

**РЕЗЮМЕТА НА НАУЧНИТЕ ТРУДОВЕ
НА БЪЛГАРСКИ ЕЗИК И НА АНГЛИЙСКИ ЕЗИК**

на

гл. ас. маг. фарм. Надежда Руменова Кърккеселян, д.ф.

представени за

участие в конкурс за заемане на академична длъжност „Доцент“ в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.3. Фармация, специалност „Токсикология“ към Факултет „Фармация“, Катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“, публикуван в Държавен вестник, бр. 57 от 05.07.2024 г.

**Резюмета на научните трудове, покриващи минималните
наукометрични изисквания за заемане на академичната
длъжност „Доцент“**

Показател Г7. Публикации и доклади, публикувани в научни издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация:

Г7.1.	Georgiev KD, Hvarchanova N , Georgieva M, Kanazirev B. The role of the clinical pharmacist in the prevention of potential drug interactions in geriatric heart failure patients. Int J Clin Pharm. 2019 Dec;41(6):1555-1561. doi: 10.1007/s11096-019-00918-z.
--------------	--

ABSTRACT

Background: The treatment of heart failure patients is very complex and includes lifestyle modification as well as different pharmacological therapies. Polypharmacy is very common in such patients and they are at increased risk of potential drug-drug interactions and associated effects such as poor adherence, compliance and adverse events. Objective: The aim of the present study is to investigate retrospectively the prescribed pharmacotherapy of the hospital discharged heart failure patients for possible drug interactions. Settings: Clinic for Cardiology of the "Saint Marina" University Hospital in Varna, Bulgaria. Method Lexicomp® Drug interaction software was used for screening potential drug-drug interactions. Logistic regression was applied to determine the odds ratio for the association between the age and number of drugs taken and the number of potential drug-drug interactions. Main outcome measure Incidence and type of pDDIs in geriatric heart failure patients. Results A retrospective study was conducted by reviewing the medical records of 248 selected heart failure patients for the prescribed medicines for a 1-year period (January 2015-December 2015). The total number of potential drug-drug interactions was 1532, or approximately 6.28 (± 4.72 SD) per one person. The range of prescribed drugs was between three and fourteen, 92% of them have been taking more than five medicines, an average of 7.12 (± 2.07 SD) per patient. The average age was 72.35 (± 10.16 SD). The results have shown stronger association between the number of drugs taken (more than 7) and the occurrence of potential drug-drug

interactions (more than 10)-37.84 (95% CI 9.012-158.896, $P \leq 0.001$). No statistically significant differences were found between age and occurrence of potential drug-drug interactions (more than 10)-1.008 (95% CI 0.441-2.308, $P = 0.848$). Conclusion: The incidence of drug-drug interactions in heart failure patients is high. The clinical pharmacist, as a part of the multidisciplinary team, could reduce medication-related problems, such as drug interactions, and to optimize drug therapy by checking the treatment prescribed at the discharge of these patients.

Георгиев КД, Хвърчанова Н, Георгиева М, Каназирев Б. Ролята на клиничния фармацевт в превенцията на потенциални лекарствени взаимодействия при гериатрични пациенти със сърдечна недостатъчност. *Int J Clin Pharm.* 2019 Декември; 41(6):1555-1561. doi: 10.1007/s11096-019-00918-z.

РЕЗЮМЕ

Въведение: Лечението на пациентите със сърдечна недостатъчност е много сложно и включва промяна на начина на живот, както и различни фармакологични терапии. Полифармацията е много често срещана при тези пациенти и те са изложени на повишен риск от потенциални лекарствени взаимодействия и свързаните с тях ефекти като лошо придържане и спазване на терапията, а също и нежелани събития. **Цел:** Целта на настоящото проучване е да се проучи ретроспективно предписаната фармакотерапия на изписаните от болницата пациенти със сърдечна недостатъчност за възможни лекарствени взаимодействия. **Среда:** Клиника по кардиология на УМБАЛ "Света Марина" във Варна, България. **Методи:** За скрининг на потенциалните лекарствени взаимодействия е използван софтуерът Lexicomp® Drug interaction. Приложена е логистична регресия за определяне на коефициента на вероятност за връзката между възрастта и броя на приеманите лекарства и броя на потенциалните лекарствени взаимодействия. **Основна крайна мярка:** Честота и вид на лекарствените взаимодействия при гериатрични пациенти със сърдечна недостатъчност. **Резултати:** Проведено е ретроспективно проучване чрез преглед на медицинските досиета на 248 подбрани пациенти със сърдечна недостатъчност за предписаните им лекарства за период от 1 година (януари 2015 г. - декември 2015 г.). Общият брой на потенциалните лекарствени взаимодействия е 1532, или приблизително $6.28 (\pm 4.72 \text{ SD})$ на един пациент. Диапазонът на предписаните лекарства е бил между три и четиринадесет, като 92% от тях са приемали повече от пет лекарства, средно $7.12 (\pm 2.07 \text{ SD})$ на пациент. Средната възраст на пациентите е 72.35 години ($\pm 10.16 \text{ SD}$). Резултатите показват по-силна връзка между броя на приеманите лекарства (повече от 7) и появата на потенциални лекарствени взаимодействия (повече от 10) – 37.84 (95% CI 9.012-158.896, $P \leq 0.001$). Не са установени статистически значими разлики между възрастта и появата на потенциални лекарствени взаимодействия (повече от 10)- 1.008 (95% CI 0.441-2.308, $P = 0.848$). **Заклучение:** Честотата на лекарствените взаимодействия при пациенти със сърдечна недостатъчност е висока. Клиничният фармацевт, като част от мултидисциплинарния екип, би могъл да намали свързаните с лекарствата проблеми, като лекарствени взаимодействия, и да оптимизира лекарствената терапия, проверявайки предписаното лечение при изписване на пациентите.

Г7.2.	Radeva-Ilieva MP, Georgiev KD, Hvarchanova NR , Stoeva SS, Slavov IJ, Dzhenkov DL, Georgieva MP. Protective Effect of Methylxanthine Fractions Isolated from Bancha Tea Leaves against Doxorubicin-Induced Cardio- and Nephrotoxicities in Rats. Biomed Res Int. 2020 Aug 11;2020:4018412. doi: 10.1155/2020/4018412.
--------------	--

ABSTRACT

Doxorubicin is an anthracycline antibiotic that is used for the treatment of various types of cancer. However, its clinical usage is limited due to its potential life-threatening adverse effects, such as cardio- and nephrotoxicities. Nonetheless, simultaneous administration of doxorubicin and antioxidants, such as those found in green tea leaves, could reduce cardiac and renal tissue damage caused by oxidative stress. The methylxanthine fraction isolated from Bancha tea leaves were tested *in vitro* for its antioxidant activity and *in vivo* for its organoprotective properties against doxorubicin-induced cardio- and nephrotoxicities in a rat model. The *in vivo* study was conducted on male Wistar rats divided into 6 groups. Methylxanthines were administered at high (5 mg/kg body weight) and low (1 mg/kg body weight) doses, while doxorubicin was administered at a cumulative dose of 20 mg/kg body weight. Serum creatinine, uric acid, and urea concentrations, as well as serum enzyme levels (creatinine kinase (CK), creatinine kinase MB fraction (CK-MB), aspartate aminotransferase (AST), and lactate dehydrogenase (LDH)) and electrolytes (Na⁺, K⁺, and Cl⁻), were analysed. In addition, histological analysis was performed to assess cardiac and renal tissue damage. The concomitant administration of Bancha methylxanthines and doxorubicin showed a dose-dependent reduction in the serum biochemical parameters, indicating a decrease in the cardiac and renal tissue damage caused by the antibiotic. Histological analysis showed that pretreatment with methylxanthines at the dose of 5 mg/kg resulted in an almost normal myocardial structure and a significant decrease in the morphological kidney changes caused by doxorubicin exposure compared with the group that received doxorubicin alone. The putative mechanism is most likely related to a reduction in the oxidative stress caused by doxorubicin.

Радева-Илиева МП, Георгиев КД, **Хвърчанова НР**, Стоева СС, Дженков ДЛ, Георгиева МП. Протективен ефект на метилксантинови фракции, изолирани от чаени листа Банча, срещу кардио- и нефротоксичност, индуцирана с доксорубин, при плъхове. Biomed Res Int. 2020 Август 11;2020:4018412. doi: 10.1155/2020/4018412.

РЕЗЮМЕ

Доксорубинът е антрациклинов антибиотик, който се използва за лечение на различни видове рак. Клиничната му употреба обаче е ограничена поради потенциалните му животозастрашаващи нежелани ефекти, като кардио- и нефротоксичност. Въпреки това едновременното прилагане на доксорубин и антиоксиданти, като тези, съдържащи се в листата на зеления чай, може да намали увреждането на сърдечната и бъбречната тъкан, причинено от оксидативния стрес. Метилксантиновата фракция, изолирана от листата на чай Банча, е тествана *in vitro* за

антиоксидантна активност и *in vivo* за органопротективни свойства срещу кардио- и нефротоксичност, предизвикани от доксорубицин, при плъхове. Изследването *in vivo* е проведено върху мъжки плъхове от породата Wistar, разделени на 6 групи. Метилксантините са прилагани във високи (5 mg/kg телесно тегло) и ниски (1 mg/kg телесно тегло) дози, докато доксорубицинът е прилаган в кумулативна доза от 20 mg/kg телесно тегло. Анализирани са концентрациите на серумния креатинин, пикочната киселина и уреята, както и нивата на серумните ензими (креатинин киназа (СК), креатинин киназа MB фракция (СК-MB), аспартат аминотрансфераза (AST) и лактат дехидрогеназа (LDH)) и електролити (Na⁺, K⁺ и Cl⁻). Освен това е извършен хистологичен анализ за оценка на увредата на сърдечната и бъбречната тъкан. При едновременното приложение на метилксантини от Bancha и доксорубицин се установява дозозависимо намаляване на серумните биохимични параметри, което показва намаляване на увреждането на сърдечната и бъбречната тъкан, причинено от антибиотика. Хистологичният анализ показва, че предварителното третиране с метилксантини в доза 5 mg/kg води до почти нормална структура на миокарда и значително намаляване на морфологичните промени в бъбреците, причинени от експозицията на доксорубицин, в сравнение с групата, която е получила само доксорубицин. Предполагаемият механизъм най-вероятно е свързан с намаляване на оксидативния стрес, причинен от доксорубицин.

Г7.3.	Хвърчанова Н , Соева С, Радева-Илиева М, Георгиева М. Нови фармакотерапевтични подходи за лечение на хроничната сърдечна недостатъчност с редуцирана фракция на изтласкване. Сърдечно-съдови заболявания. 2021; 52(2): 9-17.
--------------	---

РЕЗЮМЕ

Сърдечната недостатъчност (СН) е сложен клиничен синдром с голяма социална значимост. През последните три десетилетия се наблюдава значителен напредък в лечението на сърдечната недостатъчност с редуцирана фракция на изтласкване (СНрФИ). Новите фармакологични терапии са с доказани ползи върху заболяемостта, смъртността и качеството на живот на пациентите. Няколко нови фармакотерапевтични подхода за лечение на СНрФИ демонстрират при клинични проучвания, че осигуряват допълнително подобрене на резултатите при пациентите, приемащи стандартна терапия за СНрФИ. Тези нови медикаменти са sacubitril/valsartan, SGLT2 инхибиторите, vericiguat и omecamtiv mecarbil. Според актуални проучвания sacubitril/valsartan и SGLT2 инхибиторите (dapagliflozin и empagliflozin) са от полза и се понасят добре от повечето хоспитализирани пациенти и могат да са част от основното лечение на СНрФИ. Други медикаменти (vericiguat и omecamtiv mecarbil) демонстрират обещаващи резултати в намаляването на риска от хоспитализации по повод на СН или сърдечно-съдова смъртност при пациенти с по-тежка или напреднала форма за това заболяване. Тези лекарства могат да са значими за терапията на онези високорискови пациенти със СНрФИ, чиито симптоми персистират или се влошават въпреки оптималното лечение според наличните препоръки. Напредъкът във фармакотерапията

на съпътстващите заболявания, като диабет, железен дефицит/анемия и хиперкалиемия, също е от голяма значимост, тъй като допълнително подобрява резултатите при пациентите със СН. Целта на настоящия обзор е да се обобщят научните доказателства за ефикасността на безопасността на новите фармакологични терапии за СНрФИ, с акцент върху перспективата за включването им в клиничната практика.

Hvrchanova N, Stoeva S, Radeva-Ilieva M, Georgieva M. New pharmacotherapeutic options for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. Cardiovascular diseases. 2021; 52(2): 9-17

ABSTRACT

Heart failure (HF) is a complex clinical syndrome of great social significance. Over the last three decades, substantial progress has been made in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). New pharmacological therapies have proven benefits on patient morbidity, mortality and quality of life. Several new pharmacotherapeutic approaches for the treatment of HFrEF have demonstrated in clinical trials that they provide further improvement in outcomes in patients receiving standard HFrEF therapy. These new medications are sacubitril/valsartan, SGLT2 inhibitors, vericiguat and omecamtiv mecarbil. According to recent studies, sacubitril/valsartan and SGLT2 inhibitors (dapagliflozin and empagliflozin) are useful and well tolerated by most hospitalized patients and may be part of HFrEF basic treatment. Other medications (vericiguat and omecamtiv mecarbil) have shown promising results in reducing the risk of hospitalizations for HF or cardiovascular mortality in patients with more severe or advanced HF. These drugs may be important for the treatment of high-risk patients with HFrEF, whose symptoms persist or worsen, despite optimal guideline treatment. Advances in the pharmacotherapy of comorbidities such as diabetes, iron deficiency/anemia, and hyperkalemia are also significant, as they further improve outcomes in patients with HF. The aim of this review is to summarize the scientific evidence on the efficacy and safety of new pharmacological therapies for HFrEF, with an emphasis on the perspective of their inclusion in clinical practice.

Г7.4.	Radeva-Ilieva M, Stoeva S, Hvarchanova N , Zhelev I, Georgiev KD. Influence of methylxanthines isolated from Banacha green tea on the pharmacokinetics of sildenafil in rats. DARU J. Pharm. Sci (ISSN: 2008-2231). 2022 Feb; 30(1): 75-84. doi:10.1007/s40199-022-00433-z
--------------	---

ABSTRACT

Background: Sildenafil is used to treat erectile dysfunction and pulmonary arterial hypertension and is metabolized in the liver mainly by CYP3A4, thus co-administration with drugs or herbal extracts that affect CYP3A4 activity may lead to drug-drug or drug-herb interactions, respectively. The aim of the present study was to evaluate the influence of single and multiple oral doses of methylxanthine fraction, isolated from Banacha green tea leaves on the pharmacokinetics of sildenafil in rats.

Methods: Rats were given sildenafil alone as well as simultaneously with methylxanthines or ketoconazole. The plasma concentrations of sildenafil were measured with high-performance

liquid chromatography method with ultraviolet detection. The pharmacokinetic parameters of sildenafil were calculated by non-compartmental analysis.

Results: Concomitant use of sildenafil with a single oral dose of methylxanthines resulted in a decrease in C_{max} ($p > 0.05$), AUC_{0-t} ($p < 0.05$) and AUC_{0-inf} ($p < 0.05$), while the administration of sildenafil after methylxanthines pretreatment resulted in an increase in C_{max} ($p < 0.0001$), AUC_{0-t} ($p < 0.0001$) and AUC_{0-inf} ($p < 0.001$) compared to the sildenafil group. After co-administration of sildenafil and ketoconazole, a significant increase in C_{max} , AUC_{0-t} and AUC_{0-inf} was observed in both of the experiments.

Conclusion: Drug-herb interactions were observed when sildenafil was co-administered with Bancha methylxanthines in rats. Further in vivo studies about the potential drug interactions between sildenafil and methylxanthines, especially caffeine, are needed to clarify mechanisms underlying the observed changes in sildenafil pharmacokinetics.

Радева-Илиева М, Стоева С, **Хвърчанова Н**, Желев И, Георгиев КД. Влияние на метилксантини, изолирани от зелен чай Bancha, върху фармакокинетиката на силденафил при плъхове. DARU J. Pharm. Sci (ISSN: 2008-2231). 2022 Февруари; 30(1): 75-84. doi:10.1007/s40199-022-00433-z

РЕЗЮМЕ

Въведение: Sildenafil се използва за лечение на еректилна дисфункция и белодробна артериална хипертония. Той се метаболизира в черния дроб главно от CYP3A4, поради което съвместното му приложение с лекарства или билкови екстракти, които влияят върху активността на CYP3A4, може да доведе до взаимодействия. Целта на настоящото проучване е да се оцени влиянието на еднократни и многократни перорални дози от метилксантинова фракция, изолирана от листата на зелен чай Банча, върху фармакокинетиката на sildenafil при плъхове.

Методи: Плъховете са третирани със sildenafil самостоятелно, както и едновременно с метилксантини или ketoconazole. Плазмените концентрации на sildenafil са измерени с метод на високоефективна течна хроматография с ултравиолетова детекция. Фармакокинетичните параметри на sildenafil са изчислени чрез некомпартиментен анализ.

Резултати: Едновременната употреба на sildenafil с еднократна перорална доза метилксантини води до намаляване на C_{max} ($p > 0,05$), AUC_{0-t} ($p < 0,05$) и AUC_{0-inf} ($p < 0,05$), докато прилагането на sildenafil след предварително третиране с метилксантини води до увеличаване на C_{max} ($p < 0,0001$), AUC_{0-t} ($p < 0,0001$) и AUC_{0-inf} ($p < 0,001$), в сравнение с групата със sildenafil самостоятелно. След съвместното приложение на sildenafil и ketoconazole и при двата експеримента е наблюдавано значително увеличение на C_{max} , AUC_{0-t} и AUC_{0-inf} .

Заключение: При едновременното приложение на sildenafil с метилксантини от групата Bancha при плъхове се наблюдават взаимодействия. Необходими са *допълнителни in vivo* проучвания за потенциалните лекарствени взаимодействия между sildenafil и метилксантини, особено кофеин, за да се изяснят механизмите, които са в основата на наблюдаваните промени във фармакокинетиката на sildenafil.

Г7.5.	Stoeva S, Georgieva M, Georgiev K, Hvarchanova N , Radeva-Ilieva M, Tsankova V, Kondeva-Burdina M, Aluani D, Tsaneva M. Assessment of antioxidant and hepatoprotective activity of probiotic food ldb-st against paracetamol-induced liver damage in rats. Proceedings of the Bulgarian Academy of Sciences. Comptes rendus de l'Académie bulgare des Sciences. 2023 March (приета за публикуване)
--------------	--

ABSTRACT

Recently, the probiotics' therapeutic influence on different hepatic disorders has been established. Given the fact that free radicals are involved in the toxic liver injury pathogenesis, it was important to investigate whether the probiotic cocktail LDB-ST could be used as an antioxidant and a hepatoprotective agent. The antioxidant and hepatoprotective activity of the probiotic food in question against Paracetamol (PCM) induced liver injury in twenty-four male Wistar rats (divided to four groups, n=6) were evaluated. The PCM-treatment (1200 mg/kg b. w., p. o.) resulted in serious hepatotoxic injury and increase in alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, total bilirubin and gamma-glutamyl transferase levels. On the other hand, the animals pre-treated with LDB-ST (1600 mg/kg b. w., p. o.) for 60 days prior to PCM-gavaging, showed significant improvement of the biochemical markers. The methodical LDB-ST-treatment also led to maintaining the reduced glutathione level to 71% and also reduced malondialdehyde production by 14%. The conducted histopathological examination reaffirmed the hepatoprotective effect of the probiotic food against PCM-induced liver damage, as there was no fatty degeneration observed and fewer focal necrosis, acidophilic necrosis, and nonspecific granulomas established (vs PCMOverdosed group). The oral long-term treatment with LDB-ST resulted in a significant protection against lipid peroxidation and oxidative stress in the applied animal model.

Стоева С, Георгиева М, Георгиев К, **Хвърчанова Н**, Радева-Илиева М, Цанкова В, Кондева-Бурдина М, Алуани Д, Цанева М. Оценка на антиоксидантната и хепатопротективната активност на пробиотична храна ldb-st срещу парацетамол-индуцирано увреждане на черния дроб при плъхове. Proceedings of the Bulgarian Academy of Sciences. Comptes rendus de l'Académie bulgare des Sciences. 2023 March (**приета за публикуване**)

РЕЗЮМЕ

Напоследък е установено терапевтичното влияние на пробиотиците върху различни чернодробни заболявания. Предвид факта, че свободните радикали участват в патогенезата на токсичното чернодробно увреждане, беше важно да се проучи дали пробиотичният коктейл LDB-ST може да се използва като антиоксидант и хепатопротективно средство. За целта, бяха оценени антиоксидантната и хепатопротективна активност на въпросната пробиотична храна при увреждане на черния дроб, предизвикано от парацетамол (PCM) при двадесет и четири мъжки плъха от порода Wistar (разделени в четири групи, n=6). Лечението с PCM (1200 mg/kg

телесно тегло, р.о.) доведе до сериозно чернодробно увреждане и повишаване на нивата на аланин аминотрансфераза, аспартат аминотрансфераза, общ билирубин и гама глутамил трансфераза. От друга страна, животните, третирани предварително с LDB-ST (1600 mg/kg телесно тегло, р.о.) в продължение на 60 дни преди приложението на РСМ, показват значително подобрене на биохимичните маркери. Методичното LDB-ST-третиране също доведе до поддържане на намаленото ниво на глутатион до 71% и също така намали производството на малондиалдехид с 14%. Проведеното хистопатологично изследване отново потвърждава хепатопротективния ефект на пробиотичната храна при РСМ-индуцирано чернодробно увреждане, тъй като в групите, приемали LDB-ST не се наблюдава мастна дегенерация и се установяват по-малко фокални некрози, ацидофилни некрози и неспецифични грануломи (в сравнение с групата, третирана само с високи дози парацетамол). Дългосрочното перорално лечение с LDB-ST доведе до значителна защита от липидна пероксидация и оксидативен стрес в приложения животински модел.

Г7.6.	Georgiev KD, Hvarchanova N , Stoychev E, Kanazirev B. Prevalence of polypharmacy and risk of potential drug-drug interactions among hospitalized patients with emphasis on the pharmacokinetics. Sci Prog. 2022 Jan-Mar;105(1):368504211070183. doi: 10.1177/00368504211070183.
--------------	--

ABSTRACT

Background: Both polypharmacy and potential drug-drug interactions (pDDIs), especially those at the pharmacokinetic level, are common in hospitalized patients and are associated with adverse effects and failure of therapy.

Objective: The aim of the present study is to investigate retrospectively the prevalence of polypharmacy and the risk of potential pharmacokinetic drug-drug interaction among hospitalized patients.

Methods: The medical documentation of hospitalized patients in the unit of internal diseases at the hospital "St Marina" in Varna, Bulgaria for a period of six months (January-July 2016) was retrospectively reviewed. Lexicomp® Drug Interaction software was used for the detection of pDDI. Descriptive statistic and logistic regression were used for data analysis.

Results: In this study, 294 patients out of 510 (57%) were selected with polypharmacy. The number of detected potential pharmacokinetic DDIs (pPKDDIs) was only 216 (or 12,4%), but almost 40% of patients with polypharmacy were exposed to at least one pPKDDIs. The most common pPKDDIs occur at the biotransformation level - 78 (36,1%), and the most common enzyme form that is involved in these interactions is cytochrome 3A4 (44 or 20,4%). The number of prescribed medications (>7) was found to increase the possibility of having pDDIs (OR 25.535, 95% CI 12.529 to 52.042; $p = <0.001$) and pPKDDIs (OR 5.165, 95% CI 3.430 to 7.779; $p = <0.001$) as well.

Conclusion and relevance: Caution should be taken in patients taking more than seven drugs and careful assessment of the pPKDDIs should be made. When such interactions are detected, they need to be properly evaluated and managed.

Георгиев КД, Хвърчанова Н, Стойчев Е, Каназирев Б. Разпространение на полифармацията и риск от потенциални лекарствени взаимодействия сред хоспитализирани пациенти, с акцент върху фармакокинетиката. Sci Prog. 2022 Януари-Март;105(1):368504211070183. doi: 10.1177/00368504211070183.

Въведение: Полифармацията и потенциалните лекарствени взаимодействия, особено тези на фармакокинетично ниво, са често срещани при хоспитализираните пациенти и са свързани с странични ефекти и неуспех на терапията.

Цел: Целта на настоящото проучване е да се проучи ретроспективно разпространението на полифармацията и риска от потенциални фармакокинетични (ФК) лекарствени взаимодействия сред хоспитализирани пациенти.

Методи: Ретроспективно е прегледана медицинската документация на хоспитализираните пациенти в отделениято по вътрешни болести на болница "Света Марина" във Варна, България, за период от шест месеца (януари-юли 2016 г.). За откриване на потенциални лекарствени взаимодействия е използван софтуерът Lexicomp® Drug Interactiona. Анализът на данните е извършен чрез описателна статистика и логистична регресия.

Резултати: В проучването са селектирани 294 пациенти с полифармация от общо 510 (57%). Броят на откритите потенциални ФК лекарствени взаимодействия е само 216 (или 12,4%), но почти 40% от пациентите с полифармация са били изложени на поне едно потенциално ФК лекарствено взаимодействие. Най-често срещаните потенциални ФК лекарствени взаимодействия възникват на ниво биотрансформация - 78 (36,1%), а най-честата ензимна форма, която участва в тези взаимодействия, е цитохром 3A4 (44 или 20,4%). Установено е, че броят на предписаните лекарства (>7) увеличава възможността за наличие и на потенциални лекарствени взаимодействия (OR 25,535, 95% CI 12,529 до 52,042; $p = <0,001$) и потенциални ФК лекарствени взаимодействия (OR 5,165, 95% CI 3,430 до 7,779; $p = <0,001$).

Заключение и значимост: При пациенти, приемащи повече от седем лекарства, трябва да се внимава и да се прави внимателна оценка на потенциалните ФК лекарствени взаимодействия. Когато се открият такива взаимодействия, те трябва да бъдат правилно оценени и управлявани.

Г7.7.	Hvarchanova N, Stoeva S, Radeva-Ilieva M, Zhelev I, Georgieva M, Dzhenkov D, Georgiev KD. Cardio- and nephroprotective effects of fractions isolated from <i>Lycium barbarum</i> (goji berry) in models of cardio- and nephrotoxicity in rats. <i>Biotechnology & Biotechnological Equipment</i> . 2023 Jan; 37(1): 64-73. doi: 10.1080/13102818.2022.2155571
--------------	--

ABSTRACT

The aim of the present study was to identify agents that reduce the anthracyclines-induced cardiovascular and renal damage and have the potential to enhance their therapeutic effects. Three fractions of *Lycium barbarum* (Goji berry), pectin-free, polysaccharide and a combination of the two (1:1, w/w), were tested on rat models of doxorubicin (DOX)-induced

cardio- and nephrotoxicity. They were administered p.o. as doses of 2 mg/kg. DOX was applied at a cumulative dose of 20 mg/kg (i.p.). Different biomarkers for cardiotoxicity (creatine kinase, creatine kinase- MB fraction, aspartate aminotransferase, lactate dehydrogenase), nephrotoxicity (creatinine, blood urea nitrogen, uric acid) and the serum potassium levels were evaluated. Histological analysis of hearts and kidneys was performed. The male Wistar rats treated only with DOX showed a drastic increase in all biomarkers for toxicity. Meanwhile, in all cohorts receiving simultaneously any of the plant fractions, the biomarkers for heart and kidney tissue damage were significantly reduced ($p < 0.001$ for uric acid; $p < 0.01$ for other parameters). Intriguingly, the pectin-free fraction and the combined one showed the most pronounced decrease in the indicators for toxicity. Histological findings also confirmed these observations, suggesting that the fractions in question need to be investigated as potential enhancers of anthracyclines' pharmacodynamic effects.

Хвърчанова Н, Стоева С, Радева-Илиева М, Желев И, Георгиева М, Дженков Д, Георгиев КД. Кардио- и нефропротективни ефекти на фракции, изолирани от *Lycium barbarum* (годжи бери) при модели на кардио- и нефротоксичност при плъхове. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2023 Януари; 37(1): 64-73. doi: 10.1080/13102818.2022.2155571

РЕЗЮМЕ

Целта на настоящото проучване е да се идентифицират агенти, които намаляват сърдечно-съдовите и бъбречни увреждания, индуцирани от антрациклини и имат потенциала да подобрят терапевтичните им ефекти. Три фракции, изолирани от *Lycium barbarum* (Goji berry) – фракция без пектин, полизахаридна фракция и комбинация от двете (1:1, w/w) бяха тествани върху модели на доксорубицин (DOX)- индуцирана кардио- и нефротоксичност при плъхове. Фракциите са приложени р.о. в дози от 2 mg/kg телесно тегло. DOX се прилага в кумулативна доза от 20 mg/kg (i.p.). Бяха оценени различни биомаркери за кардиотоксичност (креатин киназа, креатин киназа-МВ фракция, аспартат аминотрансфераза, лактат дехидрогеназа), нефротоксичност (креатинин, уреен азот в кръвта, пикочна киселина) и нивата на серумния калий. Извършен е хистологичен анализ на сърца и бъбреци от третираните животни. Мъжките плъхове Wistar, третирани само с DOX, показват драстично увеличение на всички биомаркери за токсичност. Междувременно, във всички групи, получаващи едновременно и някоя от растителните фракции, биомаркерите за увреждане на сърдечната и бъбречната тъкан са значително понижени ($p < 0.001$ за пикочна киселина; $p < 0.01$ за други параметри). Интересното е, че безпектиновата фракция и комбинираната фракция показаха най-изразено понижаване на показателите за токсичност. Хистологичните находки също потвърждават тези наблюдения, което предполага, че въпросните фракции трябва да бъдат изследвани като потенциални агенти, които подобряват фармакодинамичните ефекти на антрациклините.

Г7.8.	Radeva-Ilieva M, Stoeva S, Hvarchanova N, Georgieva M, Slavov I, Georgiev
--------------	--

	KD. A study of the effect of Bancha green tea extract and catechin fraction on sildenafil pharmacokinetics in rats. Current Traditional Medicine; Volume 10, Issue, Year 2024, e310724232511. doi:10.2174/0122150838305894240724112703
--	---

ABSTRACT

Background: Sildenafil is a drug that belongs to the group of phosphodiesterase-5 inhibitors. It is used in the treatment of erectile dysfunction and pulmonary arterial hypertension. Sildenafil undergoes metabolism in the liver by CYP3A4 and CYP2C9. Therefore, drug interactions may occur if sildenafil is taken simultaneously with CYP3A4 and CYP2C9 inhibitors such as green tea catechins.

Objective: The aim of the present work was to analyze epigallocatechin-3-gallate (EGCG) and caffeine content in total extract and catechin fraction from Bancha green tea leaves as well as to assess their effect on sildenafil pharmacokinetics in rats.

Methods: Animals received sildenafil alone and in combination with total Bancha green tea extract, catechin fraction or ketoconazole (a well-known CYP3A4 inhibitor). The plant extracts and the plasma concentrations of sildenafil were analyzed with high-performance liquid chromatography. **Results:** Administration of sildenafil after pretreatment of the rats with total extract and catechin fraction from Bancha green tea resulted in a statistically significant increase in C_{max}, AUC_{0-t} and AUC_{0-inf} and a decrease in the volume of distribution and clearance of sildenafil compared to the control group. A significant increase in C_{max}, AUC_{0-t} and AUC_{0-inf} of sildenafil was also observed after simultaneous intake of sildenafil and ketoconazole.

Conclusion: Co-administration of sildenafil and the isolated Bancha green tea extracts led to a significant change in sildenafil pharmacokinetics in rats. Therefore, further, in vivo studies are necessary to clarify the exact mechanisms responsible for the interactions established as well as to evaluate the risk for clinically significant interactions in humans.

Радева-Илиева М, Стоева С, Хвърчанова Н, Георгиева М, Славов И, Георгиев КД. Изследване на ефекта на екстракт от зелен чай Bancha и катехинова фракция върху фармакокинетиката на силденафил при плъхове. Current Traditional Medicine; Tom 10, 2024 година, e310724232511.

РЕЗЮМЕ

Въведение: Силденафил е лекарство, което принадлежи към групата на инхибиторите на фосфодиестераза тип 5. Той се използва за лечение на еректилна дисфункция и белодробна артериална хипертония. Силденафил се метаболизира в черния дроб от CYP3A4 и CYP2C9. Поради това могат да възникнат лекарствени взаимодействия, ако силденафил се приема едновременно с инхибитори на CYP3A4 и CYP2C9, като например катехини от зелен чай.

Цел: Целта на настоящата работа е да се анализира съдържанието на епигалокатехин-3-галат (EGCG) и кофеин в общия екстракт и катехиновата фракция от листата на зелен

чай Банча, както и да се оцени ефектът им върху фармакокинетиката на силденафил при плъхове.

Методи: Животните получават силденафил самостоятелно и в комбинация с общ екстракт от зелен чай от Банча, катехинова фракция или кетоконазол (добре познат инхибитор на CYP3A4). Растителните екстракти и плазмените концентрации на силденафил са анализирани с високоефективна течна хроматография.

Резултати: Прилагането на силденафил след предварително третиране на плъховете с общ екстракт и катехинова фракция от зелен чай Банча води до статистически значимо повишаване на C_{max} , AUC0-t и AUC0-inf и намаляване на обема на разпределение и клирънса на силденафил в сравнение с контролната група. Значително увеличение на C_{max} , AUC0-t и AUC0-inf на силденафил се наблюдава и след едновременен прием на силденафил и кетоконазол.

Заключение: Едновременното приложение на силденафил и изолираните екстракти от зелен чай Банча води до значителна промяна във фармакокинетиката на силденафил при плъхове. Поради това са необходими допълнителни *in vivo* проучвания, за да се изяснят точните механизми, отговорни за установените взаимодействия, както и да се оцени рискът от клинично значими взаимодействия при хора.

Г8.1.	Хвърчанова Н , Георгиева М. Морски тропически организми - източници на опасни токсини. - Варненски медицински форум, 7, 2018, приложение 1, 23-28
--------------	--

РЕЗЮМЕ

Сакситоксин и тетродотоксин са сред най-мощните познати морски невротоксини. Специфични са за някои морски организми характерни за тропиците, но поради глобалното затопляне и смяната в температурата те мигрират към необичайни за тях води. Рибата фугу се среща вече и в Хърватска - в южната част на адриатическото крайбрежие. Сакситоксин и тетродотоксин могат да бъдат използвани за убийство или самоубийство. Сакситоксин е включен в списък 1 от конвенцията за химически оръжия, което засилва интереса на правителствените агенции към него, но отдръпва учените, проучващи морски токсини, а също така и производителите на морска храна. Тетродотоксин е познат от рибата фугу (риба балон) и от историята на Хаити – като главен елемент от ритуалите за създаване на зомбита от вуду шаманите там. Предумишлена интоксикация с тези токсини се наблюдава рядко, като по-често се касае за зле приготвени ястия с рибата фугу или миди, съдържащи сакситоксин. Прецизно поставената диагноза е от съществено значение. На клетъчно ниво сакситоксин и тетродотоксин имат идентичен механизъм на действие, като основният им ефект е мускулна слабост, която може да прогресира до тотална парализа, наблюдават се и сензорни смущения. Двата токсина имат директно парализиращо действие върху напречно набраздената скелетна мускулатура, както и върху нервните влакна. Не всички случаи завършват със смърт (в след ствие на дихателна недостатъчност), но настъпва недееспособност. Лечението на интоксикацията със

сакситоксин и тетродотоксин се базира на гастрален лаваж, симптоматично лечение и естествените възстановителни способности на организма. Токсините имат фармакологичен потенциал, но той е все още в процес на проучване и ограничени опити с експериментални животни.

Hvarchanova N, Georgieva M. Tropical marine species - source of dangerous toxins. Varna Medical Forum, 7, 2018, (1), 23-28

ABSTRACT

Saxitoxin (STX) and tetrodotoxin (TTX) are two of the most potent marine neurotoxins known. They are specific to some tropical marine species, but because of the global warming and the temperature shift they have begun moving to different areas. Fugu fish has been seen in Croatia in the southern part of the Adriatic coast. Both can be used as a means for suicide and murder. STX is included in Schedule 1 of the Chemical Weapons Convention, which made it attractive for many government agencies and no longer interesting for toxinologists and seafood producers. TTX is known as the “fugu” (puffer fish) poison and also as the main agent in Haitian voodoo zombification rituals. However, intentional intoxications by STX and TTX are often not as toxic as badly prepared fugu meals or saxitoxin-infested shellfish. A precise diagnosis can determine whether a victim has been intentionally intoxicated. At the cellular level STX and TTX have an identical action – they block the passage of sodium ions upon the same site of the voltage-gated sodium channel. Their chief effect is to produce a muscular weakness that may progress to total paralysis, but sensory disturbances are also common. Both poisons have a direct paralyzing effect on skeletal (striated) muscles as well as on nerve fibers. Death due to respiratory failure may not always be the outcome, but rather an incapacitation. The treatment of intoxication by STX and TTX is based on gastric evacuation, symptomatic relief and the body’s natural recovery mechanisms. Both toxins have some potential as pharmaceutical agents, but they are still associated with small animal experiments and need more examination and financing to advance.

Г8.2.	Хвърчанова Н, Георгиева М, Каназирев Б. Риск от хиперкалиемия при пациенти със сърдечна недостатъчност и нови възможности за повлияване. –Известия на Съюза на учените – Варна. Серия „Медицина и екология“ 2018, 23(1), 5-9.
--------------	--

РЕЗЮМЕ

Въведение: Хиперкалиемията е сериозно медицинско състояние, което може да доведе до мускулна слабост, парализа и аритмии. Хиперкалиемията се среща особено често при пациентите със сърдечна недостатъчност (СН) поради наличие на коморбидности, като хронично бъбречно заболяване, а и поради препоръчаните в европейските насоки медикаменти за повлияване на СН – инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим, ангиотензин рецепторните блокери и минералкортикоид рецепторните антагонисти. **Материали и методи:** Това е ретроспективно проучване. Анализирани са

рисковите фактори, водещи до хиперкалиемия при 535 пациенти, хоспитализирани с диагноза хронична обострена сърдечна недостатъчност в клиниката по вътрешни болести на УМБАЛ „Света Марина“ - Варна за периода от януари 2010 до декември 2014 година. Резултати: Значителна част от пациентите са имали хронично бъбречно заболяване като коморбидност (56.3%), но въпреки това терапията им налага прилагане на медикаменти, повишаващи риска от хиперкалиемия – АСЕи/АРБ (70.8%), МРА (34.2%) и комбинация от тях (24.6%). Има и малък дял от пациентите, които са с установена хиперкалиемия (2.2%), но терапията им също включва АСЕи/АРБ (91.7%) и МРА (8.3%), въпреки риска от задълбочаване на състоянието. Заключение: Две калий-свързващи средства - patiromer и sodium zirconium cyclosilicate са вклю чени в актуалните европейски насоки от 2016 година. Те са нови терапевтични опции за овладяване на хиперкалиемията при пациентите със СН, при които рискът е висок. Настоящото проучване разкрива важността да се ограничи този страничен ефект, за да могат пациентите да получават тяхното оптимално фармакологично лечение.

Hvarchanova N, Georgieva M, Kanazirev B. Risk of hyperkalemia in heart failure patients and new treatment approaches. Journal of the Union of Scientists - Varna. Medicine and Ecology Series. 2018;23:5-9.

ABSTRACT

Introduction: Hyperkalemia is a serious medical condition that can cause muscle weakness, paralysis and cardiac arrhythmias. In heart failure (HF), hyperkalemia is a frequent problem because of several factors, such as chronic kidney disease (CKD), and because of medications used to treat HF – angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi)/Angiotensin II receptor blockers (ARBs) and mineralocorticoid receptor inhibitors (MRIs) that increase the serum potassium level, leading to a risk of hyperkalemia. Materials and Methods: This is a retrospective study. The risk factors, leading to hyperkalemia among 535 patients, hospitalized for HF at the St. Marina University Hospital in Varna in the period January 2010 - December 2014 were analyzed. Results: Significant part of the patients with HF have CKD as a comorbidity (56.3%), but they are treated with ACEi/ARBs (70.8%) and MRIs (34.2%), taking medications that increase the serum potassium level, leading to a risk of hyperkalemia. There are also a few patients per year (2.2%) who have hyperkalemia as a comorbidity, but they also must be treated with the same medications– ACEi/ARBs (91.7%) and MRIs (8.3%). Conclusion: Two new potassium binders – patiromer and sodium zirconium cyclosilicate, are included in the current guidelines (2016) as medications under consideration for regulatory approval. They are new therapeutic options for managing hyperkalemia in patients with HF and a risk of hyperkalemia. The current study reveals the importance of minimizing this adverse effect in order to provide optimal pharmacological treatment for patients with HF.

Г8.3.	Georgiev K, Hvarchanova N , Georgieva M, Kanazirev B. Potential drug-drug interactions in heart failure patients. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2019, 37-41.
--------------	--

ABSTRACT

Objective: The aim of the present study was to assess the prevalence, risk rating and the severity of hazardous pDDIs (potential drug-drug interactions) in the prescribed pharmacotherapy in the hospital discharged heart failure (HF) patients, primarily with co-administered drugs with narrow therapeutic index (statins, anticoagulants, antithrombotic drugs).

Methods: The prescriptions of chronic heart failure patients for one year (January-December 2014) were analyzed for pDDIs through Lexi-interact® software. DDIs belonging to the categories D (Consider therapy modification) and X (Avoid combination) and/or severity of drug interaction-major, were selected for the study.

Results: After reviewing the medical records of 985 patients, 239 patients were selected based on the criteria mentioned above. The average number of prescription drugs at hospital discharge was 7.27 medications (± 1.84 SD) per patient. The total number of pDDIs was 1483 or approximately 6.2 (± 3.89 SD) pDDIs per patient. With respect to the risk rating, in categories D and X were detected 76 (5.12 %) and 2 (0.13 %) pDDI, respectively. The major pDDIs were 108 (7.28 %).

Conclusion: HF patients are at high risk of pDDIs. Screening of prescriptions for pDDIs and monitoring of pharmacotherapy in terms of response and associated adverse drug events will contribute to patient safety.

Георгиев К, Хвърчанова Н, Георгиева М, Каназирев Б. Потенциални лекарствени взаимодействия при пациенти със сърдечна недостатъчност. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2019, 37-41.

РЕЗЮМЕ

Цел: Целта на настоящото проучване е да се оценят разпространението, оценката на риска и тежестта на опасните потенциални лекарствени взаимодействия в предписаната фармакотерапия при изписани от болница пациенти със сърдечна недостатъчност (СН), предимно при съвместно приложение на лекарства с тесен терапевтичен индекс (статици, антикоагуланти, антитромботични лекарства).

Методи: Предписанията на пациентите с хронична сърдечна недостатъчност за една година (януари-декември 2014 г.) бяха анализирани за потенциални лекарствени взаимодействия чрез софтуера Lexi-interact®. За проучването бяха избрани потенциални лекарствени взаимодействия, принадлежащи към категориите D (Обмислете промяна на терапията) и X (Избягвайте комбинацията) и/или тежест на лекарственото взаимодействие - голяма.

Резултати: След преглед на медицинските досиета на 985 пациенти, въз основа на горепосочените критерии бяха избрани 239 пациенти. Средният брой предписани лекарства при изписването от болницата бе 7.27 лекарства (± 1.84 SD) на пациент. Общият брой на потенциални лекарствени взаимодействия бе 1483 или приблизително 6.2 (± 3.89 SD) на пациент. По отношение на оценката на риска в категориите D и X бяха открити съответно 76 (5.12 %) и 2 (0.13 %) потенциални лекарствени

взаимодействия. Потенциални лекарствени взаимодействия с голяма тежест бяха 108 (7.28 %).

Заклучение: Пациентите със СН са изложени на висок риск от потенциални лекарствени взаимодействия. Скринингът на предписанията за потенциални лекарствени взаимодействия и проследяването на фармакотерапията по отношение на отговора към лекарствата и свързаните с него нежелани събития биха допринесли за безопасността на пациентите.

Г8.4.	Georgiev K, Hvarchanova N , Georgieva M, Kanazirev B. Potential drug interactions in heart failure patients involving cardiac glycosides. International Journal of Pharmaceutical Research, 2019, 11(2).
--------------	---

ABSTRACT

The heart failure is a chronic progressive disease in which the heart cannot emit enough blood to respond the metabolic needs of the body. Cardiac glycosides improve the symptoms of heart failure, but according to the increased knowledge of the pathogenesis of this disease, their role is limited. Nowa days, they are added to patient's treatments who have not responded to standard one. The aim of the present study is to evaluate the pharmacotherapy of heart failure patients, to select patients taking cardiac glycosides and to screen them for pDDI. Retrospective analysis of the prescriptions at hospital discharged patients in Cardiology Clinic for two-year period (January 2014 – December 2015) and selection those treated with cardiac glycosides. Out of 1956 patients, 92 were treated with cardiac glycosides. The software Lexicomp® detected two pDDI in category D (consider therapy modification). NonpDDIs belonging to the risk category X(avoid combination) were found. The majority of interactions were in category C (monitor therapy). The number of the taken drugs of patients receiving cardiac glycosides and the pDDIs have increased with age (> 60) but this is not statistically significant. Inclusion of cardiac glycosides in the therapy requires very good knowledge of their pharmacological behavior in order to achieve better clinical outcome and to avoid undesirable effects and possible drug interactions.

Георгиев К, **Хвърчанова Н**, Георгиева М, Каназирев Б. Потенциални лекарствени взаимодействия при пациенти със сърдечна недостатъчност, включващи сърдечни гликозиди. International Journal of Pharmaceutical Research, 2019, 11(2).

РЕЗЮМЕ

Сърдечната недостатъчност е хронично прогресиращо заболяване, при което сърцето не може да изтласка достатъчно кръв, за да отговори на метаболитните нужди на организма. Сърдечните гликозиди подобряват симптомите на сърдечната недостатъчност, но според нарасналите познания за патогенезата на това заболяване тяхната роля е ограничена. В наши дни те се добавят към лечението на пациенти, които не са реагирали на стандартната терапия. Целта на настоящото проучване е да се направи оценка на фармакотерапията на пациенти със сърдечна недостатъчност, да се

подберат тези, приемащи сърдечни гликозиди, и да се направи скрининг за потенциални лекарствени взаимодействия. Направен е ретроспективен анализ на предписанията при изписани от болницата пациенти в Клиниката по кардиология за двугодишен период (януари 2014 г. - декември 2015 г.) и подбор на тези, които се лекуват със сърдечни гликозиди. От 1956 пациенти 92 са лекувани със сърдечни гликозиди. Софтуерът Lexicomp® откри две потенциални лекарства бяха открити потенциални лекарствени взаимодействия, принадлежащи към рискова категория X (избягвайте комбинация). По-голямата част от взаимодействията бяха в категория C (наблюдавай терапията). Броят на приеманите лекарства от пациентите, получаващи сърдечни гликозиди, и на потенциални лекарствени взаимодействия се е увеличава с възрастта (> 60 години), но без достигане ниво на статистическа значимост. Включването на сърдечни гликозиди в терапията изисква много добро познаване на фармакологичното им поведение, за да постигне по-добър клиничен резултат и избягване на нежеланите ефекти и възможните лекарствени взаимодействия.

Г8.5.	Hvarchanova N. The role of SGLT2 inhibitors in chronic heart failure treatment. Varna Medical Forum, 2022, 11,25-33.
--------------	---

ABSTRACT

Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors are a new group of medications for heart failure (HF) patient treatment, regardless of diabetes being present as comorbidity. Nevertheless, the mechanisms for positive influence of SGLT2 inhibitors on HF patients are not perfectly clear.

The potential mechanisms include glycosuria, diuresis, anti-hypertensive effect, weight reduction, increase in the mass of red blood cells and hematocrit, but neither of these mechanisms does fully explain the proven positive clinical results in HF patients treated with SGLT2 inhibitors.

There are recent discussions of new mechanisms of SGLT2 inhibitors as improvements in myocardial energetics and ion homeostasis, improved autophagy, improved balance in adipokine secretion, and lowered cardiovascular oxidative stress and inflammation.

Despite the mounting scientific data, more studies are still necessary in order to identify the mechanisms of SGLT2 inhibitors in HF patients. Nevertheless, the available evidence and clinical trials have led to the inclusion of these medications in the European Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic HF, for the treatment of HF patients with reduced ejection fraction (EF), and possibly in the future for HF patients with preserved EF.

Хвърчанова Н. Ролята на SGLT2 инхибиторите в лечението на хроничната сърдечна недостатъчност. Варненски медицински форум, 2022, 11, 25-33.

РЕЗЮМЕ

Инхибиторите на натриево-глюкозния ко-транспортър 2 (SGLT2 инхибиторите) са нова група медикаменти за лечение на пациенти със сърдечна недостатъчност (СН) независимо от наличието на диабет като съпътстващо заболяване. Въпреки това механизмите, чрез които SGLT2 инхибиторите осъществяват своите благоприятни ефекти при СН, не са напълно изяснени. Потенциалните механизми включват глюкозурия, диуреза, понижаване на артериалното налягане, редуциране на телесното тегло, повишаване на масата на червените кръвни клетки и хематокрита, но нито един от тези механизми не обяснява напълно доказаните положителни клинични резултати при включването на SGLT2 инхибитор в терапията на пациенти със СН. От скоро биват дискутирани и нови механизми на SGLT2 инхибиторите като подобряване на миокардната енергетика и йонна хомеостазата, автофагия, промяна в регулацията на адипокините и намаляване на сърдечносъдовия оксидативен стрес и възпалението. Въпреки натрупаните научни данни все още са нужни допълнителни проучвания, за да се определят механизмите на SGLT2 инхибиторите при пациентите със СН. Въпреки това наличните доказателства и клинични проучвания са причината за включването на тези лекарства през 2021 г. в Европейските насоки за диагностика и лечение на остра и хронична СН, засега в лечението на СН с редуцирана фракция на изтласкване (ФИ) и в бъдеще може би и за СН със запазена ФИ.

Г8.6.	Петрова М, Стоева С, Георгиева М, Хвърчанова Н. Морска климатотерапия – съвременен преглед и възможности за приложение в България. Варненски медицински форум, 2022 г.; т. 11 (2):203-207.
--------------	---

РЕЗЮМЕ

Терапевтичната употреба на морските вода и ресурси датира от древни времена. Въпреки това е налице необходимост от задълбочено проучване и обобщаване на наличните клинични възможности на съвременната таласотерапия. Контактът с морските вода, пясък и/или лечебна кал, методичното излагане на слънце, както и на факторите на околната среда (атмосфера, температура, влажност, вятър, въздушно налягане) стоят в основата на прилаганите днес лечебни процедури, подходящи както за деца, така и за гериатрични пациенти. Във връзка с уникалния химичен състав на морската вода са докладвани противовъзпалителни и имуномодулиращи ефекти спрямо човешкия организъм. Дори краткотрайните курсове на лечение край морето могат да бъдат използвани за облекчаване на дерматологични състояния като псориазис, атопичен дерматит, витилиго и други. В комбинация с физически упражнения таласотерапията подобрява симптомите при заболявания на опорно-двигателната система като ревматоиден артрит, ревматична фибромиалгия, анкилозиращ спондилит, псориазисен артрит и невъзпалителни ставни процеси. Отделно морелечението се използва за подобряване на вентилаторните показатели при пациенти с бронхиална астма. Докладвана е и възможност за провеждане на допълващо лечение при хронични възпалителни гинекологични заболявания, овариална инсуфициенция, нервновегетативни смущения, симптоми на менопауза и други. Нарастващият интерес към природните начини на лечение през последните години е аргумент за провеждането на

допълнителни и още по-мощни изследвания, които да проучат възможностите за съвременната таласотерапия. Нещо повече, клиничните данни от последните години затвърждават потенциала за развитие на морския здравен туризъм в България.

Petrova M, Stoeva S, Georgieva M, **Hvarchanova N**. Sea climate therapy—a current overview and possibilities for application in Bulgaria. Varna Medical Forum, 2022 г.; т. 11 (2):203-207.

ABSTRACT

The therapeutic use of seawater and sea resources dates back to ancient times. However, there is a need for in-depth study and summarization of the available clinical possibilities of modern thalassotherapy. Contact with sea water, sand and/or healing mud, methodical exposure to the sunlight, as well as environmental factors (atmosphere, temperature, humidity, wind, air pressure), are the basis of today's treatment procedures suitable for both children and geriatric patients. Due to the unique chemical composition of seawater, anti-inflammatory and immunomodulatory effects on the human body have been reported. Even short-term treatment by the sea can be used to relieve dermatological conditions such as psoriasis, atopic dermatitis, vitiligo, etc. In combination with physical exercises, thalassotherapy improves the symptoms of rheumatoid arthritis, rheumatic fibromyalgia, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and non-inflammatory joint processes. Separately, sea treatment is used to improve ventilatory performance in patients with bronchial asthma. The possibility of additional treatment for chronic inflammatory gynecological diseases, ovarian failure, neurovegetative disorders, menopausal symptoms and others has also been reported. The growing interest in natural treatments in recent years is an argument for conducting additional and even larger studies to explore the possibilities of modern thalassotherapy. Moreover, clinical data from recent years reinforce the potential for the development of maritime health tourism in Bulgaria.

Г8.7.	Петрова М, Стоева С, Хвърчанова Н , Георгиева М. Медицинско оборудване на корабите. Варненски медицински форум, 2022 г.; т. 11 (2):208-212.
--------------	--

РЕЗЮМЕ

При потеглянето на всеки кораб под българско знаме е задължително същият да бъде снабден с необходимите лекарства, медицински и санитарни изделия, така че да се гарантира здравето на екипажа. Законовото нормиране, касаещо медицинското оборудване на корабите, е предвидено в Кодекса на търговското корабоплаване и по-конкретно в Наредба №9 към него. Посоченият нормативен акт описва видовете задължителни лекарства, медицински и санитарни изделия, тяхното количество, начина на съхранение, отговорното лице за изпълнение на наредбата, контролиращите органи и други. Видовете кораби са класифицирани в 3 категории (А, В, С), като лекарствата

са обособени в 4 приложения. Приложение 1 включва задължителни лекарства, описани със съответните международни непатентни наименования и лекарствени форми. Количества им варират в зависимост от категорията, към която корабът спада. По аналогичен начин Приложение 2 посочва медицински изделия, с които всеки плавателен съд следва да бъде оборудван. Приложение 3 съдържа видовете опасни товари (експлозиви, отровни газове, запалителни течности, радиоактивни вещества и други), а Приложение 4 - лекарства, необходими при инциденти на борда на кораби, превозващи опасни товари. От литературните данни става ясно, че лекарство снабдителният процес на суша (и в частност в европейска страна като България) се различава съществено от този в открити води. Макар и в основата на тази дейност отново да стои благополучието на реципиента на здравните стоки, законът не предвижда отговорността за изпълнението ѝ да се извършва под надзора на магистър-фармацевт. Дали това ощетява физическия и/или финансовия достъп до лекарства, медицински и санитарни изделия на потенциалните пациенти, следва да бъде обект на допълнителни проучвания.

Petrova M, Stoeva S, **Hvarchanova N**, Georgieva M. Medical supplies on ships. Varna Medical Forum, 2022.; 11 (2):208-212.

ABSTRACT

It is mandatory for every ship sailing under Bulgarian flag to be equipped with the necessary medical and sanitary materials to ensure the safety of the crew. All requirements about medical care on ships are described in the Merchant Shipping Code and more specifically in Ordinance № 9. The document outlines requirements for different types of mandatory drugs and sanitary materials, people responsible for the implementation of the Ordinance and the control authorities. The ships are classified in three categories (A, B, C), the drugs are classified in four appendices. The first appendix contains the international nonproprietary names of all mandatory drugs with their dosage forms. They are classified according to the ATC classification. The quantities are in accordance with ships category. The second appendix contains all types of sanitary materials, which are mandatory. In the next appendix are listed different types of dangerous materials (explosives, poisonous gases, radioactive substances, flammable substances, etc.). In appendix 4 are listed drugs required in the event of accidents on ships carrying dangerous materials. Using literature data, we can identify that there are numerous fundamental differences in the drug supply process on land compare to open sea, specifically in a European country such as Bulgaria. Although the main purpose of this process is the well-being of the crew, the law does not require the supervision of a Master in Pharmacy. Whether this impairs the physical and/or financial access to medicines, medical and sanitary products of potential patients should be the subject of further research.

Г8.8.	Хвърчанова Н. Инкретиномиметици – същност, ползи и рискове. Варненски медицински форум, 2024 г.; т.13(1)Online First
--------------	---

РЕЗЮМЕ

Инкретините са чревни хормони, секретирани се в рамките на минути след хранене, за да регулират секрецията на инсулин от панкреаса. Понастоящем двата най-добре проучени инкретина са глюкагоноподобен пептид-1 (GLP1) и глюкозозависим инсулинотропен полипептид (GIP). Инкретиномиметиците GLP1-рецепторните агонисти и двойният агонист на GIP и GLP-1 рецепторите представляват най-съвременната и ефективна терапия на пациенти със захарен диабет тип 2. Приложението им е свързано с подобряване на гликемичния контрол, както и много допълнителни ползи за пациентите, лекувани с тях.

Целта на този обзор е да анализира наличните данни относно ползите и рисковете при приложението на инкретиномиметиците.

Сред тези ползи са загуба на телесна маса, благоприятно повлияване на липидния профил, намаляване на артериалното налягане и положителен ефект върху сърдечносъдовите заболявания, потвърден в редица клинични проучвания.

Въпреки това употребата на този сравнително нов клас лекарства може да бъде свързана с определени странични ефекти. Най-честите са стомашно-чревни симптоми, реакции на мястото на инжектиране, главоболие и назофарингит, но те обикновено не водят до прекъсване на терапията. Проучванията предполагат за повишен риск от панкреатит и рак на щитовидната жлеза при пациентите, лекувани с тези медикаменти, но няколко метаанализи не успяват да потвърдят връзката между приложението им и развитието на тези нежелани ефекти. Текущи и бъдещи проучвания трябва да оценят и изяснят допълнително сърдечносъдовия и цялостния профил на безопасност на GLP-1 RA и двойния агонист на GIP и GLP-1 рецепторите.

Hvarchanova N. Incretin-mimetic drugs—nature, benefits, and risks. Varna Medical Forum, 2024;13(1)Online First

ABSTRACT

Incretins are gut-derived hormones that are secreted within minutes of a meal to regulate insulin secretion from the pancreas. Currently, the two best-studied incretins are glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP). Incretin-mimetic drugs are the GLP1-receptor agonists and the dual agonist of GIP and GLP-1 receptors. They represent the most modern and effective therapy for patients with type 2 diabetes mellitus. Their application is associated with an improvement in glycemic control, as well as many additional benefits for patients treated with them. The aim of this review is to analyze the available data on the benefits and risks of incretin mimetics. Among these benefits are a loss of body mass, a favorable influence on the lipid profile, a reduction in blood pressure, and beneficial effects on atherosclerotic cardiovascular disease, confirmed in a number of clinical studies. However, the use of this relatively new class of drugs may be associated with certain side effects. The most common are gastrointestinal symptoms, injection site reactions, headache, and nasopharyngitis, but these effects usually do not lead to discontinuation of therapy. Studies suggest an increased risk of pancreatitis and thyroid cancer in patients treated with these medications, but several meta-analyses have failed to confirm the relationship

between their use and the development of these adverse effects. Ongoing and future studies should evaluate and further elucidate the cardiovascular and overall safety profile of GLP-1 receptor agonists and the dual agonist of GIP and GLP-1 receptors.

Г9.1.	Georgieva M, Georgiev K, Hvarchanova N. Chapter 29. Probiotics: past, present, and future challenges. - In: Probiotics in the Prevention and Management of Human Diseases A Scientific Perspective. Elsevier. 2022. Pp. 431-445. ISBN: 978-0-12-823733-5.
--------------	--

ABSTRACT

This chapter is dedicated to a contemporary issue - probiotics and the challenges associated with their use. The very employment of probiotics is a world-wide social issue. Nowadays, the world is returning to natural remedies for health prevention. The leading place among them hold the probiotics. It creates a new challenge for scientists and physicians. And despite many years of knowledge about probiotics and their health effects, more than ever today there is a great interest towards them and particularly - human hope for modern-day application of lactic acid fermentation products. The new challenges in research on probiotics are the creation of modern types of food, supplements and therapeutics, covering security requirements - safety, convenience and usefulness in accordance with European regulatory frameworks, as well as to provide knowledge about genetic bases and molecular mechanisms of action that to ensure optimal health for each individual. This will allow the creation of the so-called targeted probiotic preparations that best meet the needs of the target groups of consumers, without risk in their application.

Георгиева М, Георгиев К, **Хвърчанова Н.** Глава 29. Пробиотици: минало, настояще и бъдещи предизвикателства. - В: Пробиотиците за превенцията и лечението на човешките болести - научна перспектива. Елсевиер. 2022. Стр. 431-445. ISBN: 978-0-12-823733-5.

РЕЗЮМЕ

Тази глава е посветена на един съвременен проблем - пробиотиците и предизвикателствата, свързани с тях или (the status of research on probiotics, and the value of their consumption in human health). Използването на пробиотици е въпрос със социален отзвук. Днес светът се връща към природните средства за профилактика на здравето. Водещо място сред тях заемат пробиотиците. Това създава ново предизвикателство пред учени и медици. И въпреки дългогодишното знание за пробиотиците и техните здравословни ефекти, повече от всякога днес се наблюдава голем интерес и човешка надежда за съвременно приложение на продуктите от млечнокиселата ферментация. Новите предизвикателства в научните изследвания на пробиотиците са създаването на модерни форми на храни, добавки и терапевтици, покриващи изискванията за сигурност - безопасност, удобство и полезност съгласно Европейските регулаторни рамки, както и да се предоставят знания за генетичните основи и молекулни механизми на полезно действие, които да осигуряват оптимално здраве за всеки индивид. Това ще позволи създаването на т.нар. целеви пробиотични

препарати, които най-точно ще отговарят на нуждите на целевите групи от консуматорите, без риск при тяхното прилагане.

Пълнотекстови публикации в научни списания и сборници, извън минималните наукометрични изисквания за заемане на АД „доцент“

1.	Хвърчанова Н , Георгиева М, Радева-Илиева М, Стоева С, Георгиев К. Морето – източник на биоактивни вещества. Варненски медицински форум, 2020; 9(1): 34-39.
----	--

РЕЗЮМЕ

Седемдесет и пет процента от земната повърхност е покрита с вода. Морската среда предоставя огромен екологичен ресурс, включващ разнообразие от водни растения и животни, и е изключителен резервоар за биоактивни вещества, много от които имат структурни и химически характеристики, липсващи в земните естествени продукти. Тези водни организми се изследват като антибактериални, имуномодулиращи, антимикотични, противовъзпалителни, антиканцерогенни, антимикробни, невропротективни, аналгетични и антималярийни средства, а също така някои от тях са се доказали като хомеопатични монопрепарати. Засега има десет одобрени в различни части на света лекарства с морски произход, а тринадесет съединения се намират в различни етапи на клинични проучвания. Известни са много голям брой морски съединения/молекули, които са в предклиничния етап на тестване. В хомеопатията също се използват медикаменти с морски произход, в България са регистрирани 6 монопрепарата, които се добиват от морски организми. Морската фармакология предлага огромно поле за изследване на лекарства с морски произход, но въпреки това наличните регистрирани лекарства, получени от морски организми, засега са сравнително ограничени. Интересът към морските видове продължава да нараства, обяснението за това е фактът, че в морските биоактивни вещества са вложени над четири милиарда години еволюция в комбинаторната химия в морските организми, насочена към подходяща и ефективна биологична активност.

Hvarchanova N, Georgieva M, Radeva-Ilieva M, Stoeva S, Georgiev K. The sea—a source of bioactive substances. Varna Medical Forum, 2020; 9 (1), 34-39.

ABSTRACT

Seventy-five percent of the Earth's surface is covered in water. The marine environment provides a huge ecological resource, including a variety of marine plants and animals, and is an exclusive reservoir for bioactive substances many of which have structural and chemical characteristics that are absent in natural terrestrial products. These marine organisms are researched as antibacterial, immunomodulating, antifungal, anti-inflammatory, anti-carcinogenic, antimicrobial, neuroprotective, analgesic and antimalarial agents with some of

them having proven themselves as homeopathic monoremedies. At present, there are ten drugs of marine origin approved in different parts of the world, and thirteen compounds are at different stages of clinical trials. There are many marine compounds/molecules that are in the pre-clinical stage of testing. Substances of marine origin are also used in homeopathy, 6 monoremedies extracted from marine organisms are registered in Bulgaria. Marine pharmacology presents a huge field for research of medicines of marine origin, but nevertheless the available registered drugs derived from marine organisms are relatively limited. Interest in marine species is on the rise. The explanation for this is more than four billion years of evolution invested in the combined chemistry of marine organisms' bioactive substances, aimed at appropriate and effective biological activity.