pathology and the 2015 WHO Classification. *Front Oncol*. 2017;7. doi:10.3389/fonc.2017.00193
3. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023;34(4):358-376. doi:10.1016/j.annonc.2022.12.013
4. Lim TKH, Skoulidis F, Kerr KM, et al. KRAS G12C in advanced NSCLC: Prevalence, co-mutations, and testing. *Lung Cancer*. 2023;184:107293. doi:10.1016/j.lungcan.2023.107293
5. Tsuchida N, Murugan AK, Grieco M. Kirsten Ras* oncogene: Significance of its discovery in human cancer research. *Oncotarget*. 2016;7(29):46717-46733. doi:10.18632/oncotarget.8773
6. Keeton AB, Salter EA, Piazza GA. The RAS-Effector Interaction as a Drug Target. *Cancer Res*. 2017;77(2):221-226. doi:10.1158/0008-5472.CAN-16-0938
7. O'Sullivan É, Keogh A, Henderson B, Finn SP, Gray SG, Gately K. Treatment Strategies for KRAS-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)*. 2023;15(6):1635. doi:10.3390/cancers15061635
8. Désage A-L, Léonce C, Swalduz A, Ortiz-Cuaran S. Targeting KRAS Mutant in Non-Small Cell Lung Cancer: Novel Insights Into Therapeutic Strategies. *Front Oncol*. 2022;12. doi:10.3389/fonc.2022.796832
9. Biernacka A, Tsongalis PD, Peterson JD, et al. The potential utility of re-mining results of somatic mutation testing: KRAS status in lung adenocarcinoma. *Cancer Genet*. 2016;209(5):195-198. doi:10.1016/j.cancergen.2016.03.001
10. Lindsay CR, Garassino MC, Nadal E, Öhrling K, Scheffler M, Mazières J. On target: Rational approaches to KRAS inhibition for treatment of non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer*. 2021;160:152-165. doi:10.1016/j.lungcan.2021.07.005
11. Jančík S, Drábek J, Radzioch D, Hajdúch M. Clinical Relevance of KRAS in Human Cancers. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:1-13. doi:10.1155/2010/150960
12. Huang L, Guo Z, Wang F, Fu L. KRAS mutation: from undruggable to druggable in cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):386. doi:10.1038/s41392-021-00780-4
13. El Osta B, Behera M, Kim S, et al. Characteristics and Outcomes of Patients With Metastatic KRAS-Mutant Lung Adenocarcinomas: The Lung Cancer Mutation Consortium Experience. *J Thorac Oncol*. 2019;14(5):876-889. doi:10.1016/j.jtho.2019.01.020
14. Scheffler M, Ihle MA, Hein R, et al. K-ras Mutation Subtypes in NSCLC and Associated Co-occurring Mutations in Other Oncogenic Pathways. *J Thorac Oncol*. 2019;14(4):606-616. doi:10.1016/j.jtho.2018.12.013
15. Renaud S, Seitlinger J, Falcoz P-E, et al. Specific KRAS amino acid substitutions and EGFR mutations predict site-specific recurrence and metastasis following non-small-cell lung cancer surgery. *Br J Cancer*. 2016;115(3):346-353. doi:10.1038/bjc.2016.182
16. Lee B, Lee T, Lee S-H, Choi Y-L, Han J. Clinicopathologic characteristics of EGFR , KRAS , and ALK alterations in 6,595 lung cancers. *Oncotarget*. 2016;7(17):23874-23884. doi:10.18632/oncotarget.8074
17. Christensen JG, Olson P, Briere T, Wiel C, Bergo MO. Targeting Kras g12c -mutant cancer with a mutation-specific inhibitor. *J Intern Med*. 2020;288(2):183-191. doi:10.1111/joim.13057
18. Arbour KC, Jordan E, Kim HR, et al. Effects of Co-occurring Genomic Alterations on Outcomes in Patients with KRAS -Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2018;24(2):334-340. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-1841
19. Zhao J, Han Y, Li J, Chai R, Bai C. Prognostic value of KRAS/TP53/PIK3CA in non-small cell lung cancer. *Oncol Lett*. Published online February 4, 2019. doi:10.3892/ol.2019.10012
20. Mausey N, Halford Z. Targeted Therapies for Previously "Undruggable" KRAS-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: A Review of Sotorasib and Adagrasib. *Ann Pharmacother*. Published online September 12, 2023. doi:10.1177/10600280231197459
21. LUMAKRASTM (sotorasib) Prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/214665s000lbl.pdf
22. Lumykras_European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lumykras>
23. Oya Y, Mitsudomi T. Is adagrasib just another sotorasib?—or, should we differentiate their usage according to patients' clinical presentation? *Transl Lung Cancer Res*. 2023;12(5):940-943. doi:10.21037/tlcr-23-97
24. Dy GK, Govindan R, Velcheti V, et al. Long-Term Outcomes and Molecular Correlates of Sotorasib Efficacy in Patients With Pretreated KRAS G12C-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer: 2-Year Analysis of CodeBreak 100. *J Clin Oncol*. 2023;41(18):3311-3317. doi:10.1200/JCO.22.02524
25. de Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J, et al. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10378):733-746. doi:10.1016/S0140-6736(23)00221-0
26. KRAZATITM (adagrasib) Prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/216340s000lbl.pdf
27. Blaquier JB, Cardona AF, Recondo G. Resistance to KRASG12C Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol*. 2021;11. doi:10.3389/fonc.2021.787585
28. Singh A, Greninger P, Rhodes D, et al. A Gene Expression Signature Associated with "K-Ras Addiction" Reveals Regulators of EMT and Tumor Cell Survival. *Cancer Cell*. 2009;15(6):489-500. doi:10.1016/j.ccr.2009.03.022
29. Ryan MB, Fece de la Cruz F, Phat S, et al. Vertical Pathway Inhibition Overcomes Adaptive Feedback Resistance to KRASG12C Inhibition. *Clin Cancer Res*. 2020;26(7):1633-1643. doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-3523
30. Xue JY, Zhao Y, Aronowitz J, et al. Rapid non-uniform adaptation to conformation-specific KRAS(G12C) inhibition. *Nature*. 2020;577(7790):421-425. doi:10.1038/s41586-019-1884-x
31. Neel DS, Bivona TG. Resistance is futile: overcoming resistance to targeted therapies in lung adenocarcinoma. *npj Precis Oncol*. 2017;1(1):3. doi:10.1038/s41698-017-0007-0
32. Awad MM, Liu S, Rybkin II, et al. Acquired Resistance to KRAS G12C Inhibition in Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(25):2382-2393. doi:10.1056/NEJMoa2105281
33. Tanaka N, Lin JJ, Li C, et al. Clinical Acquired Resistance to KRASG12C Inhibition through a Novel KRAS Switch-II Pocket Mutation and Polyclonal Alterations Converging on RAS-MAPK Reactivation. *Cancer Discov*. 2021;11(8):1913-1922. doi:10.1158/2159-8290.CD-21-0365
34. Suzuki S, Yonesaka K, Teramura T, et al. KRAS Inhibitor Resistance in MET -Amplified KRAS G12C Non-Small Cell Lung Cancer Induced By RAS- and Non-RAS-Mediated Cell Signaling Mechanisms. *Clin Cancer Res*. 2021;27(20):5697-5707. doi:10.1158/1078-0432.CCR-21-0856
35. Arighi E, Borrello MG, Sartiola H. RET tyrosine kinase signaling in development and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2005;16(4-5):441-467. doi:10.1016/j.cytogfr.2005.05.010
36. Canon J, Rex K, Saiki AY, et al. The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity. *Nature*. 2019;575(7781):217-223. doi:10.1038/s41586-019-1694-1
37. Briere DM, Li S, Calinisan A, et al. The KRASG12C Inhibitor MRTX849 Reconditions the Tumor Immune Microenvironment and Sensitizes Tumors to Checkpoint Inhibitor Therapy. *Mol Cancer Ther*. 2021;20(6):975-985. doi:10.1158/1535-7163.MCT-20-0462
38. Zhou X, Ji Y, Zhou J. Multiple Strategies to Develop Small Molecular KRAS Directly Bound Inhibitors. *Molecules*. 2023;28(8):3615. doi:10.3390/molecules28083615
39. Batrash F, Kutmah M, Zhang J. The current landscape of using direct inhibitors to target KRASG12C-mutated NSCLC. *Exp Hematol Oncol*. 2023;12(1):93. doi:10.1186/s40164-023-00453-8

Кореспонденция

Д-р Иванка Мутаfoва
докторант в Катедра "Фармакология,
токсикология и фармакотерапия"
Факултет „Фармация“ Медицински
университет-Варна, България
Специализант по фармакология
в Катедра „Фармакология и
токсикология“, Медицински факултет,
Медицински университет-София,
България

Correspondence

Ivanka Mutafova MD
PhD student at the Department
of Pharmacology, Toxicology
and Pharmacotherapy, Faculty
of Pharmacy, Medical University –
Varna, Bulgaria
Department of Pharmacology
and Toxicology, Faculty of Medicine,
Medical University-Sofia, Bulgaria

e-mail:

dr.vmutafova@gmail.com
vmutafova@abv.bg

ТРОМБОФИЛИИ В КОНТЕКСТА НА ВТЕ

С. Найденска

Катедра "Пропедевтика на вътрешните болести",
УМБАЛ „Александровска“, Медицински факултет,
Медицински университет – София

Резюме

Венозният тромбоемболизъм е третото по честота сърдечно-съдово заболяване след миокардния инфаркт и мозъчния инсулт. Той обхваща две различни клинични единици: дълбоката венозна тромбоза (ДВТ) и белодробната емболия (БЕ). Патогенезата на ВТЕ е постулирана от триадата на Вирхов и включва венозна стаза, увреждане на съдовия ендотел и повишена съсирваемост. Наследствената или придобита тромбофилия и хиперкоагулационен статус, дължащ се на карцином, прием на естрогени, автоимунни заболявания, големи по обем операции, обездвижване или травма са добре познати рискови фактори за ВТЕ. Наследствената тромбофилия представлява генетична предиспозиция към тромбоемболия и може да бъде в резултат на моногенно или полигенно нарушение. Склонността към образуването на тромбози възниква в резултат на дисбаланс между прокоагулантните и антикоагулантните компоненти на коагулационната каскада. Клинично изявената ВТЕ е в резултат от сложното взаимодействие както на генетични, така и на фактори на околната среда, повлияващи коагулацията, възпалителния прокоагулант, антикоагуланта и фибринолитичната система, водещи до повишена съсирваемост, намалена фибринолиза или и двете.

Ключови думи: венозен тромбоемболизъм, белодробна емболия, тромбофилия, рискови фактори, генетична предиспозиция, хиперкоагулационен статус.

THROMBOPHILIA IN THE CONTEXT OF VTE

S. Naydenska

Department of Propedeutic of Internal Diseases
UMHAT "Alexandrovska", Medical Faculty,
Medical University – Sofia

Abstract

Venous thromboembolism (VTE) is the third most common cardiovascular disorder after myocardial infarction and stroke. VTE encompasses two distinct clinical entities: deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE). The pathogenesis was postulated by the Virchow's triad that includes venous stasis, endothelial injury and hypercoagulable state. Inherited or acquired thrombophilis and hypercoaguaguable state due to carcinoma, estrogen intake, autoimmune diseases, large volume operations, immobilization or trauma are well-known risk factors for VTE. Inherited thrombophilia represents a genetic predisposition to thromboembolism and can be the result of a monogenic or polygenic abnormality. The tendency of thrombophilic state occurs as a result of an imbalance between the procoagulant and anticoagulant components of the coagulation system. The clinical manifestation of VTE results from the complex interaction of genetic and environmental factors that affect coagulation, the procoagulant and anticoagulant components, and the fibrinolytic system, leading to increased coagulability, reduced fibrinolysis, or both.

Keywords: venous thromboembolism, pulmonary embolism, thrombophilia, risk factors, genetic predisposition, hypercoagulable state

Терминът „тромбофилия“ е въведен за първи път от Егеберг през 1965 г. и изразява всяко разстройство, свързано с антикоагулантен механизъм, предизвикващ повишена склонност към венозна тромбоемболия, дълбока венозна тромбоза или белодробна емболия (1). Той включва редица състояния с повишен риск от образуване на кръвни съсиреци в съдовете. Тромбофилията може да бъде вродена или придобита и всички симптоми зависят от местоположението и степента на тромбоза (2).

Вродената (наследствена) тромбофилия включва редица вродени и по-често наследствени аномалии, а придобитата тромбофилия се отнася до всички случаи, които се появяват по-късно в живота. При наследствената тромбофилия пациентите получават по-рано първия емболичен епизод в сравнение с общата популация. В допълнение, много клинични прояви на наследствената тромбофилия са свързани с усложнения на бременността като повтарящи се спонтанни аборти, преeklampsia, забавяне на растежа на ендометриума и HELLP синдром (3).

Тромбоемболичните заболявания са водеща причина за заболяемост и смъртност с нарастваща годишна честота и това ги прави важен социален проблем (4).

Вродени тромбофилии са:

- дефицит на антитромбин III;
- дефицит на протеин C;
- дефицит на протеин S;
- мутация на фактор V;
- протромбинова генна мутация;
- хиперхомоцистеинемия;
- високи нива на факторите VIII, IX, XI;
- дефицит на плазминоген и тъканен плазминогенов активатор;
- дисфибриногенемии.

Дефицит на антитромбин III

Антитромбин III е естествен антикоагулант, намиращ се нормално в кръвта и е описан през 1965 г. от Egeberg (5). Той е най-мощният антитромбинов инхибитор (анти-II-a), но има и анти-X-a действие. Хепаринът, свързвайки се с антитромбин III, увеличава хилядократно това инхибиращо действие, като нефракционираният хепарин има предимно анти-II-a, а нискомолекулярните хепарини – предимно анти-X-a ефект. При наследствен дефицит съществува риск за развитие на ДВТ и по-слаб такъв за артериални тромбози. При бъбречни заболявания също може да има дефицит на антитромбин III.

Антитромбинът е гликопротеин, произведен в черния дроб. Основната му функция е да инхибира тромбина, както и факторите Xa, IXa, XIa и XIIa. Действието му се ускорява в присъствието на хепарин и не се влияе от антагонистите на витамин K.

Дефицитът на антитромбин се унаследява по автозомно-доминантен път. По-голямата част от пациентите са хетерозиготни, тъй като хомозиготите обикновено умират още в зародишното си развитие.

Съществуват 2 типа. Дефицитът от тип I е количествен дефект, докато тип II е качествен.

The term thrombophilia was first introduced by Egeberg in 1965 and until now expresses any disorder related to anticoagulant mechanism causing increase tendency for venous thromboembolism, deep vein thrombosis, or pulmonary embolism (1). Thrombophilia includes a series of conditions with an increased risk of blood clot formation in the vessels. It may be congenital or acquired, and all symptoms depend on the location as well as the extent of thrombosis (2).

Congenital thrombophilia is used for inborn and more often hereditary abnormalities, on the contrary, acquired thrombophilia refers to all cases that present later in life. In inherited thrombophilia, patients present earlier the first thromboembolic episode in comparison with the general population. In addition, many clinical types of hereditary thrombophilia are associated with pregnancy complications such a recurrent miscarriage, preeclampsia, endometrial growth retardation, and HELLP syndrome (3).

Thromboembolic diseases are a leading cause of morbidity and mortality with increasing annual frequency and this makes them an important social problem (4).

Inherited thrombophilia causes:

- Antithrombin III deficiency;
- Protein C deficiency;
- Protein S deficiency;
- Factor V Leiden mutation;
- Prothrombin gene mutation;
- Hyperhomocysteinemia;
- High levels of factors VIII, IX, XI;
- Plasminogen deficiency and tissue plasminogen activator;
- Dysfibrinogenemia.

Antithrombin III deficiency

Antithrombin III is a natural anticoagulant normally found in the blood and was described in 1965 by Egeberg (5). It is the strongest antithrombin inhibitor (anti-II-a), but it also has anti-X-a action. Heparin, by binding to antithrombin III, increases this inhibitory effect by a thousand-fold, with unfractionated heparin having predominantly anti-II-a and low molecular weight heparins having a predominantly anti-X-a effect. In hereditary deficiency, there is a risk of developing DVT and a lower risk of arterial thrombosis. Antithrombin III deficiency may also be present in renal disease.

Antithrombin, a glycoprotein produced in the liver, inhibits thrombin as well as factors Xa, IXa, XIa, and XIIa. The action of antithrombin is accelerated in the presence of heparin and not affected by vitamin K inhibitors.

Antithrombin deficiency is inherited in an autosomal dominant fashion. The majority of patients are heterozygous because homozygotes usually die in utero.

They are known 2 types. Type I deficiency is a quantitative defect, whereas type II is a qualitative deficiency.

Съобщаваната честота на ВТЕ е свързана с дефицит на антитромбин и варира от 0,5% до 7,5%, като разпространението му в общата популация е 0,2% (6). Установено е, че хетерозиготни носители на антитромбиновата недостатъчност имат 20 пъти по-висок риск за развитие на ВТЕ, отколкото общата популация.

Клиничните прояви включват тромбоза на илеофеморалните вени, дълбоките вени на горните крайници, мезентериалните вени, празната вена, бъбречни вени и тези в ретината, както и централна церебрална венозна тромбоза и синдром на Budd-Chiari.

Дефицит на протеин С

За първи път протеин С е бил описан през 1981 г. от Griffin (7).

Протеин С е естествен антикоагулант, който се намира в кръвта. Той, заедно с протеин S, разцепват факторите V и VIII, което води до блокиране на кръвосъсирващия процес. При отсъствието на тези два фактора – протеин С и S, балансът на съсирващата и противосъсирващата системи се нарушава, като по този начин се развива склонност към венозни и артериални тромбози.

Протеин С е витамин К-зависима серин протеаза, която инхибира коагулационната система чрез инактивиране на фактори Va и VIIIa – двата кофактора, необходими за активирането на фактор X и образуването на тромбин.

Друга важна функция на активирания протеин С (APC) е профибринолитичната. Тя се осъществява чрез инактивацията на плазминогеновия активатор (PAI) и инхибицията на образуването на тромбин. Също така притежава и противовъзпалителни свойства, блокирайки индуцираната с ендотоксин коагулопатия, шок и натрупване на левкоцити в белите дробове.

Въпреки напредъка в лечението на травмите и профилактиката на тромбоемболизма, ДВТ остава основна причина за заболяемост и смъртност при тези пациенти. Съобщава се, че разпространението на ДВТ при травми е от 62% до 65%, което е сравнимо с честотата (58%) при пациенти с рани при съвременните венографски изследвания. Съществено по-ниска е докладваната честота на ДВТ – 4% до 20%, които са били отбелязани в изследвания, използващи ултразвукова сонография, въпреки че много пациенти са получавали профилактика. Предшестваща травма е вторият по честота рисков фактор за тромбоемболизъм, установен в проучване на окръг Олмстед от Heit и сътр., който се свързва с почти 13-кратно увеличение на риска (8). Идентифицирани са групи фактори при пациенти с висок риск от възникване на ДВТ, като например:

- възраст – покачване на риска с 1,05% за всеки 1-годишен прираст;
- кръвопреливане – покачване на риска с 1,74%;
- операция – покачване на риска с 2,30%;
- бедрена или подбедрена фрактура – покачва риска с 4.82%;
- увреждане на гръбначния мозък – покачва риска с 8.59%;

The incidence of VTE associated with anti-thrombin deficiency has been reported to be 0.5% to 7.5%, with a prevalence in the general population of 0.2% (6). However, it is estimated that individuals who are heterozygous for anti-thrombin deficiency have a 20-fold higher risk for the development of VTE than the general population does.

Clinical manifestations include thrombosis of the iliofemoral veins, upper limb deep veins, mesenteric veins, vena cava, renal veins, and retinal veins, as well as cerebral venous thrombosis and Budd-Chiari syndrome.

Protein C deficiency

Protein C was first described in 1981 by Griffin (7).

Protein C is a natural anticoagulant that is found in the blood. Protein C together with protein S separates factors V and VIII, which leads to blockage of the blood clotting process. In the absence of these two factors – protein C and S, the balance of the coagulation and anticoagulant systems is disturbed, thus developing a tendency to venous and arterial thrombosis.

Protein C is a vitamin K-dependent serine protease that inhibits the coagulation system by inactivating factors Va and VIIIa, the two cofactors necessary for activation of factor X and thrombin generation.

Another important function of activated protein C (APC) is profibrinolytic. It is accomplished by inactivating plasminogen activator (PAI) and inhibiting thrombin formation. It also has anti-inflammatory properties, blocking endotoxin-induced coagulopathy, shock, and leukocyte accumulation in the lungs.

Despite improvements in trauma care and thromboembolism prophylaxis, DVT remains a significant source of morbidity and mortality in injured patients. The prevalence of DVT in auto-psied trauma casualties has been reported to be 62% to 65%, comparable to the (58%) incidence in injured patients in modern venographic series. Substantially lower DVT rates, ranging from 4% to 20%, have been noted in series using duplex ultrasonography, although many patients were receiving prophylaxis. Recent trauma was the second most common risk factor for thromboembolism in the Olmsted County study by Heit and was associated with a nearly 13-fold increase in risk (8). Groups of factors have been identified in patients at high risk of DVT. For example:

- age – increase in risk by 1.05% for each 1-year increment;
- blood transfusion – increase in risk by 1.74%;
- surgery – increase in risk by 2.30%;
- fracture of the femur or tibia – increase in risk by 4.82%;
- spinal cord injury – increase in risk by 8.59%;
- hospital stay longer than 7 days;
- trauma injury;

- болничен престой над 7 дни;
- травматични увреждания;
- фрактура на таза;
- увреждания на големи венозни съдове;
- наличие на венозна канюла в бедрената артерия;
- продължително обездвижване;
- удължаване на протромбиновото време;
- следоперативен период;

Имобилизацията чрез скелетна фиксация, парализата и критичното заболяване са свързани с венозен застой, докато механичното нараняване е важно при директна венозна травма или централна венозна канюлация.

По-малко оценено е състоянието на хиперкоагулация след изчерпване на инхибиторите и компонентите на фибринолитичната система. Нивата на фибринопептид А се увеличават след нараняване, съответстващо на активирането на коагулацията, докато фибринолитичната активност първоначално се увеличава и след това намалява. При венозната болест комплекса тромбин-тромбомодулин може да бъде усилен от протеин S и инхибиран от антитромбин. При придобито или генетично намаляване на активността на протеин С може да увеличи тромботичния риск.

Разпространението на хетерозиготното носителство на протеин С в общата популация е приблизително 0.3%, като дефицитът му се съобщава при 3% от случайно подбрани пациенти, прекарвали ДВТ, което сочи, че относителният риск за развитие на ВТЕ е 10 пъти по-висок (9).

Хетерозиготният дефицит на протеин С се унаследява по автозомно-доминантен път, при което, ако единият родител е носител, децата имат 50% шанс да наследят този дефект. Дефицит на протеин С се установява и при бъбречни заболявания.

Протеин С се асоциира с фамилен тромбозис с вариации на фенотипа, като са известни повече от 160 различни мутации (10).

Съществуват 2 типа - тип I, характеризиращ се с намаляване както на антигенните, така и на функционалните му нива, и тип II, при който нивата на антигена са нормални, а е намалена само функционалната му активност.

В проучване върху 10 000 здрави донори на кръв, наблюдаваното разпространение на наследствен дефицит на протеин С е 1,45 на 1000. В друго проучване на 2132 пациенти с ВТЕ е установено, че 3,2% имат дефицит на протеин С. Изчислено е, че индивидите, които са хетерозиготни за дефицит на протеин С, имат седем пъти по-висок риск за развитие на ВТЕ, отколкото в общата популация. В допълнение към ВТЕ, дефицитът на протеин С се асоциира и с fulminantна пурпура при новородени и некроза при лечение с индиректни антагонисти на витамин К. Неонаталната fulminantна пурпура може да бъде резултат от хомозиготен или двоен хетерозиготен генотип. Характеризира се с микросъдова тромбоза в дермата, водеща до тежки екхимози, последвана от периваскуларен кръвоизлив, обширна венозна и артериална тромбоза и некроза. Лабораторната находка съответства на дисеминираната интраваскуларна коагулация (ДИК синдром) и е свързана с изключително ниски нива на протеин С.

- pelvic fractures;
- major venous injury;
- presence of femoral venous lines;
- extended immobilization;
- prolongation of the partial thromboplastin time;
- postoperative period;

Immobilization by skeletal fixation, paralysis, and critical illness are obviously associated with venous stasis, whereas mechanical injury is important after direct venous trauma and central venous cannulation.

Less well appreciated is the hypercoagulable state after depletion of coagulation inhibitors and components of the fibrinolytic system. Fibrinopeptide A levels rise after injury, consistent with activation of coagulation, whereas fibrinolytic activity has been found to increase initially and then decrease. Venous disease the thrombin-thrombomodulin complex, APC can be enhanced by protein S and inhibited by antithrombin. Either an acquired or an inherited reduction in protein C activity is able to increase thrombotic risk.

The prevalence of heterozygous protein C in the general population is approximately 0.3%, and its deficiency has been reported in 3% of randomized patients who have undergone DVT, indicating that the relative risk of developing VTE is 10 times higher (9)

Heterozygous protein C deficiency is inherited in an autosomal dominant fashion, whereby if one parent is a carrier, children have a 50% chance of inheriting this defect. Protein C deficiency is also found in kidney diseases.

Protein C deficiency is associated with familial thrombosis with phenotypic variation, presenting over 160 different mutations (10).

This deficiency may be classified as type I, characterized by a reduction in both antigenic and functional levels, or as type II, in which antigen levels are normal and only functional activity is decreased.

In a study of 10,000 healthy blood donors, the observed prevalence of inherited protein C deficiency was 1.45 per 1000. In a study of 2132 patients with VTE, 3.2% were found to have a protein C deficiency. It is estimated that individuals who are heterozygous for protein C deficiency have a seven-fold higher risk for the development of VTE than the general population does. In addition to VTE, protein C deficiency is also associated with neonatal purpura fulminans and warfarin skin necrosis. Neonatal purpura fulminans can result from either a homozygous or a double-heterozygous genotype. It is characterized by microvascular thrombosis in the dermis leading to severe ecchymoses, followed by perivascular hemorrhage, extensive venous and arterial thrombosis, necrosis, laboratory findings consistent with disseminated intravascular coagulation (DIC syndrome), and extremely low levels of protein C.

Индуцираната некроза на кожата при лечение с индиректни витамин К-зависими антикоагуланти може да се появи при хора с дефицит на протеин С през първите няколко дни след започване на терапията. Това може да намали антикоагулантната активност на протеин С до 50% в рамките на 1 ден. С изключение на фактор VII, останалите витамин К-зависими фактори на кръвосъсирване, намаляват по-бавно и предизвикват преходно хиперкоагулантно състояние. Клиничните прояви на предизвикана некроза на кожата са подобни на тези, наблюдавани при фулминантната пурпура при новородени.

Придобит дефицит на протеин С може да се открие и при пациенти с остри тромботични прояви, чернодробно заболяване, бъбречно заболяване, дисеминирана интраваскуларна коагулация, хемолитично-уремичен синдром, химиотерапия с 1-аспарагиназа, тромботична тромбоцитопенична пурпура и остра инфекция.

Дефицит на протеин S

Протеин S е естествен антикоагулант, който представлява витамин К-зависим кофактор на инактивирането на протеин C, причинено от фактори Va и VIIIa. Освен това протеин S може директно да инхибира пътя на кръвосъсирване чрез взаимодействие с фактори Va и Xa. Той се синтезира от хепатоцитите и мегакариоцитите. В кръвта циркулира в свободна форма или свързан към C4b-свързващия протеин, който единствено в свободна форма може да взаимодейства с протеин C.

Унаследяването на дефицит на протеин S е по автозомно-доминантен път и е по-често, отколкото при дефицит на протеин C. Съобщава се, че честотата на VTE, свързана с протеин S, е от 5% до 7%, като разпространението в общата популация е 0,13%. Изчислено е, че индивидите, които са хетерозиготни носители за дефицит на протеин S, имат 8,5 пъти по-висок риск за развитието на VTE, отколкото общата популация.

Дефицит на протеин S се развива и при бременност, употреба на контрацептиви или хормонозаместителна терапия. Това обяснява повишения риск при тези заболявания. Бъбречните заболявания също могат да доведат до понижено ниво на протеин S.

Познати са повече от 130 мутации на протеин S, които са групирани в три категории. Дефицитът на тип I е количествен, дефицитът на тип II е качествен, а дефицитът на тип III се причинява от мутации, които повишават афинитета на протеин S към протеина, свързващ C4b.

Клиничните прояви на пациенти с хетерозиготен протеинов дефицит S са подобни на тези на пациенти с дефицит на протеин C, характеризиращи се с повишена честота на VTE и индуцирана при лечение с индиректни антагонисти на витамин К некроза на кожата. Хомозиготните индивиди са рядкост, но имат клиничната картина на фулминантна пурпура при новородени.

Съществуват съобщения и за придобит дефицит на протеин S при пациенти с дисеминирана интраваскуларна коагулация, захарен диабет, бременност, орална контрацепция,

Warfarin-induced skin necrosis may occur in individuals with protein C deficiency during the first several days of warfarin therapy. Initiation of warfarin therapy can reduce protein C anticoagulant activity to 50% within 1 day. With the exception of factor VII, other procoagulant vitamin K-dependent clotting factors decline at a slower rate and induce a transient hypercoagulable state. The clinical manifestations of warfarin-induced skin necrosis are similar to those seen in neonatal purpura fulminans.

Acquired deficiency of protein C may also be found in patients with acute thrombotic events, liver disease, renal disease, disseminated intravascular coagulation, hemolytic-uremic syndrome, chemotherapy with 1-asparaginase, thrombotic thrombocytopenic purpura, and acute infection.

Protein S deficiency

Protein S is a vitamin K-dependent cofactor for the protein C mediated inactivation of factors Va and VIIIa. Additionally, protein S can directly inhibit the clotting pathway through interactions with factors Va and Xa. Protein S is synthesized by hepatocytes and megakaryocytes and circulates bound to C4b-binding protein or as a free form, with only the latter being able to interact with protein C.

Inheritance of protein S deficiency is autosomal dominant, and it is more common than protein C deficiency. The incidence of protein S associated VTE has been reported to be 5% to 7%, with the prevalence in the general population being 0.13%. It is estimated that individuals who are heterozygous for protein S deficiency have an 8.5-fold higher risk for the development of VTE than the general population does.

Protein S deficiency also develops during pregnancy, contraceptive use, or hormone replacement therapy. This explains the increased risk of these diseases. Kidney diseases can also lead to decreased levels of protein S.

More than 130 types of protein S mutation can be grouped into three general categories. Type I deficiency is quantitative, type II deficiency is qualitative, and type III deficiency is caused by mutations that increase the affinity of protein S for C4b binding protein.

The clinical manifestation of patients with heterozygous protein S deficiency is similar to that of patients with protein C deficiency an increased incidence of VTE and warfarin-induced skin necrosis. Homozygous individuals are rare but will have a clinical picture of neonatal purpura fulminans.

Acquired protein S deficiency has been reported in patients with disseminated intravascular coagulation, diabetes mellitus, pregnancy, oral contraceptive, nephritic syndrome, liver

нефритен синдром, чернодробно заболяване и есенциална тромбоцитемия.

Мутация на фактор V Leiden

Най-разпространената тромбофилия е мутацията фактор V Leiden. Нормално фактор V (проакцелерин) заедно с фактор X, превръщат протромбина в тромбин с последващо образуване на фибриноген. Този процес се блокира от естествения антикоагулант протеин C. Мутираният фактор V е резистентен към активността на протеин, което повишава риска от венозни тромбози.

Резистентността към активирания протеин C (APC) се характеризира с невъзможността на екзогенния APC да удължи активирания парциално тромбопластиново време (aPTT). Този феномен първоначално е описан от Dahlbач и сътрудници през 1993 година (11). Последващи изследвания от университетската болница в Лайден, Холандия, разкри, че този лабораторен фенотип е в резултат на точкова мутация в гена за фактор V на коагулационната каскада в 95% от случаите. Мутацията води до заместване на аргинин с глутамин в позиция 506, така че фактор Va става нечувствителен или е устойчив на разцепването от APC, което протича много по-бавно. По този начин се увеличава количеството на фактор Va, което от своя страна води до повишаване на нивата на тромбин.

Фактор V Leiden представлява гликопротеин, който се синтезира в черния дроб. Наличен е както в плазмата, така и в тромбоцитите и изпълнява ролята на кофактор (12). Той се освобождава при активиране на тромбоцитите.

Мутацията на фактор V Leiden се унаследява по автозомно-доминантен път. Той е 10 пъти по-често срещан от останалите дефекти (13,14). Мутацията присъства в приблизително 4% до 7% от Кавказката група население и от 0-1% при останалата част. За гръцката популация е установено, че наличието на хетерозиготно носителство е от 6-8%, докато хомозиготни индивиди са значително по-рядко (10). В проучване на 4047 американци, честотата на мутацията е била 5,3% за белите, 2,2% за американците от Испания, 1,25% за нативните американци, 1,2% за афроамериканците и 0,45% за американците от Азия. По отношение на пола честотата на носителство е била подобна (15).

Носителството на мутацията фактор V Leiden в България е високо, което означава, че тя е рисков фактор за развитие на венозни тромбози сред българската популация. Викентиева и сътр. в свое проучване при пациенти с БЕ установяват честота на фактор V Leiden мутация в 7.84% (16).

Съобщаваната честота за мутация на фактор V Leiden е от 20% до 50% от хората с първична ВТЕ, което го прави най-честата причина за наследствена тромбофилия. Относителният риск за ДВТ е повишен седемкратно при тези, които са хетерозиготни за мутацията на фактор V Leiden. При индивиди с хомозиготно носителство рискът се увеличава 80 пъти. Освен това при хомозиготни пациенти ДВТ се развива в по-млада възраст, отколкото при тези, които са хетерозиготни.

disease, and essential thrombocythemia.

Factor V Leiden mutation

The most common thrombophilia is the factor V Leiden mutation. Normally, factor V (proaccelerin) together with factor X transform prothrombin to thrombin with result formation of fibrinogen. This process is blocked by the natural anticoagulant protein C. Mutated factor V is resistant to protein activity, which increases the risk of venous thrombosis.

Resistance to activated protein C (APC) is characterized by the failure of exogenous APC to prolong the activated partial thromboplastin time (aPTT). This phenomenon was initially described by Dahlbач and associates in 1993 (11). Subsequent studies from the Leiden University Hospital in the Netherlands revealed that this laboratory phenotype was the result of a mutation in the gene for factor V of the coagulation cascade in 95% of instances. The mutation causes replacement of arginine with glutamine at position 506 such that factor Va is not susceptible or rather is resistant to cleavage by APC and is therefore inactivated at a decreased rate. Thus, more factor Va is available to participate in the generation of thrombin.

Factor V Leiden is a glycoprotein that is synthesized in the liver. It is present in both plasma and platelets and acts as a cofactor (12). It is released upon activation of platelets.

The factor V Leiden mutation has an autosomal dominant mode of inheritance and is at least 10 times more common than other inheritable defects (13,14). The mutation is present in approximately 4% to 7% of the Caucasian population and from 0-1% in the rest of the population. In the Greek population, it represents 6-8% of heterozygous, while homozygous individuals are rarely detected (10). In a study of 4047 Americans, the carrier frequency of the mutation was 5.3% for whites, 2.2% for Hispanic Americans, 1.25% for Native Americans, 1.2% for African Americans, and 0.45% for Asian Americans. In regard to gender, the frequency of carriers was similar (15).

The carrier of the factor V Leiden mutation in Bulgaria is high, which means that it is a risk factor for the development of venous thrombosis among the Bulgarian population. Vikentieva et al. in their study in patients with VTE found a frequency of factor V Leiden of 7.84% (16).

Factor V Leiden mutation has been reported in 20% to 50% of individuals with first-time VTE events, which makes it the most common cause of inherited thrombophilia. The relative risk for DVT is increased sevenfold in those who are heterozygous for the factor V Leiden mutation. However, in individuals who are homozygous for the mutation, the relative risk is increased 80 fold. Additionally, in homozygous patients, DVT develops at a younger age than in those who are heterozygous.

При жени, хетерозиготни носителки на мутацията на фактор V Leiden и приемащи контрацептиви, рискът за развитие на ВТЕ е 30 пъти по-висок спрямо тези с нормален тип (17).

Тази мутация също така е свързана и с много усложнения по време на бременността, като най-честите от тях са прееклампсия, спонтанни аборти, забавено развитие на плода. Установено е, че при хетерозиготни носители този риск е увеличен 2-3 пъти (10).

При пациенти с бъбречна трансплантация съществува 4 пъти по-висок риск от тромбоза на венозния графт при носители на фактор V Leiden.

При операция на пациенти с мутация на фактор V Leiden има 5 пъти по-висок риск за развитие на ВТЕ.

Хетерозиготни възрастни пациенти са с 2-4 пъти по-висок риск за рецидивиращи ВТЕ (18).

Пациенти с мутация на фактор V Leiden имат 2-3 пъти по-висок риск от развитие на миокарден инфаркт, като този риск нараства до 30 пъти при млади жени с други рискови фактори.

При пациенти под 50 години с мутация на фактор V Leiden съществува 3 пъти по-висок риск от развитие на исхемичен мозъчен инсулт. При съчетание с други рискови фактори (диабет, хипертония, хиперхолестеролемия) този риск се повишава 11 пъти. При млади жени, употребяващи контрацептиви, рискът се увеличава 13 пъти.

Хора с тромбофилия на фактор V Leiden при пътуване със самолет имат 16 пъти по-висок риск за развитие на ВЕ. Важно е да се спомене, че етиологията на резистентността на APC не се свежда само до мутации на фактор V Leiden. Повишените плазмени нива на фактор VIII, наличието на антифосфолипидни антитела, по-напреднала възраст, бременност и използването на естрогени са добре известни причини за повишената му устойчивост.

Протромбинова генна мутация

Наследствена тромбофилия с относително висока честота е генната мутация протромбин 20210. Нормално протромбинът циркулира в кръвта и когато бъде активиран, се превръща в тромбин, който от своя страна превръща фибриногена във фибрин. Патологично високото ниво на мутирания протромбин създава условия за развитие на тромбоза.

Мутацията G20210A на гена за протромбин е описана за първи път от Poort и сътрудници през 1996 година (19). Те демонстрират, че 28 семейства с данни за ВТЕ са имали 18% честота на преход от гуанин към аденин при нуклеотида 20210 на протромбиновия ген. Сравнението със здрави контроли разкрива само 1% честота на същата мутация. В същото това изследване Poort и съавтори съобщават също, че при 87% от индивидите с такава мутация нивата на протромбина са над 115% от нормалните. По този начин повишените нива на протромбин, предшественик на тромбин, са свързани с повишен риск за ВТЕ.

Голямо многоцентрово изпитване е показало, че честотата на тази мутация в населението на Европа е от 0,7% до 4%. Мутацията е рядка при индивиди от Азия или Африка (20).

In heterozygous women of the factor V Leiden mutation which are taking contraceptives, the risk of developing VTE is 30 fold higher than in those with the wild type (17).

This mutation is associated with many complications during pregnancy, such as preeclampsia, miscarriage, delayed fetal development. It has been found that in heterozygous women this risk is increased 2-3 fold (10).

Patients with kidney transplantation have a 4-fold higher risk of venous graft thrombosis in factor V Leiden carriers.

In surgery of patients with a Leiden V mutation have a 5-fold higher risk of VTE.

Heterozygous adult patients have 2-4 fold more likely to have recurrent VTE (18).

Patients with a Leiden V factor mutation have a 2-3-fold higher risk of myocardial infarction and this risk increases to 30-fold in young women with other risk factors.

Patients under the age of 50 with a factor V Leiden mutation have a 3-fold higher risk of ischemic stroke. When combined with other risk factors (diabetes, hypertension, hypercholesterolemia), this risk increases 11 fold. In young women taking contraceptives, the risk increases 13 fold.

People with factor V Leiden thrombophilia have a 16 fold higher risk of VTE when traveling by plane. It is necessary to mention that the etiology of APC resistance is not limited to factor V Leiden mutations. Increased plasma levels of factor VIII, the presence of antiphospholipid antibodies, older age, pregnancy, and the use of estrogens are well-known causes of increased APC resistance.

Prothrombin gene mutation

Hereditary thrombophilia with a relatively high frequency is the gene mutation prothrombin 20210. Normally prothrombin circulates in the blood and when activated it is converted to thrombin, which in turn converts fibrinogen to fibrin. Pathologically high levels of mutated prothrombin create conditions for the development of thrombosis.

G20210A mutation was first described by Poort and associates in 1996 (19). They demonstrated that 28 families with a documented history of VTE had an 18% incidence of a transition from guanine to adenine at the 20210 nucleotide on the prothrombin gene. Comparison to healthy controls revealed only a 1% incidence of the same mutation. In this same study, Poort and coauthors also reported that in 87% of individuals with such a mutation, prothrombin levels were greater than 115% of normal. Thus, elevated levels of prothrombin, the precursor for thrombin, are associated with increased risk for VTE.

A large multicenter trial revealed the incidence of this mutation in the general European population to be 0.7% to 4%. The mutation is rare in individuals of Asian or African descent.

Допълнителни изследвания показват, че при пациенти със спонтанна ДВТ честотата на мутацията може да варира от 7% до 16% в зависимост от изследваната популация.

Патологичният ген се унаследява по аутозомно-доминантен път и когато единият родител е носител на гена, децата имат 50% шанс да го наследят. Макар и рядко, съществуват и хомозиготни пациенти, наследили мутиралия ген от двамата родители.

Рискът за ВТЕ от присъствието на протромбиновата мутация G20210A е три пъти по-висок при хетерозиготи, отколкото тези с нормален ген. Този риск се увеличава 16 пъти при лица с хетерозиготно носителство и прием на контрацептиви. Наличието на хомозиготност допълнително увеличава този риск и е предпоставка за по-тежка клинична изява (21). Допълнително придобити или наследени тромботични рискови фактори в комбинация с протромбиновата мутация на G20210A могат допълнително да увеличат риска за ВЕ.

Мутацията на протромбина G20210A може да бъде едновременно унаследена с тази на фактор V Leiden в приблизително 1% до 10% от симптоматичните носители.

Хиперхомоцистеинемия

Високите плазмени нива на хомоцистеин са свързани с повишен риск както за венозни, така и за артериални тромбози. Този ефект се дължи на токсичното въздействие на повишения хомоцистеин в кръвта върху съдовия ендотел. Рискът от тромбози значително нараства при комбиниране с други рискови фактори, като например тромбофилията на фактор V Leiden.

Мутацията на гена, отговарящ за редукцията на хомоцистеина в кръвта, е известен като C667T вариант. Хомозиготните носители на този ген имат ограничена възможност да метаболизират хомоцистеина, при което нивото му се повишава. Установената честота на хетерозиготната форма е 50% при случайни пациенти, докато за хомозиготната е 15% (22). Лечението на този дефект се състои в приемането на фолиева киселина, витамини B6 и B12, които понижават нивото на хомоцистеина и намаляват токсичните му ефекти върху съдовия ендотел.

Хиперхомоцистеинемията бива вродена и придобита. Вродената е в резултат от мутации в гена за метилентетрахидрофолат редуктаза (MTHFR). Придобитата е в резултат на недостиг на фолиева киселина, витамини B6 и B12 в резултат на недохранване.

Хиперхомоцистеинемията се характеризира с повишен плазмен хомоцистеин повече от 100 $\mu\text{mol/L}$ при тежките случаи. Леката до умерена форма е с плазмени нива на хомоцистеин на гладно от 15 до 100 $\mu\text{mol/L}$. Това причинява хомоцистинурия, катаракта, скелетни отклонения, ранна ангиопатия, тромбоемболични събития, умствена изостаналост и е рисков фактор за тромбоемболия (23). Нивата на хомоцистеин са по-високи при мъжете и се увеличават с възрастта. Напротив, бременността и нивата на естроген намаляват нивата му поради генетични фактори (липса на β -синтаза на цистатионин или 5,10-метилентетрахидрофолат редуктаза) (24). Съществуват и фактори на околната среда, които влияят на

Additional investigations have shown that in those with spontaneous DVT, the incidence of the mutation may range from 7% to 16%, depending on the patient population studied.

The pathological gene is inherited in an autosomal dominant way, and when one parent carries the gene, children have a 50% chance of inheriting it. Although rare, there are homozygous patients who have inherited the mutated gene from both parents.

The risk for VTE in the presence of the prothrombin G20210A mutation is threefold higher in heterozygotes than in those with the wild type. This risk is increased 16 fold in individuals with heterozygous carriers and contraceptive use. The presence of homozygosity further increases this risk and is a prerequisite for more severe clinical manifestations (21). Additional acquired or inherited thrombotic risk factors in combination with the prothrombin G20210A mutation can further increase the risk for VTE.

The prothrombin G20210A mutation is co-inherited with the factor V Leiden mutation in approximately 1% to 10% of symptomatic carriers.

Hyperhomocysteinemia

High plasma levels of homocysteine have been associated with an increased risk for both venous and arterial thrombosis. This effect is due to the toxic effects of elevated homocysteine in the blood on the vascular endothelium. The risk of thrombosis increases significantly when combined with other risk factors, such as factor V Leiden.

The mutation in the gene responsible for the reduction of homocysteine in the blood is known as the C667T variant. Homozygous carriers of this gene have a limited ability to metabolize homocysteine, therefore its level increases. The established frequency of the heterozygous form is 50% in random patients, while for the homozygous it is 15% (22). The treatment of this defect consists of the intake of folic acid, vitamins B6 and B12, which lower the level of homocysteine and reduce toxic effects on the vascular endothelium.

Hyperhomocysteinemia can be congenital and acquired. Congenital is the result of mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene. It is acquired as a result of a folic acid deficiency, vitamins B6 and B12 as a result of malnutrition.

Hyperhomocysteinemia is characterized by elevated fasting plasma homocysteine $>100 \mu\text{mol/L}$ in severe cases. The mild to moderate form has less elevated fasting plasma homocysteine levels 15–100 $\mu\text{mol/L}$. It causes homocystinuria, cataracts, skeletal abnormalities, early angiopathy, thromboembolic events, and mental retardation as a risk factor for thromboembolic disease (23). Homocysteine levels are higher in males and increase with age. On the contrary, pregnancy and estrogen decrease levels, due to genetic factors (lack of β -synthase of cystathionine or 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase) (24). There are also environmental factors that affect homocysteine levels – decreased folic acid uptake and methionine intake,

нивата на хомоцистеин, като например прием на фолиева киселина, метионин, тютюнопушене, повишен прием на кафе, намалена бъбречна функция, хипотиреоидизъм и някои лекарства като метотрексат, стероиди, циклоспорин и др. Нивата на хомоцистеин намаляват по време на бременност поради повишената бъбречна филтрация и хемодилюция. Освен това плода увеличава поемането на хомоцистеина от майката. Високите нива са свързани с увреждания на невралната тръба, плацентарна тромбоза, преeklampsia и тромбоза на плацентата. Също така се повишава процентът на ранните аборти (25).

Механизмите, по които се развиват тромбоемболичните усложнения, включват съдова ендотелна дисфункция, клетъчна апоптоза дължаща се на намалена биоактивност на азотния оксид, намаляване на антиоксидантната регулация, промени в активността на тромбоцитите, елиминиране на пътя на простаглицлиновата биосинтеза, намаляване на антитромбиновата активност, инхибиране на активирането на протеин С и инхибиране на свързването на тъканния плазминогенен рецептор с ендотела (26).

Лечението включва заместване с витамин В12 (0,5 mg/ден) и фолати (0,5–5 mg/ден) и е с нисък риск по отношение намаляването нивата на хомоцистеин.

Клиничните изследвания показват, че приложението на витамин В6 не е имало значителни резултати (27). Според последни проучвания, субституиращата терапия с витамини не води до намаление на усложненията. Но от друга страна, приемането на фолиева киселина в доза от 5 mg/ден намалява честотата на преeklampsia и раждане на недоносени, както и честотата на увреждания на невралната тръба. Последните резултати не са достатъчно категорично доказани (28).

Метаболитният разпад на хомоцистеина включва ензима метилентетрахидрофолат редуктаза. Този ензим осигурява метилови групи, служещи за превръщането на хомоцистеина в метионин, който представлява циркулиращата форма на фолата (29). В резултат на точкова мутация в този ген се получава заместване на цитозин с тимин на позиция 677 (C677T). Хората, които са хомозиготни и имат недостатъчен хранителен прием, са с повишени нива на хомоцистеин. Въпреки тази асоциация, данни за MTHFR C677T мутацията като независим рисков фактор за ВТЕ липсват.

Дисфибриногенемия

Индивиди с дисфибриногенемия имат аномална молекула на фибриногена в кръвта. Тя се предава по автозомно-доминантен път. Когато единият родител е носител на този дефект, децата имат 50% шанс за неговото унаследяване. При тази тромбофилия пациентите могат да имат склонност към развитие на кръвене, тромбози и/или и двете. Рискът от венозни тромбози зависи от типа на дисфибриногенемията. Той се увеличава значително при наличие на други рискови фактори като голяма хирургия, имобилизация, употреба на контрацептиви, хормонозаместителна терапия или бременност. Този риск значително намалява при провеждане на профилактика.

smoking, increased coffee intake, decreased renal function, hypothyroidism, and certain drugs such as methotrexate, steroids, cyclosporin, etc. Homocysteine levels decrease during pregnancy because of increased renal filtration and hemodilution. Moreover, the fetus increases the uptake of homocysteine. The high levels are linked to neural tube damages, placental thrombosis, preeclampsia, and placental abruption. Also, the rate of early abortion is increased (25).

The proposed mechanisms include vascular endothelial dysfunction, cell apoptosis due to reduced nitrogen oxide bioactivity, decrease in antioxidant regulation, changes in platelet activity, elimination of prostacyclin biosynthesis pathway, decrease in antithrombin activity, inhibition of protein C activation, and inhibition of binding to the endothelium of the tissue plasminogen receptor (26).

Treatment includes substitution with vitamin B12 (0.5 mg/day) and folate (0.5–5 mg/day). It is a low-risk treatment that reduces homocysteine levels in most cases.

Research clinical protocols have shown that B6 administration did not have significant results (27). However, according to recent trials, vitamin administration did not contribute significantly to the reduction of complications. On the other hand, the administration of folic acid at a dose of 5 mg/day reduced the incidence of preeclampsia and prematurity and contributed to the increase in birth weight. The latest results have not been adequately proved (28).

The metabolic breakdown of homocysteine involves MTHFR. This enzyme provides methyl groups that serve to convert homocysteine to methionine, which is the circulating form of folate (29). A point mutation in this gene results in the substitution of cytosine by thymine on the MTHFR gene at position 677 (C677T). Individuals who are homozygous and have inadequate dietary intake may achieve moderately increased homocysteine levels. Despite this association, data supporting the MTHFR C677T mutation as an independent risk factor for VTE are lacking.

Dysfibrinogenemia

Individuals with dysfibrinogenemia have an abnormal fibrinogen molecule in the blood. It is transmitted in an autosomal dominant way. When one parent is a carrier of this defect, children have a 50% chance of inheriting it. With this thrombophilia, patients may have a tendency to bleeding, thrombosis, and/or both. The risk of venous thrombosis depends on the type of dysfibrinogenemia. It increases significantly in the presence of other risk factors such as major surgery, immobilization, contraceptive use, hormone replacement therapy, or pregnancy. This risk is significantly reduced during prevention.

Други наследствени тромбофилии

Други познати наследствени тромбофилии са дисфибриногенемия, повишени фактори на кръвосъсирване, както и мутация на 5,10-метилтетрахидрофолат редуктаза (MTHFR). Те обаче са по-слабо проучени.

Унаследените дефекти на фибриногена се откриват при по-малко от 1% от тези с първи епизод на ВЕ. При тези дефекти фибриногенът не е в състояние да свърже тромбина или самият фибрин не може да бъде лизиран от плазмина.

Клинично, по-голямата част от пациентите с наследствена дисфибриногенемия са асимптоматични, като вероятно само 25% проявяват кървене и 20% проявяват тромбоза. Повишените нива на фактори VIII, IX, XI са доказани като независим рисков фактор за ВЕ. Пациенти с повишени фактори IX и XI над 90-ия персентил при здрави контроли имат OR съответно 2,3 и 2,2 за ДВТ в сравнение с тези с нива под 90-ия персентил.

Повишени нива на фактор VIII са докладвани при 25% от хората с ДВТ.

Придобити тромбофилии

Придобитите тромбофилии включват състояния, свързани с повишен риск от развитие на тромбоза, като например антифосфолипиден синдром, редица миелопролиферативни заболявания и др.

Антифосфолипиден синдром (АФС)

АФС е описан през 1983 година (30).

АФС е една от най-често срещаните причини за придобита хиперкоагулация. Той е свързан с повишен риск както за артериална, така и за венозна тромбоза. Въпреки че АФС може да се появи със системен лупус, 50% от пациентите не отговарят на критериите за лупус или други автоимунни нарушения. Синдромът се характеризира с наличието на антитела, които инхибират *in vitro* реакциите на коагулация, лупусният антикоагулант (LA) и антитела, които се свързват с антикардиолипин и β_2 -гликопротеин. Откриват се и други автоантитела – антимитохондриални, антиендотелни, антитромбоцитни, антиеритроцитни и антинуклеарни.

Клиничната картина на заболяването включва чести венозни и артериални тромбози, спонтанни аборти, тромбоцитопения, а от лабораторните изследвания диагнозата се потвърждава от наличието в серума на антитела срещу отрицателно заредени фосфолипиди и/или лупусен антикоагулант и рядко фалшиво положителен тест за сифилис (VDRL) (31).

АФС бива първичен, без данни за друго заболяване, и вторичен, свързан с друго автоимунно заболяване, най-често системен лупус еритематодес (СЛЕ). Съществуват 6 типа АФС:

1. ДВТ със или без БЕ;
2. Коронарни тромбози, артериални тромбози, аортни тромбози, тромбоза на каротидна артерия;
3. Комбинация от първите две;
4. Комбинация от първите три;
5. Спонтанни аборти, тромбоцитопения на майката;

Other inherited thrombophilias

Other inherited thrombophilias, such as dysfibrinogenemia, elevated clotting factors, and 5,10-methyltetrahydrofolate reductase (MTHFR) mutation, are less well studied.

Inherited defects of fibrinogen are detected in less than 1% of those with first-time VTE. In such defects, fibrinogen may be unable to bind thrombin, or the fibrin itself is unable to be lysed by plasmin.

Clinically, the majority of patients with an inherited dysfibrinogenemia are asymptomatic, with possibly only 25% exhibiting bleeding and 20% exhibiting thrombosis. Elevated levels of factors VIII, IX, XI have been demonstrated to be an independent risk factor for VTE. Individuals with elevations of factors IX and XI above the 90th percentile in healthy controls have ORs of 2.3 and 2.2, respectively, for DVT when compared with those with levels below the 90th percentile.

Elevated factor VIII levels have been reported in up to 25% of individuals with VTE.

Acquired thrombophilias

Acquired thrombophilias include conditions associated with an increased risk of developing thromboses, such as antiphospholipid syndrome, a number of myeloproliferative diseases, and others.

Antiphospholipid Antibody Syndrome (APLAS)

APLAS was described in 1983 (30).

APLAS is one of the most common causes of acquired hypercoagulability. The syndrome is associated with an increased risk for both arterial and venous thrombosis. Although APLAS can occur with systemic lupus erythematosus, 50% of patients do not fulfill the criteria for lupus or other autoimmune disorders. The syndrome is characterized by the presence of antibodies that inhibit *in vitro* coagulation reactions, the lupus anticoagulant (LA), and antibodies that bind to anticardiolipin and β_2 -glycoprotein. Other autoantibodies are also detected – antimitochondrial, antiendothelial, antiplatelet, antierythrocyte, and antinuclear.

The clinical features include a history of frequent venous and arterial thrombosis, miscarriages, thrombocytopenia, and laboratory tests confirm the diagnosis by the presence in the serum of antibodies against negatively charged phospholipids and/or lupus anticoagulant and a rarely false-positive syphilis test (VDRL) (31).

APLAS is primary without evidence of another disease and secondary to another autoimmune disease, most commonly Systemic lupus erythematosus (SLE). There are 6 types of APLAS:

1. DVT with or without PE;
2. Coronary thrombosis, arterial thrombosis, aortic thrombosis, carotid artery thrombosis;
3. A combination of the first two;
4. A combination of the first three;
5. Spontaneous abortions, maternal thrombocytopenia;

6. Наличие на антитела без клиника.

Клиничните критерии включват анамнеза за тромбоза или усложнения по време на бременността със загуба на плода (и/или и двете).

Честотата на АФС в общата популация не е известна. Според проучване на Cervera и сътр. честотата на двете основни форми е 53.1% за първичен, свързан със СЛЕ 36.2%, лупусно-свързани синдроми 5%, други заболявания 5.9% (32).

Епидемиологични данни подкрепят връзката между наличието на тези антифосфолипидни антитела и тромбоза. Съществува висок риск от развитието на тромбоза, свързан с наличието на LA, и висок титър от клас IgG на антикардиолипинови антитела. В голямо контролирано проучване на Leiden за тромбофилия, базирано на случайно подбрани пациенти с първи епизод на венозна тромбоза, се открива 3,6 пъти повишен риск от дълбока венозна тромбоза при индивиди, положителни за LA. Също така и при пациенти, които са положителни за LA и за антипротромбин или анти-β2-гликопротеин-1 антитела има приблизително 10-кратно повишен риск за VTE.

При АФС е парадоксално това, че тромботичните нарушения се характеризират с антитела, които удължават *in vitro* коагулацията.

Механизмите, по които тези антитела водят до тромбоза, остават неизяснени. Активирането на моноцити, тромбоцити и ендотелни клетки от комплексите антитяло/β2-гликопротеин-1 е от първостепенно значение за етиологията на тромботичните инциденти. Антитела към анексин II, разположен върху ендотелните клетки, тъканен плазминогенен активатор и плазмин са разглеждани като допълнителен антигени, които биха могли да предизвикат ВЕ. Доказано е, че комплемент-свързаното (C5a) възпаление е с повишена тромбогенност и повтаряща се загуба на плода.

Лабораторната диагностика на АФС включва:

- скрининг за ЛА с две различни тестови системи;
- скрининг за антикардиолипиновите антитела, включващ IgG и IgM;
- анти-β2-гликопротеин-1;

Положителните тестове трябва да бъдат потвърдени 12 седмици след първоначалния скрининг, тъй като могат да се наблюдават преходно положителни стойности по време на инфекции, автоимунна хемолитична анемия или злокачествено заболяване.

Миелопролиферативните заболявания включват:

- полицитемия вера;
- идиопатична миелофиброза;
- хронична миелоидна левкемия;
- есенциална тромбоцитемия.

Полицитемията е състояние на повишен брой на клетките от червения кръвен ред, което е определен риск за артериални и венозни тромбози. Лечението включва хемодилуция и/или цитостатици.

6. Presence of antibodies without clinical features.

Clinical criteria include a history of either thrombosis or pregnancy complications with fetal loss (and/or both).

The frequency of APLAS in the general population is unknown. According to a study by Cervera et al. the incidence of the two main forms was 53.1% for primary, SLE-related 36.2%, lupus-related syndromes 5%, other diseases 5.9% (32).

Strong epidemiologic evidence supports a relationship between the presence of these antiphospholipid antibodies and thrombosis. There appears to be the highest risk for thrombosis associated with the presence of LA and high-titer IgG anticardiolipin antibody. The Leiden Thrombophilia Study, a large population-based case-control study of unselected patients with the first episode of venous thrombosis, found a 3.6-fold increased risk for deep venous thrombosis in individuals positive for LA. However, patients who are positive for both LA and either antiprothrombin or anti-β2-glycoprotein-1 antibodies had an estimated 10-fold increased risk for VTE.

Paradoxically, in APLAS the thrombotic disorder is characterized by antibodies that prolong *in vitro* coagulation tests.

The mechanisms by which these antibodies result in thrombosis remain unclear. Activation of monocytes, platelets, and endothelial cells by antibody/β2-glycoprotein-1 complexes has been implicated in the etiology of the thrombotic events. Antibodies to annexin II on endothelial cells, tissue plasminogen activator, and plasmin have been proposed as additional antigenic targets. Complement (C5a)-mediated inflammation has been demonstrated to be associated with increased thrombogenicity and recurrent fetal loss.

Laboratory diagnosis of APLAS should include:

- screening for LA with two different assay systems;
- assessment of anticardiolipin antibodies should include screening for both IgG and IgM antibodies;
- anti-β2-glycoprotein-1 screening.

Positive tests should be confirmed 12 weeks after the initial screening because transiently positive values may be seen during infections, autoimmune hemolytic anemia, or malignancy.

Myeloproliferative diseases include:

- polycythemia vera;
- idiopathic myelofibrosis;
- chronic myeloid leukemia;
- essential thrombocythemia.

Polycythemia means increased red blood cell count, which is a definitive risk for arterial and venous thrombosis. Treatment includes hemodilution and/or cytostatics.

При есенциалната тромбоцитемия има повишаване на броя на тромбоцитите в кръвта, което значително повишава риска от развитие на артериални и венозни тромбози. Най-често се засягат големите артерии, но могат да бъдат засегнати и по-малки. При тези пациенти има повишен риск от инсулт и инфаркт. Венозните тромбози са редки, но могат да се развият на нетипични места, напр. абдоминалните вени. Между 50% и 80% от пациентите с тромбоцитемия развиват съдови тромбози. Лечението се състои в прилагане на цитостатици и антиагреганти.

Пароксизмалната нощна хемоглобинурия е рядко заболяване, което включва хемолитична анемия, левкопения и тромбоцитопения. Около 40% от пациентите с това заболяване развиват венозни тромбози. Те са с нетипична локализация, като често са засегнати абдоминалните (хепатални) или церебрални вени.

Пациенти, на които се препоръчва изследване за тромбофилия

Според международните насоки, лабораторното изследване за наличие на наследствена или придобита тромбофилия се препоръчва в следните случаи:

- пациенти с първи епизод на ВЕ на възраст под 40 години;
- пациенти на възраст под 60 години, когато първия епизод на ВТЕ е без наличието на значим рисков фактор или известен ендегенен риск;
- пациенти, които притежават един рисков фактор за ВТЕ, орални контрацептиви или хормонозаместителна терапия или бременност. Лабораторното тестване за тромбофилия трябва да се извършва най-малко 2 месеца след спирането на хормоналната терапия или раждането (33);
- пациенти с рецидивиращи ВТЕ, независимо от наличието на рискови фактори;
- пациенти без разширени вени, проявяващи се с повърхностен тромбофлебит;
- пациенти с ВТЕ на необичайни места, като тромбоза на ретиналната вена или мозъчна, мезентериална или чернодробна венозна тромбоза;
- пациенти с индуцирана при лечение с индиректни антагонисти на витамин К некроза на кожата, некроза на кожата и новородени с пурпура фулминас, които не са свързани със сепсис;
- асимптомни роднини на пациенти от първа степен с доказана симптоматика за тромбофилия или хематологично разстройство, което е свързано с наследствена тромбофилия.
- жени с фамилна анамнеза за ВТЕ под 60 години, при които предстои приемане на хормонални лекарства за асистирана репродукция;
- жени с проблемна бременност – повтарящи се неизяснени аборти през първия триместър на бременността, забавен растеж или смърт на плода, прееклампсия.

Заклучение

Вродената или придобита тромбофилия играе важна роля в етиопатогенезата на ве-

In essential thrombocythemia, there is an increase in the number of platelets in the blood, which significantly increases the risk of developing arterial and venous thrombosis. The large arteries are most commonly affected, but smaller ones can also be affected. These patients have an increased risk of stroke and heart attack. Venous thrombosis is rare but can develop in atypical places, e.g. abdominal veins. Between 50% and 80% of patients with thrombocythemia develop vascular thrombosis. Treatment consists of the administration of cytostatics and antiplatelet agents.

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria is a rare disease that includes hemolytic anemia, leukopenia, and thrombocytopenia. About 40% of patients with this disease develop venous thrombosis. They have an atypical location, often affecting the abdominal (hepatic) or cerebral veins.

Patients which are recommended for thrombophilia investigation

According to the international guidelines, the laboratory investigation for the presence of hereditary or acquired thrombophilia is recommended in the following cases:

- in patients with the first VTE episode occurred at the age below 40 years;
- in patients younger than 60 years of age who present the first VTE episode without the presence of a significant risk factor or a known endogenous risk factor for VTE;
- in patients who present with a single risk factor for VTE, oral contraceptive, or hormone replacement therapy or pregnancy. Laboratory testing for hereditary causes of thrombophilia should be performed at least 2 months after the stop of hormone therapy or labor (33);
- in patients with relapsing VTE, regardless of the presence of risk factors;
- in patients without varicose veins exhibiting recurrent superficial thrombophlebitis;
- in patients with VTE in unusual sites, such as retinal vein thrombosis or cerebral, mesenteric, or hepatic vein thrombosis;
- in patients with warfarin-induced skin necrosis and neonates with purpura fulminans not related to sepsis;
- in asymptomatic relatives of first-degree patients with proven symptomatic thrombophilia or hematologic disorder that is linked with hereditary thrombophilia;
- in women with a family history of adjusted VTE at <60 years, going to take hormonal medications for assisted reproduction;
- in women with a history of recurrent unexplained abortions, growth retardation, or endometrial death, preeclampsia.

Conclusions

Congenital or acquired thrombophilia takes part in the etiopathogenesis of venous thrombo-

нозните тромбози и е една от честите причини за тяхното възникване като самостоятелен причинител или в съчетание с други провокиращи фактори. Затова е необходимо извършване на скринингови тестове за откриване на тромбофилия при рисковите групи пациенти.

Редица проучвания установяват значението на наследствените тромбофилии за развитието на венозни и артериални тромбози и БЕ. Рискът от развитие на тромбози е по-висок при съчетаването им с други рискови фактори, като наследственост, бременност, контрацептиви, операции, травми, пътувания със самолет, тютюнопушене, хиперхолестеролемия, хипертония и др. Това определя поведението при установен генетичен дефект – продължителна антикоагулантна терапия и вторична профилактика при вече развита се ВТЕ, провеждане на първична профилактика с нискомолекулни хепарини (НМХ), избягване на състояния, свързани с повишен тромботичен риск, ограничаване на рисковите фактори за развитие на тромбоза и провеждане на активен двигателен режим.

sis and is one of the common causes of their occurrence, as a single cause or in combination with other provoking factors. Therefore, screening tests to detect thrombophilia in at-risk patients are required.

A number of studies have established the importance of hereditary thrombophilia for the development of venous and arterial thrombosis and VTE. The risk of developing thrombosis is higher in combination with other risk factors, such as heredity, pregnancy, contraceptives, surgery, trauma, air travel, smoking, hypercholesterolemia, hypertension, and others. This determines the behavior in case of an established genetic defect – longer anticoagulant therapy and secondary prophylaxis in already developed VTE, primary prophylaxis with low molecular weight heparins (LMWH), avoidance of conditions associated with increased thrombotic risk, limitation of risk factors for the development of thrombosis, increased physical activity.

Книгопис:

References:

1. Pabinger I. Thrombophilia and its impact on pregnancy. *Thrombosis Research* 2009;123 Suppl 3:516-21.
2. Vormittag R, Pabinger I. Thrombophilia and pregnancy complications. *Hämostaseologie* 2006;26(1):59-62.
3. Martinelli I, Legnani C, Bucciarelli P, Grandone E, De Stefano V, Mannucci PM. Risk of pregnancy-related venous thrombosis in carriers of severe inherited thrombophilia. *Thrombosis and Haemostasis*. 2001;86(3):800-3.
4. Rosendaal FR. Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors: a focus on venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997;78:1-6.
5. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1965;13:516-30.
6. Crowther MA, Kelton JG. Congenital Thrombophilic States Associated with Venous Thrombosis: A Quantitative Overview and Proposed Classification System. *Ann Intern Med* 2003;138:128-34.
7. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981;68:1370-3.
8. Heit JA, Cohen AT, Anderson FJ. Estimated annual number of incident and recurrent, non-fatal venous thromboembolism (VTE) events in the US. *Blood* 2005;106:910.
9. Isobel DW. Thrombophilia in pregnancy. *J Clin Pathol* 2000;53:573-80.
10. Tsikouras P, Deftereou T, Anthoulaki X, et al. Thrombophilia and Pregnancy: Diagnosis and Management, 2019, IntechOpen.
11. Dahlback B, Hildebrand B. Inherited resistance to activated protein C is corrected by anticoagulant cofactor activity found to be a property of factor V. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:1396-400.
12. Lane DA, Grant PJ. Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease. *Blood* 2000;95(5):1517-32.
13. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Eisenberg PR, Miletich JP. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1995;332:1912-7.
14. Salomon O, Steinberg DM, Zivelin A, et al. Single and combined prothrombotic factors in patients with idiopathic venous thromboembolism: prevalence and risk assessment. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:511-8.
15. Ridker PM, Miletich JP, Hennekens CH, Buring JE. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. Implications for venous thromboembolism screening. *JAMA* 1997;277:1305-7.
16. Викентиева Е, Петрова Д, Георгиев О, и сътр. Значение на някои предразполагащи генетични рискови фактори в развитието на венозни тромбоемболизъм. *Медицинска мисъл*, 2006.
17. James A. Deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2007;146:204-10.
18. Simmoni P, Prandoni P, Lensing AW, et al. Risk for subsequent venous thromboembolic complications in carriers of the prothrombin or the factor V mutation with a first episode of deep-vein thrombosis. *Blood* 2000;96:3329-33.
19. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;88:3698-703.
20. Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost* 1998;79:706-8.
21. Bosler D, Mattson J, Crisan D. Phenotypic heterogeneity in patients with homozygous Prothrombin 20210AA genotype. *J Mol Diagn* 2006;4:420-5.
22. Kluijtmans LA, van den Heuvel LP, Boers GH, et al. Molecular genetic analysis in mild hyperhomocysteinemia: a common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for cardiovascular disease. *Am J Hum Genet* 1996;58:35-41.
23. Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al. Thrombosis: Risk and economic assessment of thrombophilia screening (TREATS) study. *Thrombophilia in pregnancy: A systematic review. British Journal of Haematology* 2006;132(2):171-96.
24. Ziakas PD, Poulou LS, Pavlou M, Zintzaras E. Thrombophilia and venous thromboembolism in pregnancy: A meta-analysis of genetic risk. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 2015;191:106-11.
25. Pritchard AM, Hendrix PW, Paidas MJ. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2016;59(3):487-97.
26. Mannucci PM, Franchini M. The real value of thrombophilia markers in identifying patients at high risk of venous thromboembolism. *Expert Review of Hematology* 2014;7(6):757-65.
27. Eubanks AA, Deering SH, Thiel LM. Risk Assessment and treatment guide for obstetric thromboprophylaxis: Comprehensive review of current guidelines. *American Journal of Perinatology* 2019;36(2):130-5.
28. ACOG practice bulletin No. 197: Inherited Thrombophilias in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;132(1):e18-e34.
29. Lorenzo D, Yang B, Yang Q. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). Gene variants and Congenital Anomalies. *Am J Epidemiol* 2000;151(9):862-77.
30. Hughes GRV. Thrombosis, abortion, cerebral disease and lupus anticoagulant. *Br Med J* 1983;287:1088-9.
31. Николов К, Рашков Р, Коларов Зл. Антифосфолипиден синдром – значение на определянето на антителата срещу фосфолипиди. *Медицински преглед*, 2003.
32. Cervera R, Piette JC, Font J, et al., Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:1019-27.
33. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest*, 2008;133:844S-886S.

Кореспонденция

д-р Севда Найденска, дм
Клиника по Пропедевтика
на Вътрешните болести
УМБАЛ „Александровска“,
МФ, МУ-София

Correspondence

Sevda Naydenska, MD, PhD
Department of Propaedeutic
of Internal medicine
UMHAT “Alexandrovskia”, MF, MU-Sofia
Sofia, Bulgaria

e-mail:

sevda.naydenska@abv.bg

ХРОНИЧНАТА ОБСТРУКТИВНА БЕЛОДРОБНА БОЛЕСТ – ПРЕДИКТОР ЗА ВЛОШЕНО КАЧЕСТВО НА ЖИВОТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ОСТЪР КОРОНАРЕН СИНДРОМ

С. Николаева¹, Д. Петкова², А. Ангелов³

¹ Отделение по Кардиология, МБАЛ Добрич АД, Добрич

² Клиниката по пневмология и фтизиатрия, УМБАЛ „Св. Марина“

Медицински университет – Варна

³ Първа кардиологична клиника, УМБАЛ „Св. Марина“

Медицински университет – Варна

Резюме

Разпространението на хроничните болести придобива епидемични размери в цял свят. Най-чести са сърдечно-съдовите, онкологичните, хроничните респираторни заболявания и захарният диабет. Острият коронарен синдром в комбинация с хронична обструктивна белодробна болест води до понижен физически капацитет, ниска социална оценка и чести рехоспитализации. Правилната и своевременна диагностика на тези пациенти би подобрила значително тяхното физикално и ментално състояние. Целта на настоящото изследване е да оцени как хроничната обструктивна белодробна болест повлиява качеството на живот при пациентите с остър коронарен синдром.

Материали и методи

Изследването обхваща 81 пациенти с ОКС, постъпили в Кардиологично отделение към МБАЛ Добрич АД за срок от 48 месеца. Болните бяха разделени в две групи: група А включва 41 лица с ОКС и придружаваща ХОББ и съответно група Б - 40 участника с ОКС без установена белодробна болест. При всички болни е събрана информация за рискови фактори, проведен е клиничен преглед включващ електрокардиограма и трансторакална ехокардиография. За да се оцени качеството на живот е използван въпросник Short Form-36 Health Survey Questionnaire.

Резултати

Средната възраст на участниците в проучването е 66.36 ± 8.69 години. Мъжете представляват 65% от изследваните лица. Пациентите с ОКС и придружаваща ХОББ имат по-висока честота на захарен диабет (24,7% vs 15%, NS). Мозъчно-съдова болест се установява също по-често в група А (11,1% vs 3,7%, NS). Резултатите от междугруповият анализ от приложения въпросник SF-36 за самооценка на качеството на живот, показва статистически значима разлика ($p < 0,05$) в средните стойности в полза на пациентите с остър коронарен синдром без ХОББ. Пониженото качество на живот корелира сигнификантно с понижената фракция на изтласкване ($r = 0.597$, $p < 0.001$) при пациентите с придружаваща ХОББ.

Заклучение

пациентите с остър коронарен синдром придружаваща ХОББ имат значимо по-лошо качество на живот в сравнение с тези с ОКС без белодробно заболяване.

Ключови думи: качество на живот, остър коронарен синдром, хронична обструктивна белодробна болест

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE – A PREDICTOR OF IMPAIRED QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

S. Nikolaeva¹, D. Petkova², A. Angelov³

¹ Cardiology department, MHAT Dobrich, Dobrich

² Clinic of Pneumology and Phthisiology, UMHAT "St. Marina"
Medical University – Varna

³ First cardiology clinic, UMHAT "St. Marina"
Medical University – Varna

Abstract

The prevalence of chronic diseases is assuming epidemic proportions across the board. The most common are cardiovascular, oncological, chronic respiratory diseases and diabetes mellitus (DM). Acute coronary syndrome (ACS) in combination with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) leads to reduced physical capacity, low social evaluation and frequent rehospitalizations. Proper and timely assessment of these patients would greatly improve their physical and mental status.

Aim

The aim of the present study was to assess how chronic obstructive pulmonary disease affects of life in patients with acute coronary syndrome.

Materials and methods

The study included 81 patients with ACS, admitted to the Cardiology Department at MHAT Dobrich AD for a period of 48 months. The patients were divided into two groups: group A included 41 persons with ACS and accompanying COPD, and respectively group B - 40 participants with ACS without established lung disease. In all patients, information on risk factors was collected, a clinical examination including electrocardiogram and transthoracic echocardiography was performed. The Short Form-36 Health Survey Questionnaire was used to assess the quality of life.

Results

The average age of the study participants was 66.36 ± 8.69 years. Men represented 65% of the subjects. Patients with ACS and concomitant COPD had a higher incidence of diabetes mellitus (24.7% vs 15%, NS). Cerebrovascular disease was also found more frequently in group A (11.1% vs 3.7%, NS).

The results of the intergroup analysis of the SF-36 questionnaire for self-assessment of the quality of life showed a statistically significant difference ($p < 0.05$) in the mean values in favor of patients with acute coronary syndrome without COPD. Decreased quality of life correlated significantly with decreased ejection fraction ($r = 0.597$, $p < 0.001$) in patients with concomitant COPD.

Conclusion

In conclusion, the quality of life for patients with acute coronary syndrome accompanying chronic obstructive pulmonary disease is significantly reduced compared to those without pulmonary disease.

Keywords: quality of life, acute coronary syndrome, chronic obstructive pulmonary disease

Въведение

Понятието „качество на живот“ (КЖ) е въведено през 60-те години на XX век. Интересът на обществото и на обществените науки към него и към проблематиката, която отразява, започва да нараства през 70-те години на миналия век, успоредно с изследователската програма на Ангус Кембъл [9]. Това е и периодът, в който се обръща внимание на парадоксалния напредък на медицината – от една страна тя спасява живота на болния, но от друга това често се случва с цената на неговото дългогодишно вегетиране и страдание [40]. Смята се, че понятието „качество на живот“ има различен смисъл за всеки индивид. То може да се съотнесе към клиничните норми – липса на симптоми на болест, към социалните норми – реализация на определени социални роли, или към индивидуалните – постигане на лични цели [9].

През 1993 г. Световната здравна организация обединява тези понятия в една обща дефиниция: КЖ като начин на възприемане на живота на индивидите, чрез поставените от тях цели, очаквания, стандарти и тревоги. Качеството на живот е концепция от комплексни фактори: физическо здраве, психологическо състояние, ниво на независимост, социални взаимоотношения и тяхната връзка с характерните особености на околната среда [34]. Една от основните причини за намаляване продължителността на живота и влошаване КЖ на пациентите са хроничните заболявания [11]. Разпространението им придобива епидемични размери в цял свят. Най-разпространени измежду тях са сърдечно-съдовите заболявания (миокарден инфаркт и мозъчен инсулт), злокачествените заболявания, хроничните респираторни заболявания (хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) и бронхиална астма) и захарният диабет [3]. Пациентите с хронични заболявания са не само физически болни, но също така проявяват променлив емоционален стрес и имат пониска самооценка за качество на живот в сравнение със здравата популация [27]. Възприятията на пациентите за здраве и въздействието на лечението върху ежедневното им физическо и психо-социално функциониране и благополучие може да даде важна информация на клиницистите [22]. Индикаторите за качество на живот помагат да се отговори на въпроса дали лечението води до по-добър живот на хронично болните лица [4].

Острият коронарен синдром (ОКС) е една от водещите причини за смъртност в България и света [13]. По данни на Националния статистически институт за 2022 г. починалите от ОКС в страната са 84.8 на 100 000 души население [5]. Една от причините за високата смъртност при тези пациенти е наличието на множество хронични заболявания.

Хроничната обструктивна белодробна болест и исхемичната болест на сърцето (ИБС) споделят общи рискови фактори, патофизиологични механизми, клинични признаци и

Introduction

The term "quality of life" (QoL) was introduced in the 1960s. The interest of society and social sciences in it and in the issues it reflects began to grow in the 1970s of the last century, parallel to the research program of Angus Campbell [9]. This is also the period which attention is drawn to the paradoxical progress of medicine – on the one hand, it saves the life of the patient, but on the other hand, this often comes at the cost of his long vegetation and suffering [40]. The concept of "quality of life" is believed to have a different meaning for each individual. It can related to clinical norms – absence of disease symptoms, to social norms – realization of certain social roles, or to individual norms – achievement of personal goals [9].

In 1993, the World Health Organization combined these concepts into a common definition: the QoL as a way of perceiving individuals' live through the goals, expectations, standards and concerns they set. Quality of life is a concept of complex factors: physical health, psychological state, level of independence, social relationships and their relationship with the characteristic features of the environment [34]. One of the main causes of decreased life expectancy and worsening the QoL of patients are chronic diseases [11]. Their spread is taking on epidemic proportions worldwide. The most prevalent among them are cardiovascular diseases (myocardial infarction and stroke), malignant diseases, chronic respiratory diseases (chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and bronchial asthma) and diabetes mellitus (DM) [3]. Patients with chronic diseases are not only physically ill, but also exhibit variable emotional distress and have lower self-reported quality of life compared to the healthy population [27]. Patients' perceptions of health and the impact of treatment on their daily physical and psychosocial functioning and well-being can provide important information to clinicians [22]. Quality of life indicators help answer the questions of whether treatment leads to a better life for chronically ill individuals [4].

Acute coronary syndrome is one of the leading causes of mortality in Bulgaria and the worldwide [13]. According to data from the National Statistical Institute for 2022, the number of deaths from ACS in the country is 84.8 per 100,000 population [5]. One of the reasons for the high mortality in these patients is the presence of many chronic diseases.

Chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease (CHD) share common risk factors, pathophysiological mechanisms, clinical signs and symptoms. They act synergistically as

симптоми. Те действат синергично като отрицателни прогностични фактори [25]. Според проучването TORCH (TOwards a Revolution in COPD Health) наличието на белодробно сърце, левостранна сърдечна недостатъчност или неврологични заболявания се асоциира с по-лоши показатели във всички крайни точки в изследваната кохорта пациенти с ХОББ [33]. Една от най-често срещаните последици от прогресията на ХОББ е ОКС [12].

В България при 73,5 % от пациенти с ХОББ се установява сърдечно-съдово заболяване (ССЗ) [31]. Комбинацията от припокриващи се симптоми като задух и лесна умора значително влошават качеството на живот при тези болни. Изследванията показват, че при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест и левокамерната дисфункция има повишени нива на депресия и тревожност [24]. Симптомите на тревожност включват и хипервентилацията, което води до допълнително влошаване на диспнеята и физическия толеранс [29]. Проучвания, изследващи взаимовръзката между КЖ и симптомите при пациенти с ХОББ установяват, че те зависят от социодемографски фактори, тютюнопушене и наличие на ССЗ [7].

Количествената оценка на качеството на живот при пациенти с ОКС и ХОББ е изследвана в много страни, но в България проучванията в тази област са ограничени. Целта на настоящото изследване е да оцени как хроничната обструктивна белодробна болест повлиява качеството на живот при пациентите с остър коронарен синдром.

Материал и методи

Изследването обхваща общо 81 последователни пациенти от двата пола, диагностицирани с ОКС и хоспитализирани в интензивния сектор на отделението по кардиология към МБАЛ Добрич АД за период от 48 месеца. Изследването е получило одобрение от Комисията по етика на научните изследвания на Медицински университет Варна (No 84/ 27.06. 2019) и е в съответствие с Хелзинкската декларация. Проучваните лица са разделени на две групи в зависимост от наличието или не на предварително амбулаторно диагностицирана ХОББ. Група А включва 41 пациенти с ОКС и ХОББ, а група Б съответно 40 пациента с ОКС без ХОББ. Към това определение спадат лица над 18-годишна възраст, дали съгласието си да участват в проучването и отговарящи на клиничните характеристики за нестабилна ангина пекторис (НАП), миокарден инфаркт без ST-елевация (NSTEMI) и остър инфаркт на миокарда с елевация на ST сегмента (STEMI).

При всички пациенти е проведено пълно клинично обследване, което включва анамнестични и клинични данни, определяне на сърдечно-съдовия рисков профил и клиничен преглед. От придружаващата медицинска документация е получена информация за придружаващата ХОББ – давност, брой екacerbации годишно, спирометрично изслед-

negative prognostic factors [25]. According to the TORCH (TOwards a Revolution in COPD Health) study, the presence of pulmonary heart, left-sided heart failure or neurological diseases was associated with worse outcomes in all endpoints in the studied cohort of patients with COPD [33]. One of the most common consequences of COPD progression is ACS [12].

In Bulgaria, 73.5% of patients with COPD are diagnosed with cardiovascular disease [31]. The combination of overlapping symptoms such as shortness of breath and easy fatigue significantly worsens the quality of life for these patients. Research has shown that patients with chronic obstructive pulmonary disease and left ventricular dysfunction have increased levels of depression and anxiety [24]. Symptoms of anxiety also include hyperventilation, which leads to further deterioration of dyspnea and physical tolerance [29]. Studies examining the relationship between QOL and symptoms in patients with COPD have found that they depend on sociodemographic factors, smoking and the presence of cardio-vascular disease [7].

Quantitative assessment of the quality of life in patients with ACS and COPD has been studied in many countries, but in Bulgaria studies in this area are limited. The present study aims to compare the self-report of patients with ACS and COPD versus individuals with ACS without concomitant lung disease.

Material and methods

The study include 81 consecutive patients of both sexes, diagnosed with ACS and hospitalized in the intensive care unit of the cardiology department at MHAT Dobrich AD for a period of 48 months. The study was approved by the Research Ethics Committee of Varna Medical University (No. 84/ 27.06.2019) and is in accordance with the Declaration of Helsinki. The study subjects were divided into two groups depending on the presence or absence of previously diagnosed outpatient COPD. Group A included 41 patients with ACS and COPD, and group B 40 patients with ACS without COPD, respectively. The definition include individuals over 18 years of age who consented to participate in the study and met the clinical characteristics for unstable angina pectoris (UAP), non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) and ST-segment elevation acute myocardial infarction (STEMI).

All patients underwent a complete clinical examination, which included anamnestic and clinical data, cardiovascular risk profile determination, and clinical examination. For the accompanying medical records, information was obtained about COPD – duration, number of exacerbations per year, spirometric examination and classification according to the Global Initiative

ване и класифициране според Global Initiative for Chronic Obstructive Lung disease (GOLD) [37]. Анамнезата за фамилна обремененост и провежданата в момента на прегледа амбулаторна терапия се документира със стандартно интервю.

Всички пациенти попълниха неспецифичен общ въпросник за изследване на здравен статус Short Form -36 Health Survey Questionnaire – SF-36v2. Той включва 11 въпроса, които съдържат 36 твърдения, даващи възможност да се оценят две измерения на функциониране на изследваните лица – физическо и ментално. Физическото измерение включва четири области: физическо функциониране (physical functioning – PF); ограничаване в социалния живот вследствие от физически проблем (role limitation due physical problems -RP); болка (body pain – BP). Менталното състояние на пациентите се оценява чрез: социално функциониране (social functioning - SF); самооценка на психическото здраве (mental health – MH); ограничение в социалния живот вследствие на емоционалното състояние (role limitation due to emotional problems – RE); жизнестойност, виталност (vitality – VT) и общо възприятие за здравето [39]. Анализът на качеството на живот на с SF-36v2 се основава на отнесени към нормата оценки (Norm-Based Scores - NBS) изчислени в съответствие с указанията за използването на българската версия на въпросника SF-36v2 (Quality Metric Inc.). Резултатите са трансформирани в скала от 0 до 100, като по-високият резултат показва по-добро качество на живот [7, 39].

Използвани са следните инструментални методи:

- електрокардиограма с електрокардиограф Contec ECG 1200 G за проследяване изявата на ритмично-проводни нарушения и промени в реполяризацията.
- трансторакална ехокардиография с апарат Esaote MyLabSix за оценка на фракцията на изтласкване (ФИ) на лява камера според препоръките на европейското дружество по ехокардиография [19].
- функционално изследване на дишането с апарат Medical International Research III. Целта е да се определи форсирания витален капацитет (ФВК%), форсирания експираторен обем за 1 секунда (ФЕО1%), както и съотношението ФЕО1/ФВК по стандартизирана методика съгласно актуализираните препоръките на ATS, 15-30 минути след бронходилатация с 400 µg Salbutamol [30].

Статистическата обработка на данните се извърши с помощта на софтуерна програма SPSS mac OS 10.15. Използван е дескриптивен анализ за честотно разпределение на разглежданите признаци. Средна стойност със стандартно отклонение за описание на продължителните променливи и Student t – тест за проверка на хипотезите и за връзка между категориите признаци. Корелационен анализ се извърши с помощта на коефициента на

for Chronic Obstructive Lung disease (GOLD) [37]. A history of family burden and the outpatient therapy at the time of the examination is documented with a standard interview.

All patients completed a non-specific Short Form -36 Health Survey Questionnaire – SF-36v2. It includes 11 questions that contain 36 statements, giving the opportunity to evaluate two dimensions of functioning of the examined persons – physical and mental. The physical dimension includes four areas: physical functioning (PF); limitation in social life due to a physical problem (role limitation due physical problems -RP); pain (body pain - BP). The mental state of the patients is evaluated by: social functioning (SF); self-assessment of mental health (MH); role limitation due to emotional problems (RE); vitality (VT) and general perception of health [18]. The analysis of the quality of life with the SF-36v2 is based on norm-based scores (NBS) calculated in accordance with the guidelines for the use of the Bulgarian version of the SF-36v2 questionnaire (Quality Metric Inc.). Scores were transformed to a scale of 0 to 100, with a higher score indicating better quality of life [7, 39].

The following instrumental methods were used:

- electrocardiogram with a Contec ECG 1200G electrocardiograph to monitor the occurrence of rhythm-conduction disorders and changes in repolarization.
- transthoracic echocardiography with an Esaote MyLabSix device was performed in all patients to assess left ventricular ejection fraction (EF) according to the recommendations of the European Society of Echocardiography [19].
- functional examination of breathing with a Medical International Research III device. The aim is to determine the forced vital capacity (FVC), the forced expiratory volume in 1 second (FEV1%), as well as the FEV1/FVC ratio according to a standardized methodology according to the updated recommendations of the ATS, 15-30 minutes after bronchodilation with 400 µg of Salbutamol [30].

Statistical data processing was performed using a software program SPSS mac OS 10.15 software program. A descriptive analysis was used for frequency distribution of the considered traits. Mean value with standard deviation for description of prolonged variables and Student t – test to test hypothesis t and to link between category signs. Correlation analysis was performed using Pearson's coefficient for two integral variables. For significance level and

Пиърсън за две интегрални променливи. За ниво на значимост и отхвърляне на нулевата хипотеза се избира $p < 0,05$.

Резултати и обсъждане

Клиничното изследване включва общо 81 пациента на средна възраст 66.36 ± 8.69 г. Група А се състои от 41 пациента - съответно 39 % (n=16) жени и 61% (n=25) мъже. Група Б включва 40 лица разпределени по пол - 35% (n=14) жени и 65 % (n=26) мъже. Съотношението мъже:жени е 2:1 с превес на мъжкия пол, което се потвърждава и от повечето големи студии изследвали подобна кохорта пациенти [35].

Социо-демографската характеристика на индивида значително повлиява качеството му на живот. Налице са множество публикации, описващи негативната корелационна връзка между нивото на образование, разпознаване на симптомите на ОКС и респективно по-лошото качество на живот [15, 21]. В изследваната от нас популация установихме, че 78% (n=32) от пациентите от група А са с основно образование в сравнение с 65% (n=26) от група Б, (p=NS). При пациентите с ОКС без ХОББ делът на средно образовани е по-голям (30% vs 19,5%, NS) както и на лицата с висше образование съответно (5% vs 2,5%, NS).

Рисковата характеристика на пациентите за исхемична болест на сърцето и придружаващите заболявания са представени на таблица 1.

Табл. 1. Рискава характеристика на пациентите за ИБС и придружаващи заболявания от двете групи.

	Група А (n = 41) (%)	Група Б (n = 40) (%)	Р стойност
Рискови фактори за ИБС			
Артериална хипертония	98.7%	100%	0.350
Тютюнопушене			
- настоящ пушач	37%	39.5%	0.374
- бивш пушач	12.3%	14.8%	
- не	50,7%	45,7%	
Дислипидемия	97%	98%	0.255
Придружаващи заболявания			
Мозъчно-съдова болест	11,1%	3,7%	0.207
Захарен диабет тип 2	24,7%	15%	0.277

Известно, е че един от основните рискови фактори за развитие както на ОКС, така и на ХОББ е тютюнопушенето [35]. Проучване, проведено в България установява новодиагностициран ХОББ при 51,6% от изследваните пушачи [18]. Според данни на СЗО рискът от ОКС нараства двукратно при лица с дългогодишна експозиция на цигарен дим в сравнение с общата популация [41]. В нашето проучване установихме по-голям процент пушачи в групата без придружаваща ХОББ в 39.5% (n=32), сравнение с 37% (n=30) от лицата от група А, p=NS. Като бивши пушачи са се определили 12.3% (n=10) лица от група А и 14.8% (n=12) от група Б, (p = 0.3746).

От придружаващите заболявания впечатление прави по-голямата честота на захарния диабет тип 2 (ЗД) (24,7% vs 15%, NS) и мозъчно-съдовата болест (МСБ) (11,1% vs 3,7%, NS) при

rejection of the null hypothesis, $p < 0.005$ was chosen.

Results and discussion

The clinical study included a total of 81 patients with a mean age of 66.36 ± 8.69 years. Group A consisted of 41 patients - respectively 39% (n=16) women and 61% (n=25) men. Group B comprised 40 individuals stratified by gender - 35% (n=14) women and 65% (n=26) men. The male:female ratio is 2:1 with a male predominance, which is also confirmed by most large studies examining a similar cohort of patients [35].

An individual's socio-demographic characteristics significantly influences their quality of life. There have been numerous publications describing the negative correlation between the level of education, recognition of ACS symptoms and, respectively, poorer quality of life [15, 21]. In our study population, we found that 78% (n=32) of patients in group A had primary education compared to 65% (n=26) in group B, (p=NS). In patients with ACS without COPD, the proportion of those with secondary education was higher (30% vs 19.5%, NS) as were well as those with tertiary education (5% vs 2.5%, NS), respectively. The risk characteristics of patients for coronary heart disease and comorbidities are presented in Table 1.

Table 1. Risk characteristics of patients for CHD and accompanying diseases in both groups.

	Group A (n = 41) (%)	Group B (n = 40) (%)	P value
Risk factors for CHD			
Arterial Hypertension	98.7%	100%	0.350
Smoking			
- present	37%	39.5%	0.374
- former	12.3%	14.8%	
- non smoker	50,7%	45,7%	
Dyslipidemia	97%	98%	0.255
Accompanying diseases			
Cerebrovascular disease	11,1%	3,7%	0.207
Diabetes mellitus type 2	24,7%	15%	0.277

It is known that one of the main risk factors for the development of both ACS and COPD is smoking [35]. A study conducted in Bulgaria found newly diagnosed COPD in 51.6% of the examined smokers [18]. According to WHO, the risk of ACS increases twofold in individuals with long-term exposure to cigarette smoke compared to the general population [41]. In our study we found greater percentage of smokers in the group without concomitant COPD - 39.5% (n=32) compared to 37% (n=30) of group A subjects, p=NS. 12.3% (n=10) persons from group A and 14.8% (n=12) from group B identified themselves as former smokers (p = 0.3746).

Of the comorbidities, the higher incidence of type 2 diabetes mellitus (DM) (24.7% vs 15%, NS) and cerebrovascular disease (CVD) (11.1% vs 3.7%, NS) in patients with concomitant COPD

пациентите с придружаваща ХОББ. Констатираните от нас резултати, относно ЗД се потвърждават и от друго подобно проучване проведено в България [23]. Ретроспективен анализ, изследващ взаимовръзката между ХОББ и различни коморбидности, установява че пациентите с дихателната обструкция са с повишен риск за развитие на ЗД – 18,7%, в сравнение с 10,5% от общата популация [10].

Систематичен анализ на литературата показва ХОББ като независим рисков фактор за развитие на МСБ (HR, 1.30; 95% CI, 1.18-1.43; $p < 0.001$) [42]. В нашето проучване установихме трикратно по-висок риск за развитие на МСБ при пациентите с остър коронарен синдром и придружаващо белодробно заболяване.

Всички пациенти с придружаваща ХОББ бяха стратифицирани според актуалните препоръки за диагностика [37]. От проведеното постбронходилаторно функционално изследване на дишането се установи средна стойност на ФЕО1 – $52,52\% \pm 15,70$. Степента на бронхиалната обструкция е в пряка зависимост с намаляване продължителността и качеството на живот на болните с ХОББ [29]. Според класификацията по GOLD нашите пациенти се разпределят съответно: в първи стадий – 2%, във втори – 44%, в трети – 39% и в четвърти стадий са диагностицирани 15% – фигура 1.

ГРУПА А – ПАЦИЕНТИ С ОКСИ ХОББ



Фиг. 1. Разпределение на пациентите с ХОББ според класификацията по GOLD.

Това съотношение корелира с разпределението на пациентите с ХОББ в Плевенски регион [17]. Друг важен фактор, повлияващ негативно качеството на живот при пациенти с белодробно заболяване е честотата на екзацербациите годишно [6]. Болните с повече от две екзацербации в предходните 12 месеца или една хоспитализация, са с повишен риск от екзацербация, през следващата една година [38]. В нашето проучване при 58,60% ($n=24$) от пациентите с ХОББ се установиха над две екзацербации годишно, налагащи хоспитализация и под една при 41,40% ($n=17$), ($p=NS$). Оценка на степента на задуха се извърши чрез модифицирана скала – modified Medical Research Council (mMRC) [2]. Разпределението според степента на диспнея и броя екзацербации е представено на фигура 2.

was striking. Our findings on DM are confirmed by another similar study conducted in Bulgaria [23]. A retrospective analysis examining the association between COPD and various comorbidities found that patients with airway obstruction were at increased risk of developing DM – 18.7%, compared to 10.5% of the general population [10].

A systematic review of the literature showed COPD as an independent risk factor for the development of CVD (HR, 1.30; 95% CI, 1.18-1.43; $p < 0.001$) [42]. In our study, we found a threefold higher risk of developing CVD in patients with acute coronary syndrome and accompanying lung disease.

All patients with concomitant COPD were stratified according to current diagnostic recommendations [37]. The post-bronchodilator functional respiratory examination revealed a mean FEV1 value of $52.52\% \pm 15.70$. The degree of bronchial obstruction is directly correlated with a reduction in the duration and quality of life of COPD patients [29]. According to the GOLD classification our patients are distributed respectively: in the first stage – 2%, in the second – 44%, in the third – 39% and in the fourth stage 15% were diagnosed – Figure 1.

GROUP A – PATIENTS WITH ACS AND COPD

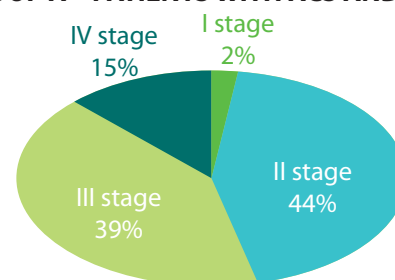
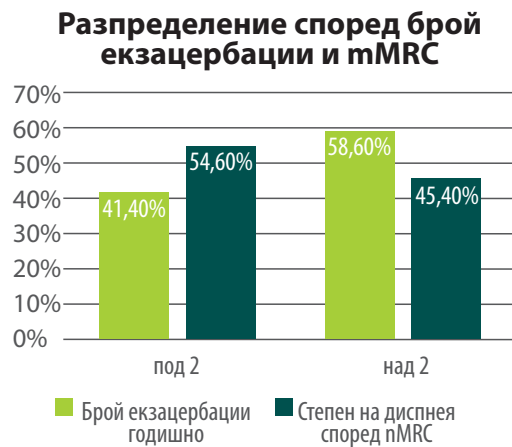


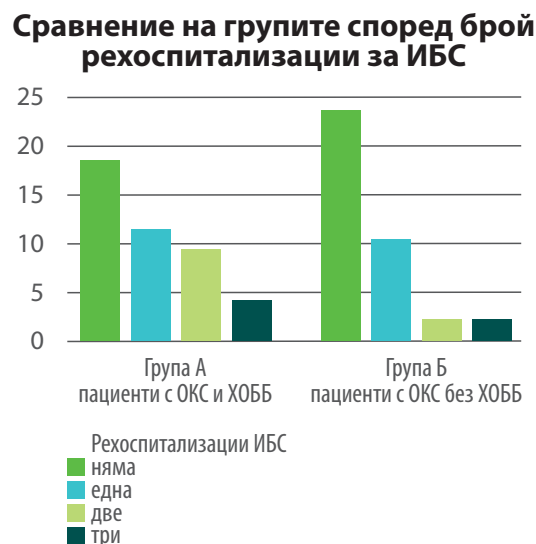
Fig. 1. Distribution of COPD patients according to the GOLD classification.

This ratio correlates with the distribution of COPD patients in the Plevna region [17]. Another important factor negatively affecting the quality of life in patients with lung disease is the annual exacerbations rate [6]. Patients with more than two exacerbations the preceding 12 months or one hospitalization have at increased risk of exacerbation during the following year [38]. In our study, 58.60% ($n=24$) of COPD patients had more than two exacerbations per year requiring hospitalization and less than one in 41.40% ($n=17$), ($p=NS$). Assessment of the degree of dyspnea was performed using a modified Medical Research Council (mMRC) scale [2]. The distribution according to the degree of dyspnea and the number of exacerbations is presented in Figure 2.



Фиг. 2. Разпределение на пациентите с ХОББ според брой екзацербации и степен на диспнея според mMRC скалата.

Рехоспитализациите при пациентите с хронични заболявания повишават разходите на здравната система и влошават качеството на живот. В нашето изследване установихме, че пациентите с ХОББ са изложени на по-висок риск от рехоспитализация по повод ИБС във всичките й форми. За периода на проследяване от 12 месеца, установихме по-висока честота на хоспитализации при 29,6% (n=24) от пациентите от група А в сравнение с 17,3% (n=14) от група Б, (p=0.121) – фигура 3.



Фиг. 3. Сравнение според брой рехоспитализации по повод ИБС на пациентите от група А и група Б.

През последните години в световната литература се обръща все по-голямо внимание на тестовите свързани с качеството на живот на болните с ХОББ [34]. Социалната изолация, влошаващата се диспнея, кахексията и нарушения физически капацитет са само част от причините за ниската самооценка при тези болни [26]. Систематичен литературен обзор за КЖ при пациенти с ОКС, показва значително подобряване на менталното и физическото здраве след ревакуларизация при тези лица [20]. Много малко са проучванията сравняващи КЖ при пациентите с ОКС и ХОББ в сравнение с тези без ХОББ. За целта на нашето изследване използвахме SF-36 въпросник за самооценка на качество на живот. Значима статистическа разлика между двете групи има

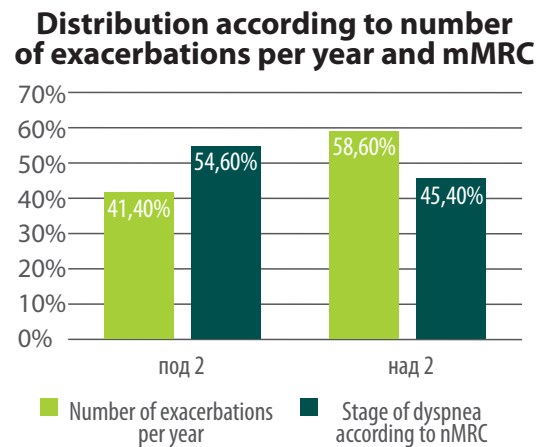


Fig. 2. Distribution of COPD patients according to number of exacerbations and grade of dyspnea according to the mMRC scale.

Rehospitalizations among patients with chronic diseases increase the costs of the health care system and worsen the quality of life. In our study, we found that patients with COPD are at a higher risk of rehospitalization for CHD in all its forms. For the follow-up period, we found a higher frequency of hospitalizations in 29.6% (n=24) of patients in group A compared to 17.3% (n=14) in group B, (p=0.121) – Figure 3.

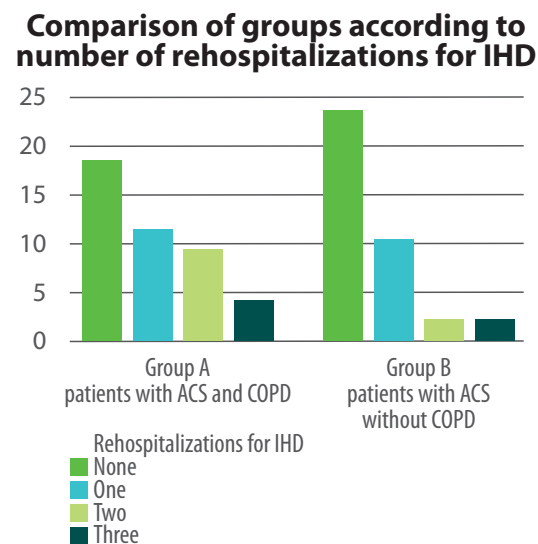
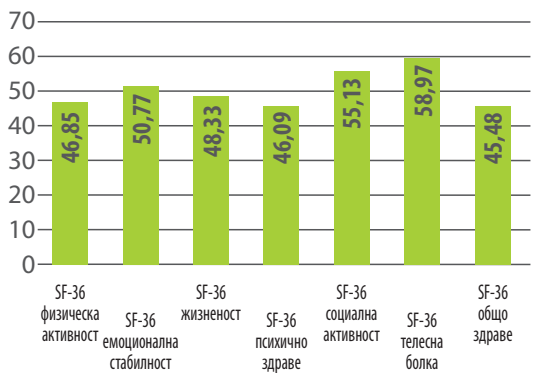


Fig. 3. Comparison according to the number of rehospitalizations due to CHD of patients from group A and group B.

In recent years, tests related to the quality of life of COPD patients have received increasing attention in the world literature [34]. Social isolation, worsening dyspnea, cachexia and impaired physical capacity are only some of the reasons for low self-esteem in these patients [26]. A systematic review of the literature on QoL in patients with ACS showed a significant improvement in mental and physical health after revascularization in these individuals [20]. Very few studies have compared QoL in patients with ACS and COPD compared with those without COPD. For the purpose of our study, we used the SF-36 Self-Assessment Quality of Life Questionnaire. There is a significant statistical difference between the two groups in the subsection "General Health". Patients in group A rated their health

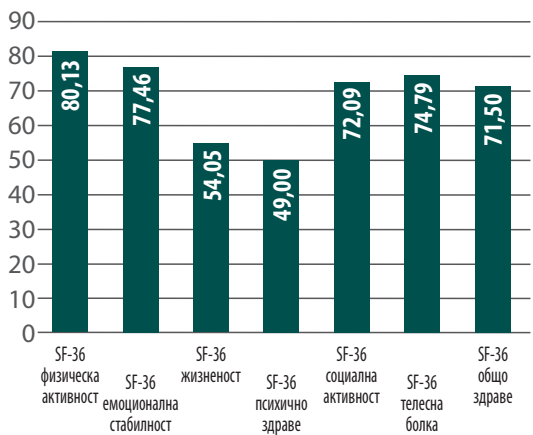
в подраздел на „Общо здраве“. Пациентите в група А са оценили негативно своето здравословно състояние със среден резултат от $45,48 \pm 22,60$ точки в сравнение с група Б - $71,5 \pm 10,91$ точки ($p < 0.0001$). Очаквано физическата активност е силно редуцирана при лицата с придружаваща ХОББ – $46,85 \pm 27,31$ т., спрямо тези само с ОКС – $80,13 \pm 15,65$ т. ($p < 0.0001$). Две студии установяват, че времето, прекарано в леки до умерени физически дейности и подвижността са намалени при пациентите с ХОББ в сравнение със здрави контроли [14, 36]. Друг системен обзор, фокусиран върху пациенти с ХОББ, съобщава за честота на депресия между 37% и 71%. Същият авторски колектив установява честота на тревожност между 50% и 75%, които са сравними или дори по-високи от честотата на тези състояния при други съпътстващи заболявания като неоплазми, синдром на придобитата имунна недостатъчност и ССЗ [16, 32]. Ние установихме макар и малка значима разлика в оценката на психичното здраве при двете изследвани групи, съответно $48,33 \pm 17,42$ т. за група А и $49 \pm 16,78$ т. за група Б ($p = 0.0473$). Емоционално по-стабилни са се оценили пациентите без придружаваща ХОББ – фигура 4 и 5.

Група А – пациенти с ОКС и ХОББ



Фиг. 4. Разпределение на отговорите от въпросник за качество на живот SF-36 при пациентите от Група А.

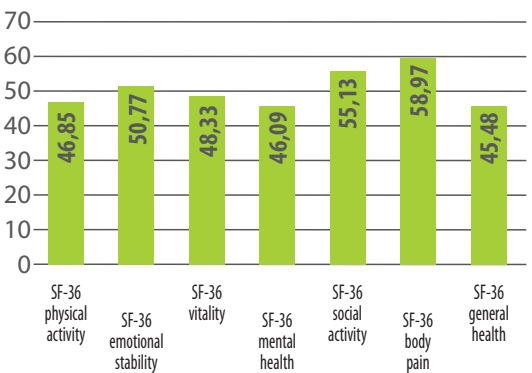
Група Б – пациенти с ОКС без ХОББ



Фиг. 5. Разпределение на отговорите от въпросник за качество на живот SF-36 при пациентите от Група Б.

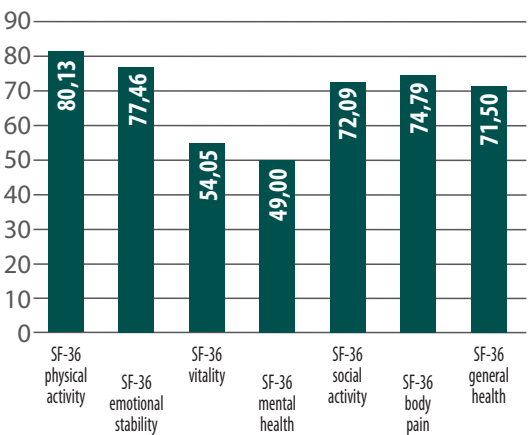
status negatively with a mean score of 45.48 ± 22.60 points compared to group B - 71.5 ± 10.91 points ($p < 0.0001$). As expected, physical activity was greatly reduced in subjects with concomitant COPD - 46.85 ± 27.31 points, compared to those with ACS alone - 80.13 ± 15.65 points ($p < 0.0001$). Two studies found that time spent in light to moderate physical activity and mobility were reduced in COPD patients compared to healthy controls [14, 36]. Another systematic review focusing on COPD patients reported a prevalence of depression between 37% and 71%. The same authors found an incidence of anxiety between 50% and 75%, which are comparable such as neoplasms, acquired immunodeficiency syndrome and CVC [16, 32]. We found, albeit a small, significant difference in mental health scores between two study groups, 48.33 ± 17.42 points for group A and 49 ± 16.78 points for group B ($p = 0.0473$). Patients without concomitant COPD were rated as more emotionally stable - Figure 4 and 5.

Group A – patients with ACS and COPD



Фиг. 4. Distribution of SF-36 QoL questionnaire responses in Group A patients.

Group A – patients with ACS without COPD

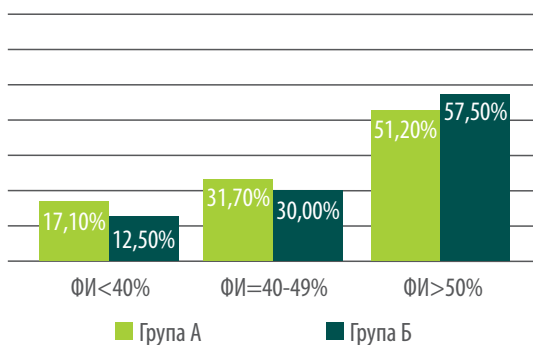


Фиг. 5. Distribution of SF-36 QoL questionnaire responses in Group B patients.

Резултатите от междугруповият анализ от проведения въпросник SF – 36 за самооценка на качеството на живот, показаха статистически значима разлика ($p<0,05$) в средните стойности в полза на пациентите с ОКС без придружаваща ХОББ.

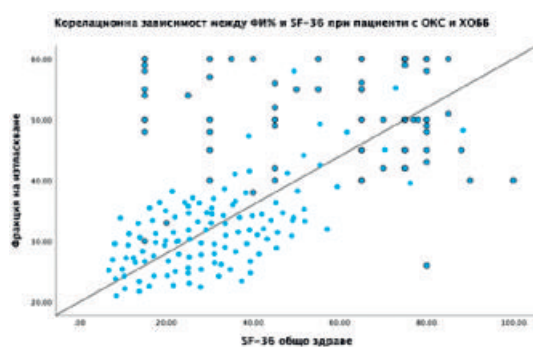
Левостранната сърдечна недостатъчност (СН) значително влошава КЖ при всички пациенти. При многофакторен анализ (включващ етиология на СН, коморбидни състояния, ехографски показатели и медикаментозно лечение) се установява, че наличието на белодробно заболяване увеличава риска за рехоспитализация 2.5 пъти в следващите 12 месеца [1, 8]. Установено е, че честотата на СН при пациенти с ХОББ над 65 годишна възраст е около 25%, което е приблизително три пъти повече от очакваното при пациенти на същата възраст в общата популация [28]. От проведената от нас трансторакална ехокардиография се установиха статистически незначими разлики между стойностите на фракция на изтласкване на лява камера между двете групи – фигура 6.

Разпределение на двете групи пациенти според фракция на изтласкване



Фиг. 6. Разпределение на пациентите от двете групи според фракцията им на изтласкване.

За да установим корелацията между КЖ и ФИ използвахме параметъра – Общо здраве като част от въпросника за качество на живот – SF-36. При пациенти с ОКС и ХОББ, се доказва значителна корелация на ниската самооценка за здравето с понижената фракция на изтласкване ($r=0.597$, $p<0.001$) – фигура 7.



Фиг. 7. Корелационна зависимост между фракцията на изтласкване и данните от SF-36 за общо здраве при пациентите с ОКС и ХОББ.

The results of the between-group analysis of the SF-36 self-assessment of the quality of life questionnaire showed a statistically significant difference ($p<0.05$) in mean values in favor of patients with ACS without concomitant COPD.

Left-sided heart failure (HF) significantly worsens QOL in all patients. In a multifactorial analysis (including HF etiology, comorbid conditions, ultrasound indicators and medical treatment) the presence of lung disease was found to increase the risk of rehospitalization 2.5 fold in the next 12 months [1, 8]. The prevalence of HF in COPD patients over 65 years of age has been found to be around 25%, which is approximately three times higher than expected in patients of the same age in the general population [28]. Our transthoracic echocardiography revealed statistically insignificant differences between left ventricular ejection fraction values between the two groups – Figure 6.

Distribution of the two groups of patients according to the ejection fraction

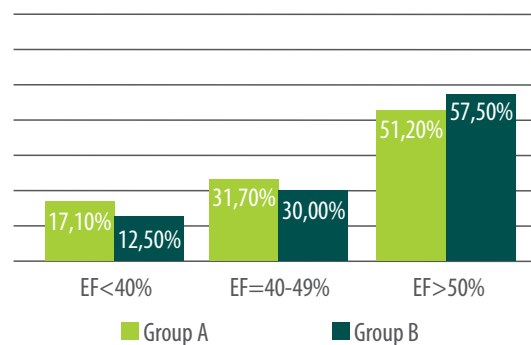


Fig. 6. Distribution of patients from the two groups according to their ejection fraction.

To establish the correlation between QOL and EF we used the parameter – General health as part of the quality of life questionnaire – SF-36. In patients with ACS and COPD, there was a significant correlation of low self-rated health with reduced ejection fraction ($r=0.597$, $p<0.001$) – Figure 7.

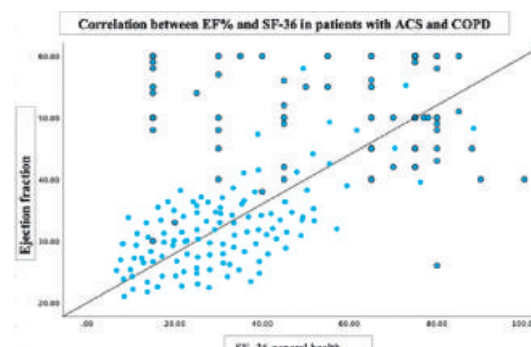
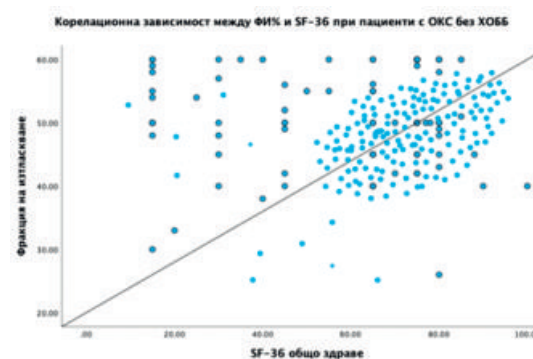


Fig. 7. Correlation between ejection fraction and SF-36 general health data in patients with COPD and ACS.

При лицата без ХОББ се установява умерена зависимост ($r=0.433$, $p<0.001$) – фигура 8.



Фиг. 8. Корелационна зависимост между фракцията на изтласкване и данните от SF-36 за общо здраве при пациентите с ОКС без ХОББ.

Заклучение

В заключение качеството на живот на пациентите с остър коронарен синдром придружаващо хронична обструктивна белодробна болест е значително влошено в сравнение с тези без белодробно заболяване. Понижената левокамерна ФИ е предиктор за по-лошо КЖ в сравнение с болните с ОКС без ХОББ. Пациентите с придружаващо белодробно заболяване са с по-висок риск за рехоспитализации и консумират повече ресурси на здравната система. Правилната и своевременно оценка на тези пациенти би подобрила значително тяхното физикално и ментално състояние.

Благодарности:

Представените резултати са част от научна работа по национална програма „Млади учени и постдокторанти - 2“ на Министерство на образованието и науката.

A moderate correlation was found in subjects without COPD ($r=0.433$, $p<0.001$) – Figure 8.

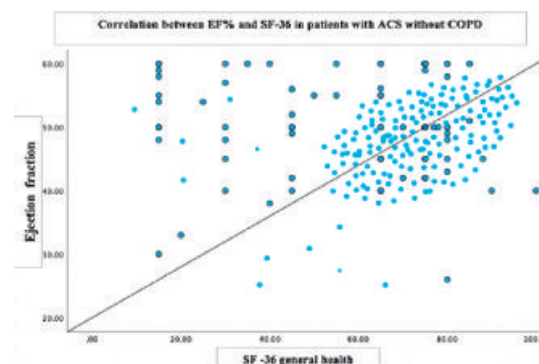


Fig. 8. Correlation between ejection fraction and SF-36 general health data in ACS patients without COPD.

Conclusion

In conclusion, the quality of life of patients with acute coronary syndrome accompanying chronic obstructive pulmonary disease is significantly impaired compared with those without pulmonary disease. Reduced left ventricular EF is a predictor of worse QoL compared to ACS patients without COPD. Patients with concomitant lung disease are at higher risk for rehospitalization and consume more health system resources. Proper and timely assessment of these patients would significantly improve their physical and mental status.

Acknowledgments:

The presented results are part of a scientific work under the national program "Young scientists and postdoctoral fellows - 2" of the Ministry of Education and Science.

Книгопис:

References:

1. Ангелов А, Йотов Й. Честота и рискови фактори за рехоспитализация при болни със сърдечна недостатъчност. Българска кардиология 2013; 19: 26-31
2. Илчев Д., С. Костянев, В. Ходжев, Б. Маринов, Диспнея, МУ Пловдив 2002.
3. Левтерова Б. Пациент-центриран подход и качеството на живот при пациенти със захарен диабет тип 2. Обща медицина, 2020, 22: 3-7
4. Левтерова Б. Измерване на качеството на живот при пациентите със захарен диабет тип 2 като компонент в управлението на хроничното заболяване. Автореферат. 2016
5. Национален статистически институт достъпен на: <https://www.nsi.bg/bg/content/3357/смъртност-по-причини-по-пол-статистически-райони-и-области> (последно обновен на 06.08.2023)
6. Anzueto A, Leimer I, Kesten S. Impact of frequency of COPD exacerbations on pulmonary function, health status and clinical outcomes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009; 4: 245 – 251.
7. Balcells E, Gea J, Ferrer J. et al. Factors affecting the relationship between psychological status and quality of life in COPD patients. *Health Qual Life Outcomes*, 2010; 8: 108.
8. Bernstein I. Likert Scale Analysis in Encyclopedia of Social Measurement, 2005
9. Campbell A, Philip E, Willard L et al. Quality of American Life, The: Perceptions, Evaluations, and Satisfaction. Russell Sage Foundation, 1976
10. Cazzola M, Bettoncelli G, Sessa E et al., Prevalence of comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Resp*. 2010; 80: 112-9
11. Chatila W, Thomashow B, Minai O, Criner G, Make B. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008; 5: 549-55.
12. De Torres J, Pinto-Plata V, Casanova C, et al. C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD. *Chest* 2008; 133: 1336–1343.
13. Employment, Social Policy 2733rd, Health and Consumer Affairs Council Meeting – Luxembourg – 1 and 2 June 2006; accessed at: <https://www.consilium.europa.eu> (last accessed on: 23.07.2017)
14. Engstrom C, Persson L, Larsson S, Functional status and well being in chronic obstructive pulmonary disease with regard to clinical parameters and smoking: a descriptive and comparative study. *Thorax* 1996; 51: 825–30
15. Huo X, Khera R, Zhang L, et al. Education level and outcomes after acute myocardial infarction in China. *Heart*. 2019 Jun; 105(12): 946-952.
16. Ichinose M, Sugiura H, Yamagata S, et al. Increase in reactive nitrogen species production in chronic obstructive pulmonary disease airways. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162: 701-6.
17. Ivanov Y, Nikolaev I, Nemeth I. Real-life evaluation of COPD treatment in a Bulgarian population: a 1-year prospective, observational, noninterventive study. *Int J Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2018; 13: 653-663.
18. Ivanov Y, Torrossian A, Gramatikov D et al. COPD morbidity screening in high risk groups. ERS Annual Congress Barcelona 2013.
19. Joseph C, Adrian I, Anwar A. et al. Interchangeability in Left Ventricular Ejection Fraction Measured by Echocardiography and cardiovascular Magnetic Resonance: Not a Perfect Match in the Real World, *Current Problems in Cardiology*, 2023; 48: 101-721
20. Kaambwa B, Gesesew H, Horsfall M, Chew D. Quality of Life Changes in Acute Coronary Syndromes Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17: 68-89.
21. Lamesgin H, Liyew B, Kassew T et al. Health-Related Quality of Life Among Myocardial Infarction Survivors: Structural Equation Modeling Approach. *J Multidiscip Healthc*. 2021; 14: 1543-1552
22. Martino G, Catalano A, Bellone F, Russo G, Vicario C, Lasco A, et al. As Time Goes by: Anxiety Negatively Affects the Perceived Quality of Life in Patients With Type 2 Diabetes of Long Duration. *Front Psychol* 2019; 10: 1779.
23. Mekov E, Slavova Y, Tsakova A, et al. Metabolic syndrome in hospitalized patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Peer J* 2015; 3: e 1068.
24. Mesquita R, Franssen F, Houben-Wilke S, et al. What is the impact of impaired left ventricular ejection fraction in COPD after adjusting for confounders? *Int J Cardiol*. 2016; 225: 365-70.
25. Mentz R, Fiuzat M, Wojdyla D, et al. Clinical characteristics and outcome of hospitalized heart failure patients with systolic dysfunction and chronic obstructive pulmonary disease: findings from OPTIMIZE-HF. *Eur J Heart Fail*. 2012; 14: 395-403
26. Murphy N, Bell C, Costello R. Extending a home from hospital care programme for COPD exacerbations to include pulmonary rehabilitation. *Respir Med*, 2005; 99: 1297-1302
27. Revicki D, Osoba D, Fairclough D, et al. Recommendations on health-related quality of life research to support labeling and promotional claims in the United States. *Qual Life Res* 2000; 9: 887-900.
28. Rutten F, Cramer M, Grobbee D, et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J*. 2005; 26: 1887-94.
29. Smith J, Albert P, Bertella E, Lester J, Jack S, Calverley P. Qualitative aspects of breathlessness in health and disease. *Thorax*. 2009; 64: 713-8.
30. Stanojevic S, Kaminsky D, Miller M, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J*. 2022; 60: 2101-499.
31. Stratev V, Petkova D, Dimitrova V, Petev J. Comorbidities of COPD in Bulgarian Patients - Prevalence and Association with Severity and Inflammation. *Folia Med (Plovdiv)*. 2018; 60: 102-109.
32. Solano J, Gomes B, Higginson I. A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease. *J Pain Symptom Manage*. 2006; 31: 58-69.
33. The TORCH Study Group. The TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) survival study protocol. *European Respiratory Journal* 2004; 24: 206-210
34. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization, *Social Science & Medicine*, 1995; 41: 1403-1409
35. Thomas M and Nikolai S. The Prevalence of COPD in Individuals with Acute Coronary Syndrome: A Spirometry-Based Screening Study, *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2015; 4: 453-461
36. Troosters T, Sciurba F, Battaglia S, Physical inactivity in patients with COPD, a controlled multi-center pilot-study. *Respir Med* 2010; 104: 1005–11.
37. Venkatesan P. GOLD COPD report: 2023 update. *Lancet Respir Med*. 2023; 11: 18.
38. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 347 – 365.
39. Ware J and Sherbourne C. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). I. Conceptual Framework and Item Selection. *Medical Care*, 1992; 30: 473-483
40. Wnuk M, Jerzy F. The Relationship of Purpose in Life and Hope in Shaping Happiness Among Patients with Cancer in Poland. *Journal of psychosocial oncology*. 2012; 30: 461-83.
41. WHO access from <https://www.who.int/home/search?indexCatalogue=genericsearchindex1&searchQuery=smoking&wordsMode=AnyWord> (последно активен на 01.10.2023)
- Yu K, In Cheol H, Yong L, et al. Stroke risk among patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis, *Clinics*, 2018; 73: 177.

Кореспонденция

Д-р Симона Николаева
Кардиологично отделение
МБАЛ Добрич АД
ул. Панайот Хитов 24, Добрич

Correspondence

Simona Nikolaeva, MD
Cardiology department
MHAT Dobrich
24 Panayot Hitov Str.
Dobrich Bulgaria

e-mail:

simona.nikolaeva91@abv.bg

ХЕМАТОЛОГИЧНИ ПАРАМЕТРИ КАТО ПРЕДИКТОРИ ЗА ЕКЗАЦЕРБАЦИЯ И СМЪРТНОСТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХОББ

Е. Меков¹, Н. Янев¹, Н. Куртелова¹, Т. Михалова¹, А. Цакова²,
Й. Ямакова³, Р. Петков¹

¹ Катедра по белодробни болести, Медицински Факултет
Медицински Университет - София

² Катедра "Клинична лаборатория", Медицински Факултет
Медицински Университет - София

³ Катедра по анестезиология и интензивно лечение, Медицински Факултет,
Медицински Университет - София

Резюме

Въведение: Настоящото проучване има за цел да проведе дескриптивен, корелационен и Каплан-Мейер анализ на хематологични параметри като предиктори за екзацербация или смърт при пациенти с ХОББ.

Материали и методи: Това е едногодишно обсервационно, проспективно проучване с амбулаторни пациенти с ХОББ. Изследвани са рутинни хематологични показатели като пълна кръвна картина, CRP, фибриноген и α 1-антитрипсин. Първичната крайна точка е композитна крайна точка, състояща се от времето до първата умерено-тежка или тежка екзацербация или смърт. Изборът на оптимални гранични точки за отделните параметри е извършен с помощта на пакета `cutpointr` в RStudio. Изчислената гранична стойност е използвана за разделяне на групите и извършване на последващ Каплан-Мейер анализ.

Резултати: Най-високи корелации се наблюдава между еозинофилите и кислородната сатурация в покой ($r = 0.35$), между хематокрита и индекса на коморбидност на Charlson ($r = -0.29$) и между лимфоцитите и подвижността на лявата диафрагма в покой ($r = 0.27$). Броят на еозинофилите показва обратнопропорционална корелация с пакетогодините ($r = -0.24$), потвърждавайки преобладаващото неутрофилно възпаление при пушачи. Честотата на пациентите с отношение неутрофили/лимфоцити (NLR) >3.27 , които достигат композитната крайна точка, е значимо по-висока (80.8 срещу 61.4%, $p = 0.041$).

Заклучение: Оптималната гранична точка на отделните хематологични параметри не осигурява статистическа значимост при прогнозиране на композитната крайна точка, състоящата се от време до първата екзацербация или смърт за едногодишен период. Единственият значим показател е NLR с оптималната гранична точка 3.27.

Ключови думи: ХОББ, неутрофили, еозинофили, NLR, екзацербации

HEMATOLOGICAL PARAMETERS AS PREDICTORS OF EXACERBATION AND MORTALITY IN PATIENTS WITH COPD

E. Mekov¹, N. Yanev¹, N. Kurtelova¹, T. Mihalova¹, A. Tsakova²,
Y. Yamakova³, R. Petkov¹

¹ Department of Respiratory Diseases, Medical Faculty
Medical University - Sofia, Sofia

² Department of Clinical Laboratory, Medical Faculty
Medical University - Sofia, Sofia

³ Department of Anesthesiology and Intensive Care, Medical Faculty
Medical University - Sofia

Abstract

Introduction: This study aims to conduct descriptive, correlational, and Kaplan-Meier analysis of hematological parameters as predictors of exacerbation or death in patients with COPD.

Material and methods: This is a 1-year observational, prospective study with COPD outpatients. Routine hematological parameters such as complete blood count, CRP, fibrinogen, and α_1 -antitrypsin were investigated. The primary endpoint was a composite endpoint consisting of time to first moderate-to-severe exacerbation or death. The selection of optimal cut-off points for individual parameters was performed using the cutpointr package in RStudio. The calculated cut-off value was used to divide the groups and perform subsequent Kaplan-Meier analysis.

Results: The highest correlations were observed between eosinophils and resting oxygen saturation ($r = 0.35$), between hematocrit and Charlson comorbidity index ($r = -0.29$), and between lymphocytes and resting left diaphragm amplitude ($r = 0.27$). Eosinophil counts showed an inverse correlation with packyears smoking ($r = -0.24$), confirming the predominance of neutrophilic inflammation in smokers. The incidence of patients with a neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) >3.27 reaching the composite endpoint was significantly higher (80.8 vs. 61.4%, $p = 0.041$).

Conclusion: The optimal cut-off point of individual hematologic parameters does not provide significance in predicting the composite endpoint consisting of time to first exacerbation or death over one year. The only significant parameter was NLR with the optimal cut-off point of 3.27

Keywords: COPD, neutrophils, eosinophils, NLR, exacerbations

Въведение

Хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ) е водеща причина за болестност, смъртност и здравни разходи в световен мащаб [1]. Проучват се редица биомаркери, които да помогнат в оценката на различни аспекти от болестта. Тяхното измерване обаче в повечето случаи изисква време и ресурси. Все по-голям интерес представляват рутинно изследвани показатели.

Настоящото проучване има за цел да проведе дескриптивен, корелационен и Каплан-Мейер анализ на хематологични параметри като предиктори за екзацербация или смърт при пациенти с ХОББ.

Методи

Това е едногодишно, обсервационно, проспективно проучване с амбулаторни пациенти с ХОББ. Включени са пациенти на възраст над 40 години, настоящи или бивши пушачи с повече от 10 пакетогодини и диагностицирани с ХОББ като постбронходилаторно отношение $FEV_1/FVC < 0.7$. Пациентите са в стабилно състояние най-малко един месец преди включване. Критериите за изключване са наличието на други белодробни заболявания (муковисцидоза, тежки бронхиектазии, карцином или рестриктивно белодробно заболяване), системно възпалително заболяване и липса на кълплайънс с процедурите (напр. попълване на въпросници за качество на живот). Пациент се счита за изгубен при проследяване, ако не могат да бъдат получени данни при проспективното наблюдение.

В деня на началното посещение е взета венозна кръв. Изследвани са следните параметри:

- Пълна кръвна картина (ПКК) - еритроцити ($\times 10^{12}/L$); левкоцити ($\times 10^9/L$); хемоглобин (g/L); хематокрит (%); неутрофили (абсолютен брой и %); лимфоцити (абсолютен брой и %); базофили (абсолютен брой и %); еозинофили (абсолютен брой и %); моноцити (абсолютен брой и %); тромбоцити ($\times 10^9/L$);
- Биохимия и хемостаза – фибриноген (g/L), CRP (mg/dL), α_1 -антитрипсин (g/L).

Допълнително бяха изчислени следните отношения:

- съотношение неутрофили/лимфоцити (neutrophil/lymphocyte ratio, NLR) като отношението между абсолютния брой неутрофили и лимфоцити;
- съотношение тромбоцити/лимфоцити (platelet/lymphocyte ratio, PLR) като отношението между тромбоцитите и абсолютния брой лимфоцити;
- съотношение еозинофили/базофили (eosinophil/basophil ratio, EBR) като отношението между абсолютния брой еозинофили и базофили;
- съотношение еозинофили/лимфоцити (eosinophil/lymphocyte ratio, ELR) като отношението между абсолютния брой еозинофили и лимфоцити.

Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a leading cause of morbidity, mortality, and healthcare costs worldwide [1]. Many biomarkers are being studied to help in the evaluation of different aspects of the disease. However, their measurement in most cases requires time and resources. Routinely studied indicators are of increasing interest.

This study aims to conduct descriptive, correlational, and Kaplan-Meier analysis of hematological parameters as predictors of exacerbation or death in patients with COPD.

Methods

This is a 1-year, observational, prospective study with COPD outpatients. Patients aged over 40 years, current or former smokers with more than 10 packyears smoking and diagnosed with COPD as postbronchodilator FEV_1/FVC ratio < 0.7 were included. Patients were stable for at least one month before inclusion. Exclusion criteria were the presence of other lung diseases (cystic fibrosis, severe bronchiectasis, cancer, or restrictive lung disease), systemic inflammatory disease, and lack of adherence to procedures (e.g. completion of quality of life questionnaires). A patient is considered lost to follow-up if data cannot be obtained at prospective follow-up.

Venous blood was drawn on the day of the initial visit. The following parameters were examined:

- Complete blood count (CBC) – erythrocytes ($\times 10^{12}/L$); white blood cells ($\times 10^9/L$); hemoglobin (g/L); hematocrit (%); neutrophils (absolute number and %); lymphocytes (absolute number and %); basophils (absolute number and %); eosinophils (absolute number and %); monocytes (absolute number and %); platelets ($\times 10^9/L$);
- Biochemistry and hemostasis – fibrinogen (g/L), CRP (mg/dL), α_1 -antitrypsin (g/L).

Additionally, the following ratios were calculated:

- Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) as the ratio between the absolute number of neutrophils and lymphocytes;
- platelet/lymphocyte ratio (PLR) as the ratio between platelets and the absolute number of lymphocytes;
- eosinophil/basophil ratio (EBR) as the ratio between the absolute number of eosinophils and basophils;
- eosinophil/lymphocyte ratio (ELR) as the ratio between the absolute number of eosinophils and lymphocytes.

Умерено-тежка екзацербация се определя като остро увеличаване на респираторните симптоми, изискващи амбулаторно лечение с антибиотици и/или системни кортикостероиди. Когато епизодът изисква лечение в болнични условия или помощ в спешно отделение за най-малко 24 часа, екзацербацията се счита за тежка [1].

По време на първоначалното посещение са събрани демографски характеристики (възраст и пол) и клинични характеристики на заболяването – постбронходилаторна спирометрия, брой на екзацербациите през предходната година. Задухът е оценен по модифицираната скала за диспнея (modified Medical Research Council, mMRC), а качеството на живот - с въпросника за оценка на ХОББ (COPD Assessment Test, CAT). Първичната крайна точка е композитна крайна точка, състояща се от време до първата умерено-тежка или тежка екзацербация или смърт.

Пациентите са проследени в продължение на 12 месеца, като на 6-ти и 12-ти месец е събрана информация за броя и тежестта на екзацербациите през този период.

Изборът на оптимални гранични точки за отделните параметри е извършен с помощта на пакета *cutpointr* (<https://cran.r-project.org/web/packages/cutpointr/vignettes/cutpointr.html>) с цел максимизиране на метричната функция „сбор от сензитивност и специфичност“ (*method = maximize_metric, metric = sum_sens_spec*). Изчислената гранична стойност е използвана за разделяне на групите и извършване на последващ анализ. Данните са анализирани с RStudio v1.4.1106.

Проучването е одобрено от локална етична комисия. Всички участници са продължили обичайната схема на лечение според преценката на лекуващия лекар.

Резултати

Характеристики на популацията
Включени са общо 96 пациенти с ХОББ. Средната възраст е 65,1 (стандартно отклонение (SD): 8,1) години, средният ФЕО1 е 55,8% (SD: 18,3%). Таблица 1 обобщава характеристиките на включените пациенти. Няма загубени при проследяването пациенти, а 3 пациенти (3/96, 3,1%) са починали по време на проследяването.

Табл. 1. Демографски характеристики и характеристики на заболяването.

Характеристика (± SD)	Всички пациенти (n=96) Средна стойност (± SD)
Възраст, средна стойност, години	65.1 ± 8.1
Мъже, n (%)	60 (62.5%)
Активни пушачи, n (%)	33 (34.4%)
Пакетогодини, средна стойност	28.5 ± 14.9
ФЕО1, %	55.8 ± 18.3
ФВК, %	77.9 ± 22.5
Изминато разстояние на 6MWT, m	372 ± 110
CAT резултат	15.6 ± 9.2
mMRC score:	
0	11 (11.5%)
1	15 (15.6%)

Moderate exacerbation is defined as an acute increase in respiratory symptoms requiring outpatient treatment with antibiotics and/or systemic corticosteroids. When the episode requires hospital treatment or emergency department care for at least 24 hours, the exacerbation is considered severe [1].

During the initial visit, demographic characteristics (age and sex) and clinical features of the disease were collected: postbronchodilator spirometry, and number of exacerbations in the previous year. Dyspnea was assessed with the modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scale and quality of life with the COPD Assessment Test (CAT) questionnaire. The primary endpoint was a composite endpoint consisting of time to first moderate-to-severe exacerbation or death.

Patients were followed up for 12 months, and information on the number and severity of exacerbations during this period was collected after 6 and 12 months.

Optimal cutoff points for individual parameters were selected using the *cutpointr* package (<https://cran.r-project.org/web/packages/cutpointr/vignettes/cutpointr.html>) to maximize the "sum of sensitivity and specificity" metric function (*method = maximize_metric, metric = sum_sens_spec*). The calculated cutoff value was used to divide the groups and perform subsequent analysis. Data were analyzed using RStudio v1.4.1106.

The study was approved by a local ethics committee. All participants continued the usual treatment regimen as prescribed by their physician.

Results

Population characteristics
A total of 96 COPD patients were included. The mean age was 65.1 (standard deviation (SD): 8.1) years, mean FEV1 was 55.8% (SD: 18.3%). Table 1 summarizes the characteristics of the included patients. No patients were lost to follow-up, and 3 patients (3/96, 3.1%) died during follow-up.

Table 1. Demographic and disease characteristics.

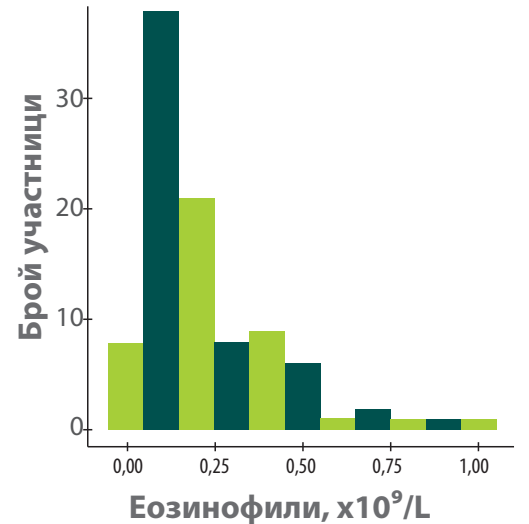
Characteristic (± SD)	All patients (n=96) Mean (± SD)
Age, mean, years	65.1 ± 8.1
Male, n (%)	60 (62.5%)
Current smokers, n (%)	33 (34.4%)
Packyears, mean	28.5 ± 14.9
FEV1, %	55.8 ± 18.3
FVC, %	77.9 ± 22.5
6MWT distance, m	372 ± 110
CAT score	15.6 ± 9.2
mMRC score:	
0	11 (11.5%)
1	15 (15.6%)

2	28 (29.2%)
3	41 (42.7%)
4	1 (1%)
Умерено-тежки екзацербации през предходната година	
- средна стойност (±SD)	0.73 ± 0.84
- медиана (IQR)	1 (0-1)
Тежки екзацербации през предходната година	
- средна стойност (±SD)	0.97 ± 0.87
- медиана (IQR)	1 (0-1)
Умерено-тежки екзацербации след 1 г., средна стойност	
- средна стойност (±SD)	0.86 ± 0.90
- медиана (IQR)	1 (0-1)
Тежки екзацербации след 1 г., средна стойност	
- средна стойност (±SD)	0.45 ± 0.87
- медиана (IQR)	0 (0-1)
Лабораторни показатели	
Еритроцити, x10 ¹² /L	4.83 ± 0.5
Левкоцити, x10 ⁹ /L	8.61 ± 2.32
Хемоглобин, g/L	142.5 ± 15.1
Хематокрит	0.45 ± 0.05
Неутрофили, x10 ⁹ /L	5.48 ± 1.84
Лимфоцити, x10 ⁹ /L	2.13 ± 0.78
Базофили, x10 ⁹ /L	0.05 ± 0.04
Еозинофили, x10 ⁹ /L	0.23 ± 0.2
Моноцити, x10 ⁹ /L	0.73 ± 0.24
Тромбоцити, x10 ⁹ /L	269.7 ± 67.5
Фибриноген, g/L	4.02 ± 0.98
CRP, mg/L	4.41 ± 4.2
α1-антитрипсин, g/L	1.44 ± 0.25

Съкращения:
SD – стандартно отклонение; IQR – интерквартилен обхват

Параметри на червената кръвна редица
Хемоглобин >170 g/L имат 3 (3.1%) пациен-та, а <120 g/L – 7 (7.3%) пациента. Няма пациен-ти с хемоглобин >180 g/l. Еритроцитите, хемо-глобинът и хематокритът не са предиктори за композитната първична крайна точка (всички p>0.05).

Параметри на бялата кръвна редица
Левкоцитоза (абсолютен брой левкоцити >10.5 x10⁹/L) имат 13 (13.5%) пациента. Няма пациенти с левкоцитен брой <3.5 x10⁹/L. Еози-нофилен брой >300 x10⁹/L имат 21 (21.9%) пациента, а >500 x10⁹/L – 6 (6.3%) пациента (Фигура 1). Броят на еозинофилите обаче не е предиктор за достигане на композитната крайна точка (p = 0.87).



Фиг. 1. Статистическо разпределение на характеристиката „Еозинофили (абсолютен брой)“.

2	28 (29.2%)
3	41 (42.7%)
4	1 (1%)
Moderate exacerbation previous year	
- mean (±SD)	0.73 ± 0.84
- median (IQR)	1 (0-1)
Severe exacerbation previous year	
- mean (±SD)	0.97 ± 0.87
- median (IQR)	1 (0-1)
Moderate exacerbation after 1 year, mean	
- mean (±SD)	0.86 ± 0.90
- median (IQR)	1 (0-1)
Severe exacerbation after 1 year, mean	
- mean (±SD)	0.45 ± 0.87
- median (IQR)	0 (0-1)
Lab parameters	
Erythrocytes, x10 ¹² /L	4.83 ± 0.5
White blood cells, x10 ⁹ /L	8.61 ± 2.32
Hemoglobin, g/L	142.5 ± 15.1
Hematocrit	0.45 ± 0.05
Neutrophils, x10 ⁹ /L	5.48 ± 1.84
Lymphocytes, x10 ⁹ /L	2.13 ± 0.78
Basophils, x10 ⁹ /L	0.05 ± 0.04
Eosinophils, x10 ⁹ /L	0.23 ± 0.2
Monocytes, x10 ⁹ /L	0.73 ± 0.24
Platelets, x10 ⁹ /L	269.7 ± 67.5
Fibrinogen, g/L	4.02 ± 0.98
CRP, mg/L	4.41 ± 4.2
α1-antitripsin, g/L	1.44 ± 0.25

Abbreviations:
SD - standard deviation; IQR - interquartile range

Red blood cell parameters
Hemoglobin >170 g/L was present in 3 (3.1%) patients and <120 g/L in 7 (7.3%) patients. There were no patients with hemoglobin >180 g/L. Erythrocytes, hemoglobin, and hematocrit were not predictors of the composite primary end-point (all p>0.05).

White blood cell parameters
Leukocytosis (absolute leukocyte count >10.5 x10⁹/L) was present in 13 (13.5%) patients. There were no patients with a leukocyte count <3.5 x10⁹/L. Eosinophil count >300 x10⁹/L was present in 21 (21.9%) patients and >500 x10⁹/L in 6 (6.3%) patients (Figure 1). However, eosinophil count was not a predictor of reaching the composite endpoint (p = 0.87).

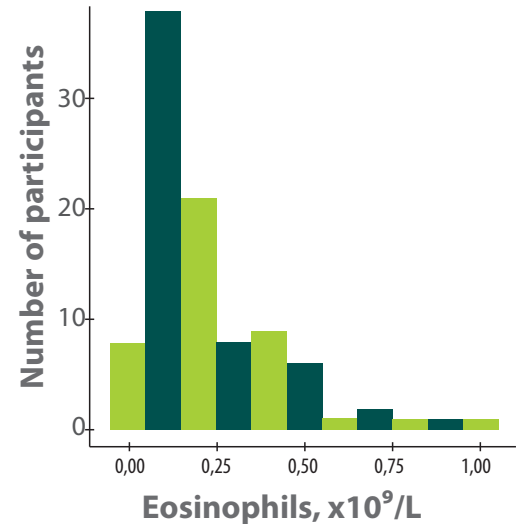
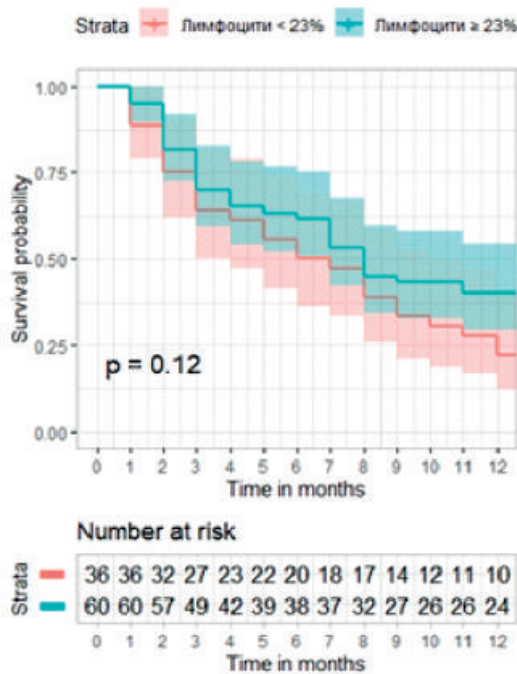


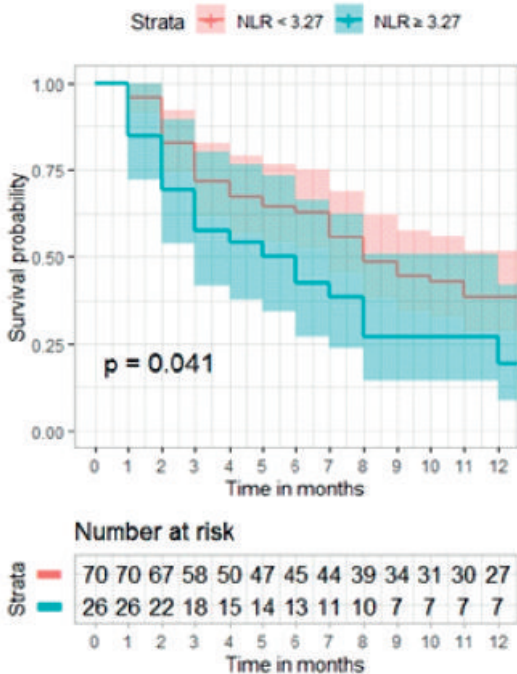
Fig. 1. Statistical distribution of the characteristic “Eosinophils (absolute number)”.

Оптималната гранична точка, която осигурява максимална информативност, е 23% за лимфоцитите, но тя не е статистически значима (Фигура 2).



Фиг. 2. Kaplan-Meier крива за достигане на композитната крайна точка (време до екзацербация или смърт), стратифицирана според процента на лимфоцитите.

Оптималната гранична точка, която осигурява максимална информативност за NLR, е 3.27 (Фигура 3). Честотата на пациентите с NLR >3.27, които достигат композитната крайна точка, е значимо по-висока (80.8 срещу 61.4%, $p = 0.041$).



Фиг. 3. Kaplan-Meier крива за достигане на композитната крайна точка (време до екзацербация или смърт), стратифицирана според NLR.

The optimal cut-off point that provides maximum information is 23% for lymphocytes, but it is not significant (Figure 2).

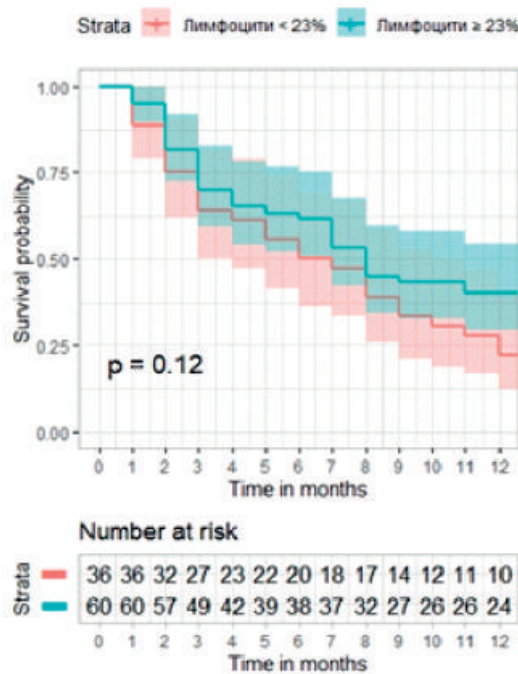


Fig. 2. Kaplan-Meier curve for reaching the composite endpoint (time to exacerbation or death) stratified by percentage of lymphocytes.

The optimal cut-off point that provides maximum information for NLR is 3.27 (Figure 3). The incidence of patients with NLR >3.27 reaching the composite endpoint was significantly higher (80.8 vs. 61.4%, $p = 0.041$).

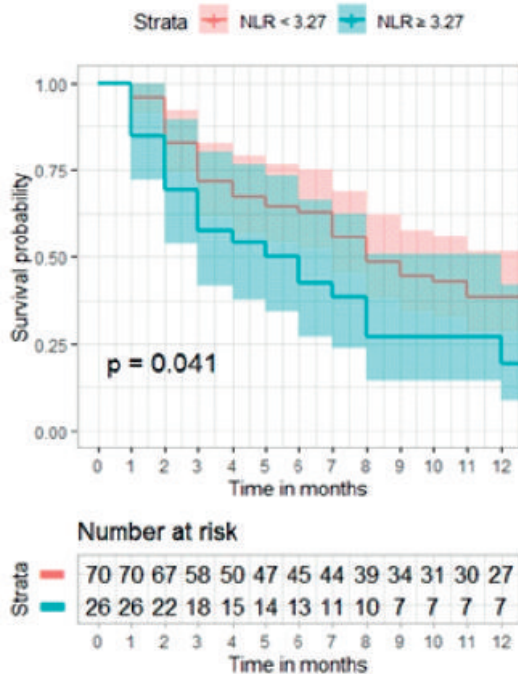
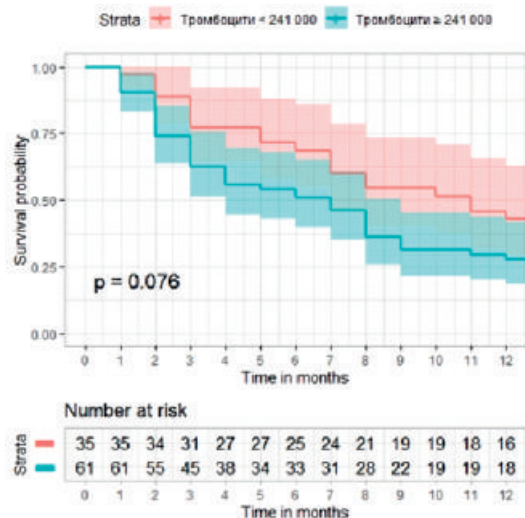


Fig. 3. Kaplan-Meier curve for reaching the composite endpoint (time to exacerbation or death) stratified by NLR.

Тромбоцити

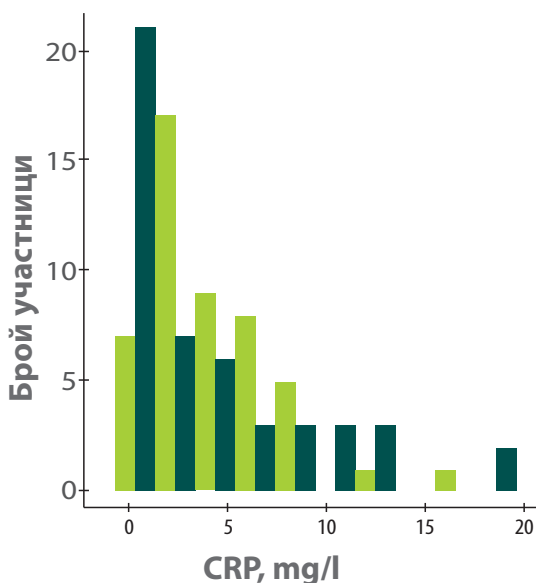
Броят на тромбоцитите не е предиктор за композитната първична крайна точка ($p>0.05$). Оптималната гранична точка, която осигурява максимална информативност, е 241 000 за тромбоцитен брой, но тя не е статистически значима (Фигура 4).



Фиг. 4. Kaplan-Meier крива за достигане на композитната крайна точка (време до екзацербация или смърт), стратифицирана според броя на тромбоцитите.

Други лабораторни показатели

Фибриноген >4 g/l имат 41 (42.7%) от пациентите, а >7 g/L – 2 (2.1%) пациента. CRP >5 mg/L имат 33 (34.4%) от пациентите, а над 5.5 mg/L – 29 (30.2%) (Фигура 5). Ниво на $\alpha 1$ -анти-трипсин <1.2 g/l имат 13 (13.5%) от пациентите, а <1.0 g/l – 3 (3.1%) пациенти.

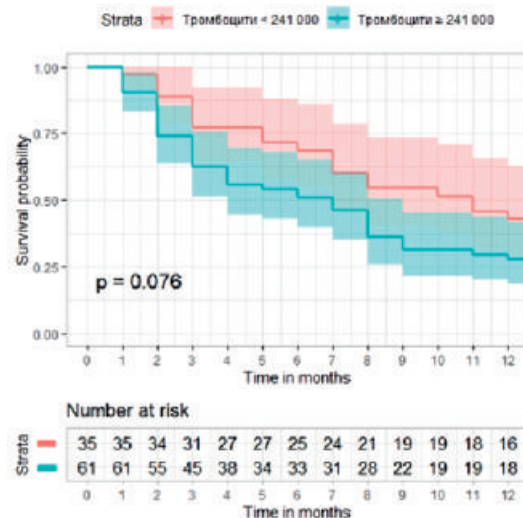


Фиг. 5. Статистическо разпределение на характеристиката „CRP“.

Оптималната гранична точка, която осигурява максимална информативност за CRP, е 6 mg/dL, но тя не е статистически значима (Фигура 6). Останалите показатели също не са значими предиктори.

Platelets

Platelet count was not a predictor of the composite primary endpoint ($p>0.05$). The optimal cut-off point that provides maximum information is 241,000 for platelet count, but it is not significant (Figure 4).



Фиг. 4. Kaplan-Meier curve for reaching the composite endpoint (time to exacerbation or death) stratified by platelet count.

Other laboratory parameters

Fibrinogen >4 g/L was present in 41 (42.7%) of patients and >7 g/L in 2 (2.1%) patients. CRP >5 mg/L was present in 33 (34.4%) of the patients and 29 (30.2%) patients had CRP >5 mg/L (Figure 5). $\alpha 1$ -antitrypsin level <1.2 g/L was present in 13 (13.5%) of patients and <1.0 g/L in 3 (3.1%) of patients.

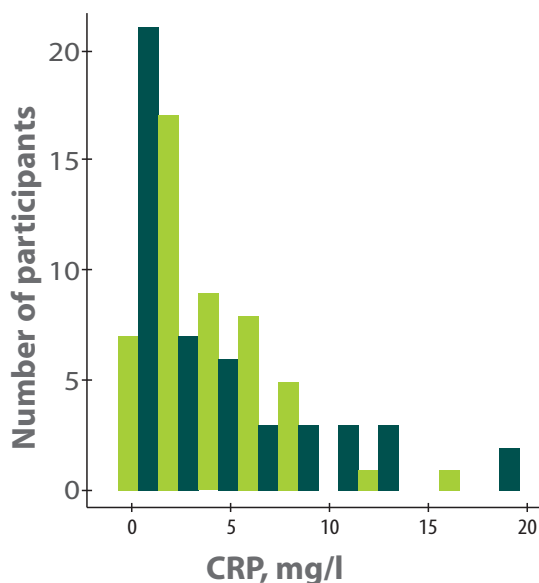
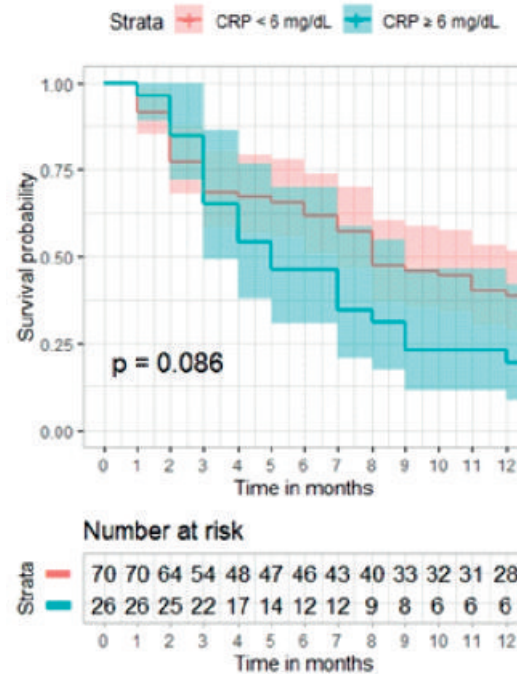
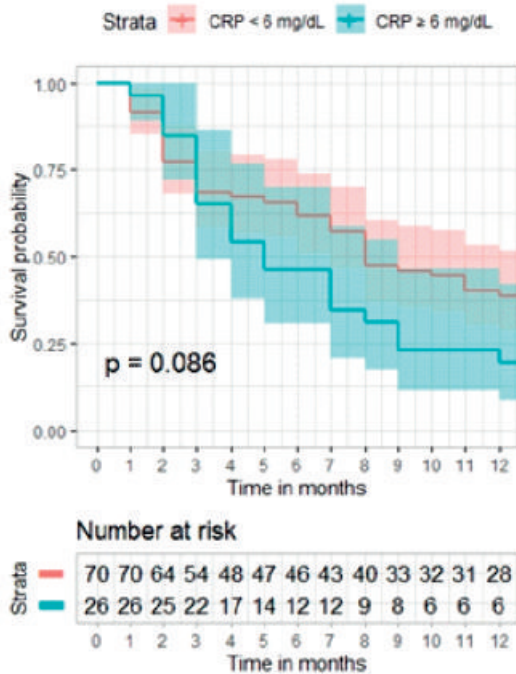


Fig. 5. Statistical distribution of the characteristic „CRP“.

The optimal cut-off point that provides maximum information for CRP is 6 mg/dL, but it is not significant (Figure 6). The other parameters are also not significant predictors.



Фиг. 6. Kaplan-Meier крива за достигане на композитната крайна точка (време до екзацербация или смърт), стратифицирана според CRP.

Fig. 6. Kaplan-Meier curve for reaching the composite endpoint (time to exacerbation or death) stratified by CRP.

Корелационен анализ

Най-значими корелации в тази група показатели се наблюдава между еозинофилите (%) и кислородната сатурация в покой ($r = 0.35$), между хематокрита и индекса на коморбидност на Charlson ($r = -0.29$) и между лимфоцитите (%) и подвижността на лявата диафрагма в покой ($r = 0.27$). Броят на еозинофилите показва обратнопропорционална корелация с пакетогодините ($r = -0.24$), потвърждавайки преобладаващото неутрофилно възпаление при пушачи.

Хематологичните параметри корелират слабо с броя на екзацербациите при едногодишно проследяване. Най-висок коефициент имат процентът на лимфоцити ($r = -0.13$), $\alpha 1$ -антитрипсинът ($r = 0.11$) и броят на тромбоцитите ($r = 0.09$).

Дискусия

Това проучване провежда дескриптивен, корелационен и Каплан-Мейер анализ на хематологични параметри като предиктори за екзацербация или смърт при пациенти с ХОББ.

ХОББ е хронично респираторно заболяване, което е свързано със системно възпаление, а то може да бъде свързано с по-висок риск от екзацербации и повече или по-тежки съпътстващи заболявания [2]. Екзацербациите играят важна роля в естествения ход на ХОББ, като са една от основните причини за смъртност [3].

Основна характеристика на ХОББ е неутрофилното възпаление [4], но 20-40% от пациентите демонстрират еозинофилен фенотип [5-8]. Нарушената функция на макрофагите за унищожаване на апоптозни еозино-

Correlation analysis

The most significant correlations in this group of parameters were observed between eosinophils (%) and resting oxygen saturation ($r = 0.35$), between hematocrit and Charlson comorbidity index ($r = -0.29$), and between lymphocytes (%) and resting left diaphragm amplitude ($r = 0.27$). Eosinophil counts showed an inverse correlation with packyears ($r = -0.24$), confirming the predominance of neutrophilic inflammation in smokers.

Hematological parameters correlated poorly with the number of exacerbations at 1-year follow-up. Lymphocyte percentage ($r = -0.13$), $\alpha 1$ -antitrypsin ($r = 0.11$), and platelet count ($r = 0.09$) had the highest coefficients.

Discussion

This study performed descriptive, correlational, and Kaplan-Meier analyses of hematologic parameters as predictors of exacerbation or death in patients with COPD.

COPD is a chronic respiratory disease that is associated with systemic inflammation, and it could be associated with a higher risk of exacerbations and an increased number and/or severity of comorbidities [2]. Exacerbations play an important role in the natural course of COPD, being one of the major causes of mortality [3].

Neutrophilic inflammation is a major feature of COPD [4], but 20-40% of patients demonstrate an eosinophilic phenotype [5-8]. Impaired macrophage function to destroy apoptotic eosinophils in COPD results in the release of intracel-

фили при ХОББ води до освобождаване на вътреклетъчни проинфламаторни цитокини и е свързана с увеличена тежест и честота на екзацербациите [9].

Еозинофилният възпалителен отговор от друга страна все още не е напълно проучен, но може да улесни възникването на екзацербации [10]. Най-вероятните причини за увеличената честота на екзацербации при еозинофилно възпаление са оток, ремоделиране и промяна на геометрията на дихателните пътища и производство на мукус [11].

GOLD препоръчва гранична точка за брой на еозинофили в кръвта ≥ 300 клетки/ μL като прогностичен маркер за отговор към терапия с ICS, или ≥ 100 клетки/ μL при пациенти с поне две средно-тежки или една тежка екзацербация при липса задоволителен контрол от терапията с бронходилататори. Въпреки това голям систематичен анализ на 11 рандомизирани проучвания не показва връзка между еозинофилния брой и риска от екзацербация [12]. Повишеният еозинофилен брой в кръвта е рисков фактор за екзацербация в някои проучвания [13-15], но други автори не потвърждават тези резултати [16,17].

В това проучване както неутрофилите, така и еозинофилите не са предиктори на риска за екзацербация или смърт. Отношението неутрофили/лимфоцити (NLR) в периферна кръв е показател, който в последните години все повече се проучва като маркер на системно възпаление, особено като се има предвид, че той е бърз, широкодостъпен и с ниска себестойност. Абсолютният брой на участващите в имунологичната функция клетки в периферната кръв и техните отношения може точно да отрази хроничното и обостреното възпаление [18-20]. Taylan et al. потвърждават превъзходството на NLR спрямо CRP, броя на левкоцитите и СУЕ като предиктор за екзацербация [21]. Средните стойности на NLR в тяхното проучване при контролна група, пациенти със стабилна ХОББ и в екзацербация са съответно 1.7, 3.1 и 7.1 ($p < 0.001$). Гранична стойност на NLR от 3.29 в това проучване показва 80.8% чувствителност и 77.7% специфичност като предиктор за екзацербация. Сходни са и резултатите от проучването на Yousef et al. – NLR при стабилна ХОББ е значимо по-високо спрямо здрави контроли (2.36 срещу 1.45) и корелира с CRP, СУЕ и левкоцитния брой [22]. Също така при екзацербация се наблюдава значимо нарастване (4.44 срещу 2.36), а гранична стойност 3.12 има чувствителност 86.7% и специфичност 76.7% за установяване на екзацербация. В този контекст настоящото проучване установява сходна оптимална гранична точка от 3.27. NLR обхваща неутрофилията като маркер за възпаление и лимфопенията като маркер за намалена имунна компетентност или влошено здравословно състояние и дава информация за тежестта и активността на ХОББ в по-голяма степен спрямо двата компонента по отделно [23].

lular proinflammatory cytokines and is associated with increased severity and frequency of exacerbations [9].

The eosinophilic inflammatory response, on the other hand, has not yet been fully studied but could facilitate the occurrence of exacerbations [10]. The most likely causes of the increased incidence of exacerbations in eosinophilic inflammation are edema, airway remodeling and geometry change, and mucus production [11].

GOLD recommends a cut-off point for blood eosinophil count ≥ 300 cells/ μL as a prognostic marker for response to ICS therapy, or ≥ 100 cells/ μL in patients with at least two moderate or one severe exacerbation in the absence of sufficient control with bronchodilator therapy. However, a large systematic analysis of 11 randomized trials showed no association between eosinophil count and the risk of exacerbation [12]. Increased blood eosinophil count is a risk factor for exacerbation in some studies [13-15], but other authors do not confirm these results [16,17].

In this study, both neutrophils and eosinophils were not predictors of risk of exacerbation or death. The neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) in peripheral blood is an indicator that has been increasingly studied in recent years as a marker of systemic inflammation, especially given that it is rapid, widely available, and at low cost. The absolute number of cells involved in immunological function in peripheral blood and their relationships could accurately reflect chronic and increased inflammation [18-20]. Taylan et al. confirmed the superiority of NLR over CRP, leukocyte count, and ESR as a predictor of exacerbation [21]. Mean NLR values in their study in the control group, stable COPD, and patients with exacerbation were 1.7, 3.1, and 7.1, respectively ($p < 0.001$). The NLR cut-off value of 3.29 in this study showed 80.8% sensitivity and 77.7% specificity as a predictor of exacerbation. The results of the study by Yousef et al. were similar - NLR in stable COPD was significantly higher compared to healthy controls (2.36 vs. 1.45) and correlated with CRP, ESR, and leukocyte count [22]. Also, there was a significant increase in exacerbation (4.44 vs. 2.36), and a cut-off value of 3.12 had a sensitivity of 86.7% and specificity of 76.7% for detecting exacerbation. In this context, the present study found a similar optimal cut-off point of 3.27. The NLR encompasses neutrophilia as a marker of inflammation and lymphopenia as a marker of reduced immune competence or impaired health and provides information on the severity and activity of COPD to a greater extent relative to the two components separately [23].

Заклучение

Оптималната гранична точка на отделните хематологични параметри не осигурява статистическа значимост при прогнозиране на композитната крайна точка, състоящата се от време до първата екзацербация или смърт за едногодишен период. Единственият значим показател е NLR с оптималната гранична точка 3.27.

Conclusion

The optimal cut-off point of individual hematologic parameters does not provide significance in predicting the composite endpoint consisting of time to first exacerbation or death over one year. The only significant parameter was NLR with the optimal cut-off point of 3.27.

Книгопис:

References:

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. 2023 [accessed 2023 November 2]. Available from: <http://www.goldcopd.org/>

2. Walter RE, Wilk JB, Larson MG, et al. Systemic inflammation and COPD: the Framingham Heart Study. *Chest*. 2008;133(1):19–25.

3. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60(11):925–31.

4. Barnes PJ. Inflammatory endotypes in COPD. *Allergy* 2019;74:1249–56.

5. Pizzichini E, Pizzichini MM, Gibson P, et al. Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1511–7.

6. Brightling CE, Monteiro W, Ward R, et al. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356:1480–5.

7. Leigh R, Pizzichini MM, Morris MM, Maltais F, Hargreave FE, Pizzichini E. Stable COPD: predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment. *Eur Respir J* 2006;27:964–71.

8. Singh D, Kolsum U, Brightling CE, et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J* 2014;44(6):1697–700.

9. Eltboli O, Bafadhel M, Hollins F, et al. COPD exacerbation severity and frequency is associated with impaired macrophage efferocytosis of eosinophils. *BMC Pulm Med* 2014;14:112.

10. Bafadhel M, Pavord ID, Russell REK. Eosinophils in COPD: just another biomarker? *Lancet Respir Med* 2017;5:747–59.

11. Eltboli O, Brightling CE. Eosinophils as diagnostic tools in chronic lung disease. *Expert Rev Respir Med* 2013;7(1):33–42.

12. Singh D, Wedzicha JA, Siddiqui S, et al. Blood eosinophils as a biomarker of future COPD exacerbation risk: pooled data from 11 clinical trials. *Respir Res* 2020;21:240.

13. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, et al. Blood eosinophils and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. The Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:965–74.

14. Kerkhof M, Sonnappa S, Postma DS, et al. Blood eosinophil count and exacerbation risk in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2017;50:1700761.

15. Yun JH, Lamb A, Chase R, et al. Blood eosinophil count thresholds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:2037–47.e10.

16. Adir Y, Hakrushi O, Shteinberg M, Schneer S, Agusti A. Circulating eosinophil levels do not predict severe exacerbations in COPD: a retrospective study. *ERJ Open Res*. 2018;4:00022–2018.

17. Miravittles M, Monteagudo M, Solntseva I, Alcázar B. Blood eosinophil counts and their variability and risk of exacerbations in COPD: a population-based study. *Arch Bronconeumol*. 2020;50:300–2896(19)30623–4.

18. Borregaard N. Neutrophils: from marrow to microbes. *Immunity* 2010;33:657–70.

19. Brusselle GG, Joos GF, Bracke KR. New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2011;378:1015–26.

20. Nathan C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities. *Nat Rev Immunol* 2006;6:173–82.

21. Taylan M, Demir M, Kaya H, et al. Alterations of the neutrophil-lymphocyte ratio during the period of stable and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease patients. *Clin Respir J* 2017;11:311–7.

22. Yousef A, Alkhiary W. Role of neutrophil to lymphocyte ratio in prediction of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* 2017;66(1):43–8.

23. Lee H, Um SJ, Kim YS, et al. Association of the neutrophil-to-lymphocyte ratio with lung function and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One* 2016;11:e0156511.

Кореспонденция
Д-р Евгени Меков, дм
УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ ЕАД
Бул. „Акад. Иван Гешов“ 15, София

Correspondence
Evgeni Mekov, MD, PhD
UMHAT 'Sv. Ivan Rilski'
15 'Acad. Ivan Geshov' Blvd.
Sofia, Bulgaria

e-mail:
Evgeni.mekov@gmail.com

ИЗИСКВАНИЯ КЪМ АВТОРИТЕ

За публикуване се приемат обзорни статии, оригинални статии, описание на случаи от клиничната практика и писма до редакторите.

Текстовете, таблиците и фигурите се предават в електронен ръкопис (на носител или в електронно писмо) на български и английски език, изработени с текстообработваща програма Word. Фигурите се предават във формат .tif или .jpg. Освен включени в електронния текст, фигурите трябва да се предоставят и като отделни файлове. Обемът на обзорните статии не трябва да надхвърля 15 стандартни страници, на оригиналните статии – 10 страници и на представените клинични случаи – 7 страници (до 30 реда, 60 – 66 знака на ред, формат А4).

Под заглавието на всяка публикация се посочват имената на авторите, както следва: инициал на собственото име и фамилия. Посочва се местоработата на авторите. Ако авторският колектив е от повече от една институции, имената се маркират с цифров индекс.

Всички статии задължително се придружават от резюме на български и английски език в обем до 250 думи и до 6 ключови думи.

Структурата на всяка оригинална статия задължително включва следните шест раздела: увод, цел, материал и методи, резултати, обсъждане и заключение (изводи).

Библиографията да съдържа до 40 литературни източника за обзорни статии и до 20 за оригинални статии, подредени по ред на цитиране, като имената на авторите се цитират в текста на оригинален език, а поредният номер на цитираната публикация се отбелязва с арабска цифра.

Библиографските източници се цитират по следния начин:

- цитат на статия: Автори (фамилно име, инициал на собствено име). Заглавие на статията. Заглавие на списанието (съкратено по Index Medicus), година, том, брой, страници (от-до).
- цитат на книга: Автор. Заглавие на книгата. Издателство, местоиздаване, година на издаване, страници.
- цитат на сборник: Автор. Заглавие на главата. Заглавие на сборника. Издателство, местоиздаване, година на издаване, страници.

В края на електронния ръкопис задължително се отбелязва адрес за кореспонденция, съдържащ името на първия автор, пощенски и електронен адрес, телефонен и факс номер. Авторите прилагат декларация, че предоставения материал не е публикуван или предаден за печат в друго печатно издание.

Електронни ръкописи не се връщат на авторите. Редакцията не изплаща хонорари.

Материалите се изпращат на адрес:

Проф. д-р Венцислава Пенчева
УМБАЛ "Александровска"
Медицински университет, София
e-mail: toracal.med@gmail.com
т. 0888 978 703

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

The Thoracic Medicine is the official journal of the Bulgarian Respiratory Society. The Journal publishes papers in Bulgarian and in English including reviews, original articles, case presentations, and letters to the editor.

Text, tables and figures should be submitted in electronic manuscript (the copy or electronic mail) in Bulgarian and in English, made with a word processing program Word. Figures should be submitted in the format, .tif or .jpg. Furthermore, included in electronic text, figures should be provided as separate files.

The volume of review articles should not exceed 15 standard pages, of original articles – 10 pages, and submitted clinical cases – 7 pages (30 lines, 69 – 66 characters per line, A4).

Under the title of each publication the names of the authors as follows: initial of the first name and surname. Institution of work of the authors must be indicated. If authors are from more than one institution, the names are marked with a number index.

All publications must be accompanied by a summary in Bulgarian and in English which is restricted to 250 words, and up to 6 keywords.

The structure of each article must include the following six sections: introduction, aim, material and methods, discussions and conclusions.

References should include up to 40 literature sources for reviews and up to 20 for original articles, arranged in order of citation, with authors names quoted as the original title, and reference number should be marked with Arabic numeral.

References should be quoted as follows:

- article quote: Author (last name, first name initials). Article title. Journal title (abbreviated by Index Medicus). Year. Volume. Issue. Pages (from-to)
- book quote: Author. Book title. Publishing house. Place of publishing. Year of publishing. Pages.
- monography quote: Author. Chapter title. Monography title. Publishing house. Place of publishing. Year of publishing. Pages.

At the end of the manuscript a corresponding address is required, containing first author's name, post code and e-mail, telephone and fax number. Authors should attach a declaration, that the provided article is not published or submitted for printing in other journal.

Manuscripts won't be sending back to authors. The publisher doesn't pay honorarium.

Submissions shall be sent to:

Prof. Dr. Ventsislava Pencheva
UMHAT "Alexandrovska"
Medical University, Sofia
e-mail: thoracic.med@gmail.com
p. +359 888 978 703

ИЗДАТЕЛ

Българско дружество
по белодробни болести
<http://brsnet.bg/>

ГЛАВЕН РЕДАКТОР

Проф. Венцислава Пенчева, дм,
Катедра по пропедевтика
на вътрешните болести,
Медицински Университет – София
София, България

РЕДАКЦИОНЕН СЪВЕТ

Проф. д-р Диана Петкова
Доц. д-р Владимир Ходжев
Доц. д-р Явор Иванов
Проф. д-р Росен Петков
Проф. д-р Благой Маринов
Проф. д-р Ваня Юркова
Доц. д-р Милена Енчева
Доц. д-р Владимир Миланов
Д-р Кирил Палавеев
Д-р Светослав Дачев

ТЕХНИЧЕСКИ РЕДАКТОР

Нина Локмаджиева

ДИЗАЙН И ПРЕДПЕЧАТ

Александър Калудов
Нира Комюникейшънс ЕООД

онлайн издание:

ISSN 3033-0165

PUBLISHER

Bulgarian Respiratory Society
<http://brsnet.bg/>

CHIEF EDITOR

Prof. Ventsislava Pencheva, MD, PhD
Department of Propedeutic
of Internal Diseases
Medical University – Sofia
Sofia, Bulgaria

ASSOCIATE EDITORS

Prof. Diana Petkova, MD, PhD
Assoc. Prof. Vladimir , MD, PhD
Assoc. Prof. Yavor Ivanov, MD, PhD
Prof. Rossen Petkov, MD, PhD
Prof. Blagoy Marinov, MD, PhD
Prof. Vanya Yurukova, MD, PhD
Assoc. Prof. Milena Encheva, MD, PhD
Assoc. Prof. Vladimir Milanov, MD, PhD
Dr. Kiril Palaveev
Dr. Svetoslav Dachev

TECHNICAL EDITOR

Nina Lockmadzhieva

DESIGN & PREPRESS

Alexander Kaludov
Nira Communications Ltd.

online:

ISSN 3033-0165

NUCALA  100 mg
mepolizumab

 **BERLIN-CHEMIE**
MENARINI

ПОЕМИ ОТНОВО ВЪЗДУХ

С ПО-МАЛКО ЕКЗАЦЕРБАЦИИ НА
АСТМАТА И ЗНАЧИТЕЛНО НАМАЛЯВАНЕ
НА УПОТРЕБАТА НА ОКС^{1,*}

Потвърдено в клинични проучвания^{1,*}

53%

Намаление на клинично
значимите екзацербации на
астма^{1,*}

50%

намаление на дневната
доза на ОКС^{1,*}

Nucala 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка.

Терапевтично показание: Тежка еозинофилна астма. Nucala е показан за допълващо лечение на тежка рефрактерна еозинофилна астма при възрастни, юноши и деца на възраст на и над 6 години.

Дозировка и начин на приложение: При възрастни и юноши на 12 и повече години препоръчителна доза при тежка еозинофилна астма е 100 mg меполизумаб, прилагана подкожно веднъж на всеки 4 седмици.

Предварително напълнената писалка трябва да се използва единствено за подкожно инжектиране. Nucala може да се прилага самостоятелно от пациента или може да му бъде прилаган от грижещия се за него, ако медицинският специалист реши, че това е подходящо и пациентът или грижещият се за него са обучени в техниките на инжектиране. Препоръчителните места на инжектиране за самостоятелно приложение са коремната област или бедрото. Грижещият се за пациента може също да инжектира Nucala в мишницата.

Противопоказание: Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.¹

*Проучването MENSA: сигнификантно намаление с 53% на годишната честота на клинично значими екзацербации на астмата (първична крайна точка; 95% CI 0,35-0,64; p<0,001) на 32-ра седмица при лечение с mepolizumab 100 mg спрямо placebo, прилагани подкожно като допълващи терапии веднъж на всеки 4 седмици.

Проучването SIRIUS: вероятността за намаляване на дозата на ОКС от изходно ниво до 24-та седмица е 2,39 пъти по-голяма при лечение с mepolizumab 100 mg спрямо placebo, прилагани подкожно като допълващи терапии веднъж на всеки 4 седмици (първична крайна точка; 95% CI 1,25-4,56; p=0,008). Демонстрирано е и сигнификантно намаление с 50% на дневната доза ОКС на 24-та седмица от изходно ниво при лечение с mepolizumab 100 mg спрямо placebo (една от вторичните крайни точки, представена като медиана с 95% CI 20,00-75,00; p=0,007).

ОКС, орални кортикостероиди; CI, Confidence Interval, доверителен интервал

Референции:

1. Кратка характеристика на Nucala от 10/2022 г.



Nucala е регистрирана търговска марка, която е притежание или е даден лиценз на компаниите от групата на GSK.
©2023 GSK група от компании или неин лицензополучател.
Изображенията и профилите на пациентите са само с илюстративна цел.



КХП на Nucala

Лекарствен продукт по лекарско предписание. Информация за медицински специалисти. За допълнителна информация, моля, прочетете кратката характеристика на продукта, предоставена от притежателя на разрешението за употреба ГлаксоСмитКлайн, или се обърнете към Берлин-Хеми/А.Менарини България ЕООД, бул. Цариградско шосе 90, София 1784, e-mail: bcsofia@berlin-chemie.com

Берлин-Хеми/А.Менарини България не препоръчва употребата на този лекарствен продукт по начин различен от описания в кратката характеристика на продукта.

Безплатна линия за съобщаване на нежелани лекарствени реакции: 0800 80 828

BG-NUC-01-2023-v01-vision

Дата на одобрение: Февруари 2023 г.