

2023/26/3

---

# Спешна медицина

Национално списание по спешна медицина,  
орган на Българското дружество по спешна медицина

Основано през 1993 г.

Главни редактори: Г. Златарски (1993-2002), М. Миланов (2003-2008),  
Д. Раденовски (2009-2012)



---

Българско дружество  
по спешна медицина



---

УМБАЛСМ "Н. И. Пирогов"

## Главни редактори

Иван Поромански  
Стоян Миланов

## Зам. главни редактори

Николай Габровски  
Христо Шивачев

## Секретар

Диана Рангелова

## Редакционна колегия

Диян Енчев  
Николай Велинов  
Михаил Рашков  
Петър Атанасов  
Теодор Атанасов  
Мая Аргирова  
Мария Миланова  
Магдалена Лесева  
Маргарита Гешева  
Венцислав Мутафчийски  
Фани Мартинова  
Пенка Переновска  
Крум Кацаров  
Георги Георгиев  
Атанас Темелков  
Николай Владов  
Борис Младенов  
Антония Янакиева

## ИЗИСКВАНИЯ КЪМ АВТОРИТЕ

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

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

**Обем** (приблизителен) на предлаганите публикации:

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

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

Всяка статия започва със заглавие (без съкращения), имена на авторите (без посочване на академични и други титли), тяхната месторабота, обозначена с цифров индекс, резюме в посочения обем, ключови думи. На **английски език** се превеждат заглавието, резюмето, ключовите думи, местоработата, а имената на авторите се транскрибират.

В **резюмето** на всяка оригинална статия се посочват: цел и обект на изследването, основни данни за методиката, резултати и изводи. Резюмеът към другите видове статии включват кратка информация без обособена структура. **Ключовите думи** за всеки вид публикация са между 3 и 8 на брой, като могат да бъдат единични думи или кратки словосъчетания, общоприети в конкретната област на познание.

**Оригиналните научни статии** имат задължително обособени раздели: „Въведение“, което включва цел на изследването, „Материал и методи“, „Резултати“, „Обсъждане“ и „Изводи/Заключение“. Могат да бъдат добавени „Благодарности“ (към лица или институции, които са допринесли интелектуално или са оказали техническа, материална или финансова помощ и др.). **Обзорите** обикновено включват „Въведение“, тематични подраздели и „Заключение/изводи“. **Клиничните случаи** съдържат „Въведение“, „Описание на клиничния случай“, „Обсъждане“ и „Изводи“. **Кратките научни жанрове** следват приблизително структурата на оригиналната статия. **Писмата до редактора** обсъждат критично научен проблем, нерешен към момента, или дискутират друга публикация.

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

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

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

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

– При цитиране на *електронни публикации*, ползвани от интернет, към авторите и заглавието се добавя и линк към публикацията заедно с датата, на която тя е била достъпна.

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

**Илюстративният материал** (таблицы, фигури, снимки) се поставя на съответните места в текста със заглавия и легенди на български език. Заглавията на фигурите не трябва да са включени в изображението. Необходимо е снимките да бъдат с добро качество (поне 300 dpi) и подходящ формат (.jpg, .tif, .png). Таблиците трябва да бъдат предоставени във формат, който може да се редактира, а не като изображения.

Използваните в текста специфични **съкращения** се въвеждат в скоби при първата поява на цялото наименование.

**Мерните единици** следва да са по системата SI.

Материалите се изпращат на e-mail на организационния секретар – [ndsk@pirogov.bg](mailto:ndsk@pirogov.bg)

## СЪДЪРЖАНИЕ

### ХИРУРГИЧНИ СПЕЦИАЛНОСТИ

Хирургично лечение на тънкочревен хемангиом – клинични случаи..... 113  
*С. С. Сопотенски, И. Литвиненко, С. П. Илиев, В. К. Райков, М. Е. Младенов*

PVDF платна при лечението на хернии на предната коремна стена ..... 119  
*Д. Митев, И. Иванов*

### ТЕРАПЕВТИЧНИ СПЕЦИАЛНОСТИ

Значение и позициониране на омега-ненаситени мастни киселини като профилактика и съпътстващи  
лечението при някои заболявания..... 123

*Ст. Иванова, М. Чанева, Д. Обрешкова, О. Марков, П. Атанасов*

Място на таргет-контролираната венозна инфузия в съвременната анестезия на деца и възрастни – част 1..... 128  
*Д. Дончев, Б. Младенов*

Таргет-контролирана интравенозна инфузия в анестезията – от теорията към практиката – част 2..... 138  
*Д. Дончев, Б. Младенов*

### МЕНИДЖМЪНТ В ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Визия за развитието на „Пирогов“, основана на оценките и очакванията на работещите в болницата..... 144  
*В. Димитров, Н. Джафер, Е. Велева, Н. Кръстева*

### ИСТОРИЯ НА МЕДИЦИНАТА

Портретни щрихи върху историята на медицината – Пиер Фошар ..... 153  
*Д. Рангелова, Св. Славков*

---

---

## CONTENTS

### SURGICAL PROFILE

Surgical treatment of small intestinal hemangioma: clinical cases..... 113  
*S. S. Sopotenski, I. Lytvynenko, S. P. Iliev, V. K. Raykov, M. E. Mladenov*

PVDF meshes in the treatment of anterior abdominal wall hernias ..... 119  
*D. Mitev, I. Ivanov*

### THERAPEUTIC PROFILE

Importance and positioning of omega unsaturated fatty acids as prophylaxis and adjunctive treatment  
in certain diseases ..... 123

*St. Ivanova, M. Chaneva, D. Obreshkova, O. Markov, P. Atanasov*

Place of target-controlled venous infusion in modern anesthesia of children and adults: part 1 ..... 128  
*D. Donchev, B. Mladenov*

Target-controlled infusion in anesthesia – from theory to clinical practice: part 2 ..... 138  
*D. Donchev, B. Mladenov*

### MANAGEMENT IN HEALTHCARE

A vision for the development of Pirogov Hospital based on the assessments and expectations of the hospital staff ..... 144  
*V. Dimitrov, N. Dzhafer, E. Veleva, N. Krasteva*

### HISTORY OF MEDICINE

Portrait touches on the history of medicine – Pierre Fauchard..... 153  
*D. Rangelova, Sv. Slavkov*

**СПЕШНА МЕДИЦИНА 3/2023**

ISSN 0861-9964

Езикова редакция *И. Митева*  
Корекция *В. Цъклева*  
Редакция на английски *В. Колев*  
Форматиране *О. Маркова*

Печатни коли 6,5

Централна медицинска библиотека  
1431 София, ул. "Св. Г. Софийски" № 1

тел. 02 952 31 71, 02 952 23 93

e-mail: [library@cml.mu-sofia.bg](mailto:library@cml.mu-sofia.bg)

<http://cml.mu-sofia.bg/>

Печат: Таурус Адвертайзинг

## ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ НА ТЪНКОЧРЕВЕН ХЕМАНГИОМ – КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

С. С. Сопотенски, И. Литвиненко, С. П. Илиев, В. К. Райков, М. Е. Младенов

Втора клиника по хирургия, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов” – София

## SURGICAL TREATMENT OF SMALL INTESTINAL HEMANGIOMA: CLINICAL CASES

S. S. Sopotenski, I. Lytvynenko, S. P. Iliev, V. K. Raykov, M. E. Mladenov

Second Department of Surgery, UMHATEM “N. I. Pirogov” – Sofia

### Резюме

Хемангиомът на тънкото черво представлява доброкачествен тумор, сравнително рядко срещан, който клинично най-често се манифестира със симптоми на кървене от гастроинтестиналния тракт. При локализацията в тънкото черво лезиите остават недостъпни за стандартни методи на фиброгастро- и колоноскопия. Поради тази причина, въпреки активно развитие на нови диагностично-лечебни методи като капсулна ендоскопия и балонна/двойна балонна ентероскопия, в условията на спешност компютърната томография с интравенозен контраст остава един от най-разпространените, бързи и информативни методи. Основен лечебен подход при тънкочревни хемангиоми, усложнени с масивно кървене, както и при големи трансмурални лезии, в условията на спешност остава хирургичният, и в повечето случаи – лапароскопската тънкочревна резекция.

**Ключови думи:** хемангиом, гастроинтестинално кървене, тънкочревна резекция

### Abstract

Hemangioma of the small intestine is a benign tumor, relatively rare, which clinically most often manifests with symptoms of bleeding from the gastrointestinal tract. When localized in the small intestine, the lesions remain inaccessible to standard fibrogastro- and colonoscopy methods. For this reason, despite the active development of such new diagnostic and therapeutic methods as capsule endoscopy and balloon/double balloon enteroscopy, in emergency conditions, computed tomography with intravenous contrast remains one of the most widespread, fast and informative methods. The main treatment approach for small intestinal hemangiomas complicated by massive bleeding, as well as for large transmural lesions, in emergency conditions remains surgical, and in most cases – laparoscopic small intestinal resection.

**Key words:** hemangioma, GI bleeding, small intestine resection

### ВЪВЕДЕНИЕ

Кървене от органите на гастроинтестиналния тракт (ГИТ) е честа причина за хоспитализация в хирургично отделение. В по-малко от 10% от случаите източник на кървене се локализира в тънкото черво и остава недостъпен за стандартни и повсеместно разпространени методи на фиброгастро- и колоноскопия. Отделно внимание в

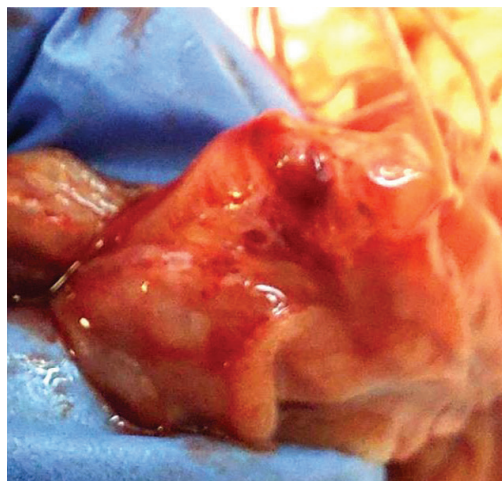
този аспект заслужават такива рядко срещани доброкачествени туморни формации на тънкото черво, като хемангиомите. В тази статия се съобщава за 2 клинични случая на хирургично лечение на хемангиом, локализиран в областта на тънкото черво, клинично манифестирал се с данни за активно кървене от ГИТ и изразен анемичен синдром. Обсъждат се съвременни тен-

денции, свързани с диагностиката и лечението на тънкочревни хемангиоми.

### ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ 1

Пациентка на 66 години постъпва в Клиниката по хирургия по спешност, докарана от екип на СМП, след като е припаднала на работно място с оплаквания от меланозни изхождания. Пациентката отрече прием на антикоагуланти или антиагреганти. От физикалния преглед се установи лека палпаторна болезненост в дясна коремна половина, по хода на дебелото черво. Per rectum: оскъдно фекални маси с черен цвят – данни за мелена. От НГС – стари хематинни материци. От лабораторни изследвания се установи: Hb – 61 g/l, нормални стойности на АРРТ и INR. Проведе се фиброгастроскопия по спешност, от която се установиха данни за ерозивен езофагит, ГЕРБ, ерозивен гастрит и булбит, дуоденогастрален рефлукс. Започнато консервативно лечение с инфузионна терапия, ИПП (Helicid 2 пъти дневно по 40 mg), модулатори на хемостазата (Dicynone, Vit K, Vit C, CaGlucosici), биопродукти (прясно замразена плазма). Въпреки приложената терапия и хемотрансфузии контролният Hb спада до 47 g/l на фона на обилни меланозни изхождания. Провежда се повторна ФГС по спешност, от която не се установява източник на кървене. Към терапията се включва ИПП (Helicid) 5 ампули, разредени до 50 ml с физиологичен серум, на перфузор със скорост на инфузия 2 ml/час (8 mg/час) и реместип в доза 10 ампули (2 mg), разредени до 50 ml с физиологичен серум, включени на перфузор със скорост на инфузия 2 ml/час. Провеждат се хемотрансфузионна терапия и кардиомониторинг. След стабилизацията

на общото състояние на пациентката се извършва КТ изследване на коремни органи с интравенозно контрастиране, от което се открива интензивно контрастиращ участък от тънкото черво в проксимална към средна трета на йеюума, със задебелена стена и дилатирани и нагънати съдове на протежение около 6-8 cm (вероятно АВ малформация), висока плътност на съдържимо в дистални отдели на чревните бримки и колона – белег на кървене. На 3-тия ден от хоспитализацията след проведени повторни лабораторни изследвания, обсъждане и предоперативна подготовка се взе решение да се пристъпи към оперативно лечение. Извърши се долна, средна и частична горна срединна лапаротомия. При ревизията на коремната кухина се установиха изпълнени с кръв и коагулуми бледи тънки черва, като промените бяха най-изразени и започваха на около 50 cm дистално от lig. Treitz и обхващаха цялото тънко черво, цекума, колон асценденс и проксимална трета на колон трансверзум; на около 10 cm след lig. Treitz по мезентериалната стена на йеюума се намери окръглена туморна формация с хрущялна плътност с големина около 1 cm, с изразена инекция на околните съдове, която се прие като най-вероятен източник на кървене; адхезии илеоцекално и в малкия таз, които се отстраниха. Направи се ентоеротомия в близост до локализираната туморна формация, при която се евакуираха кръв и съсиреци. Взе се решение да се извърши тънкочревна резекция, като проксималната резекционна линия беше на около 7 cm след lig. Treitz, а дисталната резекционна линия – на около 50 cm. Пасажът се възстанови с термино-терминална йеюно-йеюноанастомоза на два етажа с продължителен шев (фиг. 1).



Фиг. 1

От хистологичното изследване в стената на чревния резектат с дължина 28 cm се установиха дилатирани съдове с хемангиомна структура.

Следоперативният период протече спокойно. Пациентката се изписа на 6-ия ден след оперативната интервенция с данни за нормохолчни изхождания и Hb – 82 g/l.

## ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ 2

Пациентка на 56 години постъпва в Клиниката по хирургия в увредено общо състояние, докарана от екип на СМП, с оплаквания от меланозни изхождания, примесени с кръв и коагулуми, световъртеж. Предходни оперативни интервенции – сатура на язва на стомаха, пластика на предна коремна стена по повод вентрална постоперативна херния. Пациентката отрече прием на антикоагуланти или антиагреганти. При физикално изследване: корем – с мекоеластични стени, безболезнен при палпация, без данни за перитонеално дразнене. От проведено ректално туше се установиха данни за мелена. При поставяне на НГС се отделят около 500 ml стомашно съдържимо, без примес на хематин или ясна кръв. Поради нестабилна хемодинамика (АН 90/55 mm Hg, СЧ 90 уд./мин) пациентката се настани в протившокова зала, където се започва инфузионна терапия и поради крайно ниска стойност на HGB – 29 g/l, – хемотрансфузия.

По спешност се осъществява фиброгастроскопия, от която не се установява източник на кръвене. От проведена колоноскопия се визуализира чревно съдържимо, примесено с хематин. При обзорна рентгенография на корем се визуализира газ по хода на чревни бримки. Към терапевтичната схема освен ИПП бяха добавени модулатори на хемостазата – прясно замразена плазма, витамин К, витамин С, дицинон – също като и реместип (в доза 10 ампули (2 ml), разреждени до 50 ml с физиологичен серум, включени на перфузор със скорост на инфузия 2 ml/h). На фона на кръвоспираща терапия и хемотрансфузии HGB се покачи до 80-90 g/l, обаче мелена продължи да персистира.

С цел последващо диагностично доуточняване се провежда компютърна томография на абдомен с интравенозно контрастиране, от която на нивото на умбиликуса, вдясно, непосредствено под перитонеума, се открива тънкочревна бримка с по-висока плътност при нативното изследване,

интензивно контрастираща във венозна фаза, и свързани с описаната бримка умерено дилатирани венозни съдове – клон на v. mesenterica superior (краниално) и широк венозен съд по хода на плика умбиликалис, свързан с варикозно променени овариални венозни съдове, двустранно (каудално). Също така се установява значително количество асцит в коремната кухина, оточни меки тъкани на коремната стена, двустранни плеврални изливи.

След обсъждане се взема решение за оперативно лечение и на 8-ия ден след хоспитализацията се осъществява средна и долна лапаротомия, при което се евакуират около 3500 ml асцитна течност. Визуализират се множество разширени венозни съдове преперитонеално и оментум, адхерирал към предната коремна стена. Вдясно, под дебридирания оментум, се открива тънкочревен сегмент (илеум) със съдови изменения по серозата, плътно адхерирал към париеталния перитонеум. Мезентериалната част на описания участък е с атипично разширени венозни съдове. Участъкът се дебридира, при което от възпалително променената зона на адхезия се установи ангиодиспластичен съд с кръвене. Луменът се отвори с цел верификация на източника на кръвене и се огледа на 10 cm проксимално и дистално от променената зона – визуализират се стара кръв и множество коагулуми. Извърши се тънкочревна резекция (36 cm илеум, включващ променен участък), пасажът се възстанови чрез термино-терминална илео-илеоанастомоза.

При хистологично изследване на 13 cm от едната резекционна линия в стената на тънкочревния резектат се откри зона на кисти, изпълнени с кръв, ангиоматозно дилатирани съдове – хемангиом с размер около 3 cm; циркулаторни промени и възпаление с фокуси на некроза и оток на стената на илеума. От мезетериума – мастна тъкан и разнокалибрени съдове с хиперемия.

Следоперативният период протече гладко и пациентката беше изписана на 9-и ден след оперативно лечение с данни за нормохолчни изхождания и стабилен HGB – 88g/l.

## ОБСЪЖДАНЕ

Активното кръвене от ГИТ представлява животозастрашаващо състояние и е една от честите причини, поради които пациенти търсят лекарска

помощ в спешен хирургичен кабинет. Въпреки високата достъпност на съвременни методи за диагностика и лечение, смъртността в тази група болни остава доста висока и може да варира между 7 и 8,2% [1]

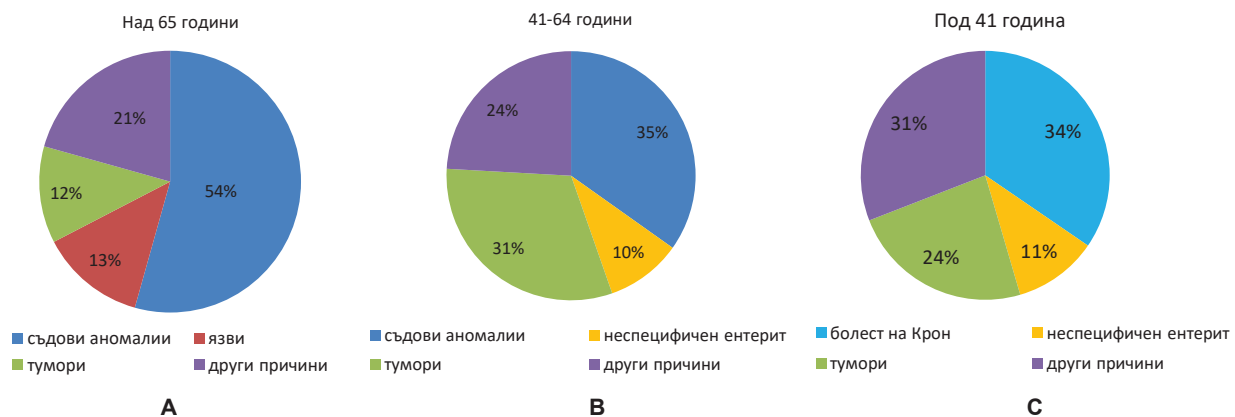
По традиция в световната практика е прието да се разграничава кървене от горните (хранопровод, стомах, дуоденум) и долните отдели (тънко и дебело черво, ректум) на ГИТ. През последните десетилетия, във връзка с активно използване на инхибиторите на протонова помпа, ефикасна диагностика и ерадикация на *H.pylori*, се наблюдава ясно изразена тенденция към по-бързо възстановяване и спад в брой рецидиви при болни с установено кървене от горния ГИТ. Така например в Испания за периода от 1996 до 2005 г. е налице почти двойно намаляване на количеството случаи кървене от горните отдели на ГИТ, протичащи с усложнения – от 87 до 47 на 100 000, докато при пациенти с кървене от долните отдели на ГИТ се отчита увеличаване на същия показател от 20 до 33 случая на 100 000 [2]. По други данни около 46% от всички болни с кървене от долен ГИТ се сблъскват с рецидиви, а общата смъртност в първите 5 години след дехоспитализация достига 13% [3].

По различни данни в около 5-10% от всички случаи източник на кървене се открива в тънкото черво, водещи причини за което са съдови аномалии, язви, болест на Крон, тумори, неспецифичен ентерит и др. (фиг. 2) [4, 5, 6, 7].

Хемангиомите представляват рядко срещани в областта на тънкото черво доброкачествени туморни формации, произхождащи от субмукозен съдов плексус, които често клинично се мани-

фестират при пациенти около 50-годишна възраст с прояви на окултно или масивно кървене, обструкция, перфорация, коремна болка, анемия, друго [8, 9, 16]. В 26-50% от случаите обзорна рентгенография на коремни органи позволява да се открият патогномични за хемангиом лезии – флеболити [15]. КТ на коремните органи с интравенозен контраст остава информативен метод за диагностика, особено в условия на спешност, обаче появата на такива съвременни методи, като капсулна ендоскопия и балонна/двойна балонна ендоскопия съществено облекчават предоперативна диагностика на този вид тумори, както и на други заболявания и лезии, локализирани в преди недостъпен за ендоскопска визуализация участък на ГИТ – тънкото черво [10, 13, 14]. Така, данните от метаанализ показват, че от проведени 3150 изследвания (в това число 1722 с използване на капсулна ендоскопия и 1428 – с двойна балонна ендоскопия) при 2043 пациенти успешно се откриват 2248 източника на кървене с тънкочревен произход [11]. Посочените технологии дават възможност за предоперативна диагностика на хемангиом като източник на активно кървене от средните отдели на ГИТ в около 48% от случаите, регистрирани след 2006 г. – значително по-висок процент в сравнение с предходните години [12]. Въпреки очевидните успехи предоперативна диагностика и локализация на източник на кървене от тънко черво в условията на спешност остава трудна интердисциплинарна задача.

Възможностите на ендоскопско лечение на хемангиоми значително се ограничават и пряко зависят от общото състояние на пациента, размер и вид на преоткритата лезия – капилярен, каверно-



Фиг. 2. Основни причини за кървене от тънкото черво, А – при болни над 65 години, В – 41-64 години и С – под 41 година



зен или смесен [13]. Относно оперативната намеса ендоскопските методи са в значителна степен по-миниинвазивни, обаче те могат да се прилагат само при неголеми повърхностни лезии. Сравнително безопасен и ефективен метод е склеротерапията [17]. Така, използване на полидоканол при 12 пациенти с данни за 39 тънкочревни лезии по типа на „хемангиом“ (от които 20 лезии с размер под 1 cm и 19 – над 1 cm), рецидив на кървене се установи само при 1 болен [18]. Аргонна плазмена коагулация (АПК) в отделни случаи също дава добри резултати. Например при 12 деца с данни за кървене от ГИТ и съпътстваща тежка полиморбидна патология, в 8 случая се постигна дефинитивна хемостаза след 1 процедура на АПК [19]. Лазерната коагулация при хемангиоми на дебелото черво е ефективна в 67% от случаите, от които обаче в 67% се наблюдава рецидив с нисък отговор при повторен опит на коагулационна хемостаза – 33% [20]. При педункуларни и полупедункуларни хемангиоми е възможна ендоскопска резекция – по тип на полипектомия [21].

Наред с други от споменатите методи на ендоскопско лечение на хемангиоми, отделно внимание заслужава EMR (endoscopic mucosa resection, ендоскопска мукозна резекция). Много автори обаче настояват на предварително провеждане на ендоскопска ехография с цел определяне на дълбочина на лезията, поради факта че EMR метод е неприложим при трансмурални хемангиоми [22].

Ендоскопските методи въпреки очевидните предимства носят риск от такива усложнения, като ново масивно кървене и перфорация на черво, и са приложими на практика в по-малко от 50% от всички случаи – при мултифокални, малки по размер повърхностно локализиращи хемангиоми [23, 24].

Интердисциплинарният подход в лечението на хемангиоми се отразява в хибридни вмешателства, такива като D-LECS (duodenal-laparoscopic and endoscopic coordinated surgery) – дуоденална лапароскопска и ендоскопска координирана операция, описана при локализация на кавернозен хемангиом с размер 12 mm в дистална 1/3 на дванадесетопръстника. При този подход под обща анестезия се извършва ендоскопска субмукозна дисекция (ESD), последвана от лапароскопски извършени серомускуларни шевове в областта на дефекта с цел превенция на перфорация [25].

При невъзможност за ендоскопска хемостаза и необходимост от последваща оперативна интер-

венция ефективно може да се прилага маркиране на патологични лезии с различни пигменти. Така, N. Takase и др. описват успешно използване на “India Ink” с цел предоперативно маркиране и последваща визуализация и лапароскопска резекция на тънкочревни участъци, съдържащи кавернозни и капилярни хемангиоми. Авторите подчертават, че използване на “India Ink” позволява безпроблемна идентификация на ендоскопски отбелязани лезии през последващи 48 h и е свързано с най-ниския риск от усложнения – 0,22% [26]. С. Römmele и др., потвърждават високата ефективност и безопасност на този метод – при извършени 90 маркирания на тънкочревни участъци при 81 пациенти усложнения не се регистрират, а интраоперативна идентификация на отбелязаните лезии се оказва успешна в 100% от случаите [27].

Въпреки активното развитие на ендоскопски методи на лечението, проведенният ретроспективен анализ на 25 клинични случая, описани за периода 2016-2021 година, демонстрира значително преваляване на хирургичния подход в лечението на хемангиом на тънкото черво. Така, само в 3 от 25 проучени от авторите случая (12%) използването на ендоскопски методи беше успешно. При останалите 22 болни (88%) основният метод на лечение остана хирургичен – в 12 случая лапароскопска тънкочревна резекция и в 10 – конвенционална. При 1 от 22 оперирани болни интервенцията беше продиктувана от неуспешен опит на емболизация [28].

## Изводи

Хемангиомът на тънкото черво остава сравнително рядък и труден за диагностика, особено в условия на спешност, тумор, който най-често се манифестира с прояви на окултно или масивно кървене от ГИТ и данни за анемия. В отделни случаи обзорна рентгенография на корем позволява да се открият патогномонични за заболяването флеболити, обаче КТ с интравенозен контраст остава един от най-ценните методи на диагностика поради своята информативност, достъпност и възможност за получаване на бърз резултат. Такива нови методи като капсулна ендоскопия и балонна/двойна балонна ендоскопия съществено увеличават шансовете за правилна предоперативна диагностика и локализиране на лезията. Въпреки активното развитие на ендоскопски ме-

тоди за лечение на хемангиоми на тънкото черво, основен лечебен подход, особено в условията на спешност и при големи трансмурални лезии, остава хирургичният, и в повечето случаи – лапароскопската тънкочревна резекция.

### Библиография

1. Kaya E, Karaca M, Aldemir D et al. Predictors of poor outcome in gastrointestinal bleeding in emergency department. *World J Gastroenterol*, 2016;22(16):4219-4225.
2. Oakland K. Changing epidemiology and etiology of upper and lower gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2019;42:101610.
3. Aoki T, Nagata N, Niikura R et al. Recurrence and Mortality Among Patients Hospitalized for Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015; 13(3):488-494.
4. Gunjan D, Sharma V, Rana S et al. Small bowel bleeding: a comprehensive review. *Gastroenterol Report*, 2014; 2(4): 262–275.
5. Zhang BL, Chen CX, Li YM. Capsule endoscopy examination identifies different leading causes of obscure gastrointestinal bleeding in patients of different ages. *Turk J Gastroenterol*, 2012;23:220-5.
6. Gerson LB, Fidler JL, Cave DR et al. Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Small Bowel Bleeding. *Am J Gastroenterol*, 2015; 110(9):1265-1287.
7. Ohmiya N. Management of obscure gastrointestinal bleeding: Comparison of guidelines between Japan and other countries. *Digestive Endoscopy*, 2020;32(2):204-218.
8. Iordache F, Turculea C, Beuran M et al. Emergency Surgery for Small Bowel Hemangioma. A review of the literature. *Chirurgia*, 2021;116(6):657-663.
9. Durer C, Durer S, Sharbatji M et al. Cavernal Hemangioma of the Small Bowel: A Case Report and Literature Review. *Cureus*, 2018;10(8):3113
10. Hu P, Chen H, Wang X et al. Small intestinal hemangioma: Endoscopic or surgical intervention? A case report and review of literature. *World J Gastrointest Oncol*, 2018;10(12):516-521.
11. Brito H, Ribeiro IB, Hourneaux de Moura DT et al. Video capsule endoscopy vs double-balloon enteroscopy in the diagnosis of small bowel bleeding: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastrointest Endosc*, 2018;10(12): 400-421.
12. Akazawa Y, Hiramatsu K, Nosaka T et al. Preoperative diagnosis of cavernous hemangioma presenting with melena using wireless capsule endoscopy of the small intestine. *Endoscopy International*, 2016;04:249-251.
13. Fu JX, Zou YN, Han ZH et al. Small bowel racemose hemangioma complicated with obstruction and chronic anemia: A case report and review of literature. *World J Gastroenterol*, 2020;26(14):1674-1682.
14. Kano T, Fukai S, Okamoto R et al. An incidentally identified 15 cm cavernous hemangioma of the small intestine: Case report and literature review. *Int J Surg Case Reports*, 2021;84:106144.
15. Tanaka N, Onda M, Seya T. Diffuse cavernous hemangioma of the rectum. *Eur J Surg*, 1999;165:280-3.
16. Adu IK, Haifeng Zhang H. Double Balloon Enteroscopy in Small Bowel Submucosal Tumor Diagnosis: A Short Narrative Review. *Intern Med*, 2022;12 (10):1-7.
17. Aoyama T, Fukumoto A, Shigita K et al. Successful Endoscopic Sclerotherapy Using Polidocanol for Small Bowel Hemangioma. *Int Med*, 2020;59 (14):1727-1730.
18. Atsushi Igawa A, Oka S, Tanaka S. Polidocanol injection therapy for small-bowel hemangioma by using double-balloon endoscopy. *New Methods Clinical Endoscopy*, 2016;84(1):163-167.
19. Khan K, Schwarzenberg SJ, Sharp H et al. Argon plasma coagulation: Clinical experience in pediatric patients. *Case Studies*, 2003;57(1):110-112.
20. Mathus-Vliegen EMH. Laser treatment of intestinal vascular abnormalities. *Int J Colorect Dis*, 1989;4:20-25.
21. Ogasawara N, Suzuki M, Adachi K et al. Endoscopic Resection of a Pedunculated Cavernous Hemangioma of the Sigmoid Colon: A Case Report Subject Area: Gastroenterology. *Case Rep Gastroenterol*, 2020;13(3):418-422.
22. Shao XD, Guo XZ, Ren LN et al. Mixed hemangioma on the ileocecal valve removed by endoscopic polypectomy. *AME Med J*, 2018;3(1):1-4.
23. Hu PF, Chen H, Wang XH et al. Small intestinal hemangioma: Endoscopic or surgical intervention? A case report and review of literature. *World J Gastrointest Oncol*, 2018;10(12):516-521.
24. Ocampo Toro WA, Corral Ramos B, Concejo Iglesias P et al. Haemangiomas of the Small Intestine: Poorly Known Cause of Gastrointestinal Bleeding of Uncertain Origin. *Cureus*, 2018;10(8):3155.
25. Masaki S, Komeda Y, Yoshioka Y et al. Endoscopic submucosal dissection with reinforcement using a laparoscopic approach for a duodenal cavernous hemangioma. *Videogic*, 2022;7(11):392-394.
26. Takase N, Fukui K, Tani T et al. Preoperative detection and localization of small bowel hemangioma: Two case reports. *World J Gastroenterol*, 2017;23(20):3752-3757.
27. Römmele C, Ebigo A, Schrepf M. et al. Detection Rate and Clinical Relevance of Ink Tattooing during Balloon-Assisted Enteroscopy. *Gastroenterol Res Pract*, 2017;2017:4969814.
28. Iordache F, Turculea C, Beuran M et al. Emergency Surgery for Small Bowel Hemangioma. A review of the literature. *Chirurgia*, 2021;116(6):657-663.

✉ Адрес за кореспонденция:  
Ирина Литвиненко  
e-mail: irinavladimirovna@litvinenko@gmail.com

## PVDF ПЛАТНА ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО НА ХЕРНИИ НА ПРЕДНАТА КОРЕМНА СТЕНА

Д. Митев, И. Иванов

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

## PVDF MESHES IN THE TREATMENT OF ANTERIOR ABDOMINAL WALL HERNIAS

D. Mitev, I. Ivanov

Department of Thoracic Surgery, Heart and Brain Hospital – Burgas

### Резюме

Операциите на хернии на предната коремна стена са най-честите интервенции в общата хирургична практика. Въвеждането на пластики със синтетични протези намалява значително риска от рецидив, но в редица случаи възникват усложнения, влошаващи качеството на живота на пациентите. С цел намаляване на периоперативните рискове въведохме в практиката си иновативни протези от силно инертния полимер поливинилиден флуорид (PVDF) и проведехме обсервационно проучване. За период от 2 години (от 2018 до 2020) в Клиниката по хирургия на УМБЛСМ „Пирогов“ се извършиха 34 операции с PVDF протези с характеристики, съобразени с оперативната техника и анатомичната област на херниалния дефект. При проследяване средно 8 месеца не се наблюдават рецидивы, а ранните усложнения са при единични пациенти с изразена коморбидност. Впечатление прави липсата на дискомфорт и локална ригидност в късния постоперативен период. Подобрената биостабилност, минималната реакция на организма спрямо протезата, ограниченото свиване и липсата на втвърдяване след интеграция на платното водят до видими в хирургичната практика предимства на PVDF пред другите синтетични протезни материали.

**Ключови думи:** PVDF платна, хернии, лечение

### Abstract

Operations of the anterior abdominal wall hernia are the most common interventions in the general surgery practice. The introduction of synthetic prosthesis reduces the rates of recurrences, but in many cases it is related to complications that could severely diminish quality of life of the patients. To reduce the perioperative complications, we brought in our practice innovative prosthesis made of the highly inert polymer Polyvinylidene fluoride (PVDF) and an observational study was conducted. For the time period of two years (from 2018 to 2020) in the department of surgery of Pirogov – University Hospital were performed 34 operations with PVDF meshes, with characteristics according to the operative technique and the anatomical region of the hernia defect. With median follow-up of 8 months there are no recurrences and the early complications are related to patients with expressed comorbidity. The enhanced biostability, minimal tissue reaction, limited shrinkage and lack of stiffness after integration result in tangible advantages of PVDF to other synthetic prosthetic materials.

**Key words:** PVDF meshes, hernias, treatment

### ВЪВЕДЕНИЕ

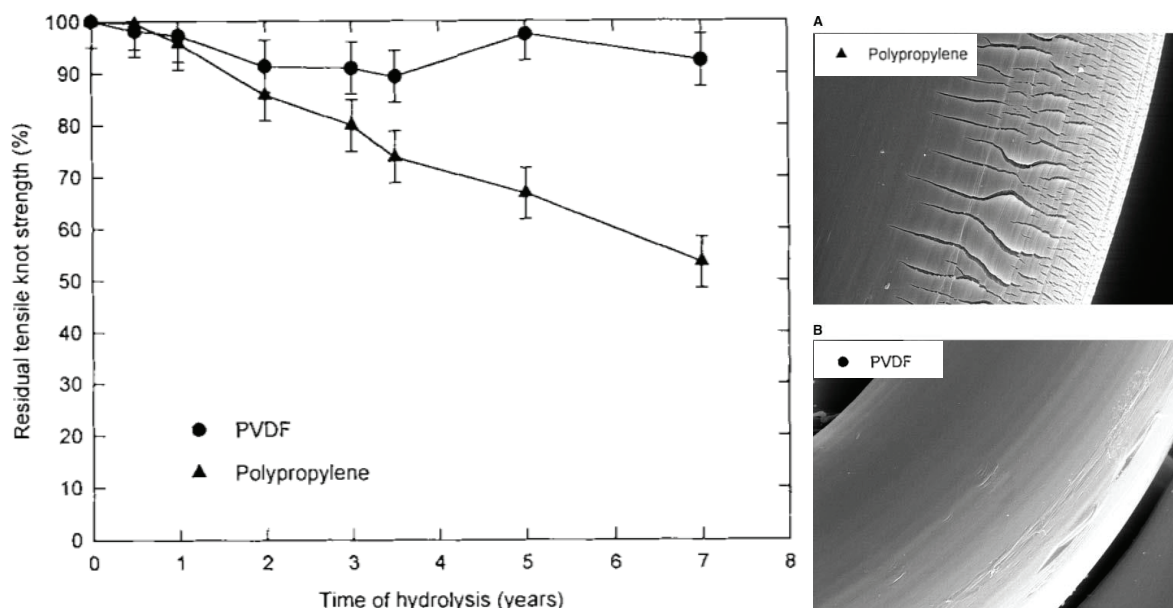
Херниите на предната коремна стена са често срещани, с честота 1,7% за всички възрасти и 4% за популацията над 45 години [1]. Най-чести са ингвиналните хернии – около 75%, следвани

от умбиликалните – 14%, вентралните и инцизионните хернии – 10%, феморални 3-5% [2]. Операциите на хернии на предна коремна стена са най-честите интервенции в хирургичната практика – над 1 млн. само в Северна Америка.

Херниалната хирургия е свързвана с редица усложнения, рецидиви и като цяло се счита за неуспешна чак до края на 19-и век, когато Bassini адаптира и подобрява пластиката по MacEwen. Новият метод на Bassini се възприема широко от хирургичната общност поради добрите му резултати. Първоначалните му резултати – 3,1% рецидиви и 2,4% смъртност, силно контрастират на съобщаваните 31% рецидиви и 6% смъртност от водещата клиника по онова време – тази на Billroth. Въпреки многото иновации през първата половина на 20-и век, като например въвеждането на сребърни (Witzel, 1900) и стоманени (Babcock, 1929) шевни материали, стоманени мрежи (Babcock, 1952), найлонови конци (Melick, 1942) и мрежи (Aquaviva, 1944), осезаем напредък в резултатите не настъпва чак до 1955 г. [3]. Тогава Usher започва експерименти и впоследствие въвежда в клиничната практика платна, тъкани от Marlex – етиленов полимер, впоследствие преработен до полипропилен, който за разлика от първоначалния продукт може да се стерилизира на автоклав. През 60-те години около 20% от всички пластички с платна са се извършвали с полипропиленови протези, тогава започва и използването на полипропиленови шевни материали в коремната и кардиоваскуларната хирургия. В момента полипропиленът е най-използваният протезен материал при херниопластики [4]. С натрупването на опит с различните полимери в

клиничната практика започват да се наблюдават, свързани с полимера, по-редки усложнения и такива, възникващи след дълъг период от време. Основен напредък при платната от първа генерация са промените в оплетката им и въвеждането през 1998 г. на „леки“ едропорести платна [5]. Съобщенията за лесна ятрогенна увреда, ерозия, загуба на качества с времето водят, както и силната тъканна реакция, която предизвиква, водят до търсене на алтернативи на полипропилен като масово използван материал [6, 7].

PVDF е силно nereактивен флуорополимер, известен с устойчивостта си на разтворители, киселини, UV, гама- и бета-радиация. В медицинската индустрия се използва отдавна при измервателна техника, напр. western blot, поради инертността му спрямо аминокиселини и протеини. В търсене на алтернатива на полипропилен като шевен материал се експериментира и впоследствие се въвеждат в практиката шевове от PVDF. При *in vitro* и *in vivo* проучвания се установява, че PVDF запазва силата си на опън, не се разтяга, не се уврежда от хирургичния инструментариум и показва минимални нива на ерозия спрямо полипропилен. В едно проучване се сравняват *in vitro*, в условия, потенциращи хидролиза, и *in vivo* при анастомози на торакална аорта PVDF и полипропилен. Установява се загуба на силата на полипропилен с 46.6%, при само 7,5% загуба при PVDF (фиг. 1).



Фиг. 1. Остатъчна сила на шевове от PVDF и polypropylene с еднакви други характеристики, за период от 7 години в условия, симулиращи *in vivo* хидролиза

Установява се и минимална реакция на организма при PVDF шевове [8]. През 2002 г. PVDF се въвежда като нов полимер за изработка на хирургични платна. PVDF е по-издръжлив на хидролиза и дегенерация в сравнение с полиестера и полипропилена, а локалната тъканна реакция е минимална [9]. От 2018 г. въведохме PVDF протези в нашата практика.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проведе се наблюдателно проучване с клинично проследяване и анкетна таблица на 66 пациенти в две групи – с пластика на предната коремна стена с помощта на PVDF или полипропиленово платно. Извърши се анализ за липса на различие (“non-inferiority”) [10].

## РЕЗУЛТАТИ

Проведе се анкета за субективните оплаквания в ранния и в късния постоперативен период. Данните се анализираха по метода Mann-Whitney U-Test. В късния постоперативен период се проведе по отношение на дискомфорт и/или болка около оперативния разрез, като се използва скалата на Mankoski [11].

**Таблица 1. Разпределение според Mankoski Pain Scale на 8-и постоперативен месец**

Mankoski Pain Scale	PVDF	Polypropilene	Общо (n)
0	17	7	24
1	10	16	26
2	6	9	15
3	1	0	1
4 или по-висок	0	0	0
Общо (n)	34	32	66

Проведе се тест за необходимия брой пациенти за получаване на статистически значим резултат за липса на различие (“non-inferiority”) в двете групи [10]. За видима истинска разлика в полза на експерименталното лечение (PVDF) от 5%, тогава са нужни поне 64 пациенти, за да сме 90% сигурни, че горната граница на едностранния 95% доверителен интервал ще изключи разлика в полза на стандартната група (Polypropylene) от повече от 22%.

Предприе се анализ по метода на Mann-Whitney U. Получената стойност за U е 406,5; z-score – 1.75776. Получава се  $p = .0392$ , при статистическа значимост на стойности  $p < .05$ . Следователно можем да заключим, че PVDF е поне толкова добър за използване като протезен материал при пластики на предна коремна стена, колкото класическия масово използван полипропилен.

По-голямата бройка пациенти без никакви оплаквания в PVDF групата е възможно да се дължат на описваната в литературата по-добра бистабилност, минималната реакция на организма спрямо протезата, ограниченото свиване и липсата на втвърдяване след интеграция на платното.

## ОБСЪЖДАНЕ

За период от 2 години в Клиниката по хирургия на УМБЛСМ "Пирогов" се извършиха 34 операции с PVDF протези с характеристики, съобразени с оперативната техника и анатомичната област на херниалния дефект. При проследяване средно 8 месеца не се наблюдават рецидиви, а ранните усложнения са при единични пациенти с изразена коморбидност. Впечатление прави липсата на дискомфорт и локална ригидност в късния постоперативен период.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При оперативно лечение на херниите на предната коремна стена често се налага използването на протезен материал при извършването на пластика. В стандартната хирургична практика са се наложили различни видове полипропиленови платна, с различни характеристики на оплетката. Всеизвестни са недостатъците на полипропилен като материал, използван в хирургията. Херниалните платна от PVDF предлагат съпоставими резултати в хирургичната практика, безопасни са за използване и притежават множество потенциални предимства, които следва да се докажат в големи рандомизирани проучвания с продължително проследяване на пациентите.

## Библиография

- Jenkins JT, O' Dwyer PJ. Inguinal hernias. BMJ, 2008, Feb 2; 336(7638)
- Rutkow IM; Robbins AW. Demographic, classificatory, and socioeconomic aspects of hernia repair in the United States. Surg Clin North Am, 1993; 73(3).

3. Raymond R. Milestones in the history of hernia surgery: Prosthetic repair; *Hernia* 2004;8(1).
4. Biondo-Simoes et al. Comparative study Polypropylene versus Parietex composite®, Vicryl® and Ultrapro® meshes, regarding the formation of intraperitoneal adhesions. *Asta Cirurgica Brasileira*, 2017, 32(2).
5. Karen B et al. Past, Present and Future of Surgical Meshes: A Review; *Membranes* 2017, 7, 47.
6. Urban E, King MW Guidoin R, et al. Whymake monofilament suture out of polyvinylidene fluoride (PVDF)? *ASAIO J*, 1994;40: 145-56.
7. Cornel G. Fracture of polypropylene suture. *Ann Thorac Surg*, 1982;33:64.
8. Laroche G. et al. Polypropylene fluoride monofilament sutures: can they be used safely for long-term anastomoses in the thoracic aorta? *Artif. Organs*, 1995; 19: 1190-1199.
9. Klinge U, Klosterhalfen B, Ottinger AP, et al. PVDF as a new polymer for the construction of surgical meshes. *Biomaterials*, 2002;23(16):3487-3493.
10. Sealed Envelope Ltd. 2012. Power calculator for binary outcome non-inferiority trial. [Online] Available from: <https://www.sealedenvelope.com/power/binary-noninferior/> [Accessed Sat Oct 16 2021].
11. McMahon, George Francis III. Comparison of a Numeric and a Descriptive Pain Scale in the Occupational Medicine Setting. Doctoral Projects, 2019, 98.

✉ *Адрес за кореспонденция:*  
Димо Митев  
e-mail: dimo.mitev@yahoo.com

## ЗНАЧЕНИЕ И ПОЗИЦИОНИРАНЕ НА ОМЕГА-НЕНАСИТЕНИ МАСТНИ КИСЕЛИНИ КАТО ПРОФИЛАКТИКА И СЪПЪТСТВАЩИ ЛЕЧЕНИЕТО ПРИ НЯКОИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Ст. Иванова<sup>1</sup>, М. Чанева<sup>2</sup>, Д. Обрешкова<sup>3</sup>, О. Марков<sup>3</sup>, П. Атанасов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Българско научно дружество по фармация – София

<sup>2</sup>Клиника по вътрешни болести, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“, – София

<sup>3</sup>Болнична аптека, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“, – София

## IMPORTANCE AND POSITIONING OF OMEGA UNSATURATED FATTY ACIDS AS PROPHYLAXIS AND ADJUNCTIVE TREATMENT IN CERTAIN DISEASES

St. Ivanova<sup>1</sup>, M. Chaneva<sup>2</sup>, D. Obreshkova<sup>3</sup>, O. Markov<sup>3</sup>, P. Atanasov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bulgarian Scientific Society of Pharmacy – Sofia

<sup>2</sup>Clinic of Internal Diseases, UMHATEM “N. I. Pirogov” – Sofia

<sup>3</sup>Hospital Pharmacy, UMHATEM “N. I. Pirogov” – Sofia

### Резюме

Мастните киселини спадат към простите липиди и са градивен елемент на голяма част от сложните липиди (глицериди, фосфолипиди и др.), както и субстрати при метаболизма в живите организми. Те са един от главните елементи на диетата (в свободна и свързана форма) и имат отношение към редица здравни ефекти. Поради това информацията за тяхното съдържание в различни обекти е необходима за оценка на ползи и рискове от съдържанието и съотношенията на съответните представители в диетата и като съпътстващи терапии.

**Ключови думи:** омега-ненаситени мастните киселини, липиди, омега-3 и омега-6 ненаситени мастни киселини в ейкозаноиди

### Abstract

Fatty acids belong to simple lipids and are the building blocks of many complex lipids (glycerides, phospholipids, etc.) as well as substrates of metabolism in living organisms. They are one of the main elements of the diet (in free and bound form) and related to a number of health effects. Therefore, information on their content in different objects is necessary to assess the benefits and risks of the contents and ratios of the respective representatives in the diet and as concomitant therapies.

**Key words:** omega-unsaturated fatty acids, lipids, omega-3 and omega-6 unsaturated fatty acids in eicosanoids

Омега-ненаситените мастните киселини (ОНМК) притежават биологична активност и са компоненти в редица хранителни добавки и лекарствени продукти, отпускани без рецепта.

Изследвания върху еволюционните аспекти на храненето показват, че в нашата диета са настъпили основни промени, особено във вида и размера на ненаситени мастни киселини и антиоксиданти

в съдържанието на храните [1, 2, 3, 4]. Благоприятни ефекти върху здравето оказва навлизането на омега-3 ненаситените мастни киселини – ейкозапентаенова киселина (ЕРА) и докозахексаенова киселина (ДНА) [5, 6, 7, 8], които са описани за първи път в Гренландия в диетата на ескимосите, консумиращи голямо количество морски дарове, като въз основа на това е отчетен нисък процент на коронарна болест на сърцето, астма, захарен диабет тип 1 и множествена склероза [9, 10, 11]. В резултат на проведеното наблюдение е доказано благоприятното здравословно въздействие на омега-3 ненаситените мастни киселини. Доказва се, че те са благоприятни и при някои други заболявания, като възпалителни процеси на червата, ревматоиден артрит и псориазис.

Омега-3 ненаситени мастни киселини са открити във всички храни, консумирани от човека: месо, диви растения, яйца, риба, ядки и плодове. Поради увеличеното количество на омега-6 мастните киселини в западната диета се увеличава образуването на тромби и генетични промени, които засилват предиспозицията към алергични и възпалителни заболявания. По този начин диетата, богата на омега-6 мастни киселини, измества физиологичното състояние на човек, който е протромботично чувствителен, което води в неговия организъм до повишаване на вискозитета на кръвта, вазоспазъм и вазоконстрикции, като се намалява и времето на кръвене. Времето на кръвене се намалява при групи от пациенти с хиперхолестеролемия, хиперлиппротеинемия, инфаркт на миокарда, други форми на атеросклероза и диабет (затлъстяване и хипертриглицеридемия). Времето на кръвене е по-дълго при жените, отколкото при мъжете, и по-дълго в млада възраст, отколкото при възрастни хора. Има етнически различия във времето на кръвене, които може да се докажат с естеството на хранителната диета.

Липидите (триглицеридите) са клас от естествени органични съединения. Липидите са естери на глицерола с мастните киселини. Те обикновено са разтворими в органични разтворители и в голяма степен неразтворими във вода за разлика от други големи групи биологични молекули, а именно нуклеинови киселини, аминокиселини и въглехидрати (захари). Към липидите се отнасят широка група от естествено срещащи се молекули, които включват мастни киселини, восъци, ейкозаноиди, моноглицериди, диглицериди, тригли-

цериди, фосфолипиди, сфинголипиди, стероли, терпени, мастноразтворими витамини (като витамини А, D, Е и К) и др. [12, 13, 14, 15].

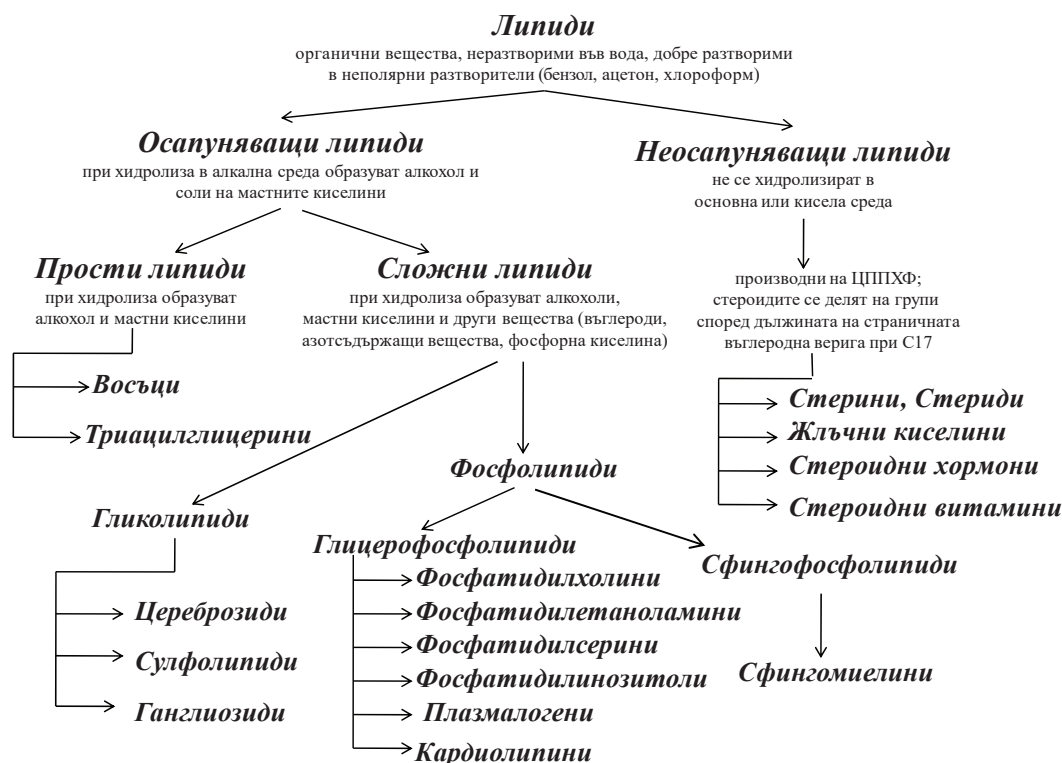
Класификацията на липидите е сложна, тъй като в този клас влизат вещества, които са твърде разнообразни. Единственото свойство, което ги обединява, е тяхната хидрофобност. В зависимост от способността им при хидролиза в алкална среда да не образуват или да образуват соли на висши мастни киселини (сапуни), се базира класификацията, представена на фиг. 1.

Мастните киселини влизат в състава на фосфолипидите и триацилглицеролите. Наличието на полиненаситени мастни киселини определя биологичната активност на фосфолипидите, свойствата на биологичните мембрани, взаимодействието на фосфолипидите с мембранните белтъци и тяхната транспортна и рецепторна активност. За дълговерижните (C22, C24) полиненаситени мастни киселини е установено, че участват в механизма на запаметяване и при поведенческите реакции [16, 17, 18, 19, 20]. Ненаситените въглеродни мастни киселини (C20) (ейкозаноиди) са субстрат за синтез на ейкозаноиди – биологично активни вещества, изменящи количеството цАМФ и цГМФ в клетката, модулиращи метаболизма и активността както на самата клетка, така и на околните клетки. Тези вещества се наричат местни или тъканни хормони. Съдържанието на мазнини в човешкото тяло е около 97% наситени и мононенаситени мазнини и едва 3% полиненаситени мазнини. Половината от тези 3% са омега-3 НМК и този баланс трябва да се поддържа. Растителните масла съдържат много високи нива на полиненаситени мазнини и тези масла са заменили много от наситените мазнини в нашата диета от 1950 г. насам.

Омега-6 мастните киселини в малки дози са необходими, но в големи дози противодействат на омега-3, дори последните да се приемат в предполагаемо достатъчни количества. В менюто на средния жител на цивилизованите страни съотношението между омега-3 и омега-6 киселините варира от 1 : 20 до 1 : 40. То би следвало да е поне 1 : 2, а според някои нови данни – дори близко до 1 : 1!

Световната здравна организация е издала препоръки относно съотношението на омега-6 и омега-3 мастни киселини, от 5 : 1 до 10 : 1. Страни като Швеция препоръчват съотношение 5 : 1, Ка-





Фиг. 1. Класификация на липидите

нада препоръчва от 4 : 1 до 10 : 1, Япония наскоро промени препоръката си от 4 : 1 до 2 : 1. Въз основа на съотношението на омега-6 и омега-3-прием, западната диета се оценява на 20 : 1. За пациенти с доказана болест на сърцето American Heart Association препоръчва прием на около 1 g EPA + DHA на ден. За хората, за които е необходимо да понижат нивото на триглицеридите си, се препоръчва прием на 2 g до 4 g EPA + DHA на ден под грижите на лекар. Те препоръчват също, че пациентите без документирана коронарна болест на сърцето е необходимо да приемат омега-3 мастни киселини чрез консумацията на разнообразни риби (за предпочитане мазна риба) най-малко два пъти седмично и да включват в диетата си масла, богати на алфа-линоленова киселина (ленено семе, рапица и соево масло; ленено семе и орехи). За Англия Научен консултативен комитет по въпросите на храненето (SACN) препоръчва прием на 450 g DHA + EPA на ден (табл. 1) [22].

Омега-3 мастните киселини се определят главно като сърдечно-съдови протектори, но е призната и ролята им за имунната регулация (включително за предпазване от възпалителни,

автоимунни и туморни процеси), противоревматичния им ефект, както и незаменимата им роля при изграждането на детския мозък и поддържането на познавателните функции и доброто настроение при възрастните [23].

Таблица 1. Адекватен прием на омега-3 за различните възрастови групи

Възрастова група	Години	Омега-3 НМК	Мъже (g/ден)	Жени (g/ден)
Бебета	0-6 месеца	ALA, EPA, DHA	0,5	0,5
Бебета	7-12 месеца	ALA, EPA, DHA	0,5	0,5
Деца	1-3 години	ALA	0,7	0,7
Деца	4-8 години	ALA	0,9	0,9
Деца	9-13 години	ALA	1,2	1,0
Юноши	14-18 години	ALA	1,6	1,1
Възрастни	19 год. и възрастни	ALA	1,6	1,1
Бременни	Всички възрасти	ALA		1,4
Кърмачки	Всички възрасти	ALA		1,3

Омега-3 и омега-6 НМК могат да се намерят в естествена форма в растителните храни. Богати източници на омега-3 са тученица, спанак, маруля, карфиол, лен, коноп, орехи, както и рибата, растението градински чай, асаи, водораслите, лененото масло, масло от рапица и др. Богати източници на омега-6 са шафран, слънчоглед, коноп, лен, орехи, тиквено и сусамено семе [29].

Омега-3 и омега-6 ненаситените мастни киселини се отлагат в клетъчната мембрана. Колкото повече омега-3 има в клетъчната мембрана, толкова по-малко омега-6 ще се отложат там. Клетките не различават омега-3 от омега-6 ненаситените мастни киселини и при нужда от ейкозаноиди, последните ще се произведат от наличните полиненаситени мастни киселини, без значение дали те са омега-6 или омега-3 ненаситени мастни киселини. Следователно съотношението между ейкозаноидите, производни на омега-6, и ейкозаноидите, производни на омега-3 мастни киселини в тялото, зависи от съотношението омега-6/омега-3 мастни киселини в храната;

Процесите на превръщане на омега-3 и омега-6 ненаситените мастни киселини в ейкозаноиди са зависими от синтеза на двата различни вида ейкозаноиди, като при това са необходими едни и същи ензими [29].

Много противовъзпалителни фармацевтични продукти инхибират производството на някои цитокини и ейкозаноиди, но съществуват възможности за лечение, които включват омега-3 и омега-9 мастни киселини. Простагландините, като провъзпалителни ейкозаноиди E2 (PGE2) и левкотриен B4 (LTB4), се получават от арахидонова киселина (AA) омега-6 ПНМК, която се поддържа при високи клетъчни концентрации от високо омега-6 и ниско омега-3 съдържание на мастни киселини в резултат на съвременната западна диета. Лененото масло съдържа омега-3 ПНМК  $\alpha$ -линоленова киселина (C18 : 3), която може да се превърне след прием на C20 омега-3 ПНМК в ейкозапентаенова киселина (EPA). Рибените масла съдържат както 20- и 22-въглеродни омега-3 мастни киселини, EPA и DHA. EPA може да действа като конкурентен инхибитор на AA при превръщането на PGE2 и LTB4 и да намали синтеза на единия или двата от тези ейкозаноиди, което се наблюдава след включване на ленено или рибено масло в диетата. Аналогично на ефекта на омега-3 мастни киселини, включване на омега-9 маст-

ните киселини ейкозатриенова киселина (C-20 : 5) в храната също води до намаляване на синтеза на LTB4. Включване на омега-3 ПНМК в храната може да потисне производството на тумор-некротичен фактор-алфа (TNF- $\alpha$ ) и интерлевкин 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) [30]. По отношение на провъзпалителните цитокини, TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , изследванията на здрави доброволци и пациенти с RA са показали  $\leq 90\%$  инхибиране на продукцията на цитокини след прием на добавка с рибено масло. Използването на ленено масло също намалява производството на тези цитокини [31].

Пилотно проучване показва, че приложени парентерално, омега-3 ПНМК се понасят добре и водят до подобряване на клиничните симптоми на RA. Пероралното приложение на омега-3 може да удължи полезния ефект от терапията с инфузия [32].

Лабораторни изследвания показват, че диети, богати на омега-3 ПНМК, могат да помогнат на хората с остеоартрит, но в тази посока изследванията са недостатъчни. В проучване са изследвани плазмените нива на кортизол и епинефрин (повишени в резултат на стрес) при седем здрави мъже, изложени на 30-минутен психически стрес (математичен тест), преди и след триседмичен прием на рибено масло (7,2 g дневно). При изходно ниво средните нива на адреналин са 6,9 и 89,3 mg/ml и нивата на кортизол са 291 и 372  $\mu\text{mol/l}$ , съответно, преди и след подлагането на стрес. След три седмици прием на добавки, съдържащи рибено масло, повишените нива на кортизол и епинефрин са значително понижени [34].

## Библиография

1. Angell M, Kassirer JP. Alternative Medicine – The Risks of Untested and Unregulated Remedies. *N Engl J Med*, 1998; 339: 839-841.
2. DiPaola RS, Zhang H, Lambert GH et al. Clinical and Biologic Activity of an Estrogenic Herbal Combination (PC-SPES) in Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 1998; 339: 785-791.
3. Kaplowitz N. Hepatotoxicity of herbal remedies: insights into the intricacies of plant-animal warfare and cell death. *Gastroenterology*, 1997; 113(4): 1408.
4. Merrill RA. Food Safety Regulation: Reforming the Delaney Clause. *Annu Rev Public Health*, 1997; 18: 313-40.
5. Food Additives Unit Chemical Safety and Toxicology Division, Food additives legislation Guidance notes, London WC2 6NH, March 2002.
6. Food Additives Legislation Guidance to Compliance. July 2014 (Food additives-Regulation 1333/2008).

7. Harkey MN, Handerson GI, Gershwin M E, et al. Variability in commercial ginseng products: an analysis of 25 preparations. *Am J Clin Nutr*, 2001; 73(6): 1101-1106.
8. Симеонова А, Петрова Г. Управление на качеството във фармацията. София, 2012, 100.
9. Wijendran V, Hayes K C. Dietary n-6 and n-3 fatty acid balance and cardiovascular health. *Annu Rev Nutr*, 2004; 24: 597-615.
10. Kromann N, Green A. Epidemiological studies in the Upernavik district, Greenland: incidence of some chronic diseases 1950-1974. *Acta Med Scand*, 1980; 208: 401-406.
11. Jorgensen ME, Bjeregaard P, Borch-Johnsen K. Diabetes and impaired glucose tolerance among the Inuit population of Greenland. *Diabetes Care*, 2002; 25: 1766-1771.
12. Шишков В. Хранителните добавки като източници на есенциални нутриенти и биологично активни вещества – 2-ра част, VIII национален конгрес по хранене.
13. Dennis E A. Lipidomics joins the omics evolution. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009; 106: 2089-2090.
14. Brown HA. editor. *Methods in Enzymology* Academic Press. San Diego, 2007; 432, 400.
15. Fahy E, Subramaniam S, Murphy R, et al. Update of the LIPID MAPS comprehensive classification system for lipids. *J Lipid Res*, 2009; 50: S9-S14.
16. Grosso G, Pajak A, Marventano S et al. Role of omega-3 fatty acids in the treatment of depressive disorders: a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One*, 2014; May 7; 9(5): e96905.
17. Holub BJ. Clinical nutrition: 4. Omega-3 fatty acids in cardiovascular care. *CMAJ*, 2002; Mar 5; 166(5): 608-15.
18. Raine A, Portnoy J, Liu J et al. Reduction in behavior problems with omega-3 supplementation in children aged 8-16 years: a randomized, double-blind, placebo-controlled, stratified, parallel-group trial. *J Child Psychol Psychiatry*, 2014; Aug 22.
19. Fotuhi M, Mohassel P, Yaffe K. Fish consumption, long-chain omega-3 fatty acids and risk of cognitive decline or Alzheimer disease: a complex association. *Nat Clin Pract Neurol*, 2009; 5(3): 140-52.
20. Montgomery P, Burton JR, Sewell RP et al. Low blood long chain omega-3 fatty acids in UK children are associated with poor cognitive performance and behavior: a cross-sectional analysis from the DOLAB study. *PLoS One*, 2013; Jun 2; 8(6): e66697.
21. Zheng JS, Hu X J, Zhao YM et al. Intake of fish and marine n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of breast cancer: meta-analysis of data from 21 independent prospective cohort studies. *BMJ*, 2013; Jun 27; 346: f3706.
22. Hosokawa M, Hernandez E. *Omega-3 Oils: Applications in Functional Foods*. N.p.: AOCS, 2011.
23. Birch E E, Garfield S, Hoffman D R et al. A randomized controlled trial of early dietary supply of long-chain polyunsaturated fatty acids and mental development in term infants. *Dev Med Child Neurol*, 2000; Mar; 42 (3): 174-81.
24. Wijendran V, Hayes KC. Dietary n-6 and n-3 fatty acid balance and cardiovascular health. *Ann Rev Nutrition*, 2004; 24: 597-615.
25. Theodoratou E, McNeill G, Cetnarskyj R et al. Dietary fatty acids and colorectal cancer: a case-control study. *Am J Epidemiol*, 2007; 166(2): 181-95.
26. Widenhorn-Müller K, Schwanda S, Scholz E et al. Effect of supplementation with long-chain  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids on behavior and cognition in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a randomized placebo-controlled intervention trial. *Prostaglandins Leukot Essent*, 2014; 41: 49-60.
27. Gerster H. Can adults adequately convert alpha-linolenic acid (18 : 3n-3) to eicosapentaenoic acid (20 : 5n-3) and docosahexaenoic acid (22 : 6n-3)? *Int J Vitam Res*, 1998; 68(3): 159-73.
28. Understanding Omega-3 s. Sperling Laurence S. *Am Heart J*, 2005; 151(3): 564-570.
29. Flaxseed A. Potential sources of food Feed and Fiber Omega 3 sources. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2011; 51(3): 210-22.
30. Smith WL, Murphy RC. The eicosanoids: cyclooxygenase, lipoxygenase, and epoxygenase pathways. Vance DE, Vance JE editors. *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes* 5th edition. Elsevier Science, New York, 2008; 332-361.
31. Voet D, Voet JG. *Biochemistry*. John Wiley & Sons, New York, NY, USA, 4th edition, 2010.
32. IUPAC Compendium of Chemical Terminology (2nd ed.), International Union of Pure and Applied Chemistry, 1997.
33. Murray R, Botham KM, Kennelly PJ et al. *Harper's Illustrated Biochemistry*, McGraw-Hill Education, Toronto, Canada, 29th edition, 2012.
34. Arab L. Biomarkers of fat and fatty acid intake. *J Nutrition*, 2003; 133(suppl. 3), 925S-932S.
35. Hadzhieva B, Obreshkova D, Petkova V, Ivanova S. Omega-unsaturated fatty acids – their presence in the nutritional regime for the prevention of certain socially significant diseases. *Hamdard J Pharm*, 2022; 2(1): 1-8.

✉ *Адрес за кореспонденция:*  
Проф. Данка Обрешкова  
e-mail: phddanka@abv.bg

## МЯСТО НА ТАРГЕТ-КОНТРОЛИРАНАТА ВЕНОЗНА ИНФУЗИЯ В СЪВРЕМЕННАТА АНЕСТЕЗИЯ НА ДЕЦА И ВЪЗРАСТНИ – ЧАСТ 1

Д. Дончев, Б. Младенов

Клиника по детска анестезиология и интензивно лечение, УМБАЛСМ "Н. И. Пирогов" – София

## PLACE OF TARGET-CONTROLLED VENOUS INFUSION IN MODERN ANESTHESIA OF CHILDREN AND ADULTS – PART 1

D. Donchev, B. Mladenov

Department of Pediatric Anesthesiology and Intensive Care, UMHATEM "N. I. Pirogov" – Sofia

### Резюме

Макар съвременната обща анестезия да възниква като инхалационна, постепенно се натрупват предпоставки за появата на венозни техники и за обособяването на тоталната интравенозна анестезия (ТИВА). Тя се характеризира с редица предимства, които често я превръщат в задължителен или желан избор за анестезиолога. Въпреки това някои недостатъци затрудняват употребата на ТИВА, като ограничават нейната практичност и популярност. Таргет-контролираната венозна инфузия (ТВИ) е сравнително нов метод за венозна анестезия, който има потенциала да преодолее някои от посочените ограничения. Чрез математическо моделиране и микропроцесорни технологии сложната задача за определяне на точната доза може да бъде прехвърлена върху устройството за ТВИ, а клиницистът да се фокусира върху желаната концентрация, респективно търсения ефект. Въпреки сложността в нейното разработване и приложение технологията се развива бързо с появата на генерализирани алгоритми, които значително разширяват и улесняват употребата ѝ. Обект на силен научен и клиничен интерес, ТВИ заема важно място в арсенала на съвременния анестезиолог.

**Ключови думи:** таргет-контролирана инфузия, венозна анестезия, деца, възрастни

### Abstract

Although modern general anesthesia originated as an inhalational practice, prerequisites for the emergence of venous techniques and for the differentiation of total intravenous anesthesia (TIVA) are gradually accumulated over time. The latter is characterized by a number of advantages that often make it a mandatory or desirable choice for the anesthesiologist. However, some disadvantages make it difficult to use TIVA, limiting its practicality and popularity. Target-controlled infusion (TCI) is a relatively new method of intravenous anesthesia that has the potential to overcome some of these limitations. Through mathematical modeling and microprocessor technologies, the complex task of determining the right dose can be managed by the TCI device, and the clinician can focus on the desired concentration, respectively the desired effect. Despite the complexity in its development and application, the technology is advancing rapidly with the emergence of generalized algorithms that greatly expand and facilitate its use. An object of strong scientific and clinical interest, TCI occupies an important place in the arsenal of the modern anesthesiologist.

**Key words:** target-controlled infusion, intravenous anesthesia, children, adults

## ПРЕДПОСТАВКИ ЗА ВЪЗНИКВАНЕ НА ТОТАЛНА ИНТРАВЕНОЗНА АНЕСТЕЗИЯ (ТИВА)

Началото на съвременната анестезиологична практика е поставено с инхалаторното приложение на диетил етер още в средата на 19-и век [1]. Днес, близо два века по-късно, използването на инхалаторни агенти е все още най-разпространената техника за поддържане на обща анестезия [2, 3]. Въпреки напредъка на фармакологията съвременните изпаряеми анестетици споделят много близка химична структура с прилагания в началото диетил етер, като представляват халогенирани производни [4].

Постепенно обаче се натрупват предпоставки за възникването и на интравенозни методи за анестезия. Първата от тях е въвеждането в практиката на хиподермалната игла и осигуряването на достъп до венозната система на пациента [5]. С откриването на барбитуратите през 30-те години на 20-и век става възможен интравенозният увод, а масовото въвеждане на Propofol през 90-те години позволява практичното и безопасно поддържане на анестезия изцяло с венозни медикаменти [6]. Така възниква идеята и практиката за тотална интравенозна анестезия (ТИВА) като нов инструмент в арсенала на анестезиолога. Тя може да се прилага в три разновидности: 1) интермитентно болусно приложение на анестетик; 2) инфузия на базата на масов дебит (напр. mg/kg/h); и 3) таргет-контролирана венозна инфузия (ТВИ).

### Предимства на ТИВА

Интравенозната анестезия има редица предимства пред инхалационните техники (табл. 1). В определен клиничен и организационен контекст тя е **задължителна**. При генетична predisposition на пациента към *малигнена хипертермия* (МХ) например е налице абсолютно противопоказание за употребата на халогенирани въглеводороди, които са известни тригерни агенти за хиперметаболитна криза на скелетната мускулатура [7]. В тези случаи ТИВА е единствен метод за поддържане на обща анестезия. Също така при прилагане на анестезия извън операционната зала или по време на транспорт често липсва техническа готовност за изпълване на изпаряеми анестетици.

В редица други ситуации ТИВА е силно предпочитана техника. Тя позволява по-бързо възстановяване в непосредствения постоперативен период, както и по-кратък престой в сектор за събуждане [8]. Propofol има антиеметичен ефект [9] и употребата му при ТИВА се асоциира с по-малка честота на постоперативно гадене и повръщане [10]. Това разбираемо би могло да доведе до по-голяма удовлетвореност на пациентите, обект на ТИВА, спрямо инхалаторни техники [11]. От друга страна, увод и поддържане на анестезия с венозни средства се асоциират с по-ниска честота на респираторни усложнения в детската възраст, където те са най-честият проблем [12, 13]. Освен това ТИВА има предимство при употребата на неврофизиологичен мониторинг по време на хирургия [14]. Още повече, до този момент не са описани в литературата вредни въздействия на венозните агенти върху персонала на операционния блок. За разлика от тях инхалаторните анестетици могат да напуснат системата за обдишване и да замърсят въздуха в операционната зала в много ситуации. Също така приложението на венозни анестетици не се влияе от манипулации върху дихателните пътища. От гледище на съвременната глобална екологична криза не е за пренебрегване и фактът, че въглеродният отпечатък от приложението на Propofol е значително по-малък и възниква само при производството, транспорта и употребата на инфузионни системи [15]. Като контрапоз на инхалаторните анестетици притежават мощен потенциал на парникови газове и имат значителен полуживот в атмосферата, което гарантира актуалността на темата за тяхното бъдещо използване [16].

Всички посочени особености повдигат въпроса защо ТИВА не е най-широко използваният метод за анестезия в наши дни.

### Недостатъци на ТИВА

Съвсем естествено интравенозните техники за анестезия се характеризират и с редица недостатъци. На първо място, стои необходимостта от наличие на сигурен венозен път. При някои пациенти, особено в детска възраст, осигуряването му е трудна задача и инхалаторният увод в анестезия е широко използвана (и често единствената разумна) стратегия при липсата му. Въпреки това

Таблица 1. Предимства и недостатъци на ТИВА и ТВИ

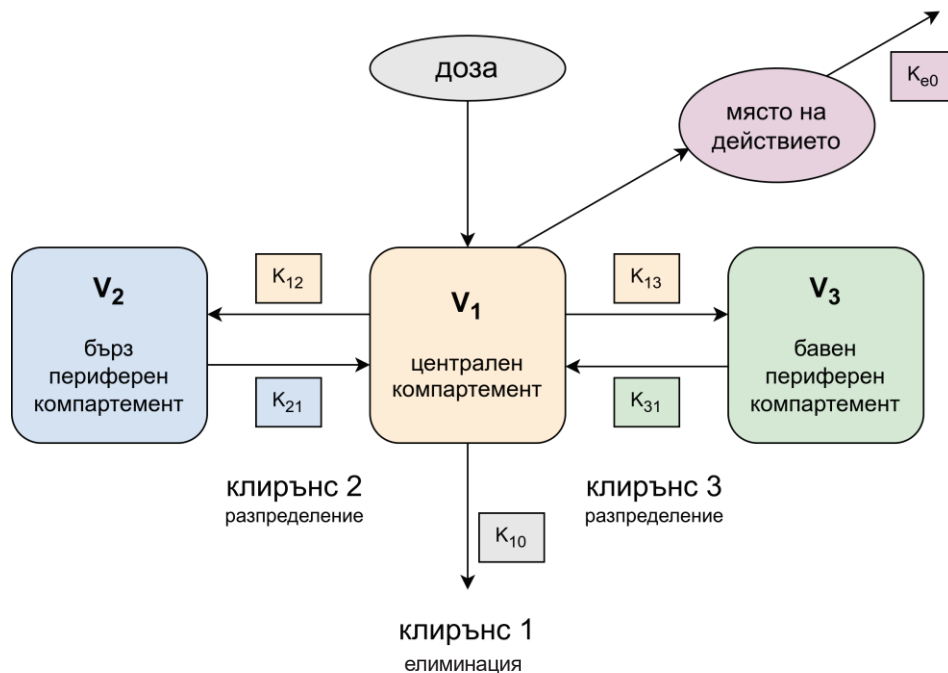
ТИВА	ТВИ
<p style="text-align: center;"><b>Предимства</b></p> <p>по-бързо възстановяване след анестезия</p> <p>антиеметичен ефект</p> <p>по-голяма удовлетвореност на пациентите</p> <p>по-ниска честота на респираторни усложнения при деца</p> <p>предимство при невро-физиологичен мониторинг</p> <p>липсва вреда върху персонала</p> <p>екологично предимство</p>	<p style="text-align: center;"><b>Предимства</b></p> <p>показване концентрацията в даден компартмент</p> <p>бързо достигане на желаната концентрация</p> <p>стабилно поддържане във времето</p> <p>отчитане ефекта на акумулиране на анестетиците</p> <p>намаляване на менталното и когнитивното натоварване</p> <p>по-малко корекции от страна на анестезиолога</p> <p>по-добър контрол на нивото на анестезия</p> <p>обучителен и аналитичен инструмент</p> <p>по-голяма увереност и предвидимост на ефекта</p>
<p style="text-align: center;"><b>Недостатъци</b></p> <p>нужда от периферен венозен път (ПВП)</p> <p>възможност от компрометиране на ПВП и последствия</p> <p>риск от бактериално контаминиране</p> <p>повече будност по време на анестезия</p> <p>противопоказания при някои метаболитни заболявания</p> <p>трудности в прецизното дозиране</p> <p>липса на мониторинг на концентрацията</p>	<p style="text-align: center;"><b>Недостатъци</b></p> <p>необходимост от специална апаратура</p> <p>множество модели водят до объркване</p> <p>тесен спектър на повечето модели</p> <p>необходимост от обучение и опит</p> <p>липса на универсални таргетни препоръки</p>

преминаването от инхалаторен увод към ТИВА е възможно решение [3]. Също така, компрометирането на венозния достъп по време на ТИВА може да доведе до неадекватна инфузия на анестетици и риск от недобър контрол на нивото на хипноза, аналгезия, акинезия и амнезия. Не бива да се пренебрегва и рискът от бактериално контаминиране на Propofol и респективно венозното инокулиране на инфекциозни агенти [17]. Освен това ТИВА се асоциира с по-голяма от средната честота на будност по време на анестезия, макар в детска възраст тя да е по-малка от тази в общата популация [18]. Съществуват и препоръки да се избягва приложението на Propofol при пациенти с някои генетични заболявания, като *митохондриални болести и средноверижан ацил-КоА-деhidрогеназен дефицит* [19].

Редица особености правят сложно прецизното дозиране на интравенозните агенти. Докато фармакодинамиката (ФД) им до голяма степен е проучена и ясна [20], то тяхната фармакокинетика (ФК) е комплексна в практическо отношение и често се дефинира най-добре с трикомпарментни модели (фиг 1) [21].

Несъмнено целта на анестезиолога е постигане на желан ефект, а не прилагане на предва-

рително зададена доза. За постигане на търсения ефект (хипноза, аналгезия и т.н.), е необходимо достигане на определена концентрация на медикамента в *мястото на неговото действие* (МД) – централната нервна система. Достигането на анестетика до МД е резултат от неговото разпределение от централния компартмент (V1) към МД. Посоката и скоростта на това разпределение зависят от концентрационния градиент между двата компартмента. По време на увод в анестезия бързият ефект се постига чрез болусно приложение на медикамента, което води до висок пик на плазмената концентрация (V1), висок концентрационен градиент V1→МД и бързо насищане на последното до изравняване на концентрациите. При постигане на необходимата концентрация в МД обаче за получаване на стабилен във времето ефект е нужно осигуряване на стабилна концентрация на анестетика в плазмата и в локуса на рецептор-лигандната интеракция [22]. Поддържането на анестезия с интравенозни средства е практически трудно, защото тази стабилна концентрация може да се поддържа единствено чрез променлива интравенозна инфузия с **полиекспоненциален характер** [22]. Тя представлява сума от три паралелни инфу-



Фиг. 1. Трикомпартементен фармакокинетичен модел. Адаптирано по [6]

зии: 1) една постоянна, заместваща фракцията на елиминираната от плазмата медикамент; 2) втора, която намалява експоненциално и отчита насищането на бързия периферен компартемент; 3) трета, експоненциално намаляваща инфузия, отговаряща на разпределението към бавния периферен компартемент. Това е причината в практиката да се наблюдава висока консумация на Propofol в началото на ТИВА, която постепенно намалява с времето. Разработени са дори някои емпирични стратегии за адресиране на този проблем [23, 24].

Макар тези особености да са общоизвестни, количественото определяне на посочените параметри от анестезиолога е трудно, а тяхното пряко приложение невъзможно. Освен това при венозните агенти липсва практически лесно мониториране на концентрацията подобно на енд-експираторното обемно отношение на изпаряемите анестетици. Съществуват методи за измерване нивото на метаболитите на Propofol в издишания въздух, но те са все още далеч от рутинната клинична работа [25]. Всички посочени особености пораждаат риск от свръхдозироване и кумулиране на медикаментите или от недостатъчно ниво на анестезия, респективно субоптимални условия за хирургичния екип, заедно със съответните за пациента рискове.

Описаните трудности са причината да се потърси по-оптимално решение за ТИВА от обикновената инфузия на база масов дебит (напр. mg/kg/h). Тагет-контролираната венозна инфузия е не толкова нов, колкото набиращ популярност метод за интравенозна анестезия, който преодолява част от изложените ограничения.

### ПРИНЦИПИ НА ТВИ

Тагет-контролираната венозна инфузия е техника за венозна анестезия, при която програмирано инфузионно устройство постига и поддържа определена от анестезиолога концентрация в даден компартемент. Тя се нарича *тагетна концентрация*, а теоретичният обем, в който се постига, – *тагетен компартемент*. От гледна точка на практиката най-често се работи с контролиране на концентрацията в плазмата (*плазмено таргетиране*) или в мястото на действие на медикамента (*МД таргетиране*) [22].

По своята същност ТВИ се различава концептуално от другите разновидности на ТИВА – *инфузия с масов дебит* или *болусно приложение* на анестетик. При последните два метода анестезиологът прилага определена доза на пациента, съобразно теоретични и емпирични препоръки. Както бе споменато, целта на анестезията е по-



Фиг. 2. Обобщена диаграма на фармакокинетика и фармакодинамика на венозните анестетици; ниво на намеса на анестезиолога при прилагане на ТВИ. Адаптирано по [6]

стигане на определен ефект, а не прилагане на конкретна доза. В обобщената диаграма на ФК и ФД на медикаментите (фиг. 2) е видно, че между приложена доза и търсен ефект има немалко стъпки, всяка от които се характеризира с редица процеси. Не е реалистично да се твърди, че всички променливи, които ги описват, могат да бъдат известни на анестезиолога във всеки момент от клиничната му работа.

ТВИ ни позволява да въздействаме няколко стъпки по-близо до ефекта – да изберем желана от нас плазмена или МД концентрация. Инфузионна система с вграден микропроцесорен модул изчислява актуалните ФК/ФД параметри за конкретния пациент на базата на валидирани математически алгоритми. Те се наричат “модели” за ТВИ, носят името на главния изследовател от разработващия екип и са специфични за конкретен медикамент и група пациенти. Тези модели именно дават връзката между дадена доза и получената концентрация в компартментите като функция от времето. Устройството за ТВИ, на база математическото моделиране на ФК и ФД, определя и прилага количеството медикамент, което да постигне желаните от анестезиолога концентрации. Това важи както за натоварващата (уводна) доза, така и за поддържащата инфузия. От голямо зна-

чение е определянето не само количеството на анестетика, но и на неговия курс във времето. Тези операции се изпълняват от системата за ТВИ и се представят в подходяща визуална форма на екрана на уреда. Отбременен от описаните изчисления и сложни ФК разсъждения, анестезиологът има задачата да избере подходящата концентрация в таргетния компартмент и да я адаптира към клиничния отговор на пациента.

За да си обясни функционирането на ТВИ, един клиницист е необходимо да притежава задоволителни познания за начина на разработване на посочените ФК/ФД модели, респективно при същите им достойнства и ограничения.

### ОБОСНОВКА НА РАЗРАБОТВАНЕТО НА МОДЕЛИ ЗА ТВИ

С разкриване на рецепторния механизъм практически при всички венозни агенти в анестезиологията се изяснява идеята, че ефектът им зависи от концентрацията в мястото на действие [26]. За постигане на даден ефект е необходима определена концентрация, а за поддържането му – нейната стабилност във времето. Възниква разбирането, че ако се управлява добре фармакокинетиката, може да се контролира адекватно



крайният ефект. Така се насочват значителни научни усилия към нейното детайлно описване и математическо компютърно моделиране.

Разработването на **ФК модели** протича многоетапно. Първични данни се получават от de novo изследвания, при които даден медикамент се прилага на здрави доброволци или група пациенти, като се измерват на определени интервали плазмените концентрации. Изучава се математическата зависимост между: 1) приложена доза; 2) характеристики на пациента, наречени *променливи параметри* (англ. co-variates) – възраст, пол, тегло, ръст и др.; 3) измерената концентрация в централния компартмент ( $V_1$ , т.е. кръвната плазма). Това се постига с математически инструменти като: *моделиране на нелинейни смесени ефекти, алометрично скалиране, компартментална алометрия, матурационно моделиране* и други. Подробното им описание е извън обхвата на настоящото изложение. Важно е да се отбележи обаче, че те имат физиологична и фармакологична обосновка, а не са просто теоретични допускания [27, 28]. Построяват се модели за всеки субект на изследването, след което се обединяват в единен популационен модел, който да описва с достатъчна точност измерените концентрации при всеки отделен индивид. Алгоритъмът постепенно се усложнява, като се добавят компартменти в изчисленията, изучава се ролята на *променливите параметри* на пациента и т.н. Съответствието на модела с емпиричните наблюдения се проверява на всяка стъпка. Процесът приключва тогава, когато математическото моделиране успява в удовлетворителна степен да опише наблюдаваните данни и по-нататъшно усложняване не води до подобрене. Във финалния вариант се определят: брой компартменти ( $V_1, V_2, V_3 \dots$ ), скоростните константи на преразпределение на медикамента между тях ( $k_{12}, k_{21}$  и т.н. – виж фиг. 1), скоростната константа на клирънс от централния компартмент ( $k_{10}$ ), както и влиянието на променливите параметри на пациента върху тези обеми и константи.

**ФД модели** надграждат описаните ФК алгоритми, като освен концентрациите измерват и определен клиничен ефект, най-често с електроенцефалографски производни показатели. При тях се въвежда допълнителен компартмент, наречен *място на действието* – *МД* (англ. effect-site compartment). Приема се теоретично, че той няма

обем. Интерес представлява скоростта на еквилибиране на концентрацията на анестетика между централния компартмент ( $V_1$ ) и МД, което се описва със скоростна константа  $ke_0$ . Тя се получава отново чрез сложно математическо моделиране.

Тъй като получаването на ФК/ФД модели за ТВИ е комплексно и основано на редица теоретични допускания, съвсем логично възниква въпросът каква е точността на метода за практиката и какви предимства и недостатъци има той пред другите разновидности на ТИВА.

### Точност на ТВИ моделите

Очевиден недостатък при клинично приложение на ТВИ е липсата на обратна връзка (англ. feed-back) между приложената доза и концентрацията в компартментите. Зависимостта между двете е само еднопосочна – математическият модел предсказва връзката доза/концентрация и курса ѝ във времето, но липсва реално измерване. Действително получените концентрации в динамика могат да се различават от изчислените. Източниците на неточност при ТВИ системите са: 1) софтуер и грешки в него; 2) хардуер и механични проблеми; 3) фармакологична вариабилност [22]. Първите два фактора са обект на технологично рафиниране и имат минимално значение за практиката и безопасността на ТВИ устройствата [29-31]. Фармакологичната (ФК и ФД) вариабилност обаче е най-големият враг на точността [22]. Биологичното разнообразие в отговора на субектите към анестетичните молекули е много по-голямо и сложно от няколко, макар и комплексни, математически формули. В този ред на мисли Shafer твърди, че “всички модели са грешни” в опитите си да опишат биологичните процеси, но въпреки това – полезни за нас в опитите ни да ги разберем [32].

За да може изобщо да се използва тази технология и да се управляват ограниченията в нейната прецизност, са въведени общоприети измерители на точността на ТВИ моделите [22, 33-35]. Всички валидирани и наложили се модели имат клинично допустими параметри за точност. Редно е един анестезиолог да използва модели, които са му добре познати, включително и по отношение на посочените особености. ТВИ системите се характеризират и с някои други ограничения.

## НЕДОСТАТЪЦИ НА СИСТЕМИТЕ ЗА ТВИ

За да се провежда ТИВА чрез таргетно контролиране, е очевидна необходимостта от специфични устройства. Те по своята същност са апарати за венозна инфузия, надградени с микропроцесорен модул и софтуер за математическо моделиране. Макар да са широко разпространени в наши дни, наличността им понякога е лимитиращ фактор за прилагането на ТВИ [36].

От друга страна, проучените и описани в литературата ФК/ФД модели за венозните агенти в анестезията са твърде много [35]. Често за един медикамент има валидирани немалко различни алгоритми. Наличието на толкова много разновидности на технологията неминуемо води до объркване на клинициста [37]. Тъй като всеки модел е строго специфичен, се препоръчва на институционална база да се работи с малко на брой, но познати в детайли алгоритми [38].

Това обаче разкрива друга слабост на ТВИ. Всички ФК/ФД модели са разработени на база резултати от група пациенти или здрави доброволци. Тази група има определени демографски характеристики – диапазон на възраст, пол, тегло, ръст и т.н. Всеки алгоритъм може да се използва с разумна степен на точност единствено при определена група пациенти, които съответстват на изследваната популация по тези показатели. Тъй като различните модели покриват индивиди с определени характеристики, това означава, че не за всеки пациент има подходящ модел в нашия арсенал или по-точно моделите, с които имаме опит, може да не покриват даден субект. Решение на този проблем е съвременната тенденция да се разработват генерализирани алгоритми, които да са подходящи за пациенти с голям диапазон от демографски характеристики [37, 39].

Също така призната е и необходимостта от допълнителна теоретична и практическа подготовка и наличието на определена крива на заучаване, за да може анестезиологът да прилага свободно ТВИ [38].

Друга особеност на ТВИ се базира на неминуемите разлики във ФК параметри между отделните алгоритми. Освен това измерителите на ефекта (ФД) при редица проучвания са също често различни [37]. Следователно наличните генерализирани препоръки за таргетни концентрации с цел постигане на определен ефект не могат да се

използват еднозначно при всички модели, т.е. не са универсални [38]. С други думи, липсват точни числа за всеки пациент и за всеки модел, по които анестезиологът да се води.

Редица от посочените ограничения могат да се контролират и дори да се преодолеят при компетентно и правилно боравене с технологията, като отстъпват пред сериозните ѝ предимства.

## ПРЕДИМСТВА НА ТВИ

Едно видимо достоинство на метода е изчисляването и визуалното представяне пред анестезиолога на някаква концентрация в даден компартимент на пациента. Тя може да се проследи във времето и да бъде наблюдавана нейната динамика спрямо приложената доза. Въпреки посочените ограничения на точността наличието на такъв количествен показател, подобно на инхалаторните анестетици, е безпрецедентно за венозната анестезия преди въвеждане на метода в практиката.

Друго предимство е бързото достигане на таргетна концентрация от ТВИ системите в желания компартимент при начало на инфузията. Известно е, че за целта е необходимо инициално болусно приложение. Размерът на този болус обаче се определя от алгоритъм на базата на ФК показатели на пациента, което е по-прецизно и мануалното му приложение [40]. При намаляване на таргетните параметри системата отново по-бързо постига целта. Поддържането на стабилна концентрация също е по-прецизно, най-вече заради отчитане на полиекспоненциалния модел на намаляване на необходимостта от поддържаща инфузия във времето. Един компетентен и опитен анестезиолог би могъл да предвиди грубо тези зависимости, но практически няма как количествено да ги определи. Това е следствие от факта, че математическите модели за ТВИ отчитат ефекта на акумулиране на медикамента.

Ако приемем, че при мануално контролиране на ТИВА един анестезиолог следва да рационализира и обмисля всички описани допускания, то логично е да се твърди, че употребата на ТВИ намалява от менталния и когнитивния товар на клинициста [22, 38, 39]. Автоматичното адаптиране на скоростта на инфузията при ТВИ във времето, както при увеличаване или намаляване на таргетните параметри, осигурява необходимост от по-малко корекции от страна на анестезиолога.

Всичко това логично резултира в **по-добър контрол на нивото на анестезия** при ТВИ срещу класическа ТИВА [41]. Следва да се отбележи обаче, че при наличие на прецизен ЕЕГ мониторинг мануално контролираната ТИВА по този показател е сравнима с ТВИ [42].

От съвсем друга гледна точка ТВИ може да се разглежда и като обучителен и аналитичен инструмент. Графичното представяне на ФК процеси в динамика на екрана на апаратите за ТВИ дава по-задълбочено разбиране за количествените и качествените отношения между тях. С други думи това, което теоретично знае, един анестезиолог може много по-детайлно да вникне в него при визуалното му възприемане. Дори самата нужда от разбиране на ФК/ФД модели и техните променливи ни дава и нов аналитичен поглед върху сложната фармакология на венозните агенти.

Не на последно място, още в зората на технологията е ясно, че ТВИ дава на анестезиолога увереност и самочувствие в управлението на венозната анестезия, основно заради по-голямата предвидимост на ефекта в сравнение с класическа ТИВА [43]. Неслучайно в самото начало ТВИ се обособява като предпочитана техника за мнозина [44].

Тъй като таргетното контролиране е частен случай на ТИВА, технологията притежава освен изброените достойнства, така и онези предимства, характерни за венозните техники изобщо (табл. 1). По мнение на авторите, комбинацията от двете групи преимущества не бива да се пренебрегва.

След всичко описано дотук обаче е редно да се подчертае следното: въпреки голямата маса разнопосочни данни към момента липсват солидни аргументи за по-добър краен изход за пациента при ТВИ срещу класическа ТИВА [6, 22].

За да се използват преимуществата на таргетното контролиране обаче, е необходимо детайлно познаване на прилаганите ФК/ФД модели. Най-наложими се в практиката са тези за Propofol на Marsh [45, 46] и Schnider [47, 48] при възрастни и Kataria [49] и Pedfusor [50, 51] при деца, както и на Minto [52] за Remifentanyl. Сравнително отскоро са описани и генерализираните модели на Eleveld [53, 54] за двата медикамента, които обещават да разширят и улеснят практически употребата на ТВИ. Всички те са разгледани по-подробно в част 2. Таргет-контролирана интравенозна инфузия в анестезията – от теорията към практиката.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таргет-контролираната венозна инфузия е безопасна [30, 31], популярна и развиваща се технология [22, 31, 36]. Употребата ѝ се разширява и извън пределите на анестезията с опитите за таргетно контролиране на химиотерапевтици и други медикаменти [55]. Макар и обещаваща, ТВИ методиката все още е обект на консервативно отношение, особено в нашата страна. Немалко са критиките към нея за “намаляване ролята на анестезиолога”, липсата на обратна връзка между устройството и реалността и др.

Не бива да се забравя, че ТВИ е метод като всички други – белязан от големи предимства, но и немалко недостатъци. Актуалният въпрос не бива да бъде дали ще измести инхалационните техники или класическата ТИВА, а как да бъде най-разумно използван за клиничните ни цели. И не, ТВИ няма да измести човешкия фактор от анестезията, защото именно той избира правилния път на приложение на технологията: показанията за употреба, подходящия модел за пациента, необходимите концентрации и динамиката им във времето и т.н. В този смисъл самият анестезиолог е обратната връзка между компютъра и реалността. Поне засега.

## Библиография

1. Robinson DH, Toledo AH. Historical Development of Modern Anesthesia. *J Invest Surg*, 2012 May 22;25(3):141-9.
2. Ramirez MF, Gan TJ. Total intravenous anesthesia versus inhalation anesthesia: how do outcomes compare? *Curr Opin Anaesthesiol*, 2023 Aug;36(4):399-406.
3. Goh ACN, Bagshaw O, Courtman S. A follow-up survey of total intravenous anesthesia usage in children in the U.K. and Ireland. Anderson B, editor. *Pediatric Anesthesia*, 2019 Feb;29(2):180-5.
4. Hudson AE, Hemmings HC. Pharmacokinetics of inhaled anesthetics. In: Hemmings HC, Egan TD, editors. *Pharmacology and physiology for anesthesia: foundations and clinical application*. Second edition. Philadelphia, PA: Elsevier, 2019:45.
5. Kotwal A. Innovation, diffusion and safety of a medical technology: a review of the literature on injection practices. *Soc Sci Med*, 2005 Mar;60(5):1133-47.
6. Absalom AR, Stuys MMRF. An overview of TCI and TIVA. Third edition. Gent, Academia press, 2019:7-14.
7. Ruffert H, Bastian B, Bendixen D, et al. Consensus guidelines on perioperative management of malignant hyperthermia suspected or susceptible patients from the Eu-

- ropean Malignant Hyperthermia Group. *Br J Anaesthes*, 2021 Jan;126(1):120-30.
8. Sagalow ES, Estephan LE, Kumar AT et al. Recovery Benefit With Total Intravenous Anesthesia in Patients Receiving Rhinoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2023 Sep;169(3):489-95.
  9. Borgeat A, Stirnemann HR. Antiemetische Wirkung von Propofol. *Der Anaesthesist*, 1998 Nov 30;47(11):918-24.
  10. Mandel JE. Considerations for the use of short-acting opioids in general anesthesia. *J Clin Anes*, 2014; 26(1):S1-7.
  11. Ionescu D, Mărgărit S, Vlad L et al. [TIVA-TCI (Total IntraVenous Anesthesia-Target Controlled Infusion) versus isoflurane anesthesia for laparoscopic cholecystectomy. Postoperative nausea and vomiting, and patient satisfaction]. *Chirurgia (Bucur)*, 2009;104(2):167-72.
  12. Von Ungern-Sternberg BS, Boda K, Chambers NA et al. Risk assessment for respiratory complications in paediatric anaesthesia: a prospective cohort study. *The Lancet*, 2010 Sep;376(9743):773-83.
  13. Habre W, Disma N, Virag K et al. Incidence of severe critical events in paediatric anaesthesia (APRICOT): a prospective multicentre observational study in 261 hospitals in Europe. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2017 May;5(5):412-25.
  14. Balvin MJ, Song KM, Slimp JC. Effects of Anesthetic Regimens and Other Confounding Factors Affecting the Interpretation of Motor Evoked Potentials During Pediatric Spine Surgery. *Am J Electroneurodiagn Technol*, 2010 Sep;50(3):219-44.
  15. Sherman J, Le C, Lamers V, Eckelman M. Life Cycle Greenhouse Gas Emissions of Anesthetic Drugs. *Anesthesia & Analgesia*, 2012 May;114(5):1086-90.
  16. McKay RE. Inhaled Anesthetics. In: Pardo MC, Miller RD, editors. *Basics of anesthesia*. 7 edition. Philadelphia: Elsevier; 2018:88.
  17. Thomas DV. Propofol supports bacterial growth. *Br J Anaesthes*. 1991 Feb;66(2):274.
  18. Pandit JJ, Andrade J, Bogod DG et al. The 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: summary of main findings and risk factors. *Anaesthesia*, 2014 Oct;69(10):1089-101.
  19. Anderson BJ, Bagshaw O. Practicalities of Total Intravenous Anesthesia and Target-controlled Infusion in Children. *Anesthesiology*, 2019 Jul 1;131(1):164-85.
  20. Brown EN, Purdon PL, Van Dort CJ. General Anesthesia and Altered States of Arousal: A Systems Neuroscience Analysis. *Annu Rev Neurosci*, 2011 Jul 21;34(1):601-28.
  21. Peck T, Harris B. Pharmacokinetic Modelling. In: *Pharmacology for Anaesthesia and Intensive Care*. Fifth edition. Cambridge: Cambridge University Press, 2021:56.
  22. Struys MMRF, Absalom AR, Shafer SL. Intravenous drug delivery systems. In: Gropper MA, editor. *Miller's anesthesia*. Ninth edition. Philadelphia, PA: Elsevier, 2020:747-91.
  23. McFarlan CS, Anderson BJ, Short TG. The use of propofol infusions in paediatric anaesthesia: a practical guide. *Pediatric Anesthesia*, 1999 May;9(3):209-16.
  24. Steur RJ, Perez RSGM, De Lange JJ. Dosage scheme for propofol in children under 3 years of age. *Pediatric Anesthesia*, 2004 Jun;14(6):462-7.
  25. Colin P, Eleveld DJ, Van Den Berg JP et al. Propofol Breath Monitoring as a Potential Tool to Improve the Prediction of Intraoperative Plasma Concentrations. *Clin Pharmacokinet*, 2016 Jul;55(7):849-59.
  26. Flood P, Shafer S. *Basic Principles of Pharmacology*. In: Flood P, Rathmell JP, Shafer SL. *Stoelting's pharmacology and physiology in anesthetic practice*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer health, 2015:11-44.
  27. West GB, Brown JH, Enquist BJ. A General Model for the Origin of Allometric Scaling Laws in Biology. *Science*, 1997 Apr 4;276(5309):122-6.
  28. Anderson BJ, Holford NHG. Mechanism-Based Concepts of Size and Maturity in Pharmacokinetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2008 Feb 1;48(1):303-32.
  29. Shafer SL, Siegel LC, Cooke JE, Scott JC. Testing Computer-controlled Infusion Pumps by Simulation. *Anesthesiology*, 1988 Feb 1;68(2):261-6.
  30. Adapa RM, Axell RG, Mangat JS et al. Safety and performance of TCI pumps in a magnetic resonance imaging environment. *Anaesthesia*. 2012 Jan;67(1):33-9.
  31. Schnider TW, Minto CF, Struys MMRF, Absalom AR. The Safety of Target-Controlled Infusions. *Anesthesia & Analgesia*, 2016 Jan;122(1):79-85.
  32. Shafer SL. All Models Are Wrong. *Anesthesiology*. 2012 Feb 1;116(2):240-1.
  33. Varvel JR, Donoho DL, Shafer SL. Measuring the predictive performance of computer-controlled infusion pumps. *J Pharmacokinetic Biopharmac*, 1992 Feb;20(1):63-94.
  34. Glen JB, Servin F. Evaluation of the predictive performance of four pharmacokinetic models for propofol. *Br J Anaesthes*, 2009 May; 102(5):626-32.
  35. Hara M, Masui K, Eleveld DJ et al. Predictive performance of eleven pharmacokinetic models for propofol infusion in children for long-duration anaesthesia. *Br J Anaesthesia*, 2017 Mar;118(3):415-23.
  36. Absalom AR, Glen J (Iain) B, Zwart GJC et al. Target-Controlled Infusion: A Mature Technology. *Anesthesia & Analgesia*, 2016;122(1):70-8.
  37. Vandemoortele O, Hannivoort LN, Vanhoorebeeck F et al. General Purpose Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Models for Target-Controlled Infusion of Anaesthetic Drugs: A Narrative Review. *JCM*, 2022 Apr 28;11(9):2487.
  38. Nimmo AF, Absalom AR, Bagshaw O et al. Guidelines for the safe practice of total intravenous anaesthesia (TIVA): Joint Guidelines from the Association of Anaesthetists and the Society for Intravenous Anaesthesia. *Anaesthesia*, 2019;74(2):211-24.
  39. Short TG, Campbell D, Egan TD. Increasing the utility of target-controlled infusions: one model to rule them all. *Br J Anaesthes*, 2018;120(5):887-90.
  40. Hu C, Horstman DJ, Shafer SL. Variability of Target-controlled Infusion Is Less Than the Variability after Bolus Injection. *Anesthesiol*, 2005 Mar 1;102(3):639-45.

41. Kateliya R, Madhukant, Dubey M et al. Comparison of recovery profiles in target-controlled infusions (TCI) versus manually controlled infusions for total intravenous anesthesia (TIVA) in laparoscopic surgeries. A randomized controlled trial. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2023;39(2):258-63.
42. Louvet N, Rigouzzo A, Sabourdin N, Constant I. Bispectral index under propofol anesthesia in children: a comparative randomized study between TIVA and TCI. Anderson B, editor. *Paediatr Anaesth*, 2016 Sep;26(9):899-908.
43. Taylor I, White M, Kenny GNC. Assessment of the value and pattern of use of a target controlled propofol infusion system. *J Clin Monitor Comput*, 1993 Oct;10(3):175-80.
44. Russell D, Wilkes MP, Hunter SC, et al. Manual compared with target-controlled infusion of propofol. *Br J Anaesthes*, 1995 Nov;75(5):562-6.
45. Marsh B, White M, Morton N et al. Pharmacokinetic Model Driven Infusion Of Propofol In Children. *Br J Anaesthes*, 1991 Jul;67(1):41-8.
46. Gepts E, Camu F, Cockshott ID et al. Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusions in humans. *Anesth Analg*, 1987 Dec;66(12):1256-63.
47. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, et al. The Influence of Method of Administration and Covariates on the Pharmacokinetics of Propofol in Adult Volunteers. *Anesthesiology*, 1998 May 1;88(5):1170-82.
48. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL et al. The Influence of Age on Propofol Pharmacodynamics. *Anesthesiol*, 1999 Jun 1;90(6):1502-1516.
49. Kataria BK, Ved SA, Nicodemus HF et al. The Pharmacokinetics of Propofol in Children Using Three Different Data Analysis Approaches. *Anesthesiol*, 1994;80(1):104-22.
50. Absalom A, Amutike D, Lal A et al. Accuracy of the 'Paedfusor' in children undergoing cardiac surgery or catheterization. *Br J Anaesthes*, 2003 Oct;91(4):507-13.
51. Absalom A, Kenny G. Paedfusor' pharmacokinetic data set. *Br J Anaesthes*, 2005;95(1):110.
52. Minto CF, Schnider TW, Egan TD et al. Influence of Age and Gender on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remifentanyl. *Anesthesiol*, 1997 Jan 1;86(1):10-23.
53. Eleveld DJ, Colin P, Absalom AR et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic model for propofol for broad application in anaesthesia and sedation. *Br J Anaesthes*, 2018;120(5):942-59.
54. Eleveld DJ, Proost JH, Vereecke H et al. An Allometric Model of Remifentanyl Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Anesthesiology*, 2017 Jun 1;126(6):1005-18.
55. Lee SH, Yoon H, Park J et al. External validation of a pharmacokinetic model for target-controlled infusion of cefazolin as a prophylactic antibiotic. *Brit J Clin Pharma*, 2023 Nov 13;bcp.15943.

✉ *Адрес за кореспонденция:*  
 Д-р Даниел Дончев  
 e-mail: daniel.d.donchev@gmail.com

## ТАРГЕТ-КОНТРОЛИРАНА ИНТРАВЕНОЗНА ИНФУЗИЯ В АНЕСТЕЗИЯТА – ОТ ТЕОРИЯТА КЪМ ПРАКТИКАТА – ЧАСТ 2

Д. Дончев, Б. Младенов

Клиника по детска анестезиология и интензивно лечение, УМБАЛСМ "Н. И. Пирогов" – София

## TARGET-CONTROLLED INFUSION IN ANESTHESIA – FROM THEORY TO CLINICAL PRACTICE: PART 2

D. Donchev, B. Mladenov

Department of Pediatric Anesthesiology and Intensive Care, UMHATEM "N. I. Pirogov" – Sofia

### Резюме

Таргет-контролираната венозна инфузия (ТВИ) е метод за анестезия, който чрез математическо моделиране и компютърни системи позволява по-целенасочено и прецизно дозиране на венозните анестетици. Предимствата, недостатъците и научната обосновка на технологията са разгледани детайлно в част 1. Място на таргет-контролираната венозна инфузия в съвременната анестезия на деца и възрастни, публикувана в настоящото издание. Доброто познаване на моделите за ТВИ е от ключово значение за успешно им клинично приложение. Всеки един от тях се характеризира с определена методология на разработване, теоретични допускания и практически ограничения. Актуалните генерализирани модели на Eleveld за Propofol и Remifentanil преодоляват част от тези несъвършенства и правят технологията по-практична и достъпна. Въпреки това тя извървява нелек път от теоретичната обосновка до употребата ѝ в рутинната клинична практика, за да се превърне в незаменим инструмент в ръцете на съвременния анестезиолог.

**Ключови думи:** таргет-контролирана инфузия, венозна анестезия, деца, възрастни, Propofol, Remifentanil, модели, Eleveld

### Abstract

Target-controlled infusion (TCI) is a method of anesthesia that uses mathematical modeling and computer techniques to allow a more purposeful and precise dosing of intravenous anesthetics. The advantages, disadvantages and scientific justification of the technology are discussed in detail in part 1: „Place of target-controlled venous infusion in modern anesthesia of children and adults“, published in the current edition. A good knowledge of TCI models is of key importance for their successful clinical application. Each of them is characterized by a specific development methodology, theoretical assumptions and practical limitations. Eleveld's current generalized models for Propofol and Remifentanil overcome some of these drawbacks and make the technology more practical and accessible. However, it has traveled a difficult path from theoretical justification to its use in routine clinical practice to become an indispensable tool in the hands of the modern anesthesiologist.

**Key words:** target-controlled infusion, intravenous anesthesia, children, adults, Propofol, Remifentanil, models, Eleveld

### КАК ДА ТЪЛКУВАМЕ МОДЕЛИТЕ ЗА ТВИ

Човешкият организъм е несъмнено сложна система, която често опростяваме теоретично, за да можем да я опишем и разберем. Тъй като венозните анестетици обикновено са силно липофилни

молекули, те лесно преминават през клетъчните мембрани и тъканните бариери [1]. Това определя тяхното динамично разпределение между тъканите, към които имат различен афинитет и скорост на натрупване [2]. С други думи, при болусно приложение

ние те бързо и за кратко достигат дадена концентрация в мястото на действие (МД), след което се разпределят към други обеми. Именно поради тази причина преразпределението на венозните агенти е основният фактор, определящ началото и края на действието им [3]. Следователно, ако управляваме тяхната фармакокинетика (ФК), ще можем да контролираме и времевия курс на техния ефект.

ФК модели за ТВИ се стремят да опишат именно тези характеристики на венозните анестетици – как се разпределят и елеминират от обемите на организма. Методологията за разработване на алгоритмите е описана по-подробно в *част 1*. Тук е важно да се подчертае, че всички модели са **опит** да се моделира сложната ФК на молекулите. Допускане за наличието на въображаеми обеми на разпределение, т.е. компартменти, и съответни скоростни константи на трансфер на веществото между тях е чисто теоретично [4]. В действителност компартментите вероятно са грубо приближение на физиологичните процеси, като навярно обобщават структури с подобни, но различни ФК характеристики [5].

Що се отнася до фармакодинамиката (ФД) и концентрацията в МД, алгоритмите се разработват също въз основа на редица допускания. Основното от тях е, че ако се поддържа стабилна концентрация в плазмата ( $V_1$ ), тази в МД евентуално ще се изравни с нея по силата на концентрационния градиент. При стартиране на инфузия е необходимо време за достигане до това равновесие, а при

спиране на медикамента отново има забавяне в оттеглянето на ефекта, т.е. времеви хистерезис между плазмена концентрация и клиничен ефект [3]. Забавянето, необходимо за достигане до равновесие между  $V_1$  и МД, се описва със съответната скоростна константа ( $k_{eo}$ ). Това именно е логиката на МД таргетирането, което действително е контраинтуитивно, при ясното разбиране, че концентрация в МД няма как да се измери реално [6].

Всичко това демонстрира факта, че ТВИ моделите създават една артифициална среда относно фармакологията на анестетиците. Тя е, грубо казано, “паралелна реалност” на онова, което се случва в организма. Трябва да познаваме добре принципите на тази въображаема теоретична среда – къде тя е в унисон и кога в дисонанс с клинично случващото се на пациента. Това важи за всеки отделен алгоритъм. Единствено ако се познават много детайлно неговите параметри, бихме могли да приближим тази сложна теоретична система към още по-комплексната реална фармакология на пациента и да очакваме добри резултати в клиничната работа.

## АКТУАЛНИ МОДЕЛИ ЗА ТВИ

Най-често използвани в режим на таргетно контролиране в практиката са Propofol и Remifentanil [7]. По тази причина тук ще бъдат разгледани основните за клиничната работа модели за тези два медикамента (табл. 1).

**Таблица 1. Демографски показатели и методология на разработване на основните за практиката модели за Propofol и Remifentanil за деца и възрастни [18, 19]**

Модели за ТВИ	Година	Демографски показатели				Методология		
		възраст (години)	телесна маса (kg)	ръст (cm)	брой изследвани лица	брой кръвни проби	брой параметри на модела	група изследвани лица
<b>Propofol възрастни</b>								
Marsh [8, 9]	1991	25-65	48-84	156-178	18	481	7	пациенти ASA I-II за елективна хирургия
Schnider [10, 11]	1998	26-81	44-123	155-196	24	1006	11	зdravi доброволци
<b>Propofol деца</b>								
Kataria [12]	1994	3-11	15-61	83-146	53	657	-	деца ASA I-II за елективна хирургия
Paedfusor [13, 14]	2005	1-15	5-53	л.д.	29	212	-	деца ASA II-III за елективна сърдечна хирургия
<b>Remifentanil възрастни</b>								
Minto [24]	1997	20-85	48-108	156-192	65	1992	11	зdravi доброволци
<b>Генерализирани модели</b>								
Elefeld - Propofol [15]	2018	0,5-85	0,68-160	л.д.	1033	15 433	18	комбинирани данни от 30 предишни изследвания
Elefeld - Remifentanil [25]	2017	5 дни - 85	2,5-106	49-193	131	2634	12	комбинирани данни от 3 предишни изследвания

л.д. – липсват данни

## Propofol и ТВИ

Най-широко прилагани са моделите на Marsh [8, 9] и Schnider [10, 11] за възрастни и Kataria [12] и Paedfusor [13, 14] за деца. В последно време се налага генерализираният модел на Eleveld [15], който набира все по-голяма популярност и е подходящ за много широк диапазон пациенти.

### Модел на Marsh за Propofol при възрастни

Публикуван е през 1991 г. на база данни от предишно изследване на 18 пациенти, ASA I-II, които са подложени на елективна хирургия [8, 9]. Той е трикомпартиментен модел, за който е характерна линейна зависимост на обема на компартиментите от телесната маса, докато скоростните константи са фиксирани. Подробни обяснения за неговото разработване не са публикувани [16]. Също така дозата не зависи от възрастта или ръста, а само от телесната маса, което противоречи на емпиричните наблюдения. Препоръчва се да се използва единствено в режим на плазмено таргетиране [16].

Моделът на Marsh е сравнително некомплицирани. Той е първият алгоритъм, заложен в комерсиализирано устройство за ТВИ (Diprifusor™, AstraZeneca Ltd, Macclesfield, UK) [17].

### Модел на Schnider за Propofol при възрастни

По-комплексен от горния модел, като е разработен при по-голям брой здрави доброволци с по-широк демографски диапазон (табл. 1). Той също е трикомпартиментен, като  $V_1$  и  $V_3$  (респ.  $k_{13}$  и  $k_{31}$ ) са фиксирани, докато  $V_2$  (респ.  $k_{12}$  и  $k_{21}$ ) са зависими единствено от възрастта. Елиминационната константа  $k_{10}$  е функция от теглото (безмасна телесна маса – англ. lean body mass, LBM).

Достойнството на модела е, че отчита ефекта на възрастта върху разпределението. Въпреки това уравнението за LBM е твърде несъвършено и неприложимо при пациенти с много голяма телесна маса [16]. По тази причина моделът е ограничен до индекс на телесна маса  $42 \text{ kg/m}^2$  при мъже и  $37 \text{ kg/m}^2$  при жени. Друг недостатък е фиксираният обем на централния компартимент  $V_1$ . Това означава, че при конкретна доза се приема получаване на еднаква плазмена концентрация, независимо от възраст, ръст и телесна маса на пациента. Тези ограничения частично се преодоляват в режим на *МД таргетиране*, в който единствено се препоръчва употребата на модела [16].

### Алгоритъм на Kataria за Propofol при деца

Представява ФК модел, разработен при генерално здрави деца (ASA I-II), подложени на лека елективна хирургия. Той също е трикомпартиментен, като обемът на компартиментите е в линейна зависимост от телесната маса, а скоростните константи са фиксирани. Отделно за  $V_2$  възрастта е добавена като определящ фактор. Тъй като липсват ФД данни за изследваните субекти, моделът на Kataria може да се използва само в режим на *плазмено таргетиране*. Освен това е ограничен демографски при пациенти от 3 до 11 години и т.м. до  $61 \text{ kg}$ . Това автоматично изключва голяма част от децата с наднормено тегло.

Исторически до момента Kataria е най-използваният модел при деца, въпреки неговите ограничения и значителна неточност при голяма продължителност на инфузията [20, 21].

### Paedfusor-модел за Propofol при деца

Разработен е при деца ASA II-III на възраст 1-15 години, които са обект на планова сърдечна хирургия или катетеризация. Като всички други се описва с три компартимент. Обемите са линейна функция на т.м., като във възрастта 13-16 тази зависимост е нелинейна. Константите са фиксирани, но  $k_{10}$  е зависима също от т.м. на степен (-0,3).

Макар и доста популярен, моделът Paedfusor позволява само *плазмено таргетиране*. Той също е лимитиран до  $61 \text{ kg}$  т.м. [7].

Дотук става ясно, че редица от актуалните алгоритми за Propofol са разработени при много различни групи пациенти, имат категорично нееднакви параметри и съответно носят специфични за всеки предимства и недостатъци. Голям е проблемът как един анестезиолог да се ориентира в голямата хетерогенност на ТВИ технологиите. Оптимално би било да има един модел, който да е подходящ за почти всички. Сравнително отскоро това е факт с публикуването на генерализирания модел на Eleveld за Propofol през 2018 г. [15].

### Генерализиран модел на Eleveld за Propofol

Този алгоритъм е съществен напредък в ТВИ технологията [18,19]. Разработен е на база 30 публикувани ФК/ФД изследвания, с данни от над хиляда пациенти с много широки демографски характеристики (табл. 1). [15]. Включените субекти са на възраст от 27 гестационна седмица постменструална възраст (екстремна недоносе-



ност) до 88-годишна възраст и телесна маса от 680 g до 160 kg. Броят на кръвните проби и ЕЕГ измервания са също безпрецедентни по мащаб. Разработен е чрез моделиране на нелинейни смесени ефекти, при използване на инструментите: алометрично скалиране по модела на Kleiber [22], компартментална алометрия и матурационно моделиране.

Параметрите на модела са особено комплексни. Обемите на разпределение зависят от теглото на 1-ва степен, докато клирънсите – на степен 3/4, на база скоростта на метаболизма. При малки деца се прилага сигмоидна функция за  $V_1$ , метаболитен клирънс и клирънс на бавна дистрибуция. Използването на по-прецизно уравнение за *телесната маса, свободна от мастна тъкан* (англ. fat-free mass, FFM), дава добра точност при пациенти с обезитет. Въведена е  $k_{e0}$ , зависима от възрастта, което отразява емпиричната необходимост от по-ниски таргети при пациенти в напреднала възраст. Също така еквилибрационната константа  $k_{e0}$  подобно е обект на алометрично скалиране, което моделира по-добре ефекта при малки деца.

Едно от големите достойнства на модела е, че дозите, които прилага, са много близки до препоръките на производителя [15]. Алгоритъмът е и проспективно валидиран, като показва клинично допустима точност, която е сравнима или по-добра от тази на предишните модели [23].

Следователно генерализираният модел за Propofol на Eleveld е подходящ за малки и големи деца, възрастни, пациенти в напреднала възраст, както и за тези със силно наднормено тегло. Това го прави универсален [18, 19].

## РЕМИФЕНТАНИЛ И ТВИ

При възрастни пациенти най-популярен в практиката и единствен използван в комерсиализирани системи за ТВИ е моделът за Remifentanyl на Minto [17, 24]. Сравнително отскоро в арсенала на анестезиолога е и генерализираният модел на Eleveld за Remifentanyl [25].

### *Модел на Minto за Remifentanyl при възрастни*

Макар и да е прилаган във всички възрасти с известни ограничения, алгоритъмът е разработен при възрастни здрави доброволци [7, 24]. Представява трикомпаратментен модел, при който правят впечатление малките обеми на компарт-

ментите и относително големите скоростни константи на метаболизъм и редистрибуция.

От една страна, той е демографски лимитиран от изследваната популация доброволци (табл. 1). От друга, изчислението на LBM при него е математически лимитирано, подобно на модела на Schnider. Това е много съществен недостатък при пациенти с обезитет.

### *Генерализиран модел на Eleveld за Remifentanyl*

Това е първият генерализиран модел за Remifentanyl, разработен на база резултатите от три предишни изследвания – две при възрастни и едно при деца [24, 26, 27]. Въпреки по-оскъдните данни в литературата за медикамента, алгоритъмът се отличава със задоволителен демографски обхват.

Моделът е трикомпаратментен, като обемите на разпределение са в линейна зависимост от FFM, но намаляват с възрастта. За клирънса е приложено алометрично скалиране.

Алгоритъмът идентифицира неизвестно до този момент обстоятелство – клирънсът на Remifentanyl при най-малките деца е понижен, вероятно заради незрялост на тъканните естерази [18].

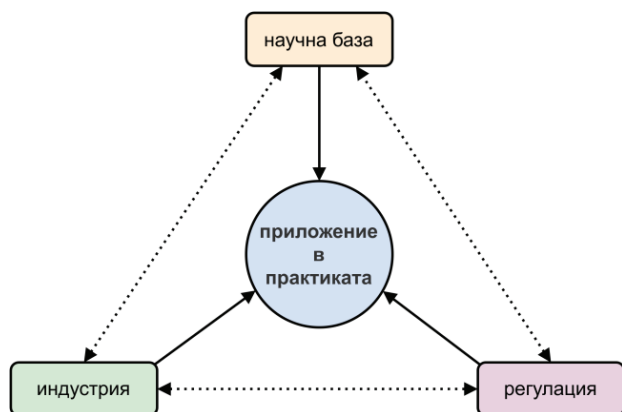
Накратко, моделът е първият, подходящ за деца и възрастни в широк диапазон, както и за пациенти с обезитет. Той е проспективно валидиран по отношение на точността спрямо предишни модели, както и по отношение на близостта му с препоръчаните дозировки от производителя [25, 28].

Съвременните генерализирани модели за Propofol и Remifentanyl могат значително да улеснят употребата на ТВИ технологията при различни групи пациенти [18, 19]. Поради комплексността на алгоритмите и нуждата от детайлното им познаване, не е практически един анестезиолог да е добре запознат с всички тях. Вместо това би могъл да придобие опит и увереност в използването на малък брой генерализирани модели, които да владее до съвършенство. Актуален е въпросът обаче какъв път извървяват тези теоретични постижения, преди да се въведат в реалната клинична работа, особено в нашата страна.

## ПРИЛОЖЕНИЕ НА ТВИ В МЕДИЦИНСКАТА ПРАКТИКА

За да може да се приложи в практиката нещо ново, то трябва да отговаря на три задължителни

условия: 1) да има научнотеоретична база; 2) да бъде произведено и комерсиализирано от индустрията; 3) да има съответната национална или европейска регулация (фиг. 1).



Фиг. 1. Задължителни условия за приложение на нови технологии в медицината

До този момент бе разгледана малка част от теоретичната основа на таргет-контролираната венозна инфузия. Изследванията в тази област са актуални и продължават да се откриват нови зависимости и приложения на технологията [29].

В резултат на научното и клиничното търсене на ТВИ индустрията е отговорила с динамично техническо развитие на устройствата за таргетно контролиране. От комерсиализирането на първата генерация ТВИ системи през 1996 г. (Diprifusor™, AstraZeneca, Macclesfield, UK) до наши дни са изминали почти три десетилетия. За това време са разработени и предоставени в служба на анестезиолога немалко системи за ТВИ от различни производители, всеки със собствен набор от алгоритми и модели, като тези усилия продължават и днес [17].

Що се отнася до таргет-контролираното прилагане на медикаменти, регулацията има три страни: 1) регистриране на самите молекули и лекарствени форми; 2) сертифициране на устройствата за ТВИ; 3) регулиране прилагането на метода на база препоръки от национални и международни научни организации.

Разгледаните медикаменти, Propofol и Remifentanyl, са регистрирани и разрешени за употреба от Изпълнителната агенция по лекарствата в България. Не така стои обаче въпросът със самите устройства за ТВИ. Макар да има стройна европейска рамка за тяхната регулация, в нашата

страна този въпрос все още не е напълно адресиран, като специфично сертифициране за ТВИ системите не се изисква. В този смисъл употребата на ТВИ у нас не е забранена. Тя по-скоро попада в обхвата на европейската регулация.

Любопитен е фактът, че в САЩ технологията за ТВИ не се използва в клиничната практика, освен за научни цели. Причините за това са свързани основно с проблеми в сертифицирането, медико-легални съображения и икономически интереси [17, 30].

На ниво научни организации към момента в България липсват национални препоръки за използването на ТВИ. Причината може би е в ограничената полупярност на метода у нас. Макар употребата на първата генерация устройства тук да е исторически факт, липсата на добра опитност с методиката и фармакоикономически съображения вероятно са довели до оттегляне на интереса на анестезиологичната ни общност. Въпреки това лесно биха могли да се възприемат и адаптират съществуващите актуалните европейски препоръки за безопасно прилагане на ТИВА и ТВИ [31].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТВИ технологията е белязана от комплексност, особено що се отнася до избора на правилния алгоритъм и неговото добро познаване. Но новите генерализирани модели могат да революционизират тази вече не толкова нова методика. И да, може би всички модели са "грешни", но все пак са най-добрият ни опит да разберем сложната природа на човека [32].

Що се отнася до пълноценното приложение на технологията в България, то реално тепърва предстои. Позовавайки се на международния опит и на актуалните европейски препоръки за безопасно прилагане на ТВИ, този метод на анестезия би могъл да придобие нова популярност и развитие у нас, в услуга на обща ни цел – по-добра анестезия за всички пациенти.

## Библиография

1. Bokoch MP, Eilers H. Intravenous anesthetics. In: Pardo MC, Miller RD, editors. Basics of anesthesia. 7. edition. Philadelphia: Elsevier, 2018:104-122.
2. Flood P, Shafer S. Basic Principles of Pharmacology. In: Flood P, Rathmell JP, Shafer SL. Stoelting's pharmacology

- gy and physiology in anesthetic practice. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer health, 2015:11-44.
3. Struys MMRF, Absalom AR, Shafer SL. Intravenous drug delivery systems. In: Gropper MA, editor. Miller's anesthesia. Ninth edition. Philadelphia, PA: Elsevier, 2020:747-91.
  4. Peck T, Harris B. Pharmacokinetic Modelling. In: Pharmacology for Anaesthesia and Intensive Care. Fifth edition. Cambridge: Cambridge University Press, 2021:56.
  5. Johnson KB, Egan TB. Pharmacokinetics. In: Johnson KB. Clinical pharmacology for anesthesiology. New York: McGraw-Hill Education Medical, 2015:3-17.
  6. Absalom AR, Struys MMRF. An overview of TCI and TIVA. Third edition. Gent, Academia press, 2019:18-22.
  7. Anderson BJ, Bagshaw O. Practicalities of Total Intravenous Anesthesia and Target-controlled Infusion in Children. Anesthesiology, 2019 Jul 1;131(1):164-85.
  8. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GNC. Pharmacokinetic Model Driven Infusion Of Propofol In Children. Br J Anaesthesia, 1991 Jul;67(1):41-8.
  9. Gepts E, Camu F, Cockshott ID, Douglas EJ. Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusions in humans. Anesth Analg, 1987 Dec;66(12):1256-63.
  10. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL et al. The Influence of Method of Administration and Covariates on the Pharmacokinetics of Propofol in Adult Volunteers. Anesthesiology, 1998 May 1;88(5):1170-82.
  11. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL et al. The Influence of Age on Propofol Pharmacodynamics. Anesthesiology, 1999 Jun 1;90(6):1502-1516.
  12. Kataria BK, Ved SA, Nicodemus HF et al. The Pharmacokinetics of Propofol in Children Using Three Different Data Analysis Approaches. Anesthesiology, 1994 Jan 1;80(1):104-22.
  13. Absalom A, Amutike D, Lal A et al. Accuracy of the 'Paedfusor' in children undergoing cardiac surgery or catheterization. Br J Anaesthes, 2003 Oct;91(4):507-13.
  14. Absalom A, Kenny G. Paedfusor pharmacokinetic data set. Br J Anaesthes, 2005 Jul;95(1):110.
  15. Eleveld DJ, Colin P, Absalom AR, Struys MMRF. Pharmacokinetic-pharmacodynamic model for propofol for broad application in anaesthesia and sedation. Br J Anaesthes, 2018 May;120(5):942-59.
  16. Absalom AR, Mani V, De Smet T, Struys MMRF. Pharmacokinetic models for propofol – defining and illuminating the devil in the detail. Br J Anaesthes, 2009 Jul;103(1):26-37.
  17. Absalom AR, Glen J (Iain) B, Zwart GJC et al. Target-Controlled Infusion: A Mature Technology. Anesthesia & Analgesia, 2016 Jan;122(1):70-8.
  18. Vandemoortele O, Hannivoort LN, Vanhoorebeeck F et al. General Purpose Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Models for Target-Controlled Infusion of Anaesthetic Drugs: A Narrative Review. JCM, 2022 Apr 28;11(9):2487.
  19. Short TG, Campbell D, Egan TD. Increasing the utility of target-controlled infusions: one model to rule them all. Br J Anaesthes, 2018 May;120(5):887-90.
  20. Hara M, Masui K, Eleveld DJ et al. Predictive performance of eleven pharmacokinetic models for propofol infusion in children for long-duration anaesthesia. Br J Anaesthes, 2017 Mar;118(3):415-23.
  21. Rigouzzo A, Servin F, Constant I. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling of Propofol in Children. Anesthesiology, 2010 Aug 1;113(2):343-52.
  22. Kleiber M. Body size and metabolic rate. Physiol Rev, 1947 Oct 1;27(4):511-41.
  23. Vellinga R, Hannivoort LN, Intra M et al. Prospective clinical validation of the Eleveld propofol pharmacokinetic-pharmacodynamic model in general anaesthesia. Br J Anaesthes, 2021 Feb;126(2):386-94.
  24. Minto CF, Schnider TW, Egan TD et al. Influence of Age and Gender on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remifentanyl. Anesthesiology, 1997 Jan 1;86(1):10-23.
  25. Eleveld DJ, Proost JH, Vereecke H et al. An Allometric Model of Remifentanyl Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Anesthesiology, 2017 Jun 1;126(6):1005-18.
  26. Ross AK, Davis PJ, Dear G deL., et al. Pharmacokinetics of Remifentanyl in Anesthetized Pediatric Patients Undergoing Elective Surgery or Diagnostic Procedures. Anesthesia & Analges, 2001 Dec;93(6):1393-401.
  27. Mertens MJ, Olofsen E, Engbers FHM et al. Propofol Reduces Perioperative Remifentanyl Requirements in a Synergistic Manner. Anesthesiol, 2003 Aug 1;99(2):347-59.
  28. Eleveld DJ, Colin P, Absalom AR et al. Target-controlled-infusion models for remifentanyl dosing consistent with approved recommendations. Br J Anaesthes, 2020 Oct;125(4):483-91.
  29. Lee SH, Yoon H, Park J et al. External validation of a pharmacokinetic model for target-controlled infusion of cefazolin as a prophylactic antibiotic. Br J Clin Pharma, 2023 Nov 13;bcp.15943.
  30. Dryden PE. Target-Controlled Infusions: Paths to Approval. Anesthesia & Analgesia, 2016 Jan;122(1):86-9.
  31. Nimmo AF, Absalom AR, Bagshaw O et al. Guidelines for the safe practice of total intravenous anaesthesia (TIVA): Joint Guidelines from the Association of Anaesthetists and the Society for Intravenous Anaesthesia. Anaesthesia, 2019 Feb;74(2):211-24.
  32. Shafer SL. All Models Are Wrong. Anesthesiology, 2012 Feb 1;116(2):240-1.
- ✉ *Адрес за кореспонденция:*  
 Д-р Даниел Дончев  
 e-mail: daniel.d.donchev@gmail.com

## МЕНИДЖМЪНТ В ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

### ВИЗИЯ ЗА РАЗВИТИЕТО НА „ПИРОГОВ“, ОСНОВАНА НА ОЦЕНКИТЕ И ОЧАКВАНИЯТА НА РАБОТЕЩИТЕ В БОЛНИЦАТА

В. Димитров<sup>1</sup>, Н. Джафер<sup>1</sup>, Е. Велева<sup>2</sup>, Н. Кръстева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>МУ – София

<sup>2</sup>Русенски университет „Ангел Кънчев“

<sup>3</sup>Бургаски университет „Проф. д-р Асен Златаров“

### A VISION FOR THE DEVELOPMENT OF PIROGOV HOSPITAL BASED ON THE ASSESSMENTS AND EXPECTATIONS OF THE HOSPITAL STAFF

V. Dimitrov<sup>1</sup>, N. Dzhafer<sup>1</sup>, E. Veleva<sup>2</sup>, N. Krasteva<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Medical University – Sofia

<sup>2</sup>Ruse University “Angel Kanchev”

<sup>3</sup>Burgas University “Prof. Asen Zlatatarov, MD”

#### Резюме

**Цел и задачи:** Да се проучат предимствата, недостатъците и необходимите промени в дейността на УМБАЛСМ „Пирогов“ според работещите в лечебното заведение, като тяхното мнение за визията на болницата се сравни с това на пациентите, обслужени от лечебното заведение. **Материал и методи:** В периода март-юни 2023 г. е проведена анкета сред общо 1041 души (572 души персонал и 469 пациенти) в УМБАЛСМ „Пирогов“. Въпросникът съдържа 16 затворени въпроса, на 11 от които може да бъде даден само един от посочените отговори, а на останалите 5 – всички приложими отговори. Използвани са номинална и ординална скала на измерване, което налага приложението на хи-квадрат анализа при изследването на зависимости. **Резултати:** Работещите в УМБАЛСМ „Пирогов“ имат по-високи изисквания и ползват по-високи критерии за работата в лечебното заведение, отколкото пациентите. Това личи от съвместните отговори, дадени на общите въпроси с пациентите по отношение на достъпа/времето за обслужване; оценка на степента на техническото оборудване и технологичното състояние на Болницата и степента на електронизация/дигитализация на лечебно-диагностичния и административния процес. Въпросите, свързани с оценка на качеството на медицинската помощ в болницата, възможността за специализация и професионално развитие, както и стимулите за това, са зададени само на персонала на Болницата, защото се приема, че пациентите трудно биха дали обективна оценка по тези критерии. От отговорите на тези въпроси личи, че работещите в Болницата биха искали възможностите за специализация да се подобрят още повече, независимо от сравнително високите оценки за настоящата система за специализация и обучение. Ясно се очертава оценката за положителните страни на УМБАЛСМ „Пирогов“ – бърз и безотказен 24-часов достъп; профилиране в областта на спешната и неотложна помощ; мултидисциплинарен профил и екипи; единствени за страната клиници и структури. Работещите са наясно и с основните недостатъци – от анкетирания персонал на Болницата 62.9% са избрали отговор „ниско заплащане“; 39.5% – отговор „лоша организация“; 27.8% – отговор „липса на визия за дългосрочно развитие“, и 36.0% – отговор „лоша материално-техническа база. **Заключение:** Изводите се съдържат в отговорите на въпроса: „Какво според Вас трябва да се подобри в „Пирогов“?“. 61.6% от анкетираните пациенти са избрали отговор „материално-техническата база“; 20.7% – „дигитализацията“; 22.2% – „достъпа и организацията на лечебно-диагностичния процес“; 21.3% – „комуникацията пациент/персонал“ и 10.9% – „отношението към пациента“. От анкетирания персонал на Болницата 85.3% са избрали отговор „стимули за персо-

нала“, 67.5% – „материално-техническата база“; 30.1% – „дигитализацията“. Категорично персонал и пациенти (нива на подкрепа над 96%), смятат, че Болница „Пирогов“ трябва да има специален статут на лечебно заведение за спешна и неотложна помощ с национално значение и директно финансиране от държавата.

**Ключови думи:** Болница „Пирогов“, спешна помощ, специализация, достъп/време за обслужване

### Abstract

**Aim and tasks:** To study what are the advantages, disadvantages and necessary changes in the activity of UMHATEM "Pirogov" according to the employees of the medical facility, comparing their opinion on the vision of the hospital with that of the patients served by the medical facility. **Material and methods:** In the period March–June 2023, a survey was conducted among a total of 1,041 people (572 staff and 469 patients) in UMHATEM "Pirogov". The questionnaire contains 16 closed questions, 11 of which can be given only one of the indicated answers, and the remaining 5 – all applicable answers. Nominal and ordinal measurement scales were used, which necessitates the application of chi-square analysis in the study of dependencies. **Results:** The employees of UMHATEM "Pirogov" have higher requirements and use higher criteria for work in the medical facility than the patients. This is evident from the joint responses given to common patient questions regarding access/time to service; assessment of the level of technical equipment and the technological state of a hospital and the level of electronization/digitalization of the treatment-diagnostic and administrative process. The questions related to the assessment of the quality of medical care in the hospital, the possibility of specialization and professional development, as well as the incentives for this, were asked only to the hospital staff, because it is assumed that patients would hardly give an objective assessment according to these criteria. And in the answers to these questions, it is clear that the employees of the hospital would like to see specialization opportunities further improved, despite the relatively high marks for the current specialization and training system. The assessment of the positive sides of UMHATEM "Pirogov" is clearly outlined – fast and uninterrupted 24-hour access; profiling in the field of emergency and urgent care; multidisciplinary profile and teams; the unique and unique clinics and structures in the country. Employees are also aware of the main shortcomings – 62.9% of the surveyed hospital staff chose the answer "low pay"; 39.5% – answer "bad organization"; 27.8% – answer "lack of vision for long-term development" and 36.0% – answer "poor material and technical base. **Conclusion:** The conclusions are contained in the answers to the question: "What do you think needs to be improved in Pirogov Hospital?". 61.6% of the surveyed patients chose the answer "the material and technical base"; 20.7% – answer "digitalization"; 22.2% – answer "access and organization of the treatment-diagnostic process"; 21.3% answered "patient/staff communication" and 10.9% answered "attitude towards the patient". 85.3% of the surveyed staff of the hospital chose the answer "incentives for the staff", 67.5% chose the answer "the material and technical base"; 30.1% – answer "digitalization". Categorically, staff and patients (support levels over 96%) believe that Pirogov Hospital should have a special status as a medical facility for emergency and urgent care of national importance and direct funding from the state.

**Key words:** Pirogov Hospital, emergency care, specialization, access/service time

### ВЪВЕДЕНИЕ

Основна характерна черта на системата за спешна помощ е необходимостта да се осигури непрекъснатост на лечебно-диагностичния процес през цялото време и по целия път на спешния пациент – от момента на инцидента и влизане в системата (вход при нужда от спешна медицинска помощ, досег до структура за спешна медицинска помощ или търсене на системата) до прекратяване на процеса по диагностика/лечение и излизане

на пациента от системата [2]. Това изисква движение на спешния пациент в една функционална сфера, обхващаща в едно цяло доболничната и болничната спешна медицинска помощ (СМП) със съответната структура, комуникации, лечебен процес и транспорт – спешният пациент е такъв от досега си със системата до изхода от нея.

Болничната медицинска помощ е продължаване на лечебния процес при невъзможност за овладяване на животозастрашаващото състояние в спешното отделение или при необходимост от ста-

билизиране на жизнените показатели и функции [3]. Тази дейност се осъществява в специализирани, добре окомплектовани с апаратура и кадри, поемащи минимум 60% от спешната патология спешни болнични комплекси. Институционализирането на спешния болничен комплекс като болнична система за мениджмънт на спешния пациент дава възможност за ясно определяне на:

1. Структурата за извършване на диагностично-лечебния процес при спешни пациенти.

2. Относителната самостоятелност на структурата по отношение на приходно-разходната част, както и възможността за държавно финансиране на дейността.

3. Реално разделяне на обслужването на спешния и плановия пациент.

Тези задължения са такива, независимо от обстоятелствата и извънредните ситуации на работа [7]. УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ осъществява своята лечебна дейност съгласно Разрешение № МБ-156/17.07.2018 г. Болницата оказва между 80% и 90% от спешната помощ в София. Плановите хоспитализации са средно 10-20%. Понастоящем броят на болничните легла е 861, от тях 85 интензивни и 30 легла, разкрити в Мултипрофилно спешно отделение за краткосрочен прием. Основните фактори, които стимулират по-активното търсене на спешна медицинска помощ в УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ (амбулаторна и стационарна), са традиционно известни и характерни за Болницата възможности за безотказно денонощно лечение на пациенти с травми и остри хирургични заболявания, с остри отравяния, с кървене, с утежнена патология и изостряне на хронични заболявания, както и на пациенти, които не са приети за лечение в други лечебни заведения в София и страната. На пазара на здравните услуги „Пирогов“ е съизмерим с останалите университетски и национални болници по отношение предоставяне на многопрофилно лечение, но по отношение на спешната помощ и другите специфични дейности Болницата е с уникални възможности и без конкуренция в страната. Тази особеност обуславя уникалната структура, организацията на работа, квалификацията на кадрите и много други специфики.

### Цел и задачи

Да се проучат предимствата, недостатъците и необходимите промени в дейността на УМБАЛСМ „Пирогов“ според работещите в него, като тяхно-

то мнение за визията на Болницата се сравни с това на пациентите, обслужени от лечебното заведение.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Настоящото изследване се базира на резултатите от анкетно проучване през март-юни 2023 г. сред персонала на Болница „Пирогов“. В анкетата са участвали 572 души, персонал в Болницата. Техните отговори се сравняват с отговорите на 469 пациенти, обслужени от лечебното заведение. Въпросникът съдържа 16 затворени въпроса, на 11 от които може да бъде даден само един от посочените отговори, а на останалите 5 – всички приложими отговори. Използвани са номинална и ординална скала на измерване, което налага приложението на хи-квадрат анализа [5, 6] при изследването на зависимости. Стойността на хи-квадрат критерия на Пирсън,  $\chi^2$  и неговата значимост  $p$  са дадени в скоби след всяка проверка. За целите на анализа е използвано ниво на значимост  $\alpha = 0.05$ . При голям брой варианти за отговор понякога се нарушават предпоставките [6] за коректното приложение на хи-квадрат анализа: да няма клетка в кростаблицата с очаквана стойност, по-малка от 1, и второ, ако има клетки с очаквана стойност, по-малка от 5, те да са не повече от 20%. В такива случаи е използван хи-квадрат критерий с поправка на правдоподобие, означен с  $L\chi^2$  (likelihood ratio statistic, виж [2]).

За оценка на силата на зависимост на отговорите на двойка въпроси в случаите, когато тя е статистически значима, е приложен и коефициентът на Крамер (Cramer's V), тъй като е нормиран в граници от 0 до 1. Обработката на анкетите е извършена с програмния пакет SPSS.

Първата група от 5 въпроса може да се обособи като т.нар. паспортен блок: въпроси, свързани с възрастта, пола, образованието, позицията и стажа в болницата, които биха могли да са във връзка с предмета на изследването. За целите на анализа отговори „Завеждащ отделение“ и „Завеждащ клиника“ на въпрос № 4: Позиция, са обединени в една обща категория: „Завеждащ отделение или клиника“.

### РЕЗУЛТАТИ

Резултатите от проучването са систематизирани в табл. 1.

Таблица 1. Как оценяват достъпа (времето) за обслужване на пациенти в Болница „Пирогов“?

Анкетиран	Отлично	Добро	Задоволително	Незадоволително	Неотговорили
Персонал	110 (19.2%)	259 (45.3%)	139 (24.3%)	57 (10.0%)	7 (1.2%)
Пациенти	202 (43.1%)	223 (47.6%)	35 (7.5%)	7 (1.5%)	2 (0.4%)

Таблица 2. Как оценяват степента на техническото оборудване и технологичното състояние на Болница „Пирогов“?

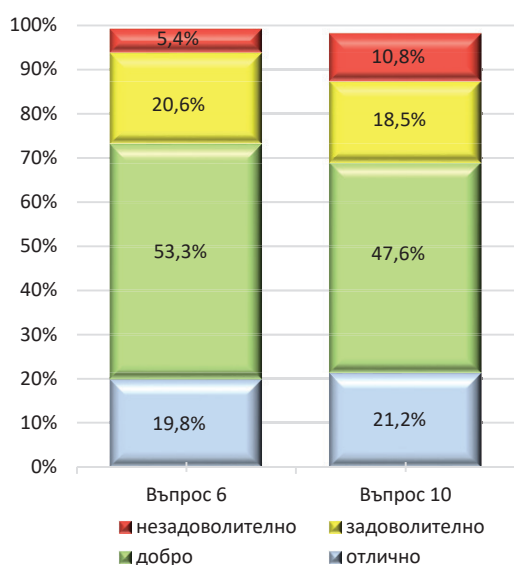
Анкетиран	Отлично	Добро	Задоволително	Незадоволително	Неотговорили
Персонал	79 (13.8%)	291 (50.9%)	144 (25.2%)	53 (9.3%)	5 (0.9%)
Пациенти	146 (31.1%)	261 (55.7%)	44 (9.4%)	11 (2.3%)	7 (1.5%)

Таблица 3. Как оценяват степента на електронизация/дигитализация на лечебно-диагностичния и административния процес?

Анкетиран	Отлично	Добро	Задоволително	Незадоволително	Неотговорили
Персонал	69 (12.1%)	296 (51.7%)	145 (25.3%)	50 (8.7%)	12 (2.1%)
Пациенти	132 (28.1%)	287 (61.2%)	29 (6.2%)	13 (2.8%)	8 (1.7%)

Въпросите: "Как оценяват качеството на медицинската помощ в Болница "Пирогов?" и въпрос 10: "Как оценяват възможността за специализация и професионално развитие и стимулите за това?", са зададени само на персонала на Болницата, защото се приема, че пациентите трудно биха дали обективна оценка по тези критерии.

Отговорите на въпросите са показани на фиг. 1.



Фиг. 1. Отговори на въпроси 6 и 10 от анкетата

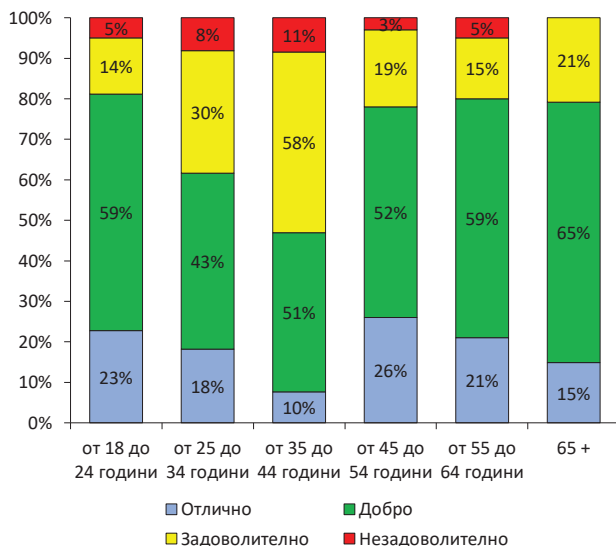
Най-висок процент (53.3%) от анкетирания определят качеството на медицинската помощ в Болницата като „добро“. Други 20.6% като „задоволително“. Следват оценки „отлично“ с 19.8% и „незадоволително“ с 5.4%. 5 души, или 0.9% от анкетирания, не са посочили отговор на въпрос 6.

Не е установена статистически значима връзка между отговорите на 6. въпрос и пола ( $\chi^2 (3) = 2.499$ ;  $p = 0.475$ ), образованието ( $L\chi^2 (6) = 9.865$ ;  $p = 0.130$ ) и стажа ( $\chi^2 (6) = 8.286$ ;  $p = 0.218$ ).

Между първите 5, т.нар. паспортен блок, въпроса само възрастта ( $L\chi^2 (15) = 32.995$ ;  $p = 0.005$ ; Cramer's V = 0.136) и позицията ( $L\chi^2 (18) = 30.019$ ;  $p = 0.037$ ; Cramer's V = 0.132) имат статистически значима връзка с оценяването на качеството на медицинската помощ в Болницата.

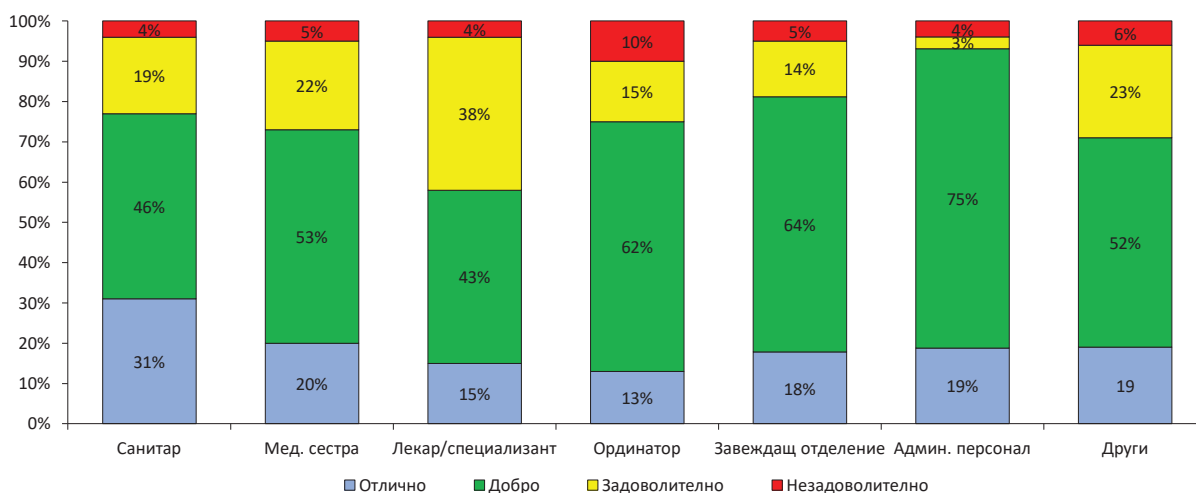
На фиг. 2 е показано разпределението на отговорите на 6. въпрос в зависимост от възрастта. Най-критични към качеството на медицинската помощ са работещите в Болницата на възраст от 25 до 44 години. Те дават оценка „отлично“ или „добро“ съответно в 61.4% от случаите за възраст от 25 до 34 и в 60.8% от случаите за възраст от 35 до 44 години. Останалите възрастови групи дават оценки „отлично“ или „добро“ също в близки помежду си стойности, но в значително по-висок

процент от случаите, съответно в 81.8% за възраст от 18 до 24 години; 78.1% за възраст от 45 до 54 години; 80.4% за възраст от 55 до 64 години и 79.4% за възраст над 64 години.



Фиг. 2. Разпределение на отговорите на 6. въпрос в зависимост от възрастта

Фиг. 3 представя разпределението на отговорите на 6. въпрос в зависимост от позицията в Болницата. Тук най-критични към качеството на медицинската помощ са лекарите специалисти, дали оценки „отлично“ или „добро“ едва в 57.4% от случаите. С най-голям процент оценки „отлично“ или „добро“ е групата на административния персонал – 93,8%. Останалите позиции приблизително в еднаква степен избират двете най-високи оценки: санитарите в 76.9%; медицинските сестри



Фиг. 3. Разпределение на отговорите на 6. въпрос в зависимост от позицията

в 72.9%; ординаторите – в 75.4%; завеждащите отделение или клиника – в 81.8% и категорията „други“ – в 70.9%.

От пациентите отговор и на трите въпроса са дали 457 души, като 250 (54.7%) от тях са избрали една и съща оценка и на трите характеристики на качеството на обслужване. За персонала на Болницата отговор и на трите въпроса са дали 558 души, 191 (34.2%) от които са избрали една и съща оценка като отговор.

### КОЕ Е НАЙ-ГОЛЯМОТО ПРЕДИМСТВО НА БОЛНИЦА „ПИРОГОВ“ ПРЕД ДРУГИТЕ ЛЕЧЕБНИ ЗАВЕДЕНИЯ?

Тук могат да бъдат отбелязани повече от един отговор, всички приложими отговори. Предполагаме, че неизбралите нито един от предложените 4 възможни отговора („бърз и безотказен 24-часов достъп“, „профилиране в областта на спешната и неотложна помощ“, „мултидисциплинарен профил и екипи“, „уникалните и единствени за страната клиники и структури“) считат, че най-голямото предимство на Болница „Пирогов“ е друго, различно от изброените. Пациентите са избирали средно по 1.8 отговора на този въпрос, като 12 (2.6%) от тях не са избрали нито един отговор; 250 (53.3%) са избрали 1 отговор; 89 (19.0%) – 2 от възможните отговори; 56 (11.9%) – 3 отговора, и 62 (13.2%) – всичките 4 отговора. Служителите в Болницата са избирали средно по 2 отговора на този въпрос, като 14 (2.4%) от тях не са избрали нито един отговор; 261 (45.6%) са избрали 1 отговор; 115 (20.1%) – 2 от



възможните отговори; 83 (14.5%) – 3 отговора и 99 (17.3%) – всичките 4 отговора.

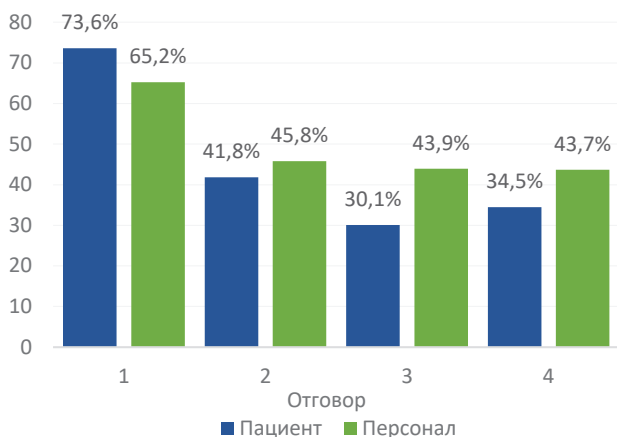
Отговор 1: „бърз и безотказен 24-часов достъп“, е избран от 345 от пациентите (73.6%) и 373 от персонала (65.2%). Разликата в процентите на избраните Отговор 1 сред двете групи анкетирани лица е статистически значима ( $z = 2.929$ ,  $p = 0.003$ ), пациентите в по-голяма степен от персонала са избирали Отговор 1. Полученият 95% доверителен интервал за разликата в процентите е 2.8%, 13.9%.

Отговор 2: „профилиране в областта на спешната и неотложна помощ“, е избран от 196 от пациентите (41.8%) и 262 от персонала (45.8%). Разликата в процентите на избраните Отговор 2 сред двете групи анкетирани лица не е статистически значима ( $z = -1.299$ ,  $p = 0.194$ ).

Отговор 3: „мултидисциплинарен профил и екипи“ е избран от 141 от пациентите (30.1%) и 251 от персонала (43.9%). Разликата в процентите на избраните Отговор 3 сред двете групи анкетирани лица е статистически значима ( $z = -4.656$ ,  $p = 0.000$ ), пациентите в по-ниска степен от персонала са избирали Отговор 3. Полученият 95% доверителен интервал за разликата в процентите е -19.6%, -8.0%.

Отговор 4: „уникалните и единствени за страната клиници и структури“, е избран от 162 от пациентите (34.5%) и 250 от персонала (43.7%). Разликата в процентите на избраните Отговор 4 сред двете групи анкетирани лица е статистически значима ( $z = -3.031$ ,  $p = 0.002$ ), пациентите в по-ниска степен от персонала са избирали Отговор 4. Полученият 95% доверителен интервал за разликата в процентите е -15.1%, -3.2%.

И при двете групи анкетирани лица най-много е избран Отговор 1, следван от Отговор 2 (фиг. 4).



**Фиг. 4. Проценти на избраните отговори от 1 до 4 на въпроса за най-големите предимства на Болницата**

### КАКЪВ Е НАЙ-СЕРИОЗНИЯТ НЕДОСТАТЪК НА БОЛНИЦА „ПИРОГОВ“ ОТ ВАША ГЛЕДНА ТОЧКА?

И в двете анкети на този въпрос са предоставени по 4 възможни отговора. Могат да бъдат отбелязани повече от един отговор, всички приложими отговори. От анкетираните пациенти 30 (6.4%) са избрали отговор „лошо административно обслужване“; 16 (3.4%) – „лошо отношение на персонала“; 61 (13.0%) – „лоша организация“ и 324 (69.1%) – „дълго чакане“. Пациентите са избирали средно по 0.92 отговора на този въпрос, като 85 (18.1%) от тях не са избрали нито един отговор; 347 (74.0%) са избрали 1 отговор; 29 (6.2%) – 2 от възможните отговори; 6 (1.3%) – 3 отговора, и 2 (0.4%) – всичките 4 отговора.

От анкетирания персонал на болницата 360 (62.9%) са избрали отговор „ниско заплащане“; 226 (39.5%) – „лоша организация“; 159 (27.8%) – „липса на визия за дългосрочно развитие“, и 206 (36.0%) – „лоша материално-техническа база“. Служителите в болницата са избирали средно по 1.66 отговора на този въпрос, като 20 (3.5%) от тях не са избрали нито един отговор; 271 (47.4%) са избрали 1 отговор; 189 (33.0%) – 2 от възможните отговори; 66 (11.5%) – 3 отговора и 26 (4.5%) – всичките 4 отговора.

Общ за двете анкети е само отговор „лоша организация“. Персоналът на болницата в много по-голяма степен (39.5%) в сравнение с пациентите (13.0%) са избирали този възможен отговор. Разликата в процентите е статистически значима ( $z = -10.314$ ,  $p = 0.000$ ). Полученият 95% доверителен интервал за разликата в процентите е -31.5%, -21.5%.

### КАКВО СПОРЕД ВАС ТРЯБВА ДА СЕ ПОДОБРИ В БОЛНИЦА „ПИРОГОВ“? (ОБЩИ СА: МАТЕРИАЛНО-ТЕХНИЧЕСКА БАЗА И ДИГИТАЛИЗАЦИЯ)

В анкетата за пациентите на този въпрос са предоставени 5 възможни отговора, докато в анкетата за персонала на Болницата – 3. Могат да бъдат отбелязани повече от един отговор, всички приложими отговори. От анкетираните пациенти 289 (61.6%) са избрали отговор „материално-техническата база“; 97 (20.7%) – „дигитализацията“; 104 (22.2%) – „достъпа и организацията на лечеб-

но-диагностичния процес“; 100 (21.3%) – „комуникацията пациент/персонал“ и 51 (10.9%) – „отношението към пациента“. Пациентите са избирали средно по 1.37 отговора на този въпрос, като 33 (7.0%) от тях не са избрали нито един отговор; 314 (67.0%) са избрали 1 отговор; 74 (15.8%) – 2 отговора; 28 (6.0%) – 3 отговора; 5 (1.1%) – 4 отговора, и 15 (3.2%) – всичките 5 отговора.

От анкетирания персонал на болницата 386 (67.5%) са избрали отговор „материално-техническата база“; 172 (30.1%) – „дигитализацията“, и 488 (85.3%) – „стимули за персонала“. Служителите в Болницата са избирали средно по 1.83 отговора на този въпрос, като 10 (1.7%) от тях не са избрали нито един отговор; 213 (37.2%) са избрали 1 отговор; 214 (37.4%) – 2 от възможните отговори и 135 (23.6%) – всичките 3 отговора.

Общи за двете анкети са отговори „материално-техническата база“ и „дигитализацията“. Отговор „материално-техническата база“ е най-често избираният отговор от пациентите – 61.6% от тях са го счели за уместен. За персонала този отговор е на второ място по честота на избор, но е отбелязан в дори още по-висок процент от анкетите – 67.5%. Разликата в процентите е статистически значима ( $z = -1.965$ ,  $p < 0.050$ ), персоналът в по-голяма степен от пациентите е избирал този отговор. Полученият 95% доверителен интервал за разликата в процентите е -11.7%, 0.0%. Вторият общ отговор в двете анкети, „дигитализацията“, е избран от 20.7% от пациентите и 30.1% от персонала на Болницата. Разликата отново е статистически значима ( $z = -3.501$ ,  $p = 0.000$ ), персоналът по-остро усеща нуждата от дигитализация в лечебния процес. Полученият 95% доверителен интервал за разликата в процентите е -14.6%, -4.1%.

### **СМЯТАТЕ ЛИ, ЧЕ БОЛНИЦА „ПИРОГОВ“ ТРЯБВА ДА ИМА СПЕЦИАЛЕН СТАТУТ НА ЛЕЧЕБНО ЗАВЕДЕНИЕ ЗА СПЕШНА И НЕОТЛОЖНА ПОМОЩ С НАЦИОНАЛНО ЗНАЧЕНИЕ И ДИРЕКТНО ФИНАНСИРАНЕ ОТ ДЪРЖАВАТА?**

От пациентите 8 (1.7%) не са дали отговор на този въпрос, а от персонала на болницата – 7 (1.2%). С „да“ на този въпрос са отговорили 454 (98.48%) от пациентите и 551 (97.52%) от персона-

ла на Болницата (фиг. 5). Разликата в процентите е по-малка от 1% и не е статистически значима ( $z = 1.105$ ,  $p = 0.269$ ). За пациентите 95% доверителен интервал за процента на тези, които биха избрали отговор „да“, е 97.4%, 99.6%; 95% ляво ограничен доверителен интервал е 97.54%, 100%, т.е. с вероятност 95% можем да заключим, че над 97.54% от пациентите (въобщо) считат, че Болница „Пирогов“ трябва да има специален статут на лечебно заведение. За служителите 95% доверителен интервал за процента на тези, които биха избрали отговор „да“, е 96.2%, 98.8%; 95% ляво ограничен доверителен интервал е 96.44%, 100%, т.е. с вероятност 95% можем да заключим, че над 96.44% от персонала смята, че Болница „Пирогов“ трябва да има специален статут на лечебно заведение.

### **Дискусия и изводи**

Определено, работещите в УМБАЛСМ „Пирогов“ имат по-високи изисквания и ползват по-високи критерии за работа в лечебното заведение. Това личи от съвместните отговори, дадени на общите въпроси, с пациентите по отношение на достъпа/времето за обслужване; оценката на степента на техническото оборудване и технологичното състояние на болницата и степента на електронизация/дигитализация на лечебно-диагностичния и административния процес.

Прави впечатление, че и на трите въпроса, и при двете категории анкетирани лица с най-голям процент е избирана оценка „добро“. При пациентите след това, на второ място, застава оценка „отлично“, следвана от категориите „задоволително“ и „незадоволително“. При анкетирания персонал на Болницата на второ място по честота на избиране и за трите въпроса застава оценка „задоволително“, следвана от категориите „отлично“ и „незадоволително“. Нека заменим оценките „отлично“, „много добро“, и ... „незадоволително“ с обичайните им числови стойности 6, 5, ..., 2. В такъв случай бихме могли да изчислим средните оценки, дадени от двете категории лица, на разгледаните 3 характеристики на качеството на обслужване в Болницата. Понеже в анкетата за персонала категориите „много добро“ и „добро“ са обединени в една – „добро“, ще приемем че нейната числова стойност е 4,50. Получените по такъв начин средни оценки са дадени в табл. 4.

**Таблица 4. Средни оценки на трите въпроса, дадени от пациенти и персонал**

	Пациенти	Персонал
Как оценявате достъпа (времето) за обслужване на пациенти в Болница „Пирогов“?	5.07	4.17
Как оценявате степента на техническото оборудване и технологичното състояние на Болница „Пирогов“?	4.83	4.09
Как оценявате степента на електронизация/дигитализация на лечебно-диагностичния и административния процес?	4.79	4.07

Различията в средните оценки, дадени от персонала, не са статистически значими. Те са твърде близки помежду си. Въпреки това както при пациентите, така и при анкетирания персонал най-висока средна оценка има времето за обслужване, следвано от степента на техническото оборудване и накрая, с най-ниска средна оценка е степента на електронизация. При пациентите, на база на използвания t-тест за зависими (сдвоени) извадки може да се заключи, че оценката за времето за обслужване на пациенти е по-висока от останалите две оценки ( $t(458) = 6.375, p = 0.000$  за сравнението с оценката на техническото оборудване и  $t(459) = 5.487, p = 0.000$  за сравнението с оценката на електронизация). С вероятност 0.95 средната оценка за времето за обслужване на пациенти е по-висока от средната оценка на техническото оборудване, с число в интервала 0.15, 0.32. Аналогично, с вероятност 0.95 разликите в средните оценки, дадени от пациентите, на времето за обслужване и степента на електронизация е число в интервала 0.19, 0.37.

Въпросите: „Как оценявате качеството на медицинската помощ в Болница „Пирогов“? и въпрос 10: „Как оценявате възможността за специализация и професионално развитие и стимулите за това?“, са зададени само на персонала на Болницата, защото се приема, че пациентите трудно биха дали обективна оценка по тези критерии. И при отговорите на тези въпроси личи, че работещите в Болницата биха искали възможностите за специализация да се подобрят още повече, независимо от сравнително високите оценки за настоящата система за специализация и обучение.

Ясно се очертава оценката за положителните страни на УМБАЛСМ „Пирогов“ – бърз и безотка-

зен 24-часов достъп; профилиране в областта на спешната и неотложна помощ; мултидисциплинарен профил и екипи; уникални за страната клиники и структури.

Работещите са наясно и с основните недостатъци – от анкетирания персонал на Болницата 62.9% са избрали отговор „ниско заплащане“; 39.5% – „лоша организация“; 27.8% – „липса на визия за дългосрочно развитие“ и 36.0% – „лоша материално-техническа база“.

На въпроса: „Какво според Вас трябва да се подобри в Болница „Пирогов“?“, е дадена възможност да бъдат отбелязани повече от един отговор. От анкетираните пациенти 61.6% са избрали отговор „материално-техническата база“; 20.7% – „дигитализацията“; 22.2% – „достъпа и организацията на лечебно-диагностичния процес“; 21.3% – „комуникацията пациент/персонал“ и 10.9% – „отношението към пациента“.

От анкетирания персонал на Болницата 67.5% са избрали отговор „материално-техническата база“; 30.1% – „дигитализацията“ и 85.3% – „стимули за персонала“.

Общи за двете анкети са отговори „материално-техническата база“ и „дигитализацията“. Отговор „материално-техническата база“ е най-често избираният отговор от пациентите – 61.6% от тях са го счели за уместен. За персонала този отговор е на второ място по честота на избор, но е отбелязан в дори още по-висок процент от анкетите – 67.5%. Разликата в процентите е статистически значима ( $z = -1.965, p < 0.050$ ), персоналът в по-голяма степен от пациентите е избирал този отговор. Полученият 95% доверителен интервал за разликата в процентите е -11.7%, 0.0%. Вторият общ отговор в двете анкети, „дигитализацията“, е избран от 20.7% от пациентите и 30.1% от персонала на Болницата. Разликата отново е статистически значима ( $z = -3.501, p = 0.000$ ), персоналът по-остро усеща нуждата от дигитализация в лечебния процес. Полученият 95% доверителен интервал за разликата в процентите е -14.6%, -4.1%.

Категорично, персонал и пациенти, смятат, че Болница „Пирогов“ трябва да има специален статут на лечебно заведение за спешна и неотложна помощ с национално значение и директно финансиране от държавата. Над 96.44% от персонала смятат, че УМБАЛСМ „Пирогов“ трябва да има специален статут на лечебно заведение.

### Библиография

1. Михалева Св. Инструменти за управление на качеството на административната дейност. УИ на ВСУ „Ч. Храбър“, 2007, 57.
2. Наредба № 3 от 6.10.2017 г. за утвърждаване на медицински стандарт „Спешна медицина“ Издадена от министъра на здравеопазването, обн., ДВ, бр. 86 от 27.10.2017 г. [https://www.mh.government.bg/media/filer\\_public/2018/04/10/naredba\\_3\\_ot\\_6102017\\_g\\_za\\_utvyrjdavane\\_na\\_medicinski\\_standart\\_spesna\\_medicina.pdf](https://www.mh.government.bg/media/filer_public/2018/04/10/naredba_3_ot_6102017_g_za_utvyrjdavane_na_medicinski_standart_spesna_medicina.pdf)
3. Наредба № 25 от 4.11.1999 г. за оказване на спешна медицинска помощ. обн. ДВ. бр. 98 от 12 ноември 1999 г., изм. ДВ. бр. 69 от 7 август 2001 г., изм. ДВ. бр. 18 от 4 март 2014 г. <https://lex.bg/laws/ldoc/-549665280>.
4. Седем принципа за подобряване на услугите и удовлетвореността на пациентите. MEDINFO, 2019, 1, <https://medinfo.bg/посет> 11.9.2023/
5. Agresti A, Franklin C, Klingenberg B. Statistics – the art and science of learning from data, 5th Edition. Pearson Education Limited. 2023.
6. Field A. Discovering statistics using IBM SPSS statistics, 5th Edition. SAGE Publications, London. 2017.
7. Pines JM, Ward MJ, Wiler JL. Value and Quality Innovations in Acute and Emergency Care. 2017, 131662563X.
8. Pantileeva D, Rangelova D, Atanasov P et al. Logistical challenges with an emphasis on organizing specialized triage in the conditions of a newly emerging, epidemiologically significant infectious pathogen for humans – SARS-CoV2. Pharmacia, 70(1):129-137.

## ИСТОРИЯ НА МЕДИЦИНАТА

### ПОРТРЕТНИ ЩРИХИ ВЪРХУ ИСТОРИЯТА НА МЕДИЦИНАТА – ПИЕР ФОШАР

Д. Рангелова, Св. Славков

УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов” – София

### PORTRAIT TOUCHES ON THE HISTORY OF MEDICINE – PIERRE FAUCHARD

D. Rangelova, Sv. Slavkov

UMHATEM N. I. Pirogov – Sofia

#### Резюме

Трудно е да се говори за цялостни биографии, посветени на Пиер Фошар – лекаря, който поставя началото на денталната хирургия. Можем по-скоро да стъпим на малкото последователни опити да се разберат човекът, животът и работата му. Тази статия разглежда няколко ключови момента, като поставя в центъра на вниманието неговия именит трактат „Денталният хирург” и надниква в личния му живот, интересен с отношенията в семейството и с колегите му.

**Ключови думи:** Пиер Фошар, история, дентална хирургия

#### Abstract

Is it difficult to talk about complete biographies dedicated to Pierre Fauchard – the French physician who started the dental surgery? We can rather step on the few consistent attempts to understand the man, his life and his work. This article examines several key moments by putting his seminal treatise, "The Surgeon Dentist", in the spotlight and peering into his personal life, interesting for its relationships within his family and with his colleagues.

**Key words:** Pierre Fauchard, history, dental surgery

Пиер Фошар (1678-1761) е един от най-известните дентални хирурзи, с изключителен принос за развитието на медицината през периода на Ренесанса. Смятан е за „бащата” на денталната хирургия и за причина тази наука да бъде разграничена от другата медицинска практика. Фошар получава правото на това признание, защото историята го подрежда сред личностите, които са имали напредничаво отношение към професията си и са я свързвали с научни проучвания. Разширявали са своя опит, събирали са се и са анализирали натрупани знания, за да поставят ново началото за професията си. В хирургичната медицинска практика това е било не само създаване на оператив-

ни техника и обмисляне на подходящи условия за изпълнението ѝ, но и на инструменти, които да помогнат за нейните добри резултати. Затова Пиер Фошар е важен за развитието на денталната медицина и оралната хирургия, с въвеждането на нови лечебни подходи, с изобретяването на прецизни хирургични инструменти, с които да бъдат изпълнявани, и с теоретичното описание на своя опит, който да послужи за обучението на други лекари.

Преди специализираната дейност на Фошар пациентите с дентална патология са посещавали бръснарите или други хирурзи, като най-често заболяването е било лекувано чрез изважда-

не на зъба. Използваните инструменти са т.нар. пеликани, които, за съжаление, поради липса на прецизна и подходяща изработка са изваждали и здрави зъби заедно с проблемните, а понякога премахвали и част от челюстта на пациента [1]. До 1699 г., преди да се издаде указ от краля, не е имало специално наименование за лекарите, занимаващи се с дентална хирургия. Тогава се създава титлата „expert pour les dents“, или „експерт по зъбите“ [2]. Луи XIV е страдал от различни оплаквания. Неговият лекар Шарл-Франсоа Феликс, известен с лечението на височайшите кралски фистули, се е възползвал да подчертае важноста на хирургичната практика специално свързана с денталните заболявания. В този документ се излага важноста на експертните знания и специални правила за тяхното приложение.

Особено внимание на личността на Пиер Фошар е отделено на XXI конгрес на Френската асоциация по история на денталното изкуство, състоял се в Париж през 2011 г. 250-годишнината от смъртта на именития хирург е отбелязана не само с научни статии, но и с организиране на виртуална изложба, изработване на медал с корицата на известната му творба „Денталният хирург“, филм, който записва дискусиите около неговия професионален и личен живот. На същия този научен форум се разкрива повече информация за мястото му на раждане, първата му практика, първия му брак. Достъпни са за първи път и две писма на Фошар до неговия син, предоставени от Хавиер Делтом и неговото семейство, които показват черти на неговия характер.

Какво знаем за Пиер Фошар? Роден е на 2 януари 1679 г. в Сент Дени дьо Гастен. Умира в Париж през 1761 г. Син е на тъкач. За ранните му години има малко данни, а голяма част от това, което научаваме за живота му, идва от първата глава на неговия известен трактат, посветен на денталната хирургия *Le Chirurgien Dentist/Денталният хирург* (1728 г.), със заглавие *Наблюдения*. Там се споменава, че се е обучавал в Санитарните служби на Кралската флотилия, постъпил в тях през 1693 г. при майор Александър Потелре, главен хирург, който се е занимавал със съдовите проблеми на краля и който също е бил специалист по „болестите, свързани със зъбите“ [3]. Няма официален документ, който да атестира това обучение. Докато е флотски лекар, интересът му е свързан с честото заболяване, типично

за професията на моряка и за онази епоха – скорбутът. Кървенето на венците и загубата на зъби при тази болест са предизвикали по-специален интерес от страна на Фошар.

От сведения на негови биографи разбираме, че през 1696 г., след като напуска флота, живее и упражнява своята професия на орален хирург в Анжер, в Болницата към Университета [1]. Още тогава започва да въвежда промени в съществуващите подходи, като този да се вадят развалени зъби веднага, без да са прилага някакво лечение. Фошар предлага поставянето на пломби като средство за лечение на кариеси. Той твърди, че производните на захарта киселини като винената са отговорни за кариеса, и също така предполага, че туморите около зъбите, във венците, могат да се появят в по-късните етапи на кариеса.

Известно е, че към 1708 г. Фошар вече е имал титла на дентален хирург, а към 1711 г. или 1712 г. е имал права и на хирург. Упражнявал е професията си из цяла Франция, преди да се установи със своя практика в Париж през 1718-1719 г. на ул. Фосе-Сент-Жермен-дьо-Пре, адрес, за който ще стане дума малко по-нататък. По време на престо си в този град той осъзнава, че в много медицински библиотеки липсват добри учебници по стоматология и че е необходима енциклопедична учебна книга по орална хирургия, затова взема решение да напише професионален трактат за зъболекари въз основа на медицинския си опит. Така, приложното знание преминава в теоретично, в полза на оценностяването на самата наука.

### **МЕДИЦИНСКАТА ПРАКТИКА НА ФОШАР И НЕГОВИЯТ ПАМЕТЕН ТРУД „LE CHIRURGIEN DENTISTE“/ „ДЕНТАЛНИЯТ ХИРУРГ“**

В продължение на много месеци Фошар събира възможно най-много книги с медицински изследвания, интервюира много лекари и зъболекари, с които се е срещал, преглежда личните си дневници от годините, прекарани в Анжер, за да напише своя фундаментален наръчник. Накрая, през 1723 г., на 45-годишна възраст, той завършва първия ръкопис от 600 страници на „Le Chirurgien Dentiste“ (фиг. 1). През следващите пет години Фошар търси допълнителна обратна връзка с колегите си и ръкописът нараства до 783 страници. Публикуван е отново, разширен в два тома през

1728 г. [3]. Книгата е добре приета в европейската медицинска общност. Немски превод е направен още през 1733 г., разширено издание на френски език е публикувано през 1746 г., но английският превод трябва да изчака още 200 години до 1946 г.

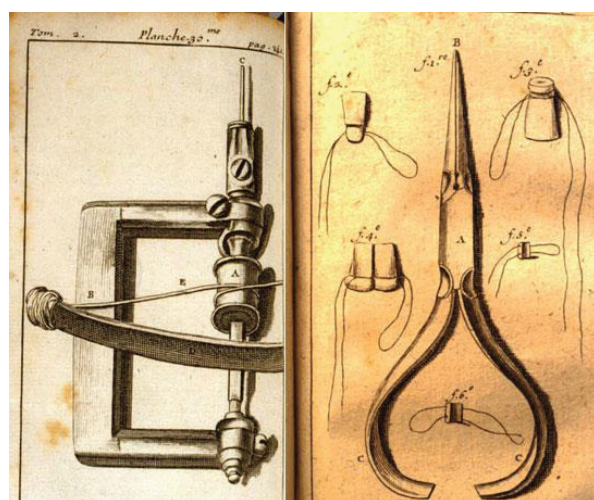


Фиг. 1. Pierre Fauchard и заглавната страница на „Денталният хирург“. Bibliothèque nationale de France

Книгата се състои от 38 глави в том 1 и 26 глави в том 2. Темите включват стоматологично образование, анатомия на зъбите, кариеси, орална патология, материя медика и терапия, ортодонтия, хирургия, реплантация и трансплантация, рефлекторни нервни заболявания, свързани със заболявания на устата, пиорея, кръвоизливи и стипца, оперативна и протетична стоматология [4]. Освен това двата тома съдържат 42 таблици с изображения на хирургични инструменти и апарати.

Много от идеите, въведени в тях, са били напълно нови за денталната медицина [3]. Пиер Фошар гравира в книгите си своите собствени изобретения на инструменти, някои от тях усъвършенствани от използвани за фините изработки от часовникарите и бижутерите, но сега създадени за оралната хирургия. Такива са obturatorът и известната вече зъболекарска „бормашина“ (фиг. 2). Тя е била ръчна и се задвижвала от катгут, усукан около цилиндър (фиг. 2). Като автор той дава в книгата си и различни препоръки за лечение на пулпит чрез използването на масло от карамфил и канела, както и човешка урина при лечението на ранни стадии на кариес [3]. Химическото съединение, което той не успява да идентифицира

в урината по онова време, е амонякът, който е отговорен за „благоприятния резултат“. Въпреки че урината е била използвана за тази цел още от Древността до Средновековието, лечението срещало съпротивата на много лекари и пациенти. Обърнато е специално внимание на хигиената като основен начин, по който хората трябва да поддържат зъбите си – да мият устата си всяка сутрин с вода и да търкат зъбите с мокра гъба. Фошар също така твърди, че малко етанол, смесен с водата, би бил достатъчен почистващ разтвор. Заявява, че за четките за зъби трябва да се използва гъба, а не плат или лен, тъй като платът е твърде груб и често износва зъбите [5].



Фиг. 2. Хирургични инструменти, създадени от Пиер Фошар, публикувани в „Денталният хирург“

Фитотерапевтичните подходи на Фошар, съвсем типично за медицината на неговото време, разчитат на активния принцип на растенията, толкова важен за алхимици като Парацелз. Например за укрепване на венците е използвал испанско вино, дестилирана вода от листа от брамина, по една пинта, парижка мярка, канела, половин унция, карамфил. За по-бърз растеж на зъбите при децата е препоръчвал смесени равни части вода от слез и вода от блатна ружа с малко нарбонски мед, отвара с олющен ечемик, дамаско грозде, смокини и корен от блатна ружа. Срещу голям брой заболявания и инфекции на устата е използвал четири унции сарсапарила, кръгла аристолохия, изсушена портокалова кора, лимони и нарове, по две унции пиретрум, една унция карамфил, една унция синапено семе, една унция, ерука или семе от дива ракета, вода от канела три

литра, екстрахиран спирт от кохлеария с корен от рафанус (хрян). След операции е препоръчвал използването на синапени семена, пинта вода от живовляк, чаша екстракт от кресон, две унции спирт от кохлеария, карамфил, сушена кора от горчив портокал. Петте от най-използваните от него растения са: **Guimauve** (*Althaea officinalis*)/лечебна ружа, **Mauve** (*Malva Sylvestris*)/горски слез, **Cochléaria** (*Cochlearia officinalis*)/скорбутна трева, **Cannelier** (*Cinnamomum zeylanicum*)/цейландско канелено дърво, **Giroflier** (*Eugenia caryophyllata*)/карамфил [16].

Фошар отбелязва, че често срещаните съставки на зъболекарските препарати като тухла, порцелан, пумпал, калциниран талк, калциниран алуминий нанасят повече вреда, отколкото полза. Сокът от киселец, лимоновият сок, витриоловият спирт и солта също са наблюдавани като разрушаващи емайла. Препоръчваният от Фошар дентрификат е смес от корал, драконова кръв, прегорял мед, перли от семена, кост от сепия, очи от рак, фина прах от глина, прах от минерала хематит, канела, калциниран алуминий, напълно редуцирани до фин прах и смесени заедно. Въпреки това той препоръчва да се използва такъв разтвор само ако почистването с четка и изплакването с вода не са достатъчни [5].

В специалната статията „Раждането на най-важния дентален текст на 18 в.: Пиер-Фошаровия „Дентален хирург“ от Андрю Спелман, професор в Нюйоркския университетски колеж по дентална хирургия, е отделено сериозно внимание на процеса на създаване и дългия път на подготовка на този фундаментален ръкопис. Авторът обръща внимание на старанието на Фошар, който, преди да публикува своя труд, се е допитал до 19 от своите колеги хирурзи и лекари с цел не само да получи техните забележки, но и да подчертае сериозността на своето начинание [5]. Така, негови рецензенти стават лекари като Филип Хеке, Жан-Фуак, Жан-Клод Адриан Хелвещий, Жан Батист Силва, Антоан Дьо Жюсю, Реймон Якоб Фино и Антоан Бенигнус Уинслоу. Един негов колега, зъболекар на Филип V, също се включва – Лаудумие. Авторът пише [5]:

*Неговата книга е компилация от знанията по стоматология в началото на XVIII век. Без съмнение много от наблюденията му са от първа ръка, от личен опит. Ръкописът му съдържа много оригинални елементи, като*

*напр. описание на дисплазията на зъбите (dentinogenesis imperfecta), както и описание на кисти, които Фошар свързва с кариозните лезии. Най-важното в него обаче е неговият систематичен, научен и изчерпателен характер – тази невероятна задълбоченост е първата за стоматологията. В книгата Фошар създава нова професия, която дотогава е била практикувана от други специалисти. Опитите за публикуване на материали по аспекти на стоматологията като част от други медицински трудове са направени от велики учени-артисти от онова време, като Везалий (1543), Мартинес де Кастрильо (1557 г.), Еустахио (1563 г.), Паре (1564 г.) и други, но не и като отделен, научен, самостоятелен и завършен труд. Книгата на Пиер Фошар е уникална.*

В оригиналния ръкопис се откриват следи от три вида почерк. Един основен, който най-вероятно принадлежи на Fauchard, който се разпознава като отделен по направените едни и същи правописни грешки. Интересно е, че навремето пропуските в граматиката не са се смятали за голям грях спрямо съдържанието и литературата. Особено предвид нейната сложност, за която Волтер е водил битка за привеждането на езика във форма с „мекота и леснота, които да се харесват на всички хора“ („Фигаро“). Открива се и втори почерк в полетата, за който се смята, че е принадлежал на един от основните и дори първи рецензенти на Фошар – Жан Дево (1649-1729), известен лекар и писател, автор на философския текст *Le médecin de soi-même/Лекарят за самия себе си*. Третият почерк може да е пак на автора, който променя стила си след събирането на мненията на своите колеги и дадените от тях забележки.

Жан Дево/Jean Devaux е бил близък приятел на Фошар. По времето, когато излиза текстът, той е бил на 75 години, хирург с утвърдено реноме, което е важно за стойността на текста, който, за да бъде истински учебник, се е нуждаел от експертно мнение на заслужили лекари с влияние, на които обществото е имало доверие. Съществуват и смели теории, които поставят въпроса за самостоятелното авторство на Фошар. Но обемът на неговите бележки, сведенията за неговия труд по събиране на наличните знания, но най-вече доказателствата за неговия богат хирургичен опит трудно могат да бъдат пренебрегнати. Самият втори том на книгата се отнася до техническите аспекти на зъболече-



нието, изработването на протези и инструменти, с които друг преди Фошар не се е занимавал.

Друг утвърден лекар, когото Фошар помолил за мнение, е монсеньор Филип Хеке/Philippe Hecquet (1661-1737) (Encyclopédie méthodique, 1798a), регентски доктор, професор по медицина и бивш декан на Медицинския факултет на Париж (1712 г.), личен лекар на Анри-Жул дьо Бурбон и неговата съпруга известната принцеса Палатин, на Кармелитския манастир в предградието Сен-Жак, на херцогинята на Вандом и на младия Луи XV. В края на живота си той се оттегля в манастира, чийто лекар е бил, където прекарва дните си, като яде много малко, пие само вода, смятайки, че готвачите са автори на всички болести. Поради тези си навици често бива смятан за един от ранните привърженици на вегетарианството [12]. Едно е сигурно, да получи мнението на лекар от неговия ранг с богат писателски опит, е било повече от важно за Фошар. По времето, когато го търси, Хеке е на 64 години и е в разцвета на кариерата си. На 17 юли 1725 г. в Париж Хеке пише своето одобрение [5]:

*Този труд не е възникнал в полето на въображението..., но по убеден и сигурен начин, до който господин Фошар е стигнал през своята лаборатория и опит. Това дава той... на света, и за което е оценен с голямо уважение и с право на голямо доверие.*

Хеке е важен за времето си и заради своя труд *Le brigandage de la chirurgie, ou la médecine opprimé par le brigandage de la chirurgie*, в който се занимава с конфликта между лекари и хирурзи. Знаем, че е било необходимо време, за да могат и двете гилдии да получат признание и свое място в медицината. И още малко време, благодарение на Пиер Фошар, в което денталните хирурзи да се отличат от другите, занимаващи се с обща хирургия.

Още един рецензент, който заслужава да бъде споменат, е Жан-Батист Силва/Jean Baptiste Silva. Разбира се, лекар в кралския двор. Завършил Факултета по медицина в Монпелие, специалист по кръвопускането, като неговият текст *Traité de l'usage des différentes sortes de saignées, principalement de celles du pied/Трактат върху различните методи на кръвопускане, най-вече тези от ходилото* (1727) остава за дълго време известен и много ползван. Освен във френския кралски двор, той се е грижел за здравето на Карл

Теодор от Бавария, на царица Анна от Русия и на френския философ и просветител Волтер, който казва за него, че е „един от тези лекари, над които Молиер не би могъл, нито би посмял да се надсмее“ [5].

Изборът на рецензентите от Фошар не е бил случаен, както и решението да посвети първото издание на своя труд на лекаря и съветник на Луи XV – Клод-Жан-Батист Додар. Кралската дъщеря и наследница Мари-Ан дьо Бурбон също го назначава за свой лекар, като го описва така: „Това беше един много честен мъж, със здрав и добър морал, отдалечен от интриги...“ [5]. Фошар е знаел как да разпознава влиятелните хора, именно онези, които са били с фино възпитание, задавали са обществените нагласи и политики чрез своя авторитет. Затова и второто издание, неслучайно, е посветено на Жан-Фредерик Фелипо, граф дьо Морепас (1701-1781), министър и държавен секретар, командир на Кралския орден, а по-късно държавен министър и главен съветник на Луи XVI. Така Фошар си осигурява „Privilege du roi“ (Привилегия от краля) от 1723 г., разрешение за публикуване и производство на първото и второто издание на печатаря Мариет „да отпечата отново и да даде на публиката“ том с 42 илюстрации на значими и не по-малко от 26 глави, с новата, добавена след редактиране, информация [5].

В статията си проф. Андрю Спелман прави заключението: *Публикацията на Le Chirurgien Dentiste е по-смела, отколкото можем да си представим днес. Фошар се е стремил да спечели достъп до професионалния елит в обществото, което е било разделено на финансови и професионални касти. Освен това той е искал да получи одобрение от същите лекари, които са били на върха на обществената йерархия, съответно, гледайки отвисоко на хирурзите и зъболекарите. Фошар се е опитвал да превърне стоматологията в „привилегирована“ среда. Сдобивайки се с препоръката от 19 утвърдени специалисти, 18 от които не са били от областта на стоматологията, той влиза в историята.*

Пиер Фошар се е оплаквал, че медицинската общност до голяма степен е пренебрегнала патологията, свързана със зъбите. Той казва, че „най-известните хирурзи, които са изоставили тази част от изкуството или поне не са ѝ обръщали особено внимание, са предизвикали чрез тази небрежност появата на хора, които без те-

ория и опит са я разградили и са практикували случайно, без принципи и методи.“ Той вярва, че твърде много зъболекари са прекарвали твърде много време в учене как да вадят зъби чрез проби и грешки, и смята, че хората, които работят със зъби, трябва да прекарват повече време в учене как да ги запазват [6].

Фошар не е бил далече от това да се утвърди сред парижката аристокрация по всякакви начини. Не е случаен изборът му на художник, който да нарисува портрета му. Той поръчва своя при известния за времето си портретист Жан Лебел (фиг. 3).



Фиг. 3. Портрет на "бащата" на съвременната стоматология Pierre Fauchard (<http://en.wikipedia.org/wiki/Image:PIERRE-FAUCHARD.JPG>)

Любопитно е, че на заглавната страница в неговия трактат е намерено място за изображението му, като отново за негов създател се търси най-добрият гравьор в Париж – Скотен (фиг. 1). Любопитно, но не нетипично за Ренесанса, който позволява авторството да се свърже с личността. Да подпишеш своя труд и да подчертаеш собственото си участие, е достойно и заслужено.

### ПОГЛЕД ЗАД СЕМЕЙНИТЕ ЗАВЕСИ

Париж е безспорно мястото на артистична и интелектуална динамика през XVIII в., която е зависела от настроенията на политическия елит и

кралското семейство, чието благоволение е било особено важно за лекарите. Докато в началото на века градът е наброявал 500 000 жители, то в навечерието на Революцията цифрата е достигала 600 000. И сред тях едва двама-трима са специалисти по дентална хирургия. Не е никак учудващо, че мислейки за своята кариера, Пиер Фошар се настанява в столицата около 1718-1719 г. Още по-интересен е адресът, който свързва семейството му с историята на известния театър „Ла Комеди Франсез“ и легендарното кафе „Прокоп“ – ул. „Ансиен Комеди“ № 14. През 1738 г. Пиер Фошар, „буржоа от Париж“, и Елизабет Шемин, втората съпруга на Фошар, подписват договор за наем с Жан Деланвил, капитан от кавалерията, живеещ на ул. „Фосе Сент-Жермен“, за три стаи на първия етаж, с изглед към улицата, две стаи с камина, с изглед към двора и един кабинет с изглед към алеята, една кухня, една ниска стая с камина. Цената е 1 050.00 ливри на година [7].

Наблизо се намира известното и до днес кафене „Прокоп“/café Procope. Прочутият историк, есеист и френски хирург, служещ на кралското семейство, но също и създател на първия медицински вестник *Nouvelles découvertes sur toutes les parties de la médecine*, Никола дьо Блени, хвали кафенето не само защото е едно от най-посещаваните и оживени места в Париж, но и защото там биват продавани продукти, за които той е вярвал, че са полезни за здравето – кафе, чай, шоколад. Този конкретен адрес, това място за живеене е съставено от повече от една сграда, като след създаването на известния и до днес театър остава само една – Отел дьо Алианс. То предизвиква особен интерес от страна на френския историк, писател на биографични романи и три пъти лауреат на Френската академия – Жил Анри. Посвещава му отделна статия в сборника, който издава Френската асоциация по история на денталното изкуство, в цитирания в началото на статията конгрес – „Различните обитатели на ул. „Ансиен Комеди“ № 14 (1720). Първият брак на Фошард“ . Проф. Анри нарича това място „удивителна среда“, микрокосмоса „Ла Комеди Франсез-Отел дьо Алианс-кафе Прокоп“, „melting pot“<sup>1</sup>. Това градско пространство събира на едно място зъболекари,

<sup>1</sup>Претопящият котел е културна метафора, която служи да се опише едно общество от различни елементи, които се претопяват и стават хомогенни, формират общност.

артисти, крадци, хора от различни занаяти и съдби, седящи на една маса. Един от тях е Пиер-Никола Голард, с когото Фошар подписва договор за съдружие за пет години, през които същевременно ще го обучава за дентален хирург. Той има нещастлива съдба и по-късно, през 1740 г., е арестуван за кражба, вероятно натрупал дългове, на едно момиче, работещо в операта. Екзекутиран е на Плас дьо Грев през ноември същата година [7].

Авторът на статията, след продължителни търсения в архивите на нотариалните документи, успява да намери брачния акт на Пиер Фошар и първата му съпруга – Мари-Ан Льо Февр. Бракът е сключен на 22 ноември 1699 г. По това време Фошар е хирург в гр. Ерне. За съпругата му се знае, че е вдовица на някой си хирург Жан-Давид. Тя умира през 1729 г., на 20 март. От този брак няма деца. Пет месеца по-късно, на 17 август известният дентален хирург се жени за втори път за Елизабет Шемин. Дамата е с произход от семейство на трупата на Ла Комеди Франсез. Неин баща е актьорът Пиер-Жан Шемин. Синът на Пиер и Елизабет ще последва в професията си своя дядо, а не своя баща. Жан-Батист става известен актьор с артистичния псевдоним Грандмешил [8]. Едва година след неговото раждане майка му умира и го оставя на грижите на неговия баща. Можем да си представим, предвид престижа, който Пиер Фошар вече е успял да натрупа като лекар, неговата научна работа с издаването на труда, посветен на денталната хирургия, че най-вероятно е имал специални амбиции за своя наследник да се посвети и да продължи неговото поприще.

Няколко години след смъртта на втората си жена Пиер Фошар се жени за трети път, за братовчедката на починалата си съпруга Луис Русело, на 5 юни 1747 г. Бракът им не трае дълго. През 1751 г. те се разделят. Последват съдебни дела за разделяне на имуществото им. Важна част от него е придобитият през август 1734 г. замък Гран Мезнил (Chateau du Grand Mesnil), на цена от 70 000 ливри (фиг. 4)

От тази пощенска картичка добиваме представа за стила на замъка и заобикалящите го имоти. Очевидно е, че този имот може само да затвърди положението в обществото на именития лекар, придавайки допълнителна тежест на социалния му статус.

Интересна информация за личния живот на Пиер Фошар получаваме от няколко намерени писма до неговия син. През 1755 г. той му пише [9]:



Фиг. 4. Пощенска картичка от XIX в., частна колекция

*Получих Вашето писмо, сине мой, с което Вие ме молите за моята цигулка, смятам/считам че тя е и Ваша, но разберете добре, че тя не е на Ваше разположение, докато не се убедя, че ще бъдете в състояние да си служите добре с нея. Една добра цигулка, каквато е тази, трябва да бъде използвана подобаващо; Вие още не сте в състояние да си служите с нея и не познавате все още истинската ѝ стойност. Междувременно, бих Ви препоръчал да отидете при господин Герзан, молейки го да Ви вземе няколко не толкова добри цигулки. Ще бъде добре да започнете така, ще може да платите наема за ползването им, който той ще сметне за подходящ, познавам го като един много честен мъж измежду моите приятели. Съветвам Ви да изчакате моето завръщане в Париж, което ще бъде горе-долу след 10 или 12 дни, защото не съм тук за моето собствено удоволствие, а по-скоро защото е необходимо/полезно за някои дела. Първите принципи за цигулката не са просто да се сложи инструмент в ръката, а да се изучи гамата, различните ноти и техният смисъл, преди всичко останало. Това е добрият метод, а иначе не е нищо друго освен навик, който ще навреди на слуха. Вашият учител трябва да го знае по-добре от мен. Между другото, да се научите да свирите на цигулка, как ще успеете, като едвам намирате време да ми пишете, а ще трябва да намерите такова, което е необходимо, за да се изучава музиката: хайде, сине мой, спомнете си за този, който тича след два заека, без да хване дори един. Вие сте достатъчно зает със своето собствено образование и това, което Ви въвежда в практиката, не губете повече време, вече сте загубили достатъчно от него.*

Виждаме Фошар като загрижен баща, който напътства сина си по пътя на неговото развитие, като му засвидетелства своята загриженост и едновременно с това проявява някаква полезна строгост. Пиер Фошар умее да свири на цигулка и очевидно познава усилията, които това изкуство изисква, както и въобще усилията да се утвърдиш в своята професия или призвание. Разделят ги шейсет години, не едно поколение на разбиране и отношение към света. Синът избира съвсем друг занаят, изучавайки право. След като го завършва, той все пак за кратко остава на това поприще. Едновременно с това, обяснимо от мястото и средата, в която е израснал, Жан-Батист Фошар е привърженик на „la belle vie”, артистичен стил на живот, свързан с Комеди Франсез, която става и неговото работно място. Бащата носи характера на учен, който иска да бъде основател и водач на нови знания в денталната медицина, синът е с темперамента на бохем и с желание за празнични дни.

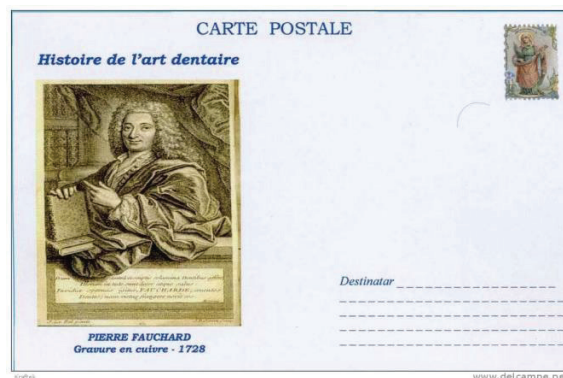
Бащата – посветен на денталното изкуство, синът – на изкуството на театъра. Два характера и два човешки живота, разделени от различни страсти, но може би с един и същи плам и мотивация!?

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Безспорно е, че Пиер Фошар е забележителна личност. Той успява да се сдобие с голям престиж, особено след публикуването на своя трактат и полезен учебник за денталната хирургия. В него той доказва предимството на техниката на фрезование и пломбиране, като препоръчва използване на пломби, за да се ограничи вредното действие на хранителните отпадъци. Излага важни лечебни подходи за изправянето на зъби чрез парче метал с формата на подкова. Споделя и наблюденията си, че в зависимост от размера на корена на зъба детските зъби се движат по-бързо и по-лесно от зъбите на възрастните, тъй като корените на възрастните са по-големи. Освен творческите си идеи, свързани с ваденето на зъби, брекетите, кариесите и пломбите, Пиер Фошар опровергава и много стари теории. Например, че червей причинява кариес и пародонтоза или че зъбите се появяват спонтанно и нямат корени.

Знанието за Пиер Фошар излиза от границата на Франция. Наследството му бива преподавано и изучавано навсякъде в Европа. Попадаме на

румънска пощенска картичка с неговата гравюра (фиг. 5).



Фиг. 5. Румънска пощенска картичка от края на XIX в.

На нея виждаме мъж със спокоен и уверен поглед, лека усмивка, разтворена риза, с ръка, която държи книга, подпряна върху друга, и с пръст, който ни посочва бъдещето – такова, каквото само красотата на смелата наука може да създаде.

## Библиография

1. De Vaux JC. „Who is Pierre Fauchard?. Pierre Fauchard Academy. Retrieved August 21, 2014.
2. <https://www.biusante.parisdescartes.fr/fauchard/debut.htm>
3. Jones C. Pulling Teeth in Eighteenth-Century Paris. *Past & Present*, 2000, 166(166):100145. doi:10.1093/past/166.1.100.
4. Drake TGH. Antiques of Medical Interest: Tooth brush set, Silver, London, 1799. *J History Med Allied Sci*, 1947, 2(1): 4850. doi:10.1093/jhmas/II.1.48.
5. Spielman AI. The birth of the most important 18th century dental text: Pierre Fauchard's *Le chirurgien dentiste*. *J Dental Res*, 2007,86(10): 922-926. doi:10.1177/154405910708601004.
6. Walton G. Pierre Fauchard, Dentistry, and Urine in the 18th Century [archive]. 20 juin 2016 (consult? le 15 octobre 2020).
7. Jones C. The King's Two Teeth. *History Workshop Journal*, 2008, 65(65): 79-95. doi:10.1093/hwj/dbn014. JSTOR 25472975.
8. Henry G. De divers occupants du 14, rue de l'Ancienne-Comédie (1720). *Premier mariage de Fauchard. Societe francaise d'histoire de l'art dentaire, XXI congres*, Paris. 2011, 16, 10-14.
9. Deltombe X. Pierre Fauchard et Jean-Baptiste Fauchard de Grand Mesnil Les relations d'un père et d'un fils, *Actes, Societe francaise d'histoire de l'art dentaire, XXI congres*, Paris, 2011, 16:15-19.

✉ Адрес за кореспонденция:  
Диана Рангелова  
e-mail: diana.rangelova@pirogov.bg