

# РЕЗЮМЕТА НА НАУЧНИТЕ ТРУДОВЕ

на

Доц. маг. фарм. **Евгени Евгениев ГРИГОРОВ**, доктор

*представени за участие в конкурс за заемане на академична длъжност „професор“ в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.3 Фармация, специалност „Болнична фармация“*

## **В4. Научни публикации (не по-малко от 10) в издания, които са реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация**

### **В4.1**

Veneta Stoykova, Radoslava Vazharova, Evgeni Grigorov, Ivo Kremensky, Dimiter Markov, Stoimen Ivanov. PAPP-A levels and the risk of preeclampsia. *Comptes rendus de l'Académie bulgare des sciences (ISSN 1310-1331)*, 2018, Vol. 71, No. 11, p. 1557-1565.

Abstract

In Bulgaria the first trimester Down syndrome screening was first performed in 2006. For a three years period over 13 000 pregnancies have been screened. The aim of the study is to evaluate the role of low PAPP-A levels in prediction of PE and early PE alone, or together with some risk factors. Four hundred and twenty singleton pregnancies that underwent first trimester Down syndrome screening between January 2008 and December 2010 had been analyzed. Fifty patients (11.9%) developed PE, of which 17 required delivery before 34th gw. The control group consists of 279 women who delivered term healthy babies. The borderline for evaluation of the risk of PE is set on 0.4 MoM. Twenty out of 50 (40%) patients with PE, 11 out of 17 (64.7%) patients with early onset PE and 87 out of 279 (31.2%) controls had PAPP-A levels below this border. These levels were associated with 1.5 RR for PE development. Low first trimester PAPP-A levels alone were associated with a poor prognostic value for development of PE. Together with the maternal age and especially with uterine arteries Doppler a significant prognostic value improvement was found. This combination provides a good possibility for evaluation of the patients at risk for such pregnancy complication.

Венета Стойкова, Радослава Въжарова, Евгени Григоров, Иво Кременски, Димитър Марков, Стоимен Иванов. Нива на PAPP-A и риск от прееклампсия. *Comptes rendus de l'Académie bulgare des sciences (ISSN 1310-1331)*, 2018, Vol. 71, No. 11, p. 1557-1565.

Резюме

В България скринингът за Даун през първи триместър е извършен за първи път през 2006 г. За период от три години са скринирани над 13 000 бременности. Целта на изследването е да се оцени ролята на ниските нива на PAPP-A при прогнозиране на ПЕ и ранна ПЕ самостоятелно или заедно с някои рискови фактори. Бяха анализирани четиристотин и двадесет едноплодни бременности, подложени на скрининг за синдром на Даун през първия триместър между януари 2008 г. и декември 2010 г. Петдесет пациенти (11,9%) са развили ПЕ, от които 17 са се нуждаели от раждане преди 34-то gw. Контролната група се състои от 279 жени, родили здрави бебета. Границата за оценка на риска от БЕ е поставена на 0,4 МоМ. Двадесет от 50 (40%) пациенти с ПЕ, 11 от 17 (64,7%) пациенти с ранно начало на ПЕ и 87 от 279 (31,2%) контроли са имали нива на PAPP-A под тази граница. Тези нива бяха свързани с 1,5 RR за развитие на ПЕ. Само ниските нива на PAPP-A през първия триместър са свързани с лоша прогностична стойност за развитие на ПЕ. Заедно с възрастта на майката и особено с доплер на маточните артерии беше установено значително подобрене на прогностичната стойност. Тази комбинация дава добра възможност за оценка на пациентките с риск от такова усложнение на бременността.

## B4.2

Olga Antonova, Hadil Kathom, Evgeni Grigorov, Rada Staneva, Savina Hadjidekova, Draga Toncheva, Daniela Avdjieva-Tzavella. Benefits and challenges in conducting long-term growth hormone therapy in patients with Prader-Willy syndrome. *GENETIKA (ISSN 0534-0012)*, 2020, Vol. 52, No. 1, p. 149-160.

### Abstract

The purpose of this report is to comment the results from long-term growth hormone (GH) treatment of Bulgarian patients suffering from rare genetic disease-Prader-Willi syndrome (PWS) with reference to the age, body composition, complications and genetic etiology. Statistical analysis was performed by ANOVA with post hoc Kruskal-Wallis test and Dunn's multiple comparison tests. In 90% of the patients maternal uniparental disomy (mUPD) was found to be the cause of the disease. No cases due to imprinting defects are found. The BMI data shows no statistically significant difference between BMI at diagnosis (21.850), at the beginning of the GH therapy (21.852) and current BMI (24.09)-measured under the GH background. Early GH treatment allows to overcome arising obstacles in time and to improve the quality of life for PWS children and their families. During the fourteen years study period only ten patients were diagnosed with the disease. Ninety percent (n=9) of the children were found to be with maternal UPD (mUPD) and only one case was due to deletion in 15q11-13. These results are in agreement with other studies in the field which shows the need for reassessment and new robust statistical analysis of the frequency of genetic mechanisms for PWS.

Олга Антонова, Хадил Катом, Евгени Григоров, Рада Станева, Савина Хаджидекова, Драга Тончева, Даниела Авджиева-Тзавелла. Ползи и предизвикателства при провеждането на дългосрочна терапия с растежен хормон при пациенти със синдром на Prader-Willy. *GENETIKA (ISSN 0534-0012)*, 2020, Vol. 52, No. 1, p. 149-160.

### Резюме

Целта на този доклад е да се коментират резултатите от дългосрочното лечение с растежен хормон (GH) на български пациенти, страдащи от рядко генетично заболяване - синдром на Прадер-Уили (PWS) по отношение на възрастта, телесния състав, усложненията и генетичната етиология. Статистическият анализ е извършен чрез ANOVA с post hoc тест на Kruskal-Wallis и тестове за множество сравнение на Dunn. При 90% от пациентите е установено, че причината за заболяването е еднородителска дисомия на майката (mUPD). Няма случаи, дължащи се на дефекти в отпечатъка Данните за ИТМ не показват статистически значима разлика между ИТМ при диагностициране (21,850), в началото на терапията с GH (21,852) и текущия ИТМ (24,09), измерен на фона на GH. Ранното лечение с GH позволява да се преодолеят възникващите пречки в време и за подобряване на качеството на живот на децата с PWS и техните семейства. През четирнадесетгодишния период на изследване само десет пациенти са диагностицирани с болестта. Деветдесет процента (n=9) от децата е установено, че са с UPD на майката (mUPD) и само един случай се дължи на изтриване през 15q11-13 г. Тези резултати са в съгласие с други проучвания в областта, което показва необходимостта от преоценка и нов стабилен статистически анализ на честотата на генетичните механизми за PWS.

## B4.3

Olga Antonova, Blaga Rukova, Boris Mladenov, Simeon Rangelov, Zora Hammoudeh, Desislava Nesheva, Rada Staneva, Viktoria Spasova, Evgeni Grigorov, Chavdar Slavov, Savina Hadjidekova, Draga Toncheva. Expression profiling of muscle-invasive and non-invasive bladder tumors for biomarkers identification related to drug resistance, sensitivity and tumor progression. *Biotechnology & Biotechnological Equipment (ISSN 1310-2818)*, 2020, Vol. 34, No. 1, p. 506-514.

### Abstract

Many bladder cancer (BC) patients with early disease are asymptomatic and diagnosed at advanced stage when the therapeutic options are limited. This necessitates the development of reliable predictive molecular biomarkers that will ensure a positive therapeutic response in every patient. The aim of this study was to screen for alterations in gene expression levels related to drug sensitivity and resistance that may be further explored as potential predictive therapeutic biomarkers. Gene expression analysis of the 168 genes from two panels for Cancer drug resistance and metabolism (PAHS004) and Cancer Drug Targets (PAHS07z) was performed. A total of 47 transitorial cell bladder cancer samples of stage pTa, pT1, pT2 were investigated using the pooling method, which allows reducing the effect of biological variation and detecting only significant expression changes. Differential gene expression was calculated using the  $\Delta\Delta C_t$  method with GPDH as a housekeeping gene. The 4.0-fold change

in gene expression was used as the cut-off threshold to determine upregulation or downregulation compared to normal bladder tissue (negative control). Significance of the differences in the expression profiles was assessed by nonparametric one-way analysis of variance (ANOVA) with Dunn's multiple comparison tests and Mann-Witney test. We demonstrated a correlation of tumor invasion and several up-regulated genes related to chemotherapy resistance. For the first time, this study demonstrated overexpression of CDK8, CDK9, FIGF, HDAC11, IGF1 and PDGFRA genes in muscle-invasive bladder carcinomas. These genes and their proteins could be used as potential biomarkers for bladder cancer progression or prospective therapeutic targets.

Олга Антонова, Блага Рукова, Борис Младенов, Симеон Рангелов, Зора Хамуде, Десислава Нешева, Рада Станева, Виктория Спасова, Евгени Григоров, Чавдар Славов, Савина Хаджидекова, Драга Тончева. Експресионно профилиране на мускулно-инвазивни и неинвазивни тумори на пикочния мехур за идентифициране на биомаркери, свързани с лекарствена резистентност, чувствителност и туморна прогресия. *Biotechnology & Biotechnological Equipment (ISSN 1310-2818)*, 2020, Vol. 34, No. 1, p. 506-514.

#### Резюме

Много пациенти с рак на пикочния мехур (РПМ) с ранно заболяване са асимптоматични и се диагностицират в напреднал стадий, когато терапевтичните възможности са ограничени. Това налага разработването на надеждни предсказващи молекулярни биомаркери, които ще осигурят положителен терапевтичен отговор при всеки пациент. Целта на това проучване беше да се изследват промени в нивата на генна експресия, свързани с лекарствената чувствителност и резистентност, които могат да бъдат допълнително изследвани като потенциални предсказващи терапевтични биомаркери. Беше извършен анализ на генната експресия на 168 гена от два панела за лекарствена резистентност и метаболизъм на рака (PAHS004) и мишени за лечение на рак (PAHS507z). Общо 47 проби от преходен клетъчен рак на пикочния мехур на стадий pTa, pT1, pT2 бяха изследвани с помощта на метода на обединяване, който позволява намаляване на ефекта от биологичната вариация и откриване само на значителни промени в експресията. Диференциалната генна експресия се изчислява с помощта на метода  $\Delta\Delta Ct$  с GPDH като домакински ген. 4,0-кратната промяна в генната експресия се използва като праг на прекъсване за определяне на регулация нагоре или надолу в сравнение с нормалната тъкан на пикочния мехур (отрицателна контрола). Значимостта на разликите в профили на експресия беше оценена чрез непараметричен еднопосочен анализ на дисперсията (ANOVA) с тестовите за множество сравнение на Dunn и теста на Mann-Witney. Ние демонстрирахме корелация на туморна инвазия и няколко повишено регулирани гена, свързани с резистентност към химиотерапия. За първи път това проучване демонстрира свръхекспресия на гени CDK8, CDK9, FIGF, HDAC11, IGF1 и PDGFRA в мускулно-инвазивни карциноми на пикочния мехур. Тези гени и техните протеини могат да се използват като потенциални биомаркери за прогресиране на рак на пикочния мехур или проспективни терапевтични цели.

#### B4.4

Vladimir Grigorov, Mladen Grigorov, Evgeni Grigorov, Hristina Nocheva, Butane induced acute global myocardial ischemia without coronary artery pathology. *Oxford Medical Case Reports (ISSN 2053-8855)*, 2020, Vol. 12, No. 1, p. 460-464.

#### Abstract

The case report describes a case of acute myocardial ischemia precipitated by propane butane inhalation. The dependency of this substance around the world is still moderate but is increasing due to the easy availability of the substance and the facility with which the effects can be concealed. The toxicity of the substance is significant; affecting the heart, the brain and the liver. The most common outcome is sudden death. In this article, we describe a survivor after an episode of acute poisoning and his interesting cardiac pathology.

Владимир Григоров, Младен Григоров, Евгени Григоров, Христина Ночева, Бутан индуцирана остра обща миокардна исхемия без патология на коронарната артерия. *Oxford Medical Case Reports (ISSN 2053-8855)*, 2020, Vol. 12, No. 1, p. 460-464.

#### Резюме

Докладът за случая описва случай на остра миокардна исхемия, предизвикана от вдишване на пропан бутан. Зависимостта от това вещество по света все още е умерена, но се увеличава поради лесната достъпност на веществото и възможността, с която ефектите могат да бъдат прикрити. Токсичността на веществото е значителна; засягащи сърцето, мозъка и черния дроб. Най-честият резултат е внезапна смърт. В тази статия ние описваме оцелял след епизод на остро отравяне и неговата интересна сърдечна патология.

#### B4.5

Mladen Grigorov, Agastaya Belur, Diana Otero Mostacero, Evgeni Grigorov, Sirmad Chaudhary, Shahab Ghafghazi. The BRASH syndrome, a synergistic arrhythmia phenomenon. *Baylor University Medical Center Proceedings (ISSN 0899-8280)*, 2020, Vol. 33, No.4, с.668-670.

#### Abstract

BRASH syndrome is a relatively novel clinical entity with profound bradycardia secondary to simultaneous metabolic derangement and drug toxicity. The syndrome is a clinical pentad of bradycardia, acute kidney injury, use of atrioventricular nodal blocking agents, shock, and hyperkalemia. It is widely underrecognized with selectively few reports, mainly in the elderly population. We present a 43-year-old woman on two oral atrioventricular blocking agents who presented with 1 week of increasing lethargy with rapid deterioration into cardiac arrest with subsequent shock postresuscitation. She was found to have hyperkalemia, metabolic acidosis, and acute kidney injury on arrival. Her initial electrocardiogram was remarkable for sinus arrest and junctional bradycardia. She was treated with a temporary pacemaker, renal replacement therapy, and potassium-lowering agents, with subsequent improvement resulting in conversion to normal sinus rhythm.

Младен Григоров, Агастая Белур, Диана Отеро Мостацера, Евгени Григоров, Сирмад Чаудхари, Шахаб Гафгази. Синдромът на BRASH, синергичен феномен на аритмия. *Baylor University Medical Center Proceedings (ISSN 0899-8280)*, 2020, Vol. 33, No.4, с.668-670.

#### Резюме

Синдромът BRASH е сравнително нова клинична единица с дълбока брадикардия, вторична на едновременно метаболитно нарушение и лекарствена токсичност. Синдромът е клинична пентада на брадикардия, остро бъбречно увреждане, използване на атриовентрикуларни нодални блокери, шок и хиперкалиемия. Той е широко недостатъчно разпознат с селективно малко доклади, главно сред по-възрастното население. Представяме 43-годишна жена на два перорални атриовентрикуларни блокера, която е имала 1 седмица нарастваща летаргия с бързо влошаване до сърдечен арест с последваща шокова постреанимация. Установено е, че тя има хиперкалиемия, метаболитна ацидоза и остро бъбречно увреждане при пристигането. Нейната първоначална електрокардиограма беше забележителна за спиране на синусите и брадикардия на кръстовището. Тя беше лекувана с временен пейсмейкър, бъбречна заместителна терапия и калий-понижаващи средства, с последващо подобрение, водещо до превръщане в нормален синусов ритъм.

## B4.6

Hristina Nocheva, Zafer Sabit, Dimitar Bakalov, Evgeni Grigorov. Interactions between the cannabinoid and the serotonergic systems in modulation of pain perception. *PHARMACIA (ISSN 0428-0296)*, 2021, Vol. 68, No.1, p. 109-115.

#### Abstract

The aim of our study was to evaluate the effects of cannabinoids and serotonergic system on nociception in intact rats and after heat stress. Cannabinoid receptor type 1 (CB1) and 5-hydroxytryptamine receptor (5HT 1A ) agonists and antagonists have been administered according to different experimental designs (alone and in combinations) in intact male Wistar rats, as well in animals subjected to one hour of heat stress. Pain perception has been evaluated by Paw pressure test. Our results pointed out that cannabinoids and the serotonergic system interact in nociception in intact animals as well as after heat stress. Cannabinoids seemed to have less prominent role in such interaction in intact animals than after heat stress. The interplay between the two systems probably involves different mechanisms in intact animals and after heat stress with time-dependent effects. The interaction between the cannabinoid and the serotonergic systems exerts a modulating rather than mediating effect on h-SIA.

Христина Ночева, Зафер Сабит, Димитър Бакалов, Евгени Григоров. Взаимодействия между канабиноидните и серотонинергичните системи при модулиране на усещането за болка. *PHARMACIA (ISSN 0428-0296)*, 2021, Vol. 68, No.1, p. 109-115.

#### Резюме

Целта на нашето проучване беше да оценим ефектите на канабиноидите и серотонинергичната система върху ноцицепцията при интактни плъхове и след топлинен стрес. Агонисти и антагонисти на канабиноиден рецептор тип 1 (CB1) и 5-хидрокситриптаминов рецептор (5HT 1A) са прилагани съгласно различни експериментални схеми (самостоятелно и в комбинации) при интактни мъжки плъхове Wistar, както и при животни, подложени на едночасов топлинен стрес. Усещането за болка е оценено чрез тест за натиск на лапата. Нашите резултати показаха, че канабиноидите и серотонинергичната система взаимодействат в ноцицепцията при непокътнати животни, както и след топлинен стрес. Канабиноидите изглеждат имат по-

малко важна роля в такова взаимодействие при непокътнати животни, отколкото след топлинен стрес. Взаимодействието между двете системи вероятно включва различни механизми при непокътнати животни и след топлинен стрес със зависещи от времето ефекти. Взаимодействието между канабиноида и серотонинергичните системи упражнява модулиращ, а не посреднически ефект върху h-SIA.

#### **B4.7**

Hristina Nocheva, Zafer Sabit, Evgeni Grigorov. The endogenous cannabinoid and the nitricoxidergic systems differently influence heat and cold stress-induced analgesia. *Acta Medica Bulgarica (ISSN 0324-1750, eISSN: 2719-5384)*, 2021, Vol. 48, No. 1, p. 34-39.

##### **Abstract**

Stress-induced analgesia (SIA) is a well-known phenomenon, in which mechanisms of development opioid and non-opioid components take part. The endogenous cannabinoid system (ECS) takes part in the non-opioid pathways and modulates nociception. Nitric oxide (NO) is also proverbial to interfere with pain perception. The present study was performed to investigate the effects from interaction between the ECS and NO after heat (heat stress) or cold (cold stress) exposure. Male Wistar rats subjected to one hour of heat or cold stress were injected with different combinations of cannabinoid receptor type 1 (CB1) agonist anandamide (AEA) or antagonist (AM251) along with NO-donor, NO-precursor or inhibitor of the NO-synthase (NOS). Nociception was evaluated using Paw pressure (Randall-Selitto) test. The results showed that AEA-administration immediately after the end of stress led to a tendency to increase cold-SIA, but decreased heat-SIA. AEA along with NO-donor increased both cold- and heat-SIA but to a different degree. AM251 and NOS-inhibitor decreased SIA. Our experiments confirmed that the endogenous cannabinoid and the nitricoxidergic systems interact between them in the modulation of SIA. The ECS exerts a more prominent influence on cold rather than heat SIA. Differences in modulation probably depend on the type of stress, due to the different participation of ECS in the mechanisms of SIA development.

Христина Ночева, Зафер Сабит, Евгени Григоров. Ендогенният канабиноид и азотоксидергичните системи повлияват по различен начин аналгезията, предизвикана от топлинен и студен стрес. *Acta Medica Bulgarica (ISSN 0324-1750, eISSN: 2719-5384)*, 2021, Vol. 48, No. 1, p. 34-39.

##### **Резюме**

Индуцираната от стрес аналгезия (SIA) е добре известен феномен, в който участват механизми на развитие на опиоидни и неопиоидни компоненти. Ендогенната канабиноидна система (ECS) участва в неопиоидните пътища и модулира ноцицепцията. Азотният оксид (NO) също е пословичен, че пречи на усещането за болка. Настоящото проучване е проведено, за да се изследват ефектите от взаимодействието между ECS и NO след излагане на топлина (топлинен стрес) или студ (студен стрес). Мъжки плъхове Wistar, подложени на един час топлинен или студен стрес, бяха инжектирани с различни комбинации от агонист на канабиноиден рецептор тип 1 (CB1) анандамид (AEA) или антагонист (AM251) заедно с NO-донор, NO-прекурсор или инхибитор на NO-синтаза (NOS). Ноцицепцията беше оценена с помощта на тест за натиск на лапата (Randall-Selitto). Резултатите показват, че прилагането на AEA веднага след края на стреса води до тенденция за увеличаване на студената SIA, но намалява топлинната SIA. AEA заедно с NO-донор повишава както студената, така и топлинната SIA, но в различна степен. AM251 и NOS-инхибиторът намаляват SIA. Нашите експерименти потвърдиха, че ендогенният канабиноид и азотоксидергичните системи взаимодействат помежду си при модулирането на SIA. ECS упражнява по-забележимо влияние върху студа, отколкото върху топлинната SIA. Разликите в модуляцията вероятно зависят от вида на стреса, поради различното участие на ECS в механизмите на развитие на SIA.

#### **B4.8**

Liliya Bogdanova, Valentina Belcheva, Evgeni Grigorov. Study on the association between certain demographic indexes and the number of clinical trials in European Economic Area. *Journal of IMAB – Annual Proceeding (Scientific Papers) (ISSN 1312-773X)*, 2021, Vol. 27, No.1, p. 3619-3623.

##### **Abstract**

Purpose: The number of clinical trials conducted by the industry has increased significantly for the period 2014-2016. They have produced advances in disease prevention, treatment, and rehabilitation for many diseases. This was the main reason to carry a study on the association between certain demographic indexes and the number of clinical trials in the European economic area. Proving a correlation between those two variables could lead to

additional research pursued by the industry during the feasibility phase of each study in order to have higher and quicker enrollment for the success of the clinical trial. Materials/Methods: Three demographic factors were considered to have some importance on the clinical trial enrollment – the number of population, life expectancy at age 65 and Disability-Adjusted Life Years (DALY). The numbers were processed with Spearman'rho, and the read of the results shows a correlation to be present for the number of population and life expectancy at age 65. Results: There is a correlation between the number of clinical trials opened for enrollment of patients and certain demographic indexes, which could lead to favorable conditions for trial conduct in the different countries of EEA. Conclusions: Studying in advance if some demographic factors are significant for conduct of clinical studies is something new that could be used by the industry to avoid the wastefulness of a clinical project.

Лилия Богданова, Валентина Белчева, Евгени Григоров. Проучване на връзката между определени демографски индекси и броя на клиничните изпитвания в Европейското икономическо пространство. *Journal of IMAB – Annual Proceeding (Scientific Papers) (ISSN 1312-773X)*, 2021, Vol. 27, No.1, p. 3619-3623.

#### Резюме

Цел: Броят на клиничните изпитвания, проведени от индустрията, се е увеличил значително за периода 2014-2016 г. Те са постигнали напредък в превенцията, лечението и рехабилитацията на много заболявания. Това беше основната причина да се проведе проучване за връзката между определени демографски показатели и броя на клиничните изпитвания в европейското икономическо пространство. Доказването на корелация между тези две променливи може да доведе до допълнителни изследвания, провеждани от индустрията по време на фазата на осъществимост на всяко проучване, за да има по-голямо и по-бързо записване за успеха на клиничното изпитване. Материали/Методи: Счита се, че три демографски фактора имат известно значение при включването в клиничното изпитване – броят на населението, очакваната продължителност на живота на 65-годишна възраст и годините на живот, коригирани спрямо инвалидността (DALY). Числата са обработени със Spearman'rho и прочитането на резултатите показва наличие на връзка между броя на населението и очакваната продължителност на живота на 65-годишна възраст. Резултати: Има връзка между броя на клиничните изпитвания, открити за включване на пациенти и определени демографски показатели, които биха могли да доведат до благоприятни условия за провеждане на изпитвания в различните страни от ЕИП. Заключение: Предварителното проучване дали някои демографски фактори са значими за провеждането на клинични проучвания е нещо ново, което може да се използва от индустрията, за да се избегне разточителството на клиничния проект.

## **B4.9**

Svetoslav Tsenov, Evgeni Grigorov, Valentina Belcheva. Unmet medical needs in high-risk cardiovascular patients with familial hypercholesterolemia. *Journal of IMAB – Annual Proceeding (Scientific Papers) (ISSN 1312-773X)*, 2021, Vol. 27, No.1, p. 3652-3657.

#### Abstract

Cardiovascular diseases are a major burden for all the healthcare systems around the world. Public health and medical advances continue to beneficially affect CV patients health. In the last decades, many new medicinal products for hearth problems were discovered and received a marketing authorization. Elevated LDL-C levels have been linked to major CV risk. The objective of this study was to review the medical needs in high-risk cardiovascular patients with familial hypercholesterolemia undergoing pharmacological treatment with statins and the degree of attained lipid control. A conclusion it can be stated, that there is a significant unmet medical need for a potentially effective treatment, which can supplement the statin therapy, enabling vulnerable populations to achieve sufficient control of LDL-C, and thus provide an alternative for patients with statin intolerance or where this group of medicinal products are not clinically appropriate.

Светослав Ценов, Евгени Григоров, Валентина Белчева. Неудовлетворени медицински нужди при високорискови сърдечно-съдови пациенти с фамилна хиперхолестеролемия. *Journal of IMAB – Annual Proceeding (Scientific Papers) (ISSN 1312-773X)*, 2021 (27), No.1, p. 3652-3657.

#### Резюме

Сърдечно-съдовите заболявания са основна тежест за всички здравни системи по света. Общественото здравеопазване и напредъкът в медицината продължават да влияят благоприятно на здравето на сърдечносъдови пациенти. През последните десетилетия много нови лекарствени продукти за сърдечни проблеми бяха открити и получиха разрешение за употреба. Повишените нива на LDL-C са свързани с голям сърдечносъдов риск. Целта на това проучване беше да се прегледат медицинските нужди при високорискови

сърдечно-съдови пациенти с фамилна хиперхолестеролемиа, подложени на фармакологично лечение със статини и степента на постигнат липиден контрол. Може да се направи заключение, че съществува значителна неудовлетворена медицинска нужда от потенциално ефективно лечение, което може да допълни терапията със статини, позволявайки на уязвимите групи от населението да постигнат достатъчен контрол на LDL-C и по този начин да осигурят алтернатива за пациенти с непоносимост към статини или когато тази група лекарствени продукти не е клинично подходяща.

#### **B4.10**

Antoniya Kischeva, Yoto Yotov, Evgeni Grigorov. Pharmacotherapy of patients with atrial fibrillation and restored sinus rhythm - is the medication with spironolactone beneficial in this case? *PHARMACIA (ISSN print: 0428-0296, ISSN online: 2603-557X)*, 2021, Vol. 68, No. 2, p. 301-306.

##### Abstract

**Objective:** Atrial fibrillation is progressive disease with important health consequences, in which fibrosis is a key player. The aim of our study is to assess the effect of mineralocorticoid blockade on top of standard treatment in patients with atrial fibrillation after sinus rhythm restoration on the recurrence of the arrhythmia, hospitalizations and on the changes in levels of Galectin-3 as a marker of fibrosis. **Methods :** We prospectively studied 101 consecutive patients (56 females) at mean age  $68.2 \pm 7$  with atrial fibrillation and sinus rhythm restoration, who were randomized on treatment with spironolactone on top of standard treatment or “usual care”. They were followed up for recurrences, hospitalization and death. The effect of spironolactone on safety was evaluated. **Results :** Recurrences of AF were detected in 64% of non-spironolactone group vs 57% in spironolactone group ( $p = 0.44$ ). Spironolactone reduced the hospitalizations for AF, but it was not significant ( $p = 0.14$ ). A Cox regression model showed only protective effect of spironolactone on AF hospitalizations, HR = 0.48, 95%CI = 0.2–1.15,  $p = 0.098$ . The same survival model for all-cause hospitalizations reached significance, with reduction of the events in the spironolactone group, HR- 0.44, 95% CI 0.2–0.94,  $p = 0.035$ . There was no difference regarding the composite endpoint (recurrences, all cause hospitalizations and death). Treatment with spironolactone did not influence the Gal-3 levels. Treatment with spironolactone has not influenced significantly the levels of serum potassium and creatinine. **Conclusion :** Treatment with spironolactone has protective effect regarding hospitalization for atrial fibrillation and significantly reduces all cause hospitalizations. It does not influence the biomarker of fibrosis Gal-3 after one-year treatment. The use of spironolactone in patients with AF is safe, but regular follow up is needed and recommended. Further studies are necessary, to clarify the potential of spironolactone to improve the AF prognosis.

Антония Кишева, Йото Йотов, Евгени Григоров. Фармакотерапия на пациенти с предсърдно мъждене и възстановен синусов ритъм – полезно ли е в този случай лечението със спиронолактон? *PHARMACIA (ISSN print: 0428-0296, ISSN online: 2603-557X)*, 2021, Vol. 68, No. 2, p. 301-306.

##### Резюме

**Цел:** Предсърдното мъждене е прогресивно заболяване с важни последици за здравето, при което фиброзата е ключов фактор. Целта на нашето проучване е да оцени ефекта от минералкортикоидната блокада в допълнение към стандартното лечение при пациенти с предсърдно мъждене след възстановяване на синусовия ритъм върху рецидивите на аритмията, хоспитализациите и промените в нивата на Galectin-3 като маркер за фиброза. **Методи:** Изследвахме проспективно 101 последователни пациенти (56 жени) на средна възраст  $68,2 \pm 7$  години с предсърдно мъждене и възстановяване на синусовия ритъм, които бяха рандомизирани на лечение със спиронолактон в допълнение към стандартното лечение или „обичайни грижи“. Проследени са за рецидиви, хоспитализация и смърт. Беше оценен ефектът на спиронолактон върху безопасността. **Резултати:** Рецидиви на ПМ са открити при 64% от групата без спиронолактон срещу 57% в групата на спиронолактон ( $p = 0,44$ ). Спиронолактон намалява хоспитализациите за ПМ, но не е значимо ( $p = 0.14$ ). Регресивният модел на Cox показва само защитен ефект на спиронолактон върху хоспитализациите с ПМ, HR = 0,48, 95% CI = 0,2–1,15,  $p = 0,098$ . Същият модел на преживяемост за хоспитализации по всякаква причина достигна значимост, с намаляване на събитията в групата на спиронолактон, HR- 0,44, 95% CI 0,2–0,94,  $p = 0,035$ . Нямаше разлика по отношение на комбинираната крайна точка (рецидиви, всички причини хоспитализации и смърт). Лечението със спиронолактон не повлиява нивата на Gal-3. Лечението със спиронолактон не е повлияло значително нивата на серумния калий и креатинина. **Заключение:** Лечението със спиронолактон има защитен ефект по отношение на хоспитализацията за предсърдно мъждене и значително намалява хоспитализациите по всякаква причина. Не повлиява биомаркера за фиброза Gal-3 след едногодишно лечение. Употребата на спиронолактон при пациенти с ПМ е безопасна, но е необходимо и препоръчително редовно проследяване. Необходими са допълнителни проучвания, за да се изясни

потенциалът на спиринолактон за подобряване на прогнозата за ПИМ.

#### **B4.11**

Stefan Balkanski, Hristina Lebanova, Evgeni Grigorov, Ilko Getov. In-depth Assessment after 18 Months of Distance E-learning of Pharmacists in Bulgaria. *Archives of Pharmacy Practice (ISSN print: 2320-5210, ISSN online: 2045-080X)*, 2021, Vol. 12, No. 2, p. 12-16.

##### Abstract

Continuous Professional Development (CPD) is an essential part of the professional development process of each pharmacist. As CPD helps pharmacists to improve their work quality and to become more useful for their patients the Bulgarian Pharmaceutical Union (BPhU) has implemented an e-learning platform for distance education for pharmacists in Bulgaria. The present research aims to sum up and investigate the quantitative and qualitative use of the e-learning platform. Data from the initial 18 months - from the July 1st to the December 31st 2019 were summarized and analyzed using descriptive statistics. For the first 18 months the e-learning platform consists of 5 active modules and was visited by 24.3% of the active members of the BPhU. The percentage of the participants in the different modules varies from 22% to 63% from the visitors of the platform. Each module finishes with a test. The average success rates in percentage, the average time to fulfill the test, and the percentage of users that try the test more than once to pass it was also measured. The e-learning platform of the BPhU has proved to be a valuable tool for providing CPD education for pharmacists in Bulgaria.

Стефан Балкански, Христина Лебанова, Евгени Григоров, Илко Гетов. Задълбочено оценяване след 18 месеца дистанционно електронно обучение на фармацевти в България. *Archives of Pharmacy Practice (ISSN print: 2320-5210, ISSN online: 2045-080X)*, 2021, Vol. 12, No. 2, p. 12-16.

##### Резюме

Непрекъснатото професионално развитие (CPD) е съществена част от процеса на професионално развитие на всеки фармацевт. Тъй като CPD помага на фармацевтите да подобрят качеството на работата си и да станат по-ползени за своите пациенти, Българският фармацевтичен съюз (БФС) внедрил платформа за електронно обучение за дистанционно обучение на фармацевти в България. Настоящото изследване има за цел да обобщи и проучи количественото и качествено използване на платформата за електронно обучение. Данните от първите 18 месеца - от 1 юли до 31 декември 2019 г. бяха обобщени и анализирани с помощта на описателна статистика. За първите 18 месеца платформата за електронно обучение се състои от 5 активни модула и е посетена от 24,3% от активните членове на BPhU. Процентът на участниците в различните модули варира от 22% до 63% от посетителите на платформата. Всеки модул завършва с тест. Средният процент на успех в проценти, средното време за изпълнение на теста и процентът на потребителите, които опитват теста повече от веднъж, за да го преминат, също бяха измерени. Платформата за електронно обучение на БФУ се доказва като ценен инструмент за предоставяне на обучение за НПР за фармацевти в България.

#### **B4.12**

Hristina Nocheva, Eleonora Encheva-Stoykova, Evgeni Grigorov. Interaction between endocannabinoids and the adrenergic system before and after stress-exposure. *PHARMACIA (ISSN print: 0428-0296, ISSN online: 2603-557X)*, 2022, Vol. 69, No.1, p. 249-254.

##### Abstract

Cold stress-induced analgesia (c-SIA) has been evaluated in male Wistar rats injected with cannabinoid receptors type 1 and a 2 -adrenergic receptor agonists and antagonists in different combinations before or after stress exposure. The aim of the study was to evaluate whether the endogenous cannabinoid and the adrenergic systems influenced c-SIA, and the patterns of their potential interaction. Exogenous administration of anandamide and Clonidine together, before or after stress exposure, increased c-SIA even with differences in the time of manifestation of the effect, its duration and the degree. The two systems differently contribute to c-SIA pathogenesis and mediation. Administered before stress exposure cannabinoids and the adrenergic system seem to oppose each other: the latter rather potentiates, while cannabinoids suppress c-SIA. Administered after stress exposure, instead, the two systems appear to exert a synergistic effect, and antagonization of each one of them abolishes the analgesic effect.



Христина Ночева, Елеонора Енчева-Стойкова, Евгени Григоров. Взаимодействие между ендоканабиноидите и адренергичната система преди и след излагане на стрес. *PHARMACIA (ISSN print: 0428-0296, ISSN online: 2603-557X)*, 2022, Vol. 69, No.1, p. 249-254.

#### Резюме

Аналгезия, предизвикана от студен стрес (с-SIA) е оценена при мъжки плъхове Wistar, инжектирани с агонисти и антагонисти на канабиноидни рецептори тип 1 и 2 -адренергични рецептори в различни комбинации преди или след излагане на стрес. Целта на изследването беше да се оцени дали ендогенният канабиноид и адренергичните системи влияят върху с-SIA и моделите на тяхното потенциално взаимодействие. Екзогенното приложение на анандамид и клонидин заедно, преди или след излагане на стрес, повишава с-SIA дори при разлики във времето на проявление на ефекта, неговата продължителност и степен. Двете системи по различен начин допринасят за патогенезата и медиацията на с-SIA. Приложени преди излагане на стрес, канабиноидите и адренергичната система изглежда се противопоставят една на друга: последната по-скоро потенцира, докато канабиноидите потискат с-SIA. Вместо това, приложени след излагане на стрес, двете системи изглежда упражняват синергичен ефект и антагонизират на всяка една от тях премахва аналгетичния ефект.

### **B4.13**

Vladimir Grigorov, Mladen Grigorov, Evgeni Grigorov, Hristina Nocheva. Spontaneous Post-COVID-19 Pneumothorax in a Patient with No Prior Respiratory Tract Pathology: A Case Report. *REPORTS — Medical Cases Images and Videos (ISSN 2571-841X)*, 2022, Vol. 5, No.1, p. 11.

#### Abstract

Spontaneous pneumothorax in the setting of coronavirus disease 19 (COVID-19) has been first described as an unlikely complication, mainly occurring in critically ill patients or as a consequence of mechanical ventilation. We report a case with COVID-19 pneumonia followed by a spontaneous pneumothorax in a young non-smoker without any predisposing pathology.

Владимир Григоров, Младен Григоров, Евгени Григоров, Христина Ночева. Спонтанен пневмоторакс след COVID-19 при пациент без предшестваща патология на дихателните пътища: клиничен случай. *REPORTS — Medical Cases Images and Videos (ISSN 2571-841X)*, 2022, Vol. 5, No.1, p. 11.

#### Резюме

Спонтанният пневмоторакс в условията на коронавирусна болест 19 (COVID-19) за първи път е описан като малко вероятно усложнение, възникващо главно при критично болни пациенти или като последица от механична вентилация. Докладваме случай на пневмония от COVID-19, последвана от спонтанен пневмоторакс при млад непущач без предразполагаща патология.

### **B4.14**

Vladimir Grigorov, Evgeni Grigorov. Controversy: critical review of the STICH trial and assessment of viability. “Back to the future” or maybe not. *Acta Medica Bulgarica (ISSN 0324-1750, eISSN: 2719-5384)*, 2022, Vol. 49, No. 1, p. 63-68.

#### Abstract

The management of patients with coronary artery disease and heart failure has been debated for years. In the 1980's Braunwald coined the words “viability” and “stunning”. Multiple trials have been done since then. Since the early eighties coronary bypass grafting was considered as gold standard for patients with impaired left ventricular fraction and coronary artery disease. Since then, nuclear imaging studies have been used to evaluate the “viability” of the impaired areas and to decide if revascularisation would be reasonable. Beginning with the CASS study and ending with the more recent STICH study we aim to provide a “bird's eye view” of the pros and cons for revascularisation. In addition, we aim to shed some light on the daily advancements in medical management, including devices and not just medication. We therefore chose the title “Back to the future” or maybe not.

Владимир Григоров, Евгени Григоров. Противоречие: критичен преглед на изпитването STICH и оценка на жизнеспособността. „Завръщане в бъдещето“ или може би не. *Acta Medica Bulgarica (ISSN 0324-1750, eISSN: 2719-5384)*, 2022, Vol. 49, No. 1, p. 63-68.

#### Резюме

Лечението на пациенти с коронарна артериална болест и сърдечна недостатъчност се обсъжда от години. През 80-те години Браунвалд измисля думите „жизнеспособност“ и „зашеметяващ“. Оттогава са направени множество изпитания. От началото на осемдесетте години присаждането на коронарен байпас се счита за

златен стандарт за пациенти с увредена левокамерна фракция и коронарна артериална болест. Оттогава изследванията с ядрени образи се използват за оценка на „жизнеспособността“ на увредените зони и за решаване дали реваascularизацията би била разумна. Започвайки с проучването CASS и завършвайки с по-скорошното проучване STICH, ние се стремим да предоставим „поглед от птичи поглед“ на предимствата и недостатъците на реваascularизацията. В допълнение, ние се стремим да хвърлим малко светлина върху ежедневиия напредък в медицинското управление, включително устройства, а не само лекарства. Затова избрахме заглавието „Завръщане в бъдещето“ или може би не.

#### **B4.15**

Georgi Penev, Evgeni Grigorov. Analgesic efficacy of preoperative ultrasound transversal abdominal plane block for open hysterectomy. *Biotechnology & Biotechnological Equipment (ISSN 1310-2818)*, 2022, Vol. 36, No. 1, p. 346-352.

##### **Abstract**

Transversus abdominis plane (TAP) block is a promising technique in post-operative pain relief, following various types of surgeries with an incision on the antero-lateral abdominal wall. Our randomized, prospective, control trial evaluates its peri-operative analgesic effectiveness for total abdominal hysterectomy (AH) via Pfannenstiel approach. Forty-six women, admitted for intervention, were randomized. A group with an application of bilateral, preincisional TAP block with ropivacaine (n = 23) versus a control group (n = 23) were formed. The post-operative pain relief for all the participants consisted of a mono-component, patient-controlled morphine analgesia. The amount of total 24 h morphine consumption and intraoperative fentanyl use was calculated. Pain at rest and in motion was assessed on a Verbal Numeric Scale (VNS). The incidence of post-operative nausea and vomiting was registered. TAP block with ropivacaine reduced the 24 h post-operative cumulative morphine requirements. The morphine consumption of the TAP block group (14.5 mg ± 4 mg) was statistically significantly lower than the control one (21.7 mg ± 6.8 mg). TAP block decreased the intraoperative use of fentanyl and the post-operative VNS scores at rest and in motion. The groups did not demonstrate any difference in the incidence of nausea and vomiting after surgery. TAP block was not associated with any complications. Our study showed that TAP block effectively leads to superior analgesia in patients undergoing total AH.

Георги Пенев, Евгени Григоров. Аналгетична ефикасност на предоперативен ултразвуков напречен абдоминален блок за отворена хистеректомия. *Biotechnology & Biotechnological Equipment (ISSN 1310-2818)*, 2022, Vol. 36, No. 1, p. 346-352.

##### **Резюме**

Блокът на абдоминалната трансверзална равнина (TAP) е обещаваща техника за следоперативно облекчаване на болката след различни видове операции с разрез на предно-страничната коремна стена. Нашето рандомизирано, проспективно, контролно проучване оценява неговата периоперативна аналгетична ефективност за тотална абдоминална хистеректомия (AH) чрез подхода на Pfannenstiel. Четридесет и шест жени, приети за интервенция, са рандомизирани. Създадена е група с прилагане на двустранен, преинцизионен TAP блок с ропивакаин (n = 23) спрямо контролна група (n = 23). Постоперативното облекчаване на болката за всички участници се състоеше от монокомпонентна, контролирана от пациента аналгезия с морфин. Изчислено е количеството на общата 24-часова консумация на морфин и интраоперативната употреба на фентанил. Болката в покой и в движение се оценява по вербална цифрова скала (VNS). Регистрирана е честотата на следоперативно гадене и повръщане. Блокирането на TAP с ропивакаин намалява 24-часовите следоперативни кумулативни нужди от морфин. Консумацията на морфин в групата с TAP блок (14,5 mg ± 4 mg) е статистически значимо по-ниска от контролната (21,7 mg ± 6,8 mg). TAP блокът намалява интраоперативната употреба на фентанил и следоперативните VNS резултати в покой и движение. Групите не демонстрират разлика в честотата на гадене и повръщане след операцията. TAP блокът не е свързан с никакви усложнения. Нашето проучване показва, че TAP блокът ефективно води до превъзходна аналгезия при пациенти, подложени на тотална AH.

#### **B4.16**

Vladimir Grigorov, Mladen Grigorov, Evgeni Grigorov, Hristina Nocheva. Myocardial viability – an important decision making factor in the treatment protocol for patients with Ischemic heart disease. *Acta Medica Bulgarica (ISSN 0324-1750, eISSN: 2719-5384)*, 2022, Vol. 49, No. 2, p. 59-64.

##### **Abstract**

Ischemic heart disease (IHD) affects > 110 million individuals worldwide and represents an important contributor

to the rise in the prevalence of heart failure and the associated mortality and morbidity. Despite modern therapies, up to one-third of patients with acute myocardial infarction would develop heart failure. IHD is a pathologic condition of the myocardium resulting from the imbalance in a given moment between its oxygen demands and the actual perfusion. Acute and chronic forms of the disease may potentially lead to extensive and permanent damage of the cardiac muscle. From a clinical point of view, determination of the still viable extent of myocardium is crucial for the therapeutic protocol – since ischemia is the underlying cause, then revascularization should provide for a better prognosis. Different methods for evaluation of myocardial viability have been described – each one presenting some advantages over the others, being, in the same time, inferior in some respects. The review offers a relatively comprehensive overview of methods available for determining myocardial viability.

Владимир Григоров, Младен Григоров, Евгени Григоров, Христина Ночева. Жизнеспособността на миокарда- важен фактор за вземане на решения в протокола за лечение на пациенти с ИБС. *Acta Medica Bulgarica (ISSN 0324-1750, eISSN: 2719-5384)*, 2022, Vol. 49, No. 2, p. 59-64.

#### Резюме

Ишемичната болест на сърцето (ИБС) засяга > 110 милиона индивида по света и представлява важен принос за увеличаването на разпространението на сърдечната недостатъчност и свързаната с нея смъртност и заболеваемост. Въпреки съвременните терапии, до една трета от пациентите с остър миокарден инфаркт биха развили сърдечна недостатъчност. ИБС е патологично състояние на миокарда в резултат на дисбаланс в даден момент между неговите нужди от кислород и действителната перфузия. Острата и хроничната форма на заболяването може потенциално да доведе до обширни и трайни увреждания на сърдечния мускул. От клинична гледна точка, определянето на все още жизнеспособната степен на миокарда е от решаващо значение за терапевтичния протокол – тъй като ишемията е основната причина, тогава реваскуларизацията трябва да осигури по-добра прогноза. Описани са различни методи за оценка на жизнеспособността на миокарда - всеки от тях има някои предимства пред останалите, като в същото време е по-нисък в някои отношения. Прегледът предлага сравнително изчерпателен преглед на наличните методи за определяне на жизнеспособността на миокарда.

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

### **Г7.1**

Белчева, В., К. Кафеджийски, Е. Григоров. Историческо развитие на концепцията за нарушено кръвообращение на сърцето като причина за ИБС (част 1). *Български Медицински Журнал (ISSN 1313-1516)*, 2015 (9), No. 3, с.21-26.

#### Резюме

В обзора се проследяват някои от най-важните моменти от историята на развитието на концепцията за ишемична болест на сърцето. Разкриват се ролята и откритията на множество изтъкнати лекари и бележити учени, дали своя принос в изясняването на патоанатомията и патофизиологията на тази болест.

Belcheva, V., K. Kafedjiiski, E. Grigorov. Historical evolution of the concept for poor circulation of the heart as a reason for ihd (part 1). *Bulgarian Medical Journal (ISSN 1313-1516)*, 2015 (9), No. 3, с.21-26.

#### Resume

The article traces some of the most important moments in the history of ischemic heart disease. It elicits the role and findings of many prominent physicians and distinguished scientists who have contributed to the clarification of the anatomy and pathophysiology of this disease.

### **Г7.2**

Ханджиева-Дърленска, Т., В. Белчева, Е. Григоров. Галантамин – ефективен избор за симптоматично лечение на лека до умерено тежка деменция тип Алцхаймер. *Медицински преглед (ISSN 1312-2193)*, 2015 (51), No. 6, с.16-22.

#### Резюме

Нарушенията на паметта и други когнитивни функции в рамките на леко когнитивно нарушение или деменция са един много актуален проблем. Деменцията е едно от най-често срещаните неврологични заболявания в световен мащаб. Целта на настоящата статия е да бъде направен обзор на ефективността на приложението на лекарствени

продукти, съдържащи галантамин за терапия и симптоматично лечение на лека до умерено тежка деменция тип Алцхаймер. В обзора се вземат предвид най-новите заключения в публикуваната експертно-научна литература и локалните, специфично обусловени данни от системите на здравеопазване в Европа и България.

Handjieva-Darlenska, T., V. Belcheva, E. Grigorov. Galantamine – effective choice for symptomatic treatment of mild to moderate dementia of the Alzheimer's type. *Medical Review (ISSN 1312-2193)*, 2015 (51), No. 6, с.16-22.

#### Resume

Impairment of memory and other cognitive functions in mild cognitive impairment or dementia are a very actual issue. Dementia is one of the most common neurological conditions in the world. The purpose of the article is to present an overview of the effectiveness of the use of medicinal products containing galantamine for therapy and symptomatic treatment of mild to moderate Alzheimer's type dementia. In this review we take into account the latest findings in the published scientific literature, expert and local specific data stipulated by the healthcare systems in Europe and Bulgaria.

### Г7.3

Кафеджийски, К., Е. Григоров, Т. Веков. In vitro изследване на нова Alginate Raft-forming перорална суспензия. *Медицински преглед (ISSN 1312-2193)*, 2015 (51), No. 3, с.44-46.

#### Резюме

Проведени са in vitro сравнителни изпитвания на нова Alginate Raft-forming пе-рорална суспензия спрямо търговския продукт Gaviscon Cool Mint Liquid oralsuspension (Reckitt Benckiser Healthcare, UK). Резултатите показват, че привсяка стойност на рН, Alginate Raft susp. и Gaviscon susp. създават алгинатнигелове със сравними характеристики. Представените данни потвърждаватпредлагания механизъм на действие на новата Alginate Raft суспензия.

Kafedjiyski, K., E. Grigorov, T. Vekov. An in vitro study of a new Alginate Raft-forming oral suspension. *Medical Review (ISSN 1312-2193)*, 2015 (51), No. 3, с.44-46.

#### Resume

In vitro comparative studies are conducted with the new Alginate Raft-forming oral suspension in comparison with the commercial product Gaviscon Cool Mint Liquid oral suspension (Reckitt Benckiser Healthcare, UK). Results have shown that at any pH, Alginate Raft susp. and Gaviscon susp. form alginate gels with similar characteristics. The presented data confirm the proposed mechanism of action of the new Alginate Raft suspension.

### Г7.4

Веков, Т., П. Салчев, Н. Велева, Е. Григоров, Х. Лебанова. Сравнителни оценки на клинична ефективност и разходна ефективност на целевите онкологични терапии. *Българско списание за обществено здраве (ISSN 1313-860X)*, 2015 (7), No. 1, с.22-63.

#### Резюме

Високите цени на целевите ТКИ терапии предизвикват ожесточени дебати както в България, така и в икономически развитите страни. Всички въпроси относно разходната ефективност на ТКИ терапията мотивират редица изследователи да проучват съотношението на разходите и ползите. Липсва обаче изчерпателен анализ, който да даде актуална информация за разходната ефективност на всички ТКИ терапии и обективизиране на процеса по вземане на решения за реимбурсирането им в България. Нашият колектив реализира изчерпателен анализ на публикуваните международни данни относно разходната ефективност на целеви орални онкологични терапии, базирани на тирозинкиназни инхибитори. Целта на анализа е подпомагане на решенията на НСЦРЛП в България относно включване на ТКИ терапии в ПЛС, както и задаване на отправна точка за адаптиране и актуализиране на данните от фармакоикономическите оценки.

Vekov, T., P. Salchev, N. Veleva, E. Grigorov, H. Lebanova. *Bulgarian Journal of Public Health (ISSN 1313-860X)*, 2015 (7), No.1, с.22-63.

#### Resume

The high prices of the targeted TKI therapies cause fierce debates in Bulgaria and in economically developed countries. All questions about the cost-effectiveness of TKI therapies motivate a number of researchers to examine the ratio of costs and benefits. However, no comprehensive analysis is available to provide updated information about the cost-effectiveness of all TKI therapies and objectify the decision-making process on reimbursement in Bulgaria. Our team implemented a comprehensive analysis of published international data on cost-effectiveness of oral targeted cancer therapies based on tyrosine kinase inhibitors. The purpose of the analysis is to support the decisions of the NCPRMP in Bulgaria to include TKI therapies in the PdL and set the starting point for adapting and updating of pharmaco-economic evaluations.

### Г7.5

Кафеджийски, К., Е. Григоров, Т. Веков. In vitro сравнително освобождаване на ацетилсалицилова киселина от нови стомашноустойчиви 100 mg таблетки. *Медицински преглед (ISSN 1312-2193)*, 2015 (51), No. 4, с.38-43.

#### Резюме

Изследван е профилът на освобождаване на acetylsalicylic acid от продукта ASA 100 mg стомашноустойчиви таблетки в различни среди съгласно ръководството „Quality of oral modified release product“, EMA/CHMP/QWP/428693/2013. Доказано е подобие на профила на разтваряне спрямо референтен продукт Aspirin Protect 100 mg gastro-resistant tablets чрез статистически фактор на подобие f2. В изследването за стабилност е оценено поведението на продукта относно характеристиката на разтваряне и съдържание на разпаден продукт свободна салицилова киселина.

Kafedjiyski, K., E. Grigorov, T. Vekov. In vitro comparative release of acetylsalicylic acid from new 100 mg gastro-resistant tablets. *Medical Review (ISSN 1312-2193)*, 2015 (51), No. 4, с.38-43.

#### Resume

The release profile of acetylsalicylic acid of the product ASA 100 mg gastroresistant tablets in different media according to the Guideline „Quality of oral modified release product“, EMA/CHMP/QWP/428693/2013, has been studied. The similarity of dissolution profile in comparison with the reference product Aspirin Protect 100 mg gastro-resistant tablets has been proven with statistical similarity factor, f2. In the stability study the behavior of the product in terms of the dissolution characteristics and the content of the degradation product, free salicylic acid, are assessed.

### Г7.6

Веков, Т., Х. Лебанова, Е. Григоров. Фармакотерапевтични препоръки за приложението на целеви онкологични лекарствени терапии за лечение на рак на гърдата в България – терапевтична ефикасност, разходна ефективност. *Медицински преглед (ISSN 1312-2193)*, 2015 (51), No. 4, с.59-64.

#### Резюме

Една от основните причини за неуправляемия ръст на разходите е липсата на сравнителни фармакоикономически оценки и консенсус за прага на разходната ефективност за QALY (LYG) на иновативните целеви онкологични терапии, преди да се вземат решения за тяхното заплащане с публични средства от НЗОК. Това налага разработване на фармакотерапевтични препоръки за приложението на целеви лекарствени терапии, основани на доказателства за терапевтична ефикасност и разходна ефективност. В изследването са включени пет целеви терапии, одобрени за лечение на рак на гърдата (bevacizumab, trastuzumab, lapatinib, pertuzumab, trastuzumab emtansine).

Vekov, T., H. Lebanova, E. Grigorov. Pharmacotherapeutic recommendations for application of target oncological drug therapies for treatment of breast cancer in Bulgaria – therapeutic efficacy, cost effectiveness. *Medical Review (ISSN 1312-2193)*, 2015 (51), No. 4, с.59-64.

#### Resume

One of the main reasons for uncontrolled growth of expenses is the lack of comparative pharmacoeconomic assessments and consensus on threshold of cost effectiveness for QALY (LYG) of innovative target oncological therapies prior to take decisions for their payment with public funds from the National Health Insurance Fund. This requires development of pharmacotherapeutic recommendations for application of target drug therapies based on evidence of therapeutic efficacy and cost effectiveness. The study includes five target therapies approved for treatment of breast cancer (bevacizumab, trastuzumab, lapatinib, pertuzumab, trastuzumab emtansine).

### Г7.7

Бургазчиев, Хр., Е. Григоров, Зл. Димитрова, Л. Бургазлиева. Правен анализ на българското законодателство в областта на регулацията на дейността на аптеките за периода 1903-2016. *Българско списание по общественото здраве (ISSN 1313-860X)*, 2017 (9), № 3, с.27-38.

#### Резюме

Целта на настоящата статия е да се направи проследяване на законодателните решения в Р. България в областта на регулацията на фармацевтичния пазар и аптечното обслужване на населението. Основна задача, която авторите си поставят, е да бъдат идентифицирани добри практики, които да послужат за модел при изработване на специфичен, отделен закон за аптеките, способстващ внедряването на новите групи дейности в модерната аптечна практика. Използван е методът на правно-историческото изследване. Направена е съпоставка в дефинирането на аптеките, аптечните складове и дрогерите като здравни заведения, изискванията към квалификацията и уменията на персонала, организацията на работа през различните периоди и тенденциите в развитието на правилата. Изводи: Съществените различия в общественоекономическото устройство на държавата преди 9.09.1944 г. и след 10.11.1989

г. намират своето отражение в изготвянето и прилагането на специфичната правна рамка на фармацевтичния пазар. Понастоящем е необходима специфична законодателна уредба за устройството и дейността на аптеките, както и за съдържанието и обема от фармацевтични грижи и услуги, предлагани в тях, която да е отделна от регулацията на лекарствените продукти, медицинските изделия и всички други различни дейности, свързани с функционирането на аптеките.

Burgazliev, H., E. Grigorov, Z. Dimitrova, L. Burgazlieva. Legal analysis of the Bulgarian legislation in the field of regulation of pharmacy practice for the period 1903-2016. *Bulgarian Journal of Public Health (ISSN 1313-860X)*, 2017 (9), № 3, с.27-38.

#### Resume

The purpose of this article is to track the legislative settlements in Bulgaria covering the regulation of the pharmaceutical market and the pharmacy services provided to the public. The main task for the authors is to identify good practices, which can be used as a model for the formation of a specific separate law for pharmacies, which would facilitate the implementation of the novel groups of pharmaceutical services in the modern pharmacy practice. The method of legal historical research was used. A comparison has been made between the definition for pharmacies, wholesalers and drugstores as health care facilities, the requirements for staff qualification and skills, the labor organization during the different periods and the trends in the development of rules. Conclusions: The significant differences in the socioeconomic structure of the state before 09.09.1944 and after 10.11.1989 reflect in the elaboration and implementation of the specific legal framework on the pharmaceutical market. Specific legislation on the structure and practice of pharmacies as well as on the content and volume of pharmaceutical care and services separate from the regulation of medicinal products, medical devices and all other activities is currently needed.

## Г7.8

Тонев, К., Е. Григоров, В. Белчева, И. Гетов. Социалните медии и дискуссионните форуми като източник на информация за нежеланите лекарствени реакции. *Българско списание за обществено здраве (ISSN 1313-860X)*, 2018 (10), No. 1, с.42-52.

#### Резюме

Лекарствената терапия е неизменна част от съвременната медицина и всеки лекарствен продукт трябва да отговаря на изискванията за качество, ефикасност и безопасност. Проследяването на лекарствената безопасност и събирането на информация за нежеланите лекарствени реакции е процес, който продължава през целия жизнен цикъл на продуктите. Тази задача се осъществява с инструментариума на т.нар. pharmacovigilance, като се използват както конвенционални, така и множество иновативни подходи. Един от съвременните методи за генериране на информация за подозирани нежелани лекарствени реакции е използването на интернет пространството и публично достъпните потребителски публикации в социалните медии и дискуссионни форуми. Целта на настоящата разработка е да се проучат българските дискуссионни форуми, като потенциален източник на информация за поява на нежелани лекарствени реакции. Чрез специализирана софтуерна програма са анализирани потребителските публикации в два български дискуссионни форума, в които има данни за споделяне за появата на нежелани събития при приема на лекарствени продукти, съдържащи едно от предварително избрани от нас шест лекарствени вещества. От проучените 3000 потребителски поста са открити 60 съобщения, съдържащи информация за нежелана реакция при употребата на съответните лекарства. Получените резултати показват, че използването на потребителските съобщения в социалните мрежи и дискуссионните форуми може да има както качествен, така и количествен принос към системата за проследяване на лекарствената безопасност.

Tonev, K., E. Grigorov, V. Belcheva, I. Getov. The social media and discussion forums as a source of information on adverse drug reactions. *Bulgarian Journal of Public Health (ISSN 1313-860X)*, 2018 (10), No. 1, с.42-52.

#### Resume

Medication therapy is an indispensable part of modern medicine, and any medicinal product must meet the requirements for quality, efficacy and safety. Ensuring drug safety and collecting information on adverse drug reactions is a process that continues throughout the entire life-cycle of medicinal products. This task is carried out through pharmacovigilance, using conventional as well as multiple innovative approaches. One of the current methods of generating information about suspected adverse drug reactions is the use of the Internet and publicly available user publications in social media and discussion forums. The purpose of the present study is to examine the Bulgarian discussion forums as a potential source of information on the occurrence of adverse drug reactions. Through the means of a specialized software program, we analysed user publications in two Bulgarian discussion forums, reporting the occurrence of adverse events when taking medicinal products containing one of six drug substances we had selected beforehand. Of the 3000 user posts surveyed, 60 messages were discovered that contained information about an adverse drug reaction when taking the respective medicines. The results show that the use of user messages in social media and discussion forums can have both qualitative and quantitative contributions to the

pharmacovigilance system.

### Г7.9

Йотова, М., К. Калоянов, Н. Хаджиева, Е. Григоров. Химичен състав и механизъм на действие на екстракти от листата на *Ginkgo biloba L.* *Български Медицински Журнал (ISSN 1313-1516)*, 2018 (12), No. 2, с.36-42.

Резюме

*G. biloba L.* е растение, което е в основата на много хранителни добавки и на няколко лекарствени средства, разпространени в целия свят. Добре познат е неговият ефект върху паметта и реологичните свойства на кръвта. Според публикувани в научната литература данни, продуктите с гинко билоба се използват като адюванти при когнитивни разстройства, аритмии, исхемична болест на сърцето, захарен диабет и тромбози. От растението са изолирани редица вторични метаболити: терпеноиди, полифеноли, алилфеноли, органични киселини, въглеhidрати, мастни киселини, липиди и неорганични соли. Основните биоактивни съставки в сухия екстракт от *G. biloba L.* са терпенови трилактони и флавоноидни гликозиди, които се считат за отговорни за фармакологичната му активност. Настоящото обзорно проучване описва химичния състав и механизма на действие на екстракта от *G. biloba L.*

Yotova, M., K. Kaloyanov, N. Hadjieva, E. Grigorov. The chemical composition and mechanism of action of the *Ginkgo biloba l. leaves extracts.* *Bulgarian Medical Journal (ISSN 1313-1516)*, 2018 (12), No.2, с.36-42.

Resume

*Ginkgo biloba L.* is a widespread plant underlying many nutritional supplements and several medicines. Its effect on the memory and rheological properties of the blood is well known. According to data published in the scientific literature, ginkgo biloba products are used as adjuvants for cognitive disorders, arrhythmias, ischemic heart disease, diabetes and thrombosis. A number of secondary metabolites are isolated from the plant: terpenoids, polyphenols, allyl phenols, organic acids, carbohydrates, fatty acids, lipids and inorganic salts. The main bioactive compounds in the dry ginkgo extract are terpene trilactones and flavonoid glycosides that are considered to be responsible for its pharmacological activity. This overview study describes the chemical composition and mechanism of action of *Ginkgo biloba* extract.

### Г7.10

Янева, И., В. Балабански, Е. Григоров. Болест на Алцхаймер. Рискови фактори, етиология, патогенеза, поставяне на диагноза, клинично протичане. *Българско списание за обществено здраве (ISSN 1313-860X)*, 2018 (10), No. 2, с.47-59.

Резюме

Болестта на Алцхаймер (БА) е социалнозначимо, прогресивно невродегенеративно заболяване, характеризиращо се с влошаване на когнитивните функции, нарушаване на поведенчески функции, редуциране на ежедневни дейности, асоцииран функционален спад, като в крайна сметка при болните се наблюдава смъртен изход. Относно етиологията и патогенезата на заболяването съществуват многобройни хипотези. Наследствеността се приема от много учени като причина за възникване на БА, но се приема, че неидентифицирани все още фактори, играят важна роля, колкото генетичните, за възникването на БА. Една от важните патогенетични хипотези за БА е холинергичната, която се свързва с дегенерация на холинергичните неврони в базалните ядра, което се асоциира с когнитивния дефицит. Като патогномонични маркери на заболяването се приемат сенилните плаки, изградени от бета-амилоид и неврофиброматозните повлекла, формирани от хиперфосфорилиран тау-протеин. Точната и ранна диагноза на БА през последните години стана възможна благодарение на въвеждането и усъвършенстването на множество прецизни невропсихологични тестове, методи на клиничната, образната, функционалната, нуклеарната диагностика (18-флуородеоксиглюкоза позитронноemisсионна томография (FDG-PET)), изследване на биологични маркери от ликвора - общия тау-протеин, фосфорелирания тау-протеин и бета амилоидния протеин ( $A\beta 1-42$ ): съотношението на T-tau2 /P-tau3, съотношението  $A\beta 42/A\beta 40$ , съотношението T-tau/ $A\beta 42$ , на синаптични маркери и др.

Yaneva, I., V. Balabanski, E. Grigorov. Alzheimer's disease: risk factors, ethiology, pathogenesis, diagnosis, clinical manifestation. *Bulgarian Journal of Public Health (ISSN 1313-860X)*, 2018 (10), No. 2, p.47-59.

Resume

Alzheimer's disease (AD) is a socially significant, progressive neurodegenerative disease characterized by worsening of cognitive functions, impairment of behavioral functions, reduction of daily activities, associated functional decline, and ultimately the death of a patient occurs. There are numerous hypotheses about the aetiology and pathogenesis of the disease. Heredity is perceived by many scientists as a cause of AD, but it is assumed that still unidentified factors play an important role, as genetic, for the emergence of AD. One of the important pathogenetic hypotheses for AD is cholinergic, which is connected with degeneration of cholinergic neurons in the basal nuclei, which is associated with cognitive deficits. Pathognomonic markers of the disease include senile plaques (SPs) made up of beta-amyloid and neurofibrillary tangles (NFTs) formed by hyperphosphorylated tau protein. Precise and early diagnosis of AD in

recent years has been made possible by the introduction and improvement of a number of precise neuropsychological tests, methods of clinical, imaging, functional, nuclear diagnostics (18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET)), Study of biological markers in cerebrospinal fluid (CSF) - total tau protein, phosphorelated tau protein and the beta amyloid protein (A $\beta$ 1-42); the ratio of T-tau2 /P-tau3, the ratio A $\beta$ 42/A $\beta$ 40, the ratio of T-tau/A $\beta$ 42, synaptic markers, and others.

### Г7.11

Йотова, М., К. Калоянов, Е. Григоров. Гинко билоба: фармакологични и токсикологични ефекти. *Българско списание за общественото здраве (ISSN 1313-860X)*, 2018 (10), No. 2, с.60-66.

#### Резюме

Настоящото обзорно проучване е базирано на данни, събрани, обобщени и анализирани от научни списания и публикувани електронни изследвания, касаещи актуализирана информация за токсикологичните и позитивни фармакологични ефекти на Гинко билоба. Наскоро екстрактът от листата е класифициран като възможен канцероген за човека от Международната агенция за изследване на рака. Загрижеността за потенциалните рискове за здравето на населението се повдига преди всичко поради широката и продължителна употреба при човека и наличните сведенията за потенциални токсични ефекти при експериментални животни. Продължителни клинични проучвания върху екстракта от листа на Гинко билоба са довели до заключението, че има значими доказателства за канцерогенно му действие при мишки, основаващи се на повишена честота на хепатоцелуларен карцином и хепатобластом. Сухият екстракт от гинко е известен със своя благотворен ефект при загуба на паметта и тромбози при възрастни пациенти.

Yotova, M., K. Kaloyanov, E. Grigorov. Ginkgo biloba: pharmacological and toxicological effects. *Bulgarian Journal of Public Health (ISSN 1313-860X)*, 2018 (10), No. 2, p.60-66.

#### Resume

This review study is based on data collected, summarized and analyzed by scientific journals and published electronic studies on updated information on the toxicological and positive pharmacological effects of Ginkgo biloba. Recently, leaf extract has been classified as a possible carcinogen for humans by the International Agency for Research on Cancer. Concerns about potential health hazards for the population are mainly due to the extensive and long-term use in humans and the available evidence of potential toxic effects in experimental animals. Prolonged clinical trials on the Ginkgo biloba leaf extract have led to the conclusion that there is significant evidence of carcinogenicity in mice based on an increased incidence of hepatocellular carcinoma and hepatoblastoma. Nevertheless, dry extract from Ginkgo plant is well known to its' positive effects at memory loss and thrombosis in elderly patients.

### Г7.12

Янева, И., В. Балабански, Е. Григоров. Болест на Алцхаймер. Медицински стратегии. *Българско списание за общественото здраве (ISSN 1313-860X)*, 2018 (10), No. 3, с.34-51.

#### Резюме

Болестта на Алцхаймер (БА) е социалнозначимо, прогресивно невродегенеративно заболяване, характеризиращо се с влошаване на когнитивните функции, нарушаване на поведенчески функции, редуциране на ежедневни дейности, асоцииран функционален спад, като в крайна сметка при болните се наблюдава смъртен изход. Относно етиологията и патогенезата на заболяването съществуват многобройни хипотези. Една от важните патогенетични хипотези за БА е холинергичната, която се свързва с дегенерация на холинергичните неврони в базалните ядра, което се асоциира с когнитивния дефицит. Терапевтичните стратегии за лечение на БА включват: първична (стабилизираща основните симптоми) терапия и - вторична (симптоматична) поведенческа терапия. Тези стратегии засега не водят до сериозен успех. Продължават клиничните изследвания за търсене на нови по-ефективни класове медикаменти, които могат да се прилагат при БА. Освен синтетични лекарствени продукти, се провеждат клинични изследвания относно растения, повлияващи благоприятно когнитивния дефицит при тези болни (маточина, салвия, сладък корен, розмарин, гинкго билоба, куркума, обикновена коприва, др.). Превантивните стратегии при БА включват: борба с рисковите фактори (РФ) - нездравословна диета; насърчаване на физическа и когнитивна активност; контрол на сърдечносъдовите рискови фактори като диабет, висок холестерол, хипертония и тютюнопушене, др. Въпреки резултатите от проучвания, проведени в тази област, основният извод е, че грижата за болния има решаваща роля за продължителността на живота на болните с БА. Тези грижи са обвързани със сериозни финансови ресурси.

Yaneva, I., V. Balabanski, E. Grigorov. Alzheimer's disease: medical strategies. *Bulgarian Journal of Public Health (ISSN 1313-860X)*, 2018 (10), No. 3, p.34-51.

#### Resume

Alzheimer's disease (AD) is a socially significant, progressive neurodegenerative disease characterized by worsening of cognitive functions, impairment of behavioral functions, reduction of daily activities, associated functional decline, and ultimately the death of a patient occurs. There are numerous hypotheses about the aetiology and pathogenesis of



the disease. One of the important pathogenetic hypotheses for AD is cholinergic, which is connected with degeneration of cholinergic neurons in the basal nuclei, which is associated with cognitive deficits. Therapeutic strategies for AD treatment include: Primary (Stabilizing Basic Symptoms) Therapy and – Secondary (Symptomatic) Behavioral Therapy. These strategies are not yet successful. Clinical research continues to look for new, more effective classes of medication that can be used in AD. In addition to synthetic medicinal products, clinical studies have been conducted on plants that have a favorable cognitive deficit in these patients (lemon balm, sage, sweet root, rosemary, ginkgo biloba, turmeric, common nettle, etc.). Preventive strategies for AD include: fight against risk factors (RF) – unhealthy diet; promoting the physical and cognitive activity; control of cardiovascular risk factors such as diabetes, high cholesterol, hypertension and smoking, etc. Despite the results of studies conducted in this field, the main conclusion is that patient care has a crucial role to play in the life span of patients with AD. These concerns are tied to serious financial resources.

### Г7.13

Ценов, С., Е. Григоров, П. Димитров. Социална значимост на фамилната хиперхолестеролемиа. *Българско списание за обществено здраве (ISSN 1313-860X)*, 2018 (10), No. 4, с.3-14.

#### Резюме

Сърдечносъдовите заболявания са най-честата инвалидизираща причина в световен мащаб. В Европейския съюз исхемичната болест на сърцето (вид ССЗ, в резултат от атеросклероза) остава сама по себе си най-честата причина за смърт, причинявайки приблизително 1,8 милиона смъртни случая (20% от всички смъртни случая) годишно в Европа. Повишеният LDL-C, основната компонента на общия холестерол, играе съществена роля в образуването на атеросклеротичните плаки и е основната причина за увеличения CV риск. Мащабни епидемиологични проучвания показват, че повишените нива на LDL-C са основен механизъм на сърдечносъдовия (CV) риск, показвайки пряка връзка между нивата на LDL-C и честотата на новопоявила се ИБС и свързани с ИБС събития, включително смърт. FH е наследствено заболяване, причинено от различни генетични мутации, водещи до значително повишени нива на LDL-C, в резултат на което е налице 20 пъти по-висок доживотен риск за преждевременно ССЗ. Пациентите с FH може да имат няколко симптоми и рискови фактори, включително фамилна анамнеза за преждевременна ИБС, наличие на ранна ИБС като отделен случай; повишени нива на LDL-C; ксантоми на сухожилията (богати на холестерол отлагания в сухожилията на ръцете, краката и петите); и корнеален аркус (липидни отлагания по роговицата). Съществуват 2 генетични варианта на FH: единият е причинен от унаследяване на гена за FH от единия родител (HeFH), а другият е причинен от унаследяване на гена от двамата родители (HoFH). HoFH е изключително рядко заболяване, засягащо приблизително 1 на 1 милион души в целия свят и поради това се счита за изключително рядко показание (orphan). За разлика от него, изчислената честота на HeFH е 1 на 500 души в световен мащаб. При пациенти с нелекувана FH, рискът от преждевременна ИБС е повишен около 20 пъти. Нелекуваните мъже са с 50% риск от коронарно събитие до 50-годишна възраст; нелекуваните жени са с 30% риск от коронарно събитие до 60-годишна възраст. В резултат на това, пациентите с FH се нуждаят от най-интензивното липидомодифициращо лечение, което могат да толерират в разумни граници.

Tsenov, S., E. Grigorov, P. Dimitrov. Social significance of familial hypercholesterolemia. *Bulgarian Journal of Public Health (ISSN 1313-860X)*, 2018 (10), No. 4, p.3-14.

#### Resume

Cardiovascular diseases are the most common debilitating condition worldwide. In the European Union, ischemic heart disease (a type of CVD due to atherosclerosis) remains the most common cause of death, causing approximately 1.8 million deaths (20% of all deaths) per year in Europe. Elevated LDL-C, the main component of total cholesterol, plays an important role in the development of atherosclerotic plaques and is the major cause of increased CV risk. Large-scale epidemiological studies have shown that elevated LDL-C levels are a major mechanism of the cardiovascular (CV) risk, demonstrating a direct connection between LDL-C levels and the incidence of a newly emerged IHD and IHD-related events, including death. FH is a hereditary disease caused by a variety of genetic mutations leading to significantly elevated LDL-C levels and resulting in 20-times higher lifelong risk of a premature CVD. Patients with FH may have several symptoms and risk factors, including family history of premature IHD, presence of early IHD as a separate case; elevated LDL-C levels; tendon xanthomas (cholesterol-rich deposits in the tendons of the hands, feet and heels); and corneal arc (lipid deposits on the cornea). There are 2 genetic options of FH: one is caused by the inheritance of the FH gene from one of the parents (HeFH) and the other is caused by the inheritance of the gene from the two parents (HoFH). HoFH is an extremely rare disease affecting approximately 1 in 1 million people worldwide and is therefore considered an extremely rare indication (orphan). By contrast, the calculated HeFH prevalence is 1 in 500 people worldwide. In patients with untreated FH, the risk of premature IHD is about 20 times higher. Untreated male patients have a 50% risk of a coronary event up to 50 years of age; untreated women have a 30% risk of a coronary event up to 60 years of age. As a result, FH patients need the most intense lipid-modifying treatment that they can tolerate in reasonable limits.

## Г7.14

Николова, А., Е. Григоров, И. Гетов, П. Салчев. Проучване и анализ на информираността относно процеса по оценка на здравните технологии в България. *Българско списание за обществено здраве (ISSN 1313-860X)*, 2019 (11), No. 2, с.37-50.

### Резюме

Оценката на здравните технологии е утвърдена научна методология. Тя служи на мениджърите в здравеопазването и политиците да взимат обосновани решения за реимбурсирането на нови лекарства и медицински изделия. ОЗТ е сравнително нов процес за България, който непрестанно се развива и променя. Цел: Да се проучи степента на информираност относно процеса по ОЗТ, както и да бъдат събрани и анализирани данни от мнението на експерти, представители на фармацевтични компании, медии, пациенти и обществото относно организацията на процеса по ОЗТ до 31.03.2019 г., вкл. и за оценка на въведените нормативни промени след тази дата. Материали и методи: Проведено е проучване сред 150 заинтересовани лица: академични преподаватели, лекари, експерти в областта на ОЗТ, представители на фармацевтичната индустрия и на медии, пациенти. Използвана е онлайн базирана анонимна анкета, съдържаща 19 въпроса от затворен и отворен тип. Резултати: Относителният дял на респондентите, които са отговорили, че са запознати с процеса по ОЗТ е 88%, а 12% са дали отрицателен отговор. 13% от респондентите са посочили, че нямат познания относно мястото и ролята на ОЗТ в системата на здравеопазване, лекарствената политика и съответно вземането на решения за достъп до нови технологии. Голяма част от анкетираните (67%) считат, че процесът по ОЗТ е стартирал успешно в нашата страна, което дава една преобладаващо положителна оценка на извършваната до момента дейност. Приблизително една четвърт (22%) от респондентите са дали отговор „не знам“ и едва 11% считат, че процесът по ОЗТ не е стартирал успешно. Делът на респондентите, които считат, че ОЗТ работи в полза на обществения интерес е висок – 89%. Изводи: Процесът по ОЗТ, след натрупания тригодишен опит, вече е достатъчно познат в България, като преобладават респондентите, които отчитат положителните страни от въвеждането на ОЗТ и оценяват организацията на процеса по ОЗТ положително.

Nikolova, A., E. Grigorov, I. Getov, P. Salchev. Study and analysis of the awareness of the health technology assessment process in Bulgaria. *Bulgarian Journal of Public Health (ISSN 1313-860X)*, 2019 (11), No.2, p.37-50.

### Resume

Health technology assessment is a well-established scientific methodology. It serves healthcare managers and policymakers to make informed decisions about new medicines and medical devices reimbursement. HTA is a relatively new process for Bulgaria, which is constantly evolving and changing. Objective: Study of the awareness level of the HTA process, as well as to collect and analyze data from the experts' opinions, representatives of pharmaceutical companies, media, patients and the society about the organization of HTA process by 31.03.2019, incl. evaluation of the regulatory changes, introduced after this date. Materials and methods: A survey was conducted among 150 respondents: academic lecturer, physicians, experts in the field of HTA, representatives of the pharmaceutical industry and the media, patients. An online-based anonymous questionnaire, containing 19 closed and open-ended questions was used. Results: The relative share of respondents who said they were familiar with the HTA process was 88% and 12% have answered negatively. 13% of respondents said that they did not know the place and the role of HTA in the health care system, medicines policy and accordingly making decisions about access to new technologies. A large part (67%) of the respondents believe that the HTA process has started successfully in our country, which gives a predominantly positive assessment of the activity carried out so far. Approximately one quarter (22%) of the respondents said „I don't know“ and only 11% said that the HTA process had not started successfully. The proportion of respondents, who believe that the HTA works in the public interest is high - 89%. Conclusions: The HTA process, after the three years gaining experience, is already sufficiently well known in Bulgaria, with respondents predominantly taking into account the positive aspects of the HTA introduction and evaluating the organization of the HTA process positively.

## Г7.15

Дамянов, В., В. Петкова, Е. Насева, Е. Григоров. Изследване на качеството на живот при пациенти с болест на Паркинсон. *Българско списание за обществено здраве (ISSN 1313-860X)*, 2020 (12), No. 1, с. 21-28.

### Резюме

Болестта на Паркинсон е второто най-често срещано неврологично разстройство, засягащо хората с увреждания, след инсулта. Цел: да се оцени качеството на живот на пациенти, страдащи от болестта на Паркинсон в България, с помощта на специализирания въпросник PDQ-39, като се проведат директни анкети в лечебно заведение за специализирана доболнична помощ в град София. Материали и методи: анкетирани са 40 пациенти с болест на Паркинсон, които отговарят на заложените входящи критерии: диагноза – Паркинсонов синдром; липса на други хронични заболявания; липса на психиатрична експертиза за депресия; възможност за самостоятелно отговаряне на въпросника. Резултати: Проучването е проведено в рамките на 6-месечен период от 01.06.2018 до 31.12.2018 г. в ДКЦ 8 София, като изследваните пациентите са: 26 мъже (65%) и 14 жени (35%). От тях живеещите в град са 97,5%, а в

село – 2,5% (само един пациент). Не се установиха значими различия между отговорите на мъжете и жените, вероятно поради малкия размер на извадката. Средната възраст на пациентите е 75,8 години, а стандартното отклонение е 10,2 години. Изводи: Изследването на качеството на живот при болни с Паркинсонова болест и неговото проследяване е необходимо и много важно поради недостатъчността на клиничните прегледи. Периодичното му изследване трябва да се осъществява в определени центрове, притежаващи необходимите компетенции и инструментариум. Голяма част от изследваните пациенти в проучването страдат от психологични, физически и социални проблеми, като при тях са налице и затруднения в ежедневиите дейности.

Damyantov, V., V. Petkova, E. Naseva, E. Grigorov. Study on the quality of life in patients with Parkinson disease. *Bulgarian Journal of Public Health (ISSN 1313-860X)*, 2020 (12), No. 1, p. 21-28.

#### Resume

Parkinson's disease is the second most common neurological disorder affecting people with disabilities after stroke. Objective: To evaluate the quality of life in patients with Parkinson's disease (PD) in Bulgaria using the 39-item Parkinson's Disease Questionnaire by conducting direct surveys at a specialized outpatient care facility in Sofia. Materials and Methods: 40 patients with PD who met entry criteria were interviewed: the diagnosis- Parkinson's syndrome; absence of other chronic diseases; lack of psychiatric expertise for depression; possibility to answer the questionnaire independently. Results: The study was conducted within 6 months from 01.06.2018 to 31.12.2018 at Diagnostic-Consultation Center (DCC-8) in Sofia, with the examined patients being: 26 men (65%) and 14 women (35%). Of these, 97.5% live in the city and 2.5% in villages (only one patient). No significant differences were found between the responses of men and women, probably due to the small sample size. The patients' mean age was 75.8 years and the standard deviation was 10.2 years. Conclusions: The study of quality of life in patients with PD and its monitoring is necessary and very important because of the lack of clinical examinations. Its periodic examination must be carried out in specific centers with necessary competencies and tools. A large proportion of the patients surveyed in the study suffer from psychological, physical and social problems, as well as difficulties in their daily activities.

### Г7.16

Каранешева, Т., Е. Григоров. Дезинформацията онлайн и предизвикателствата за обществено здраве. *Българско списание за обществено здраве (ISSN 1313-860X)*, 2020 (12), No.1, с. 35-46.

#### Резюме

Разпространението и влиянието на дезинформацията е по-голямо от всякога поради възможностите на интернет. Дезинформацията нанася обществена вреда, а когато засяга здравни теми, представлява сериозна заплаха за общественото здраве. На дневен ред са въпросите за способността на индивидите да разграничават невярната от достоверната информация и какви действия трябва да се предприемат от институциите и администраторите в социалните медии за предпазване на гражданите от неточна или фалшива здравна информация онлайн. Статията разглежда причините, поради които фалшивата здравна информация се разпространява толкова бързо. Представени са последиците за общественото здраве от дезинформацията и факторите, които повишават уязвимостта на хората към такъв вид информация. Посочени са важни мерки за ограничаване и справяне с дезинформацията както от перспективата на социалните медии, така и от страна на институциите, отговорни за общественото здраве.

Karanesheva, T., E. Grigorov. Online disinformation and public health challenges. *Bulgarian Journal of Public Health (ISSN 1313-860X)*, 2020 (12), No. 1, p. 35-46.

#### Resume

The spread and impact of disinformation are greater than ever thanks to the possibilities of the Internet. Misleading information causes public harm and, when it affects health issues, poses a serious threat to public health. On the agenda are questions about the ability of individuals to distinguish false from reliable information and what actions should be taken by institutions and administrators on social media to protect citizens from inaccurate information or fake health news online. The article presented discusses the reasons why false health information spreads so quickly. The consequences for public health of disinformation and the factors that increase people's vulnerability to this type of information are presented. Important measures for limiting and tackling disinformation are outlined, both from the perspective of social media and from the institutions responsible for public health.

### Г7.17

Маринов, Д., В. Белчева, Е. Григоров. История на медикаментозния аборт. *Български Медицински Журнал (ISSN 1313-1516)*, 2020 (14), No.1, с. 28-35.

#### Резюме

Медикаментозният аборт е алтернатива на класическите методи за прекъсване на бременност. Историята му започва с идентифицирането на простагландините и тяхната химична структура от Сюне К. Бергстрьом (Sune K. Bergström)

и колектива му през 1960 г. В началните години успеваемостта на метода е твърде малка, но с откриването на антагониста на прогестерона RU-486 (mifepristone) от екипа на Етиен-Емил Балию (Étienne-Émile Baulieu) ситуацията се променя и постепенно започва навлизането в практиката на медикаментозното прекъсване на бременността. Това е процес, възпрепятстван от различните културни, религиозни и социални специфики на отделите държави, но необратимо навлизащ в медицинската практика благодарение на безспорната му ефикасност, безопасност и определено удобство и предпочитание от пациентите.

Marinov, D., V. Belcheva, E. Grigorov. History of medical abortion. *Bulgarian Medical Journal (ISSN 1313-1516)*, 2020 (14), No. 1, p. 28-35.

#### Resume

Medical abortion is an alternative to the classic methods of abortion. Its story begins with the identification of prostaglandins and their chemical structure by Prof. Sune K. Bergström and his team in 1960. At the first years, the success of the method was very poor, but the discovery of the progesterone antagonist RU-486 (mifepristone) by Prof. Étienne-Émile Baulieu's team changed this and gradually medical abortion entered the medical practice. It is a process hindered by the different cultural, religious and social characteristics of each country, but irreversibly entering medical practice due to its indisputable efficacy, safety and compliance and preference by patients.

### **Г7.18**

Михайлов, В., М. Йончева, Е. Григоров, П. Салчев. Подход за ускорено възстановяване след операция (ERAS) в жлъчно-чернодробната хирургия. *Българско списание за обществено здраве (ISSN 1313-860X)*, 2020 (12), No. 2, с. 35-53.

#### Резюме

Ускореното възстановяване след операция (Enhanced recovery after surgery - ERAS) представлява стандартизирана и основана на доказателства мултимодална, периоперативна стратегия. Тя включва серия от мерки, насочени към намаляване на физическите и психологическите реакции на стрес при хирургични интервенции и подобряване на постоперативните резултати, редуциране на усложненията, скъсяване на болничния престой и свързаните с това финансови разходи. Целта на настоящото проучване е анализ на съвременни научни доказателства относно прилагането на концепцията за ускорено възстановяване след операция (ERAS) в жлъчно-чернодробната хирургия и свързаните с това социално-икономически последици, както и възможностите за въвеждане на този подход в България. Извършено е търсене в MEDLINE®, EMBASE, COCHRANE и PubMed® за периода 2007 – 2019 г. Разгледани са показатели като: следоперативни усложнения и смъртност, болничен престой, честота на рехоспитализация, качество на живот, връщане към нормална дейност и работа, финансови и социално-икономически последици. Този обзор е извършен в съответствие с препоръките на PRISMA. Настоящата обзорна статия ясно показва, че приложението на ERAS протокола в жлъчно-чернодробната хирургия е възможно и сигурно, като това води до сигнификантно скъсяване на болничния престой, като намалява честотата на следоперативните усложнения. Всичко това е свързано с намаляване на разходите и повишена удовлетвореност на пациентите. Въвеждането на тези протоколи в България е свързано с подходящо обучение на персонала, изготвяне на информационни материали за пациентите, създаване на необходимата нормативна и логистична база за това. ERAS протоколът е динамичен и е необходимо постоянно адаптиране към конкретните условия и потребности на пациентите.

Mihaylov, V., M. Joncheva, E. Grigorov, P. Saltchev. Enhanced recovery after surgery in hepatobiliary surgery. *Bulgarian Journal of Public Health (ISSN 1313-860X)*, 2020 (12), No. 2, p. 35-53.

#### Resume

Enhanced recovery after surgery (ERAS) is a standardized and evidence-based multimodal, perioperative strategy. It includes a series of measures aimed at reducing the physical and psychological stress responses to surgery and improving postoperative outcomes, reducing complications, reducing hospital length of stay (LOS) and the associated financing costs. The aim of this study is to analyze current scientific evidence on the application of the concept of ERAS in hepatobiliary surgery and the associated socio-economic consequences, as well as the possibilities for introducing this approach in Bulgaria. A search was performed in MEDLINE®, EMBASE, COCHRANE and PubMed® for the time period 2007-2019. Indicators such as: postoperative complications and mortality, LOS, frequency of rehospitalization, quality of life, return to normal activity and work, financial and socio-economic consequences. This review was performed in accordance with the PRISMA statement guidelines. This article review clearly shows that the application of the ERAS protocol in hepatic and biliary surgery is possible and safe, leading to a significant reducing hospital LOS, reducing the incidence of postoperative complications. All this is associated with reduced costs and increased patient satisfaction. The introduction of these protocols in Bulgaria is associated with appropriate staff training, preparation of information materials for patients, creating the necessary regulatory and logistical basis for this. The ERAS protocol is dynamic and requires constant adaptation to the specific conditions and needs of patients.

studies in Bulgaria and identify the primary factors and barriers hindering the NIS at a national level. An individual anonymous questionnaire with 16 items was distributed among physicians in inpatient and outpatient settings. The results showed that 81.3% (n=147) of the respondents have no experience with non-interventional studies. Physicians' willingness to participate in NIS in the future is high and independent of their previous experience. The main barriers hindering conducting NIS in Bulgaria are related to organization, the conduct and the design of the trials, and, sometimes, the investigators' concerns. There is a need for proper training of the researchers and expanding healthcare resources to grow the NIS sector in Bulgaria in line with the tendencies in Europe.

Костов, Е., Е. Григоров, Х. Лебанова. Опит и желание на лекарите за участие в неинтервенционални проучвания в България. *Journal of Biomedical and Clinical Research (ISSN 1313-6917)*, 2021 (14), No. 2, с. 146-155.

#### Резюме

Неинтервенционални проучвания (НИП) се провеждат, за да се получи допълнителна информация за предписан лекарствен продукт по обичайния начин при спазване на условията определени в разрешението за употреба. Те са ценен източник на данни от реалния свят за ефективността и безопасност на лекарствата. Това проучване има за цел да оцени познанията на лекарите относно неинтервенционалните проучвания в България и идентифициране на основните фактори и бариерите, които възпрепятстват НИП на национално ниво. Индивидуална анонимна анкета с 16 въпроса е проведена между лекари работещи в извънболничната и болничната помощ. Резултатите показват, че 81,3% (n=147) от респондентите нямат опит с неинтервенционални проучвания. Желанието на лекарите да участват в НИП в бъдеще е високо, и това е независимо от предишния им опит. Основните бариери пред провеждането на НИП в България са свързани с организацията, администрирането и дизайна на проучванията и понякога опасенията на самите изследователи. Има необходимост от подходящо обучение на изследователите и разширяване ресурсите за здравеопазване за разрастване на сектора на НИП в България в съответствие с тенденциите в Европа.

## Г7.27

Kunchev, M., V. Belcheva, E. Grigorov. Loop-mediated isothermal amplification for detection of *C. Burnetii* in Bulgaria. *Trakia Journal of Sciences (ISSN 1313-3551)*, 2021 (19) No. 2, p. 147-151.

#### Resume

Q fever, which is caused by *Coxiella burnetii*, a small, pleomorphic intracellular bacterium, is the most widespread zoonosis in the world. The chronic form of the disease can lead to disability and death. Rapid diagnosis of Q fever is needed in order that effective treatment can be initiated. The conventional retrospective diagnosis of Q fever, based on serology, is useless for the treatment of afflicted patients. Thus, molecular methods have been created to close the diagnostic gap between the onset of the disease and the presence of specific antibodies in serum. A polymerase chain reaction is a suitable and reliable method with high sensitivity and specificity, but it requires expensive equipment and post-amplification protocol. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) is an isothermal technique, conducted at constant temperature that can amplify a negligible amount of DNA to more than 10<sup>9</sup> copies within one hour, using special primers and polymerase. We have tested the sensitivity and specificity of LAMP in the detection of *C. burnetii*. The mean positive rate of LAMP and polymerase chain reaction in patients was 100% and 74%, respectively. LAMP reacted negatively with non-*C. burnetii* pathogens and non-infected blood samples. We conclude that LAMP is a sensitive and specific technique for the detection of *C. burnetii* and has advantages over serological methods and PCR that make it attractive for diagnosing Q fever in countries around the world.

Кунчев, М., В. Белчева, Е. Григоров. Циклично-медирана изотермична амплификация за откриване на *C. Burnetii* в България. *Trakia Journal of Sciences (ISSN 1313-3551)*, 2021 (19) No.2, p. 147-151.

#### Резюме

Ку-треската, която се причинява от *Coxiella burnetii*, малка, плеоморфна вътреклетъчна бактерия, е най-разпространената зооноза в света. Хроничната форма на заболяването може да доведе до увреждане и смърт. Необходима е бърза диагностика на Ку-треска, за да може да се започне ефективно лечение. Конвенционалната ретроспективна диагноза на Ку-треска, базирана на серология, е безполезна за лечението на засегнатите пациенти. По този начин са създадени молекулярни методи за затваряне на диагностичната празнина между началото на заболяването и наличието на специфични антитела в серума. Полимеразната верижна реакция е подходящ и надежден метод с висока чувствителност и специфичност, но изисква скъпо оборудване и протокол след амплификация. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) е изотермична техника, провеждана при постоянна температура, която може да амплифицира незначително количество ДНК до повече от 10<sup>9</sup> копия в рамките на един час, като се използват специални праймери и полимераза. Тествахме чувствителността и специфичността на LAMP при откриването на *C. burnetii*. Средният положителен процент на LAMP и полимеразна верижна реакция при пациентите е съответно 100% и 74%. LAMP реагира отрицателно с не-*C. burnetii* патогени и неинфектирани кръвни проби. Ние заключаваме, че LAMP е чувствителна и специфична техника за откриване на *C. burnetii* и има предимства пред

серологичните методи и PCR, които я правят привлекателна за диагностициране на Ку-треска в страни по света.

## Г7.28

Пенев, Г., Е. Григоров, С. Георгиев. Съвременни принципи и класификация на локалната проводна анестезия. *Медицински преглед (ISSN 1312-2193)*, 2022 (58), No. 1, с.11-20.

### Резюме

Високотехнологичният прогрес и непрекъснатото усъвършенстване на медикаментите през XXI век отварят нови възможности за специалистите по анестезиология и интензивно лечение при осъществяването на нервни блокади. В зората на развитието си проводните техники на анестезия се извършват на сяло. Усложненията са чести, а качеството – несигурно. Появата на електрическия невростимулатор увеличава успеваемостта при блокиране на периферни нервни пътища, но не предпазва от евентуална увреда на подлежащите анатомични структури. Съвременният начин за постигане на оптимални резултати в условията на максимална сигурност при проводните техники представлява осъществяването им под ехографски контрол. Ултразвуковите апарати изобразяват в дълбочина телесните тъкани и иглата за локорегионална анестезия. В реално време се визуализира целият процес на изпълнение на блокадата – от кожната пункция до инжектирането на медикамента около нервните пътища. Настоящата статия обобщава ключови исторически моменти от еволюционното развитие на средствата и фармацевтичните продукти, използвани за проводна анестезия. Представени са основните ѝ принципи и класификация. Разгледани са възможностите, които предоставя, индикациите, контраиндикациите и потенциалните усложнения.

Penev, G., E. Grigorov, S. Georgiev. Contemporary principles and classification of peripheral nerve blocks. *Medical Review (ISSN 1312-2193)*, 2022 (58), No. 1, p.11-20.

### Resume

The technical progress and ceaseless development of medicinal products during the 21st century discovers new opportunities for the anesthesiologists in performance of nerve blocks. First nerve blocks were performed in a blind manner. The complications often happened and their quality was uncertain. The invention of electric nerve stimulator facilitated nerve finding and the success of local blockades increased. Nevertheless, no protection of the subcutaneous body structures was provided with this technique. Today the use of ultrasound control for the realization of nerve blocking technics is the safest way that provides optimal results. The ultrasound image gives a real time view of the underlying structures and the needle of local anesthesia. The whole process of block realization - from skin transfixion to local anesthetic injection can be observed. This article presents the most important historical moments of development of the devices and pharmaceutical products used for nerve blocks. The basic principles, opportunities, indication, contraindications and potential complications of such technics.

## Г7.29

Мутаfoва, И., Е. Григоров, К. Георгиев, В. Белчева, М. Енева. Риск от удължаване на QT-интервала при пациенти с онкологични заболявания. *Сърдечно-съдови заболявания (ISSN 0204-6865)*, 2022 (53), No. 1, с.18-30.

### Резюме

Много често при пациентите с онкологични заболявания се наблюдава удължен QT-интервал в сравнение с лицата без такъв тип заболяване. Един от факторите за това е противотуморната терапия и нейното въздействие върху реполяризацията на сърцето, което е с потенциален риск от животозастрашаващи аритмии. Други рискови фактори са комедикация с лекарства, удължаващи QT-интервала, електролитни нарушения, придружаващи заболявания. Удължаването на QT-интервала е прогностичен маркер за риск от аритмия. Медицинските специалисти трябва добре да познават рисковите фактори и в частност лекарствата, удължаващи QT-интервала. При пациенти, за които е планирана противотуморна терапия, трябва да се направи оценка на риска преди започване на лечението и план за проследяване по време на провеждането му с оглед предотвратяване появата на аритмии. Нежеланите лекарствени комбинации, които могат допълнително да увеличат риска, трябва да се избягват, а когато това е невъзможно, е необходимо пациентите да се проследяват по-често. Не на последно място е и информирането на пациентите за лекарствата, които приемат, и обучението за разпознаване и докладване на симптомите, насочващи към аритмии.

Mutafova, I., E. Grigorov, K. Georgiev, V. Belcheva, M. Eneva. Risk for QT prolongation in patients with oncology diseases. *S'rdechno-s' dovi Zabolyavaniya (ISSN 0204-6865)*, 2022 (53), No.1, с.18-30.

### Resume

Prolonged QT interval is very common in cancer patients compared to those without this type of disease. One of the factors for this is anticancer therapy and its effect on cardiac repolarization, which has a potential risk of life-threatening arrhythmias. Other risk factors are concomitant treatment with medications that prolong the QT interval,

electrolyte abnormalities, and concomitant diseases. QT prolongation is a prognostic marker for arrhythmia risk. Healthcare professionals need to be well aware of the risk factors, and in particular the drugs that prolong the QT interval. In patients, for whom anticancer therapy is planned, a risk assessment should be performed prior to initiating treatment, and a follow-up plan must be fulfilled simultaneously to prevent arrhythmias. Adverse drug interactions that may further increase the risk should be avoided, and when this is not possible, patients should be frequently monitored. Last but not least, informing patients about the medications they are taking and training to recognize and report the symptoms due to arrhythmias is required.

### **Г7.30**

Григоров, Вл., Е. Григоров. Оценка на преживяемостта при пациенти с коронарна болест със и без преживян миокарден инфаркт. *Сърдечно-съдови заболявания (ISSN 0204-6865)*, 2022 (53), No. 2, с. 34-40.

#### **Резюме**

Известно е, че колкото по-голям е миокардният инфаркт, толкова по-малък е шансът за дългосрочно оцеляване на пациента. При обширно увреждане на миокарда смъртността е в зависимост от степента сърдечна недостатъчност. Инфарктът на миокарда може да е малък, среден или голям, както и изобилие от други вариации в зависимост от количеството на засегнатия сърдечен мускул. В световен мащаб определянето на лечението при тези пациенти е проблематично. В зависимост от местожителството си и социално-икономическия им статус много, ако не и всички, пациенти с инфаркт биват подлагани на ангиография. Тя дава анатомична оценка на проблема. В зависимост от резултатите от ангиографското изследване болните се насочват за PCI или байпас хирургия, в повечето случаи дори дълго след прекарания миокарден инфаркт. В тази статия разглеждаме методите за функционална оценка на миокарда чрез ядреномедицински тестове със sestamibi 99 Tc. Тази оценка ни води до извода, че за предпочитане пред инвазивните процедури е оптималната медикаментозна терапия при всички пациенти с незначителни данни за исхемия. Шестгодишното проследяване на тези пациенти показва интересни резултати за по-ниска смъртност.

Grigorov, V., E. Grigorov. Assessment of survival in patients with coronary disease with and without experienced myocardial infarction. *S'rdechno-s' dovi Zabolyavaniya (ISSN 0204-6865)*, 2022 (53), No. 2, с. 34-40.

#### **Resume**

For years is known that the bigger the myocardial infarction the lower the chance of long term survival. In extensive myocardial damage the mortality is according to the state of heart failure. Myocardial infarction can be small, medium or large as well as a plethora in between according to the amount of muscle that is involved in the event. Worldwide the management of these patients is problematic. A lot, if not all of them depending of where they live and their socioeconomic status have angiography. The latter is anatomical assessment of the problem. According to the latter they might have PCI or a bypass in most of the cases even long after the myocardial infarction. In this article we look at the methods of functional assessment of the myocardium via nuclear medicine testing with Sestamibi 99 Tc. The latter assessment leads us to preferably medical therapy in all patients with not significant data for ischemia. The six year follow up gives us interesting low mortality results.

## **Г8. Публикации и доклади, публикувани в нереферирани списания с научно рецензиране или публикувани в редактирани колективни томове**

### **Г8.1**

Григоров, Е. „Обща обучителна рамка” за следдипломно обучение (специализация) по болнична фармация. *Годишник по болнична фармация (ISSN print: 2367-8763, ISSN online: 2603-3852)*, 2015 (1), No.1, с. 40-42.

#### **Резюме**

Общата рамка на обучение е новоучредено в Европейския съюз е правно средство за постигане на автоматично признаване на професионална квалификация във всички страни. Тя е създадена от най-новата ревизия на Директива на Европейския съюз за професионалните квалификации. Европейската асоциация на болничните фармацевти е една от първите организации, които се опитват да го приложат.

Grigorov, E. “Common training framework” for postgraduate education (specialization) in hospital pharmacy. *Annual for Hospital pharmacy (ISSN print: 2367-8763, ISSN online: 2603-3852)*, 2015 (1), No. 1, p. 40-42.

#### **Resume**

The common training framework is a newly established in European union legal tool to achieve automatic professional qualification recognition across all countries. It has been created by the most recent revision of the

European Union's Professional Qualifications Directive. The European association of hospital pharmacists is one of the first organizations trying to implement it.

## Г8.2

Веков, Т., П. Салчев, Н. Велева, Е. Григоров, Х. Лебанова. Планиране и въвеждане на оценката на здравни технологии и лекарствени терапии в България, *Социална медицина (ISSN print: 1310-1757, ISSN online: 2603-3739)*, 2015 (23), No. 1, с. 32-40.

### Резюме

Оценката на здравните технологии (HTA – Health Technology Assessment) е научно обоснована методология, която дава насоки за вземане на решения на базата на доказателства относно ценообразуването и реимбурсирането на здравни технологии и лекарствени терапии. Целта е да се идентифицират онези здравни програми, стоки и услуги, които предлагат най-голяма стойност за единица разход, а политиците да вземат обосновани решения относно тяхното прилагане в практиката. Съвременното развитие на здравната политика в страните от ЕС все по-често ограничава субективните решения за реимбурсиране и свободно ценообразуване на здравни технологии и лекарствени терапии, като се прилагат сравнителни оценки на терапевтичната ефикасност, безопасност и разходна ефективност на предлаганите здравни продукти/услуги. Този процес в България към началото на 2015 г. е проходящ и няма реално влияние върху управлението и контрола на публичните здравни разходи. В резултат на това общата добавена здравна стойност за пациентите в нашата страна от медицинските интервенции и лекарствените терапии е неизвестна. Това прави невъзможна обективната оценка на здравната и лекарствена политика, които единствено регистрират ежегоден ръст на разходите, без дори да е направен опит на оценяване на обществените здравни резултати.

Vekov, T., P. Salchev, N. Veleva, E. Grigorov, C. Lebanova — Planning and introduction of health technology assessment and drug therapies in Bulgaria. *Social Medicine (ISSN print: 1310-1757, ISSN online: 2603-3739)*, 2015 (23), No. 1, p. 32-40.

### Resume

The assessment of health technologies (HTA – Health Technology Assessment) is a scientifically based methodology, which provides guidance for evidence-based decision-making issues regarding pricing and reimbursement of health technologies and drug therapies. The goal is to identify those health programs, goods and services that which offer the greatest value per unit cost, a politicians to make informed decisions about their application in practice. The modern development of health policy in the nity from the EU increasingly limits subjective decisions for reimbursement and free pricing of healthcare technologies and drug therapies, applying comparnital assessments of therapeutic efficacy, safety and cost-effectiveness of the offered health products/services. This process in Bulgaria at the beginning of 2015 was prowalker and has no real impact on management and control of public health expenditure. As a result, the general added health value for patients in our country of medical interventions and drug therapies is unknown. This makes it impossible to objectively evaluate the health and drug policy, which only registrirate annual growth in spending without it even being done experience evaluating public health outcomes.

## Г8.3

Кафеджийски, К., Е. Григоров, Т. Веков. Разработване на фармацевтичен състав с приятни органолептични характеристики, съдържащ acetylcysteine, *Медицински мениджмънт и здравна политика (ISSN 1312-0336)*, 2015 (46), No. 2, с. 12-20.

### Резюме

Разработен е фармацевтичен състав на прах за перорален разтвор, съдържащ acetylcysteine, чрез прилагане на подходяща и ефективна комплексна система за маскиране на вкуса и мириса. Установен е фармацевтично приемлив стабилизатор – citric acid, и оптималната концентрация в условия на перорален воден разтвор – топла напитка. Успешно е приложен нов метод за маскиране на неприятния вкус и мирис на acetylcysteine и негови примеси чрез механично смесване на активното вещество с Kleptose Linecaps 17 в определено тегловно съотношение. Използвано е подходящо разреждащо вещество в продукта – polyol xylitol, който може да се използва и от диабетици.

Kafedzhiyski, K., E. Grigorov, T. Vekov. Development of a pharmaceutical composition of powder for peroral solution containing acetylcysteine. *Medical management and health policy (ISSN 1312-0336)*, 2015 (46), No. 2, с. 12-20.

### Resume

A pharmaceutical composition of powder for peroral solution has been developed containing acetylcysteine via the application of a suitable and effective complex system for taste and odor masking. It has been ascertained a



pharmaceutically acceptable stabilizer – citric acid and the optimal concentration under the conditions of a peroral aqueous solution – hot drink, was developed. Successfully has been applied a new method for masking the unpleasant taste and odor of acetylcysteine and its impurities through the chemical mixture of the active substance with Kleptose Linecaps 17 in a defined weight ratio. It has been used a proper diluent in the product – polyoxylitol, which could be used as well by diabeticians.

#### **Г8.4**

Димитрова, Зл., Е. Григоров. История на болничното дело и болничната фармация в България след 1878 г. *Годишник по болнична фармация (ISSN print: 2367-8763, ISSN online: 2603-3852)*, 2016 (2), No. 1, с.5-13.

Резюме

Тази публикация представя възникването и развитието на модерните болници и болничните аптеки към тях по българските земи в епохата след Освобождението на България от османско владичество.

Dimitrova, Zl., E. Grigorov. History of the hospital practice and the hospital pharmacy in Bulgaria after 1878 *Annual for Hospital pharmacy (ISSN print: 2367-8763, ISSN online: 2603-3852)*, 2016 (2), No. 1, p.5-13.

Resume

This publication presents the occurrence and development of modern hospitals and hospital pharmacies them in the Bulgarian lands in the era after the liberation of Bulgaria from Ottoman rule.

#### **Г8.5**

Миронова, Д., Е. Григоров, В. Белчева, Т. Ханджиева-Дърленска. Инхибитори на натриево-глюкозния котранспортер 2 – нов клас антидиабетни лекарства за лечение на захарен диабет тип II. *Годишник по болнична фармация (ISSN print: 2367-8763, ISSN online: 2603-3852)*, 2016 (2), No. 1, с. 59-65.

Резюме

Захарният диабет тип II е едно от заболяванията, обявено от Световната здравна организация (СЗО) като пандемия, чийто ръст прогресира ежедневно и засяга както напредналите в икономическо отношение, така и развиващите се страни. Този факт води след себе си редица здравни, социални и икономически последици, които трябва да бъдат преодоляни, както посредством мерки за профилактика, така и с изясняване на патофизиологичните механизми на заболяването и откриването на нови терапевтични подходи, за лечение на хипергликемиите и намаляване на усложненията от основното заболяване. С откриването на селективните конкурентни инхибитори на натриево-глюкозния транспортер 2 (Sodium-glucose co-transporter-2- инхибитори, съкратено наричани SGLT2- инхибитори), започва една нова ера във фармакотерапията на захарния диабет тип II. В настоящия обзор се проследяват механизъм на действие и ефектите на медикаментите от посочената група.

Mironova, M., E. Grigorov, V. Belcheva, T. Handjieva- Darlenska. Inhibitors of sodium-glucose linked transporter 2 - a new class antidiabetic drugs used for the treatment of diabetes mellitus type 2. *Annual for Hospital pharmacy (ISSN print: 2367-8763, ISSN online: 2603-3852)*, 2016 (2), No. 1, p. 59-65.

Resume

Diabetes mellitus is a chronic disease, declared by the World Health Organization (WHO) as a pandemia, whose growth is progressing daily and affects both economically advanced and developing countries. This fact leads to a number of health, social and economic consequences that need to be surmount, both through measures to prevent and to clarify the pathophysiological mechanisms of the disease and the discovery of new therapeutic approaches for treating hyperglycemia and a decrease in the complications of the underlying disease. With the discovery of selective inhibitors of competitive Sodium-glucose co-transporter-2- inhibitors (abbreviated called SGLT2- inhibitors) begins a new era in the pharmacotherapy of diabetes mellitus type II. In this review are tracked mechanism of action and effects of drugs of that group.

#### **Г8.6**

Николова, А., Е. Григоров, А. Димова, Ж. Колев, П. Салчев. Анализ на процеса и осигуреността с експерти за работните комисии по оценка на здравните технологии в България. *Социална медицина (ISSN print: 1310-1757, ISSN online: 2603-3739)*, 2017 (27), No. 4, с. 30-33.

Резюме

Процесът на оценката на здравните технологии представлява практическата употреба и приложение на една научно обоснована и утвърдена в световен мащаб методология, която дава препоръки и основания

### Г7.19

Пенев, Г., В. Белчева, Е. Григоров, П. Салчев. Медико-социални аспекти на обезболяването на нормално раждане с епидурална аналгезия. *Българско списание за обществено здраве (ISSN 1313-860X)*, 2020 (12), No. 2, с. 21-34.

#### Резюме

Епидуралната аналгезия за обезболяване на раждане се явява последната и най-добрата известна до този момент тенденция за контролиране на родилните болки. Редом с аналгетичния си ефект тя притежава и редица други предимства. След навлизането ѝ в акушерството, тя бързо се налага както в развитите страни, така и в България. За съжаление не със същите темпове и честота. Настоящият труд показва съвременните световни тенденции в приложението на ЕА. Разгледани са причините за изоставането на нейното приложение и развитие у нас спрямо държавите с развити системи на здравеопазване. Предложени са стратегии за увеличаване на популярността на ЕА в страната.

Penev, G., V. Belcheva, E. Grigorov, P. Salchev. Medico-social aspects of the anesthesia of normal birth with epidural analgesia. *Bulgarian Journal of Public Health (ISSN 1313-860X)*, 2020 (12), No.2, p. 21-34.

#### Resume

Epidural analgesia for baby delivery is the latest and the most common tendency for controlling the pain of natural labor. Along with the analgesic effects, the epidural anesthesia possess a lot of other advantages. Once used in the fields of obstetrics it gains popularity very quickly in the developed countries. Unfortunately, in Bulgaria this process develops very slowly. Herein we discuss the reasons for it. Some strategies are proposed to increase the application and the popularity of epidural analgesia in order to approach it to the number of its use in the counties with developed healthcare system.

### Г7.20

Маринов, Д., В. Белчева, Е. Григоров. Пилотно проучване за отношението на лекарите към медикаментозния аборт в България. *Българско списание за обществено здраве (ISSN 1313-860X)*, 2020 (12), No. 3, с. 27-39.

#### Резюме

Целта на това проучване е да опише отношението и нагласите относно медикаментозния аборт на извадка от медицински специалисти в България. Проведена е пряка анонимна анкета със 72 лекари, акушер-гинеколози, за да се определи отношението им към медикаментозния аборт. Анкетиранията са на различна възраст, от различен тип населено място, практиката им е различен тип - болнично заведение, медицински център (МЦ) или диагностично-консултативен център (ДКЦ) и индивидуална практика за специализирана медицинска помощ. Резултатите от проучването показват, че в България методът е добре приет от лекарите, поради неговата безопасност и ефективност. Освен това медикаментозният аборт пести време и не изисква специфични хирургични умения и материална база, за да се прави, каквито изискват останалите методи за прекъсване на бременност.

Marinov, D., V. Belcheva, E. Grigorov. Pilot study on the attitude of physicians to medical abortion in Bulgaria. *Bulgarian Journal of Public Health (ISSN 1313-860X)*, 2020 (12), No. 3, p. 27-39.

#### Resume

The purpose of this study is to describe the attitudes to medical abortion in a sample of medical practitioners in Bulgaria. A direct anonymous survey was conducted with 72 doctors, obstetricians and gynecologists, to determine their attitude to medical abortion. The respondents are of different ages, of different types of settlements, their practice is different - hospital, medical center (MC) or diagnostic and consulting center (DCC) and individual practice for specialized medical care. The results of the study show that in Bulgaria, the method is well accepted by doctors due to its safety and effectiveness. In addition, medical abortion saves time and does not require specific surgical skills and facilities to perform as other methods of terminating a pregnancy require.

### Г7.21

Ночева, Х., Е. Григоров, В. Белчева. Ренин-ангиотензин-алдостероновата система в терапията на сърдечната недостатъчност – от „началото“ до предизвикателството COVID-19. *Сърдечно-съдови заболявания (ISSN 0204-6865)*, 2020 (51), No.3, с.3-17.

#### Резюме

Сърдечната недостатъчност (СН) засяга приблизително 23 млн. души по света. Предвид нарастващата честота на заболяемост, високата смъртност и влошеното качество на живот на пациентите, както и икономическата „цена“ на заболяването не е учудващ огромният изследователски интерес към него в търсене на нови терапевтични подходи. В патогенезата на СН участват различни хуморални и хормонални механизми. Сред най-значимите е ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС), чиято активация повишава пред- и следнаговарването на сърцето и

води до ремоделиране на миокарда, което се счита за патоанатомична основа на СН. Затова едни от най-често прилаганите терапевтични схеми при заболяването включват инхибитори на РААС. Успоредно с това се активират и системи, противодействащи на РААС – например системата на натрийуретичните пептиди, която на свой ред може да бъде модулирана медикаментозно. Целта на настоящия обзор е проследяване на историята на РААС и участието ѝ в патогенезата на СН, кратък разбор на лекарствата, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата и/или неприлизиновата система, с отношение към терапията.

Nocheva, H., E. Grigorov, V. Belcheva. The Renin–Angiotensin–Aldosterone System in the treatment of heart failure – from the „beginning“ to the challenge COVID-19. *S'rdechno-s' dovi Zabolyvaniya (ISSN 0204-6865)*, 2020 (51), No. 3, p.3-17.

#### Resume

Heart failure (HF) affects approximately 23 million people worldwide. Given the increasing incidence, high mortality and deteriorating quality of life of patients, as well as the economic „cost“ of the disease, it is not surprising that there is a huge research interest in it in search of new therapeutic approaches. Various humoral and hormonal mechanisms are involved in the pathogenesis of HF. Among the most significant is the rennin–angiotensin–aldosterone system (RAAS ), whose activation increases pre- and postload of the heart and leads to myocardial remodeling, which is considered to be the pathoanatomical basis of HF. Therefore, some of the most commonly used treatment regimens for the disease include RAAS inhibitors. At the same time, systems counteracting RAAS are activated – e.g. the natriuretic peptide system, which in turn can be medically modulated. The aim of this review is to follow the history of RAAS and its involvement in the pathogenesis of HF, a brief overview of drugs affecting the rennin–angiotensin–aldosterone and/or neprilysin systems in relation to HF therapy, and a comment on the potential association of RAAS with COVID -19 infection.

### Г7.22

Златанов, А., Е. Григоров, В. Белчева, А. Янакиева. Ранни исторически сведения за болестта малария. *Български Медицински Журнал (ISSN 1313-1516)*, 2020 (14), No. 3, с.35-39.

#### Резюме

Маларията е известна на човечеството болест от милиони години. Първите доказателства за маларийни паразити са открити при комари, запазени в кехлибар от палеогеновия период, които са датирани от учените, че са на възраст приблизително около 30 млн. години. Предполага се, че маларията като болест при човека вероятно произхожда от Африка. През древността различните народи са били добре запознати с характеристиките на влошеното здраве, причинено от маларийните трески, и са прилагали различни методи и лекарства за тяхното лечение. Съществуват писмени доказателства, че разпространението на болестта е оказало съществено влияние върху множество повратни за развитието на световната история моменти.

Zlatanov, A., E. Grigorov, V. Belcheva, A. Yanakieva. Early historical evidence of malaria disease. *Bulgarian Medical Journal (ISSN 1313-1516)*, 2020 (14), No. 3, p.35-39.

#### Resume

Malaria as a disease has been known to mankind for millions of years. The first evidence of malaria parasites was found in mosquitoes preserved in amber from the Paleogene Period, which are dated by scientists to be approximately 30 million years old. Malaria, as a human disease, is thought to have originated in Africa. In ancient times, different peoples were well aware of the characteristics of deteriorating health caused by malaria and used different methods and drugs to treat them. There is written evidence that the spread of the disease has had a significant impact on many turning points in the development of world history.

### Г7.23

Маринов, Д., В. Белчева, Е. Григоров, В. Стойкова. Фармакологични аспекти на медикаментозното прекъсване на бременност. *Медицински преглед (ISSN 1312-2193)*, 2020 (56), No. 4, с. 12-23.

#### Резюме

Медикаментозният аборт се превръща в алтернативен метод за прекратяване на бременността в първия триместър с навлизането на употребата на простагландини в началото на 70-те години и антипрогестероните през 80-те години на ХХ век. Изследванията се съсредоточават върху самостоятелната употреба на простагландини и/или мифепристон самостоятелно, метотрексат самостоятелно, комбинацията мифепристон с простагландини и метотрексат с простагландини. С нужните знания и умения един специалист може да прекъсне бременност по много различни методи, чрез различни лекарствени продукти или хирургични техники. Важно е да се оценят ползите и рисковете от използването на определен метод. Едно изследване сравнява различните медикаментозни методи за аборт през първи триместър. Систематично е изследван регистърът на контролирани изследвания в Cochrane, MEDLINE и Popline. Анализирани са рандомизирани контролирани проучвания, сравняващи различни медикаментозни методи (например

самостоятелен медикамент или комбинация), начини на приложение и/или различни дозови режими. Натрупаните литературни данни показват, че медикаментозният аборт е безопасен и сигурен метод за прекъсване на бременността в ранните ѝ срокове, дори когато се извършва в домашни условия. Това го прави не само предпочитан, но и препоръчан от СЗО метод за прекъсване на бременност по желание, както и по медицински индикации. Познаването на механизма на действие на медикаментите, а и на техните странични действия е ключово за успешно завършване на процедурата. Също така е изключително важно да не се подценяват макар и редките усложнения, за да може да се ограничат в максимална степен негативните последици от тях.

D. Marinov, E. Grigorov, V. Belcheva, V. Stoykova. Pharmacological aspects of the medicinal termination of pregnancy. *Medical Review (ISSN 1312-2193)*, 2020 (56), No. 4, p. 12-23.

#### Resume

Medical abortion became an alternative method of terminating pregnancy in the first trimester with the advent of prostaglandin use in the early 1970s and anti-progesterone in the 1980s. The studies focus on the use of prostaglandins and/or mifepristone alone, methotrexate alone, the combination of mifepristone with prostaglandins and methotrexate with prostaglandins. With the necessary knowledge and skills, a specialist can terminate a pregnancy by many different methods, through different drugs or surgical techniques. It is important to assess the benefits and risks of using a particular method. A study was conducted to compare different medical methods for abortion in the first trimester. The register of controlled studies in Cochrane, MEDLINE and Popline has been systematically studied. Randomized controlled trials comparing different drug methods (eg, single drug or combination), routes of administration, and/or different dose regimens were analyzed. Accumulated literature data show that medical abortion is a safe and secure method of terminating pregnancy in early pregnancy, even when performed at home. This makes it not only a preferred but also a WHO-recommended method of abortion at will, as well as for medical indications. Knowledge of the mechanism of action of drugs and their side effects is key to successful completion of the procedure. It is also extremely important not to underestimate even the rare complications in order to be able to minimize the negative consequences of them.

## Г7.24

Лебанова, Х., Е. Григоров, Ст. Георгиев, Хр. Бургазчиев, А. Луизов, И. Гетов. Методология за проучване и измерване на удовлетвореността от предоставянето на аптечни услуги. *Българско списание за обществено здраве (ISSN 1313-860X)*, 2020 (12), No.4, с. 9-21.

#### Резюме

Въведение: Във фармацевтичния сектор в България за предоставянето на аптечни услуги няма общоприет подход и възможност за съпоставка на данни и резултати от изследвания на удовлетвореността. Интензивната и нарастваща конкуренция, разнородната структура и обемът на предоставяните услуги и дейности на аптеките налагат необходимостта от утвърждаване на методология и възможности за провеждане на анализи и сравнения. Цел: Настоящото проучване има за цел да създаде стандартизирана методология за проучване и оценка на удовлетвореността от предоставянето на аптечни услуги в аптеки за обслужване на амбулаторно болни и граждани, която да може да се използва за различни цели – професионални, регулаторни, научни, маркетингови и други. Материал и методи: Проведено е проучване, при което е използван подходът на непряка индивидуална анонимна анкета, с анкетен фиш от предварително обучени анкетъори на терен. Въпросите са затворени, вкл. с възможност за повече от един отговор и оценка по Ликертова скала, събрана е и базова демографска информация. Участието на респондентите, посетители в аптека, е доброволно, като писмено съгласие и етично одобрение не е искано поради характера на проучването като медико-социално, неинтервенционално и анонимно. Резултати и обсъждане: Удовлетвореността на посетителите в аптеките в гнездовото проучване е висока, но има ясна необходимост от предоставянето на допълнителни услуги. Резултатите показват, че има положително отношение към разширяването на дейностите в аптеките и затвърждаване и разширяване ролята на фармацевта като доставчик на здравни услуги. Подобни проучвания по единна методология биха били полезни за вземането на управленски и регулаторни решения и следва да се провеждат регулярно.

Lebanova, H., E. Grigorov, S. Gueorguiev, H. Burgazchiev, A. Luizov, I. Getov. Methodology for studying and measuring satisfaction of services provided by community pharmacies. *Bulgarian Journal of Public Health (ISSN 1313-860X)*, 2020 (12), No.4, с. 9-21.

#### Resume

Introduction: There is no generally accepted approach and opportunity to compare data and results from satisfaction surveys performed in Bulgaria concerning the provision of pharmaceutical services. The intense and growing competition, the diverse structure and the volume of the provided pharmacy services and activities impose the need to establish a methodology and opportunities for conducting analyses and comparisons. Objective: The present study aims to create a standardized methodology for research and assessment of satisfaction with community pharmacies

services provision for outpatients and citizens, which could be used for various purposes - professional, regulatory, scientific, marketing, and others. Material and Methods: The study covers 789 respondents aged 18 to 91 years. An indirect individual anonymous survey with a questionnaire sheet was carried out by previously trained field interviewers. The questions are closed, some of them are multiple-choice and some are with Likert scale evaluation. Basic demographic information was also collected. The participation of respondents - visitors in a pharmacy - is voluntary, as written consent and ethical approval is not required due to the nature of the study as medico-social, non-interventional and anonymous. Results and discussion: Pharmacy visitors' satisfaction measured in the cluster survey is of high level, but there is a clear need for the provision of additional services. The results show that there is a positive attitude towards expanding the activities in pharmacies and strengthening and expanding the role of the pharmacist as a provider of health services. Such studies using a uniform methodology would be useful for management and regulatory decisionmaking and should be conducted on a regular basis.

### Г7.25

Николова, А., Е. Григоров. Анализ на бюджетното въздействие за здравни технологии в различни терапевтични области за периода 2016 – 2019 г. *Българско списание за обществено здраве (ISSN 1313-860X)*, 2021 (13), No. 3, с. 1-9.

#### Резюме

Въведение: Анализът на бюджетното въздействие е част от основните изисквания за оценка на здравните технологии (ОЗТ) и определя финансовите последици от въвеждането или оттеглянето на дадена здравна технология в системата на здравеопазването. Цел: Да се направи оценка на бюджетното въздействие от утвърдените доклади за ОЗТ, както и анализ на разходите и средна цена за лечение на един пациент в различните терапевтични области. Материали и методи: Обект на проучването са утвърдените доклади за ОЗТ на лекарствени продукти в НЦОЗА. Предмет на изследване са разходите/спестяванията, които генерират лекарствените продукти, след получена положителна препоръка за включване в Позитивния лекарствен списък (ПЛС). При обработката и анализа на информацията са използвани статистически методи (алтернативен, вариационен, графичен), икономически анализ и експертна оценка. Резултати: Бюджетното въздействие от лекарствените продукти с положителна препоръка е в размер на 467 504 256 лв. за трите години на анализа. Най-високи разходи генерират областите онкология и хематология, което се дължи на лекарствени продукти, предназначени за лечение на редки болести. Заключение: Лекарствените продукти за лечение на редки заболявания генерират най-голям разход за бюджета на НЗОК. Областите онкология, хематология, пулмология са представени с най-високи добавени разходи. При тях също така е най-висок годишният разход за лечение на 1 пациент. Спестените разходи от лекарствени продукти с отрицателна препоръка възлизат на почти 133 млн. лева.

Nikolova, A., E. Grigorov. Budget impact analysis for health technologies in different therapeutic areas for the period 2016 - 2019. *Bulgarian Journal of Public Health (ISSN 1313-860X)*, 2021 (13), No. 3, p. 1-9.

#### Resume

Introduction: The budget impact analysis is a part of the basic requirements for health technology assessment (HTA) and determines the financial consequences of the introduction or withdrawal of health technology in the health care system. The present study aims to assess the budget impact of approved HTA reports, as well as a cost-benefit analysis and average annual cost per patient in different therapeutic areas. Material and methods: The subject of the study is the approved HTA reports of medicinal products in NCPHA. The subject of research is the costs/savings, generated by the medicinal products after receiving a positive recommendation for inclusion in the Positive Drug List (PDL). Statistical methods (alternative, variational, graphical), economic analysis, and expert evaluation were used in the processing and analysis of the information. Results: The budget impact of the medicinal products with a positive recommendation amounts to BGN 467,504,256 during the three years under the analysis. The highest costs are generated by the fields of oncology and hematology, which is due to medicinal products intended for the treatment of rare diseases. Conclusion: Orphan drugs generate the largest expenditure for the NHIF budget. The fields of oncology, hematology, pulmonology are presented with the highest added costs. It also has the highest annual treating cost per patient. The saved costs from medicinal products with a negative recommendation amount to almost BGN 133 million.

### Г7.26

Kostov, E., E. Grigorov, H. Lebanova. Physicians' Experience and Willingness to Participate in Non-Interventional Trials in Bulgaria. *Journal of Biomedical and Clinical Research (ISSN 1313-6917)*, 2021 (14), No.2, с. 146-155.

#### Resume

Non-interventional studies (NIS) are conducted to obtain additional information about a medicinal product prescribed in the usual manner in compliance with the conditions determined in the marketing authorization. They are a valuable source of real-world data for the effectiveness and safety of medicines. This study aims to assess physicians' knowledge of non-interventional

studies in Bulgaria and identify the primary factors and barriers hindering the NIS at a national level. An individual anonymous questionnaire with 16 items was distributed among physicians in inpatient and outpatient settings. The results showed that 81.3% (n=147) of the respondents have no experience with non-interventional studies. Physicians' willingness to participate in NIS in the future is high and independent of their previous experience. The main barriers hindering conducting NIS in Bulgaria are related to organization, the conduct and the design of the trials, and, sometimes, the investigators' concerns. There is a need for proper training of the researchers and expanding healthcare resources to grow the NIS sector in Bulgaria in line with the tendencies in Europe.

Костов, Е., Е. Григоров, Х. Лебанова. Опит и желание на лекарите за участие в неинтервенционални проучвания в България. *Journal of Biomedical and Clinical Research (ISSN 1313-6917)*, 2021 (14), No. 2, с. 146-155.

#### Резюме

Неинтервенционални проучвания (НИП) се провеждат, за да се получи допълнителна информация за предписан лекарствен продукт по обичайния начин при спазване на условията определени в разрешението за употреба. Те са ценен източник на данни от реалния свят за ефективността и безопасност на лекарствата. Това проучване има за цел да оцени познанията на лекарите относно неинтервенционалните проучвания в България и идентифициране на основните фактори и бариерите, които възпрепятстват НИП на национално ниво. Индивидуална анонимна анкета с 16 въпроса е проведена между лекари работещи в извънболничната и болничната помощ. Резултатите показват, че 81,3% (n=147) от респондентите нямат опит с неинтервенционални проучвания. Желанието на лекарите да участват в НИП в бъдеще е високо, и това е независимо от предишния им опит. Основните бариери пред провеждането на НИП в България са свързани с организацията, администрирането и дизайна на проучванията и понякога опасенията на самите изследователи. Има необходимост от подходящо обучение на изследователите и разширяване ресурсите за здравеопазване за разрастване на сектора на НИП в България в съответствие с тенденциите в Европа.

## Г7.27

Kunchev, M., V. Belcheva, E. Grigorov. Loop-mediated isothermal amplification for detection of *C. Burnetii* in Bulgaria. *Trakia Journal of Sciences (ISSN 1313-3551)*, 2021 (19) No. 2, p. 147-151.

#### Resume

Q fever, which is caused by *Coxiella burnetii*, a small, pleomorphic intracellular bacterium, is the most widespread zoonosis in the world. The chronic form of the disease can lead to disability and death. Rapid diagnosis of Q fever is needed in order that effective treatment can be initiated. The conventional retrospective diagnosis of Q fever, based on serology, is useless for the treatment of afflicted patients. Thus, molecular methods have been created to close the diagnostic gap between the onset of the disease and the presence of specific antibodies in serum. A polymerase chain reaction is a suitable and reliable method with high sensitivity and specificity, but it requires expensive equipment and post-amplification protocol. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) is an isothermal technique, conducted at constant temperature that can amplify a negligible amount of DNA to more than 10<sup>9</sup> copies within one hour, using special primers and polymerase. We have tested the sensitivity and specificity of LAMP in the detection of *C. burnetii*. The mean positive rate of LAMP and polymerase chain reaction in patients was 100% and 74%, respectively. LAMP reacted negatively with non-*C. burnetii* pathogens and non-infected blood samples. We conclude that LAMP is a sensitive and specific technique for the detection of *C. burnetii* and has advantages over serological methods and PCR that make it attractive for diagnosing Q fever in countries around the world.

Кунчев, М., В. Белчева, Е. Григоров. Циклично-медирана изотермична амплификация за откриване на *C. Burnetii* в България. *Trakia Journal of Sciences (ISSN 1313-3551)*, 2021 (19) No.2, p. 147-151.

#### Резюме

Ку-треската, която се причинява от *Coxiella burnetii*, малка, плеоморфна вътреклетъчна бактерия, е най-разпространената зооноза в света. Хроничната форма на заболяването може да доведе до увреждане и смърт. Необходима е бърза диагностика на Ку-треска, за да може да се започне ефективно лечение. Конвенционалната ретроспективна диагноза на Ку-треска, базирана на серология, е безполезна за лечението на засегнатите пациенти. По този начин са създадени молекулярни методи за затваряне на диагностичната празнина между началото на заболяването и наличието на специфични антитела в серума. Полимеразната верижна реакция е подходящ и надежден метод с висока чувствителност и специфичност, но изисква скъпо оборудване и протокол след амплификация. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) е изотермична техника, провеждана при постоянна температура, която може да амплифицира незначително количество ДНК до повече от 10<sup>9</sup> копия в рамките на един час, като се използват специални праймери и полимераза. Тествахме чувствителността и специфичността на LAMP при откриването на *C. burnetii*. Средният положителен процент на LAMP и полимеразна верижна реакция при пациентите е съответно 100% и 74%. LAMP реагира отрицателно с не-*C. burnetii* патогени и неинфектирани кръвни проби. Ние заключаваме, че LAMP е чувствителна и специфична техника за откриване на *C. burnetii* и има предимства пред

серологичните методи и PCR, които я правят привлекателна за диагностициране на Ку-треска в страни по света.

## Г7.28

Пенев, Г., Е. Григоров, С. Георгиев. Съвременни принципи и класификация на локалната проводна анестезия. *Медицински преглед (ISSN 1312-2193)*, 2022 (58), No. 1, с.11-20.

### Резюме

Високотехнологичният прогрес и непрекъснатото усъвършенстване на медикаментите през XXI век отварят нови възможности за специалистите по анестезиология и интензивно лечение при осъществяването на нервни блокади. В зората на развитието си проводните техники на анестезия се извършват на сяло. Усложненията са чести, а качеството – несигурно. Появата на електрическия невростимулатор увеличава успеваемостта при блокиране на периферни нервни пътища, но не предпазва от евентуална увреда на подлежащите анатомични структури. Съвременният начин за постигане на оптимални резултати в условията на максимална сигурност при проводните техники представлява осъществяването им под ехографски контрол. Ултразвуковите апарати изобразяват в дълбочина телесните тъкани и иглата за локорегионална анестезия. В реално време се визуализира целият процес на изпълнение на блокадата – от кожната пункция до инжектирането на медикамента около нервните пътища. Настоящата статия обобщава ключови исторически моменти от еволюционното развитие на средствата и фармацевтичните продукти, използвани за проводна анестезия. Представени са основните ѝ принципи и класификация. Разгледани са възможностите, които предоставя, индикациите, контраиндикациите и потенциалните усложнения.

Penev, G., E. Grigorov, S. Georgiev. Contemporary principles and classification of peripheral nerve blocks. *Medical Review (ISSN 1312-2193)*, 2022 (58), No. 1, p.11-20.

### Resume

The technical progress and ceaseless development of medicinal products during the 21st century discovers new opportunities for the anesthesiologists in performance of nerve blocks. First nerve blocks were performed in a blind manner. The complications often happened and their quality was uncertain. The invention of electric nerve stimulator facilitated nerve finding and the success of local blockades increased. Nevertheless, no protection of the subcutaneous body structures was provided with this technique. Today the use of ultrasound control for the realization of nerve blocking technics is the safest way that provides optimal results. The ultrasound image gives a real time view of the underlying structures and the needle of local anesthesia. The whole process of block realization - from skin transfixion to local anesthetic injection can be observed. This article presents the most important historical moments of development of the devices and pharmaceutical products used for nerve blocks. The basic principles, opportunities, indication, contraindications and potential complications of such technics.

## Г7.29

Мутафова, И., Е. Григоров, К. Георгиев, В. Белчева, М. Енева. Риск от удължаване на QT-интервала при пациенти с онкологични заболявания. *Сърдечно-съдови заболявания (ISSN 0204-6865)*, 2022 (53), No. 1, с.18-30.

### Резюме

Много често при пациентите с онкологични заболявания се наблюдава удължен QT-интервал в сравнение с лицата без такъв тип заболяване. Един от факторите за това е противотуморната терапия и нейното въздействие върху реполяризацията на сърцето, което е с потенциален риск от животозастрашаващи аритмии. Други рискови фактори са комедикация с лекарства, удължаващи QT-интервала, електролитни нарушения, придружаващи заболявания. Удължаването на QT-интервала е прогностичен маркер за риск от аритмия. Медицинските специалисти трябва добре да познават рисковите фактори и в частност лекарствата, удължаващи QT-интервала. При пациенти, за които е планирана противотуморна терапия, трябва да се направи оценка на риска преди започване на лечението и план за проследяване по време на провеждането му с оглед предотвратяване появата на аритмии. Нежеланите лекарствени комбинации, които могат допълнително да увеличат риска, трябва да се избягват, а когато това е невъзможно, е необходимо пациентите да се проследяват по-често. Не на последно място е и информирането на пациентите за лекарствата, които приемат, и обучението за разпознаване и докладване на симптомите, насочващи към аритмии.

Mutafova, I., E. Grigorov, K. Georgiev, V. Belcheva, M. Eneva. Risk for QT prolongation in patients with oncology diseases. *S'rdechno-s' dovi Zabolyavaniya (ISSN 0204-6865)*, 2022 (53), No.1, с.18-30.

### Resume

Prolonged QT interval is very common in cancer patients compared to those without this type of disease. One of the factors for this is anticancer therapy and its effect on cardiac repolarization, which has a potential risk of life-threatening arrhythmias. Other risk factors are concomitant treatment with medications that prolong the QT interval,

electrolyte abnormalities, and concomitant diseases. QT prolongation is a prognostic marker for arrhythmia risk. Healthcare professionals need to be well aware of the risk factors, and in particular the drugs that prolong the QT interval. In patients, for whom anticancer therapy is planned, a risk assessment should be performed prior to initiating treatment, and a follow-up plan must be fulfilled simultaneously to prevent arrhythmias. Adverse drug interactions that may further increase the risk should be avoided, and when this is not possible, patients should be frequently monitored. Last but not least, informing patients about the medications they are taking and training to recognize and report the symptoms due to arrhythmias is required.

### **Г7.30**

Григоров, Вл., Е. Григоров. Оценка на преживяемостта при пациенти с коронарна болест със и без преживян миокарден инфаркт. *Сърдечно-съдови заболявания (ISSN 0204-6865)*, 2022 (53), No. 2, с. 34-40.

#### **Резюме**

Известно е, че колкото по-голям е миокардният инфаркт, толкова по-малък е шансът за дългосрочно оцеляване на пациента. При обширно увреждане на миокарда смъртността е в зависимост от степента сърдечна недостатъчност. Инфарктът на миокарда може да е малък, среден или голям, както и изобилне от други вариации в зависимост от количеството на засегнатия сърдечен мускул. В световен мащаб определянето на лечението при тези пациенти е проблематично. В зависимост от местожителството си и социално-икономическия им статус много, ако не и всички, пациенти с инфаркт биват подлагани на ангиография. Тя дава анатомична оценка на проблема. В зависимост от резултатите от ангиографското изследване болните се насочват за PCI или байпас хирургия, в повечето случаи дори дълго след прекарания миокарден инфаркт. В тази статия разглеждаме методите за функционална оценка на миокарда чрез ядреномедицински тестове със sestamibi 99 Tc. Тази оценка ни води до извода, че за предпочитане пред инвазивните процедури е оптималната медикаментозна терапия при всички пациенти с незначителни данни за исхемия. Шестгодишното проследяване на тези пациенти показва интересни резултати за по-ниска смъртност.

Grigorov, V., E. Grigorov. Assessment of survival in patients with coronary disease with and without experienced myocardial infarction. *S'rdechno-s' dovi Zabolyavaniya (ISSN 0204-6865)*, 2022 (53), No. 2, с. 34-40.

#### **Resume**

For years is known that the bigger the myocardial infarction the lower the chance of long term survival. In extensive myocardial damage the mortality is according to the state of heart failure. Myocardial infarction can be small, medium or large as well as a plethora in between according to the amount of muscle that is involved in the event. Worldwide the management of these patients is problematic. A lot, if not all of them depending of where they live and their socioeconomic status have angiography. The latter is anatomical assessment of the problem. According to the latter they might have PCI or a bypass in most of the cases even long after the myocardial infarction. In this article we look at the methods of functional assessment of the myocardium via nuclear medicine testing with Sestamibi 99 Tc. The latter assessment leads us to preferably medical therapy in all patients with not significant data for ischemia. The six year follow up gives us interesting low mortality results.

## **Г8. Публикации и доклади, публикувани в нереферирани списания с научно рецензиране или публикувани в редактирани колективни томове**

### **Г8.1**

Григоров, Е. „Обща обучителна рамка” за следдипломно обучение (специализация) по болнична фармация. *Годишник по болнична фармация (ISSN print: 2367-8763, ISSN online: 2603-3852)*, 2015 (1), No.1, с. 40-42.

#### **Резюме**

Общата рамка на обучение е новоучредено в Европейския съюз е правно средство за постигане на автоматично признаване на професионална квалификация във всички страни. Тя е създадена от най-новата ревизия на Директива на Европейския съюз за професионалните квалификации. Европейската асоциация на болничните фармацевти е една от първите организации, които се опитват да го приложат.

Grigorov, E. “Common training framework” for postgraduate education (specialization) in hospital pharmacy. *Annual for Hospital pharmacy (ISSN print: 2367-8763, ISSN online: 2603-3852)*, 2015 (1), No. 1, p. 40-42.

#### **Resume**

The common training framework is a newly established in European union legal tool to achieve automatic professional qualification recognition across all countries. It has been created by the most recent revision of the



European Union's Professional Qualifications Directive. The European association of hospital pharmacists is one of the first organizations trying to implement it.

## Г8.2

Веков, Т., П. Салчев, Н. Велева, Е. Григоров, Х. Лебанова. Планиране и въвеждане на оценката на здравни технологии и лекарствени терапии в България, *Социална медицина (ISSN print: 1310-1757, ISSN online: 2603-3739)*, 2015 (23), No. 1, с. 32-40.

### Резюме

Оценката на здравните технологии (HTA – Health Technology Assessment) е научно обоснована методология, която дава насоки за вземане на решения на базата на доказателства относно ценообразуването и реимбурсирането на здравни технологии и лекарствени терапии. Целта е да се идентифицират онези здравни програми, стоки и услуги, които предлагат най-голяма стойност за единица разход, а политиците да вземат обосновани решения относно тяхното прилагане в практиката. Съвременното развитие на здравната политика в страните от ЕС все по-често ограничава субективните решения за реимбурсиране и свободно ценообразуване на здравни технологии и лекарствени терапии, като се прилагат сравнителни оценки на терапевтичната ефикасност, безопасност и разходна ефективност на предлаганите здравни продукти/услуги. Този процес в България към началото на 2015 г. е проходящ и няма реално влияние върху управлението и контрола на публичните здравни разходи. В резултат на това общата добавена здравна стойност за пациентите в нашата страна от медицинските интервенции и лекарствените терапии е неизвестна. Това прави невъзможна обективната оценка на здравната и лекарствена политика, които единствено регистрират ежегоден ръст на разходите, без дори да е направен опит на оценяване на обществените здравни резултати.

Vekov, T., P. Salchev, N. Veleva, E. Grigorov, C. Lebanova — Planning and introduction of health technology assessment and drug therapies in Bulgaria. *Social Medicine (ISSN print: 1310-1757, ISSN online: 2603-3739)*, 2015 (23), No. 1, p. 32-40.

### Resume

The assessment of health technologies (HTA – Health Technology Assessment) is a scientifically based methodology, which provides guidance for evidence-based decision-making issues regarding pricing and reimbursement of health technologies and drug therapies. The goal is to identify those health programs, goods and services that which offer the greatest value per unit cost, a politicians to make informed decisions about their application in practice. The modern development of health policy in the nity from the EU increasingly limits subjective decisions for reimbursement and free pricing of healthcare technologies and drug therapies, applying comparnital assessments of therapeutic efficacy, safety and cost-effectiveness of the offered health products/services. This process in Bulgaria at the beginning of 2015 was prowalker and has no real impact on management and control of public health expenditure. As a result, the general added health value for patients in our country of medical interventions and drug therapies is unknown. This makes it impossible to objectively evaluate the health and drug policy, which only registrirate annual growth in spending without it even being done experience evaluating public health outcomes.

## Г8.3

Кафеджийски, К., Е. Григоров, Т. Веков. Разработване на фармацевтичен състав с приятни органолептични характеристики, съдържащ acetylcysteine, *Медицински мениджмънт и здравна политика (ISSN 1312-0336)*, 2015 (46), No. 2, с. 12-20.

### Резюме

Разработен е фармацевтичен състав на прах за перорален разтвор, съдържащ acetylcysteine, чрез прилагане на подходяща и ефективна комплексна система за маскиране на вкуса и мириса. Установен е фармацевтично приемлив стабилизатор – citric acid, и оптималната концентрация в условия на перорален воден разтвор – топла напитка. Успешно е приложен нов метод за маскиране на неприятния вкус и мирис на acetylcysteine и негови примеси чрез механично смесване на активното вещество с Kleptose Linecaps 17 в определено тегловно съотношение. Използвано е подходящо разреждащо вещество в продукта – polyol xylitol, който може да се използва и от диабетици.

Kafedzhiyski, K., E. Grigorov, T. Vekov. Development of a pharmaceutical composition of powder for peroral solution containing acetylcysteine. *Medical management and health policy (ISSN 1312-0336)*, 2015 (46), No. 2, с. 12-20.

### Resume

A pharmaceutical composition of powder for peroral solution has been developed containing acetylcysteine via the application of a suitable and effective complex system for taste and odor masking. It has been ascertained a

pharmaceutically acceptable stabilizer – citric acid and the optimal concentration under the conditions of a peroral aqueous solution – hot drink, was developed. Successfully has been applied a new method for masking the unpleasant taste and odor of acetylcysteine and its impurities through the chemical mixture of the active substance with Kleptose Linecaps 17 in a defined weight ratio. It has been used a proper diluent in the product – polyoxylitol, which could be used as well by diabeticians.

#### **Г8.4**

Димитрова, Зл., Е. Григоров. История на болничното дело и болничната фармация в България след 1878 г. *Годишник по болнична фармация (ISSN print: 2367-8763, ISSN online: 2603-3852)*, 2016 (2), No. 1, с.5-13.

Резюме

Тази публикация представя възникването и развитието на модерните болници и болничните аптеки към тях по българските земи в епохата след Освобождението на България от османско владичество.

Dimitrova, Zl., E. Grigorov. History of the hospital practice and the hospital pharmacy in Bulgaria after 1878 *Annual for Hospital pharmacy (ISSN print: 2367-8763, ISSN online: 2603-3852)*, 2016 (2), No. 1, p.5-13.

Resume

This publication presents the occurrence and development of modern hospitals and hospital pharmacies them in the Bulgarian lands in the era after the liberation of Bulgaria from Ottoman rule.

#### **Г8.5**

Миронова, Д., Е. Григоров, В. Белчева, Т. Ханджиева-Дърленска. Инхибитори на натриево-глюкозния котранспортер 2 – нов клас антидиабетни лекарства за лечение на захарен диабет тип II. *Годишник по болнична фармация (ISSN print: 2367-8763, ISSN online: 2603-3852)*, 2016 (2), No. 1, с. 59-65.

Резюме

Захарният диабет тип II е едно от заболяванията, обявено от Световната здравна организация (СЗО) като пандемия, чийто ръст прогресира ежедневно и засяга както напредналите в икономическо отношение, така и развиващите се страни. Този факт води след себе си редица здравни, социални и икономически последици, които трябва да бъдат преодоляни, както посредством мерки за профилактика, така и с изясняване на патофизиологичните механизми на заболяването и откриването на нови терапевтични подходи, за лечение на хипергликемиите и намаляване на усложненията от основното заболяване. С откриването на селективните конкурентни инхибитори на натриево-глюкозния транспортер 2 (Sodium-glucose co-transporter-2- инхибитори, съкратено наричани SGLT2- инхибитори), започва една нова ера във фармакотерапията на захарния диабет тип II. В настоящия обзор се проследяват механизъм на действие и ефектите на медикаментите от посочената група.

Mironova, M., E. Grigorov, V. Belcheva, T. Handjieva- Darlenska. Inhibitors of sodium-glucose linked transporter 2 - a new class antidiabetic drugs used for the treatment of diabetes mellitus type 2. *Annual for Hospital pharmacy (ISSN print: 2367-8763, ISSN online: 2603-3852)*, 2016 (2), No. 1, p. 59-65.

Resume

Diabetes mellitus is a chronic disease, declared by the World Health Organization (WHO) as a pandemia, whose growth is progressing daily and affects both economically advanced and developing countries. This fact leads to a number of health, social and economic consequences that need to be surmount, both through measures to prevent and to clarify the pathophysiological mechanisms of the disease and the discovery of new therapeutic approaches for treating hyperglycemia and a decrease in the complications of the underlying disease. With the discovery of selective inhibitors of competitive Sodium-glucose co-transporter-2- inhibitors (abbreviated called SGLT2- inhibitors) begins a new era in the pharmacotherapy of diabetes mellitus type II. In this review are tracked mechanism of action and effects of drugs of that group.

#### **Г8.6**

Николова, А., Е. Григоров, А. Димова, Ж. Колев, П. Салчев. Анализ на процеса и осигуреността с експерти за работните комисии по оценка на здравните технологии в България. *Социална медицина (ISSN print: 1310-1757, ISSN online: 2603-3739)*, 2017 (27), No. 4, с. 30-33.

Резюме

Процесът на оценката на здравните технологии представлява практическата употреба и приложение на една научно обоснована и утвърдена в световен мащаб методология, която дава препоръки и основания

за вземане на решения на базата на доказателства, относно реимбурсирането на лекарствени терапии. Основната ѝ цел е да се идентифицират онези лекарства, които предлагат най-голяма добавена стойност или ефективност за единица разход, а политиците да вземат обосновани решения относно тяхното прилагане в практиката. Анализът показва, че организацията на процеса е добра, но съществуват проблеми с ресурсната му осигуреност. Привличането на висококвалифицирани специалисти, които да се включат в процеса по ОЗТ, трябва да продължи. Необходимо е да се изгради система за обучение на експерти, както и да бъде изградена информационна система, обслужваща процеса. Като ключов фактор за развитието на процеса на преден план трябва да бъде изведено осъзнаването на необходимостта от извършване на ОЗТ, в т.ч. от фирми-ПРУ, водещи специалисти в съответните области, институции и граждани.

Nikolova, A., E. Grigorov, A. Dimova, J. Kolev, P. Salchev. Analysis of the process and the availability of experts for the working commissions on Health Technology Assessment in Bulgaria. *Social Medicine (ISSN print: 1310-1757, ISSN online: 2603-3739)*, 2017 (27), No. 4, p. 30-33.

#### Resume

The Health Technology Assessment process represents the practical use and application of a scientifically based and globally established methodology that provides recommendations and grounds for evidence-based decision-making regarding the reimbursement of drug therapies. Its main objective is to identify those drugs that offer the greatest added value or effectiveness per unit of cost, and for policymakers to make informed decisions about their implementation in practice. The analysis shows that the organization of the process is good, but there are problems with its resource provision. Attracting highly qualified professionals to join the HTA process must continue. It is necessary to build a system for training experts, as well as to build an information system serving the process. Awareness of the need to perform HTA, including from MAH companies, leading specialists in the respective fields, institutions and citizens.

## Г8.7

Прифтис, С., Е. Григоров, С. Георгиев, А. Янакиева. Оценка на здравните технологии при медицински изделия. *Здравна политика и мениджмънт (ISSN 1313-4981)*, 2017 (17), No.2, с.68-73.

#### Резюме

Оценката на здравните технологии се разви като ключов елемент в помощ на разпределението на здравните бюджети. Индустрията на медицинските изделия е една от най-динамичните и иновативни области в здравеопазването, медицината и фармацевтиката, с хиляди нови продукти, които излизат ежегодно на пазара. Съответно, голямото разнообразие от тях, както и различните технологии, които са включени в общото понятие „медицинско изделие“, са подложени на засилен контрол по отношение на тяхната безопасност. В този контекст са налице редица особености за медицинските изделия, които може да комплицират задълбочената икономическа оценка и да ограничат нейната информативна стойност. Някои от тези особености са свързани с конкретните характеристики на изделието, например повечето технологии и изделия имат множество показания, определени от производителя. Други особености от своя страна отразяват външните условия и са с по-общ характер, като например регулаторната рамка, която производителят на медицинското изделие е длъжен да спазва преди одобрението му на пазара, както и структурата и особеностите на здравната и фармацевтична индустрия. В тази статия се разглеждат и обсъждат наличните литературни данни за горепосочените усложняващи фактори и техните практически последици, които могат да бъдат използвани като основа за разработване на целеви решения на възникващите предизвикателства при икономическата оценка на медицинските изделия. Обсъждат се и предложения от водещи специалисти в областта, на рамки и модели като IDEAL-D, които биха подобрили значително международното сътрудничество и наличието на висококачествени клинични данни за ефективност.

Priftis, S., E. Grigorov, S. Georgiev, A. Yanakieva. Health technology assessment of medical devices. *Health policy and management (ISSN 1313-4981)*, 2017 (17), No.2, p.68-73.

#### Resume

HTA has evolved as a key element to support the distribution of healthcare budgets. The medical devices industry is one of the most dynamic and innovative areas of healthcare, medicine and pharmacy, with thousands of new products introduced every year in the market. Accordingly, the wide variety of them

and the different technologies that are included in the general term "medical device" are subjected to increased control over their safety. In this context, there are a number of specific features of medical devices that could complicate the economic evaluation process and limit its informative value. Some of these features are related to the specific characteristics of the product, as most technologies and products have multiple indications specified by the manufacturer. Other factors, such as the structure and characteristics of the healthcare and pharmaceutical industry and the regulatory framework, reflect external conditions and are more general. This article reviews and discusses the available literature data for the above mentioned complicating factors and their practical consequences that can be used as a basis to develop targeted solutions to emerging challenges in the economic evaluation of medical devices. Discussed are also suggestions from leading experts in the field for frameworks and models such as IDEAL-D, which would significantly improve international cooperation and the availability of high quality clinical evidence of effectiveness.

### Г8.8

Цанова, Д., Н. Велева, Т. Веков, Е. Григоров. Анализ разход/ползност на ixekizumab за лечение на плакатен псориазис в България, април 2017 г. *Медицински мениджмънт и здравна политика (ISSN 1312-0336)*, 2017 (48), No. 2, с. 3-12.

#### Резюме

Целта на изследването е чрез анализ на публикувани данни от оценки на здравни технологии за лечение на плакатен псориазис (ПП), проведени в други страни, да се моделират разходите и здравните ползи на ixekizumab в сравнение с терапевтичните алтернативи, използвани в българската клинична практика. Косвеното сравнение чрез мрежов метаанализ включва ixekizumab, secukinumab, ustekinumab, adalimumab, etanercept, infliximab. Използваният икономически анализ е разход/ползност. Проучването стига до извода, че ixekizumab е разходно ефективна терапия за лечение на пациенти с плакатен псориазис, след неуспех със стандартна терапия в България, в сравнение с ustekinumab, adalimumab и infliximab.

Canova, D., N. Veleva, T. Vekov, E. Grigorov. A cost/benefit analysis of ixekizumab for treatment of plaque psoriasis in Bulgaria in april 2017. *Medical management and health policy (ISSN 1312-0336)*, 2017 (48), No. 2, p. 3-12.

#### Resume

The aim of the study is to model costs and health benefits of ixekizumab in comparison to therapeutic alternatives used in the Bulgarian clinical practice, through an analysis of published data from assessments of health technologies for treatment of plaque psoriasis (PP), which are performed in other countries. The indirect comparison through network analysis includes ixekizumab, secukinumab, ustekinumab, adalimumab, etanercept, infliximab. The used economical analysis is cost/benefit. The study concludes that ixekizumab is a cost-effective therapy for treatment of patients with plaque psoriasis after failed standard therapy in comparison with ustekinumab, adalimumab and infliximab in Bulgaria.

### Г8.9

Кунчев, М., И. Гергова, В. Васева, Е. Григоров. Исторически преглед и анализ на съвременните аспекти при лечението на остра и хронична форма на Q-треска. *Годишник по болнична фармация (ISSN print: 2367-8763, ISSN online: 2603-3852)*, 2019 (5), No. 1, p.24-34.

#### Резюме

Световно разпространената зооноза Ку-треска се приписва от вътреклетъчния микроорганизъм *Coxiella burnetii*. Заболяването е ендемично за нашата страна и има две форми на протичане – остра и хронична. Поради неспецифичната симптоматика на Ку-треската поставянето на точна диагноза и правилно лечение са затруднени. В исторически план лечението на заболяването е претърпяло много промени, свързани с различни *in vitro* модели за проучване на чувствителността на *Coxiella burnetii* към антибиотични комбинации. За съвременното лечение на острата форма на Q-треската (Ку-треската) при възрастни се използва 100 mg доксициклин два пъти дневно за 14 дена, а при бременни се препоръчва ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол: 160 mg / 800 mg) два пъти дневно до последните шест седмици на бременността. Актуалната терапия на хроничната форма на заболяването включва 100 mg доксициклин два пъти дневно, комбинирани с хидроксихлорохин три пъти дневно при 200 mg на доза в продължение на най-малко 18 месеца.

Kunchev, M., I. Gergova, V. Vaseva, E. Grigorov. Historical review and analysis of contemporary aspects in the treatment of acute and chronic form of Q-fever. *Annual for Hospital pharmacy (ISSN print: 2367-8763, ISSN online:*

2603-3852), 2019 (5), No. 1, p.24-34.

#### Resume

Worldwide spread Q-fever zoonosis is caused by the intracellular microorganism *Coxiella burnetii*. The disease is endemic to our country and has both acute and chronic forms. Due to the non-specific symptoms of Q-fever, accurate diagnosis and proper treatment are difficult. Historically, the treatment of the disease has undergone many changes associated with various in vitro models for studying the sensitivity of *Coxiella burnetii* to antibiotic combinations. For acute treatment of the acute form of Q-fever in adults, 100 mg doxycycline is used twice daily for 14 days, and co-trimoxazole (trimethoprim/sulfamethoxazole: 160mg/800mg) twice daily during pregnancy is recommended up to the last six weeks of pregnancy. Current chronic disease therapy includes 100 mg doxycycline twice daily combined with hydroxychloroquine three times a day at 200 mg per dose for at least 18 months.

### Г8.10

Ценов, С., Е. Григоров, Б. Богов. Фамилна хиперхолестеролемиа- съпоставка на клинична спрямо генетична диагноза. *Съвременна медицина (ISSN 0562-7192)*, 2019 (63), No. 1, с. 39-45.

#### Резюме

Масщабни епидемиологични проучвания показват, че повишеният холестерол в липопротеините с ниска плътност (LDL-C) е основна причина за изменението в стойността на сърдечно-съдовия риск. Фамилната хиперхолестеролемиа (FH) е сериозно наследствено заболяване, характеризиращо се с постоянно повишени нива на LDL-C от раждането. Засегнатите индивиди са със значително повишен риск от сериозни кардиоваскуларни събития, например миокарден инфаркт (МИ) или инсулт, като при тях често се установява клинично доказано сърдечно-съдово заболяване от ранна възраст. Диагнозата FH се основава не само на клинични и лабораторни оценки, като нива на липидите, възраст на пациента, но и фамилна анамнеза (напр. Холандските критерии - Dutch Lipid Clinical Network Criteria). Генетичният полиморфизъм при FH е огромен и поставя генетиците пред невъзможност да опишат всички съществуващи мутации. Свързващо звено между мутациите е еднаквата клинична картина – увеличен LDL-C и повишен сърдечно-съдов риск, като основно значение се отдава на време/годишни изложение на висок LDL-C, които обуславят развитието на атеросклерозата и развитието на сърдечно-съдови инциденти с животозастрашаващ ефект. Ето защо Европейското дружество на кардиолозите и Европейската асоциация по атеросклероза в общи насоки, издадени през 2016 г., препоръчват да не се въвежда генетичното изследване като условие за поставяне на диагнозата FH. Препоръчват се: оценка на СС риск и диагностициране на нивото на развитие на атеросклерозата; оценка и диагностициране на FH чрез каскаден скрининг – Dutch Lipid Clinical Network Criteria.

Tsenov, S., E. Grigorov, B. Bogov. Familial hypercholesterolemia – clinical versus genetic diagnosis. *Sivremenna Meditsina (ISSN 0562-7192)*, 2019 (63), No. 1, p. 39-45.

#### Resume

Large-scale epidemiological studies have shown that elevated cholesterol in low-density lipoproteins (LDL-C) is the major reason for the shifting of the value of cardiovascular risk. Family hypercholesterolemia (FH) is a serious, hereditary disease characterized by consistently elevated LDL-C levels since birth. Affected individuals have a significantly increased risk of serious CV events such as myocardial infarction (MI) or stroke, as they are frequently diagnosed with a clinically proven cardiovascular disease from an early age. The FH diagnosis is based on the clinical and laboratory evaluations, including but not limited to, the lipid levels, patient's age, as well as family history (e.g., Dutch Lipid Clinical Network Criteria). The genetic polymorphism of FH is massive and renders genetic experts unable to describe all existing mutations. The connection between the mutations is the identical clinical picture – elevated LDL-C and increased cardiovascular risk, with fundamental significance being attributed to the time/years of exposure to elevated LDL-C, which determine the development of atherosclerosis and the development of cardiovascular incidents with life-threatening effects. That is why the European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society in their General Guidelines issued in 2016, recommend to not implement genetic tests as a condition for FH diagnosis. The recommendations are as follows: evaluation of CV risk and diagnosis of the level of atherosclerosis development; evaluation and diagnosis of FH by means of cascade screening - Dutch Lipid Clinical Network Criteria.

### Г8.11

Богданова, Л., Е. Григоров, В. Белчева, И. Гетов. Анкетно проучване сред болнични фармацевти за ефектите от промяната на законодателството, регулиращо клиничните изпитвания в България. *Годишник по болнична фармация (ISSN print: 2367-8763, ISSN online: 2603-3852)*, 2019 (5), No. 1, с. 11-18.

#### Резюме

Участието на болничните фармацевти в провеждането на клинични изпитвания е важно, за да се осигури качество и проследимостта при съхранението, разпределянето и отчетността на изпитвания лекарствен продукт (ИМП). Задължителен текст, регулиращ този процес, стана част от местното българско фармацевтично законодателство през 2015 г. През последните години много промени по отношение на тази регулация могат да бъдат наблюдавани при провеждането на клинични изпитвания. Болничните фармацевти са отговорни за управлението на изследователските лекарствени продукти, както е дефинирано според Добрата клинична практика. Те имат жизненоважна роля във връзка с клиничните изпитвания, които са да защитят участниците, медицинските специалисти и доверието, като гарантират, че проучваните лекарства са подходящи за употреба и се снабдяват, обработват, съхраняват и използват безопасно и правилно. На база на направения анализ на данните от анкетата, проведена с магистър-фармацевти, които са управители на болнични аптеки, могат да се направят следните изводи:

1. Наблюдава се увеличаване на броя на клиничните изпитвания, в екипите на които се включват магистър-фармацевти.
2. Създадени са необходимите условия от страна на лечебните заведения за съхраняване на изпитваните лекарствени продукти в болничната аптека при провеждането на клинични изпитвания.
3. Магистър-фармацевтите, управители на болнични аптеки, се чувстват уверени и добре подготвени за активно участие в провеждането на клинични изпитвания.

Bogdanova, L., E. Grigorov, V. Belcheva, I. Getov. Questionnaire survey among hospital pharmacists on the effects of the change in the legislation regulating clinical trials in Bulgaria. *Annual for Hospital pharmacy (ISSN print: 2367-8763, ISSN online: 2603-3852)*, 2019 (5), No. 1, p. 11-18.

#### Resume

The participation of hospital pharmacists in the conduction of clinical trials is important in order to have quality and traceability of storage, dispensing and accountability for the investigational medicinal product (IMP). A mandatory section regulating this process became a part of the local Bulgarian pharmaceutical legislation in 2015. During the last years, many changes in regard to this regulation can be followed in the conduct of clinical research. Hospital pharmacists have become the responsible ones for IMP management as defined in the Good Clinical Practice. They have a vital role in relation to clinical research, which is to safeguard participants, healthcare professionals and trust by ensuring investigational medicinal products are appropriate for use and are procured, handled, stored and used safely and correctly. The following conclusions can be drawn from the analysis of the data from the survey conducted with master pharmacists who are managers of hospital pharmacies:

1. There is an increase in the number of clinical trials involving master pharmacist teams.
2. The necessary conditions have been created by the medical establishments to store the tested medicinal products in the hospital pharmacy and to carry out clinical trials.
3. Master pharmacists and hospital pharmacy managers feel confident and well prepared to participate actively in clinical trials.

## Г8.12

Калинкова, И., Е. Григоров, Т. Ханджиева-Дърленска. Съвременно лечение на хиперхолестеролемия с лекарства, които са фиксирани дозови комбинации. *GP News (ISSN 1311-4727)* 2019, бр. 9, с. 22-27.

#### Резюме

Фиксираните дозови комбинации се използват за лечение на редица заболявания: холестеролемия, високо кръвно налягане и други значими заболявания като астма и захарен диабет. Съществува разнообразие от заболявания, които се лекуват с медикаменти, които съдържат две молекули в една единствена таблетка. В областта на кардиологията фиксирани дозови комбинации се използват основно за лечение на високо кръвно налягане и за хиперхолестеролемия. През 2001 г Световната Здравна Организация /СЗО/ и експерти дискутират подходи за лечение на ненаследствени заболявания и се достига до заключението: „Употребата на една единствена таблетка ще насърчи пациентите да се придържат към лечението, както и това, че таблетката ще бъде икономически по-изгодна.“. Фиксираните дозови комбинации (наречени още poly pill) комбинират лекарства за контрол на кръвното налягане и за контрол на диабета в ниски дози, с или без аспирин, в една таблетка, с цел превенция на ССС. Таблетките, съдържащи две молекули, са още в процес на проучване, но комбинацията на две молекули в една таблетка позволява използването на по-малко парични ресурси, защото увеличава ефективността на по-ниска цена.

Kalinkova, I., E. Grigorov, T. Handjieva- Darlenska. Modern treatment of hypercholesterolemia with drugs that are fixed dose combinations. *GP News (ISSN 1311-4727)* 2019, No. 9, p. 22-27.

#### Resume

Fixed-dose combinations are used to treat a number of diseases: cholesterolemia, high blood pressure, and other significant diseases such as asthma and diabetes mellitus. There are a variety of diseases that are treated with drugs that contain two molecules in a single tablet. In the field of cardiology, fixed-dose combinations are mainly used to

treat high blood pressure and hypercholesterolemia. In 2001, the World Health Organization /WHO/ and experts discussed approaches to the treatment of non-hereditary diseases and the conclusion was reached: "The use of a single tablet will encourage patients to adhere to treatment, and that the tablet will be more economically advantageous." Fixed-dose combinations (also called polypills) combine blood pressure control and diabetes control drugs at low doses, with or without aspirin, in one tablet to prevent CHD. Tablets containing two molecules are still in the process of research, but the combination of two molecules in one tablet allows the use of less monetary resources because it increases the efficiency at a lower cost.

### Г8.13

Григорова, В., Ц. Стефанова, Е. Григоров. Въвеждане на централизирано разтваряне на цитостатици в България. *Годишник по болнична фармация (ISSN print: 2367-8763, ISSN online: 2603-3852)*, 2019 (5), No. 1, с. 19-23.

#### Резюме

Въведение: Централизираното разтваряне на цитостатици в болничната аптека е модерен и икономичен начин за приготвяне на този тип лекарствени продукти. При него се използва асептичен метод на работа, който гарантира качеството на получените разтвори при осигуряване безопасността на персонала и опазване на околната среда. Цел: Оценка на изпълнението на промяната в наредба на Министерство на здравеопазването на Република България за въвеждане на централизирано разтваряне на цитостатици в болничните аптеки на лечебни заведения с онкологични и/или онкохематологични отделения три години след нейното приемане. Методология: Проучване, проведено по телефона и/или чрез онлайн комуникация сред ръководителите на болничните аптеки към лечебни заведения в България. Периодът на реализиране е март-април 2019 година. Направен е анализ на резултатите и той е сравнен с регистрите на Министерство на здравеопазването. Резултати: От 40 лечебни заведения с онкологични и/или онкохематологични отделения 18 имат централизирано разтваряне на цитостатици в болничните аптеки спрямо 3 преди приемането на наредбата. Други няколко са в процес на реконструиране на аптеките и предстоящо въвеждане. При 60 процента от болничните аптеки в дейностите по разтваряне на цитостатици участват медицински сестри в нарушение със законовата рамка. Заключение: Процесът на въвеждане на централизирано разтваряне на цитостатици в болничните аптеки в България е започнал. Все още пред лечебните заведения има редица предизвикателства, свързани най-вече с финансовите инвестиции, които трябва да бъдат направени. Сериозен проблем е и липсата на достатъчно квалифициран фармацевтичен персонал в болничните аптеки, която често пъти налага дейностите да се извършват от медицински сестри.

Grigorova, V., T. Stefanova, E. Grigoryov. Implementation of central preparation of cytostatics in Bulgaria. *Annual for Hospital pharmacy (ISSN print: 2367-8763, ISSN online: 2603-3852)*, 2019 (5), No. 1, p. 19-23.

#### Resume

Introduction: Centralized dissolution of cytostatics in a hospital pharmacy is a modern and economical way of preparing this type of medicinal product. It uses an aseptic method of operation that guarantees the quality of the solutions obtained while ensuring the safety of personnel and protecting the environment. Aim: The aim of this article is to evaluate the implementation of the change in an ordinance of the Ministry of Health of the Republic of Bulgaria for the introduction of centralized dissolution of cytostatics in hospital pharmacies of oncology and/or onco-hematology wards three years after its adoption. Methodology: A survey conducted by telephone and/or through online communication among the heads of hospital pharmacies in hospitals in Bulgaria was used. The implementation period was March-April 2019. The results were analyzed and compared with the registers of the Ministry of Health. Results: Out of 40 medical establishments with oncology and/or onco-hematology wards, 18 have centralized dissolution of cytostatics in hospital pharmacies compared to 3 before adopting the ordinance. Another few are in the process of reconstructing the pharmacies and their upcoming introduction. Nurses participate in cytostatic dissolution activities in 60 percent of hospital pharmacies in violation of the legal framework. Conclusion: The process of introducing centralized dissolution of cytostatics in hospital pharmacies in Bulgaria has begun. There are still a number of challenges for healthcare institutions, mainly related to the financial investments that need to be made. A serious problem is the lack of sufficiently qualified staff in hospital pharmacies, which often requires that nurses perform their activities.

### Г8.14

Маринов, Д., Е. Григоров, В. Белчева, Сл. Джамбазов. Фармакоикономически анализ на медикаментозния аборт в България. *Социална медицина (ISSN print: 1310-1757, ISSN online: 2603-3739)*, 2019 (30), No. 3, с. 23-27.

#### Резюме

Медикаментозният метод за прекъсване на ранна бременност започва с идентифицирането на простагландините. През 70-те години много от развитите държави легализират аборт, което води и до развитието и активното прилагане на тази здравна технология в световен мащаб. Във фармакоикономическия анализ е използван методът разход-минимум, като се сравняват разходите по прекъсване на бременност на два от най-популярните протокола и режима на дозировка с наличните към момента на проучването на българския пазар лекарствени продукти и разходите при класически аборт. Отчетени са и вероятностите за евентуални усложнения. При еквивалентна ефикасност на двете процедури, прилагането на анализ от типа разход-минимум (СМА) е подходящ и логичен избор. Проведеният анализ установява, че медикаментозното прекъсване на бременността по протокола на Европейска лекарствена агенция (ЕМА) (Mifepristone 600mg + Misoprostol 400mcg) е с малко по-висок разход за пациент в сравнение с хирургичния аборт, ако процедурата се извършва през първия триместър на бременността ( $\Delta$ Разходи=+10,61лв.) и води до спестен разход за пациент по време на втория триместър на бременността ( $\Delta$ Разходи=-90,96лв.). Медикаментозното прекъсване на бременността по протокола на СЗО води до спестен разход на пациент в сравнение с хирургичния аборт, независимо от периода на бременността, в който се извършва процедурата ( $\Delta$ Разходи = -50,43лв в първи триместър и  $\Delta$ Разходи = -156,60 във втория триместър). Медикаментозното прекъсване на бременността е неинвазивно, високо ефективно и безопасно, наподобявайки естествения механизъм на спонтанния аборт, като в повечето случаи води до спестяване на разходи и може да се разглежда като реална алтернатива на класическия хирургичен аборт.

Marinov, D., E. Grigorov, V. Belcheva, Sl. Djambazov. Pharmacoeconomic analysis of medical abortion in Bulgaria. *Social Medicine (ISSN print: 1310-1757, ISSN online: 2603-3739)*, 2019 (30), No. 3, p. 23-27.

#### Resume

The drug treatment for interrupting early pregnancy begins with the identification of prostaglandins. In the 1970s, many developed countries legalized abortion, which led to the development and active application of this healthcare technology worldwide. The cost-effectiveness method was used in the pharmacoeconomic analysis by comparing the costs of abortion of two of the most popular protocols and dosage regimens with the medicines available at the time of the study on the Bulgarian market and the costs of classic abortion. The eventual complications were also noted. With equivalent efficiency of the two procedures, the application of cost-minimum analysis (CMA) is an appropriate and logical choice. The analysis shows that the drug termination of pregnancy under the EMA protocol is (600 mg Mifepristone +400 mcg Misoprostol) a slightly higher cost per patient compared to the surgical abortion if the procedure is performed during the first trimester of pregnancy ( $\Delta$ Costs = +10,61 BGN) and leads to cost savings for the patient during the second trimester of pregnancy ( $\Delta$ Costs = -90,96 BGN). Medication termination of pregnancy under WHO protocol results in a cost-saving per patient compared to surgical abortion, regardless of the period of pregnancy during which the procedure is performed ( $\Delta$ Cost = -50,43 BGN in the first trimester and  $\Delta$ Cost = -156,60 BGN in the second trimester). Drug termination is non-invasive, highly effective, and safe, resembling the natural mechanism of spontaneous abortion. In most cases, medical abortion is cost-saving and can be considered as a reasonable alternative to surgical abortion.

## Г8.15

Григоров, Е., Т. Каранешева. Фалшивите новини за COVID-19 – как да се предпазим? *Здравна политика и мениджмънт (ISSN 1313-4981)*, 2020 (20), No.2, с. 17-18.

#### Резюме

Фалшивите новини за пандемията COVID-19 се разпространяват по-бързо от самия вирус чрез интернет и социалните мрежи. Световната здравна организация (СЗО) предупреди за последствията от тази пагубна „инфодемия“. Тези съобщения могат да съдържат безполезна, неточна или дори вредна информация и съвети, които могат да нанесат сериозни вреди на общественото здраве. Обърквашо някои фалшиви новини съдържат и смесица от точна информация, което затруднява откриването на това, което е вярно и точно. Фалшиви новини могат да се споделят и от надеждни приятели и семейство, включително от медицински специалисти. Показателно е, че шест от десет новини, споделени в социалните медии, дори не са прочетени първо от потребителя, който ги споделя.

Grigorov, E., T. Karanesheva. Fake news about COVID-19 - how to protect ourselves? *Health policy and management (ISSN 1313-4981)*, 2020 (20), No. 2, p. 17-18.

#### Resume

Fake news about the COVID-19 pandemic is spreading faster than the virus itself through the Internet and social media. The World Health Organization (WHO) has warned of the consequences of this pernicious "infodemic". These messages may contain useless, inaccurate or even harmful information and advice that could cause serious harm to public health. Confusingly, some fake news also contains a mixture of accurate information, making it difficult to discern what is true and accurate. Fake news can also be shared by trusted friends and family, including medical professionals. It is significant that six out of ten news stories shared on social media are not even read first



by the user who shares them.

### **Г8.16**

Маринов, Д., Е. Григоров, В. Белчева, П. Салчев. Пилотно проучване за отношението на пациентките към медикаментозния аборт. *Социална медицина (ISSN print: 1310-1757, ISSN online: 2603-3739)*, 2020 (28), No.1, с. 9-14.

#### Резюме

Резултатите от проведената анкета с пациентки определят отношението им към медикаментозния аборт. Това е от изключително значение за навлизането на метода в България. Вярно е, че лекарите със своя авторитет, често могат да наложат мнението си над пациентите, но ако последните нямат положително мнение и нагласа за медикаментозния аборт, той няма да се може да започне широко да се използва. Проучено е мнението на 124 пациентки след проведен от тях медикаментозен аборт. Анкетата е анонимна и е правена с тяхно съгласие, при последната им визита от процедурата при лекуващия лекар за потвърждаване на пълна експулсия. Анкетните карти са събирани в периода април 2018- декември 2018. Въпросниците са давани на жените от лекарите, които от своя страна са потвърдили, че практикуват медикаментозен аборт. С увеличаването на възрастта и броя предишните бременности ефективността на медикаментозния аборт да намалява, но той се явява една достъпна и желана алтернатива за тези жени. Групата на най-младите пациентки под 18 години не е толкова многобройна, колкото може би обществото предполага. Младите са добре информирани относно начините за контрацепция, което е причина нивото на аборти въобще по света да намалява. Резултатите показват, че най-много медикаментозни аборти се правят в по-големите населени места. Това е свързано най-вече с разпределението на медицински специалисти предлагащи услугата. Друга причина е тенденцията на младите хора в репродуктивна възраст да търсят икономически и социални възможности за себе си и бъдещето си поколение в по-развитите големи селища. Все пак методът е достъпен и за жените от по-малките градове и селата, макар на тях да им се налага да пътуват до близкия по-голям град, за да се подложат на процедурата.

Marinov, D., E. Grigorov, V. Belcheva, P. Salchev. Pilot study on patients' attitudes towards medical abortion. *Social Medicine (ISSN print: 1310-1757, ISSN online: 2603-3739)*, 2020 (28), No. 1, p. 9-14.

#### Resume

The results of the survey conducted with female patients determine their attitude towards medical abortion. This is extremely important for the introduction of the method in Bulgaria. It is true that doctors, with their authority, can often impose their opinion on patients, but if the latter do not have a positive opinion and attitude towards medical abortion, it will not be possible to start using it widely. The opinion of 124 patients after medical abortion performed by them was studied. The survey is anonymous and was done with their consent, at their last visit of the procedure to the attending physician to confirm a full expulsion. The survey cards were collected in the period April 2018-December 2018. The questionnaires were given to the women by the doctors, who in turn confirmed that they practice medical abortion. As the age and number of previous pregnancies increase, the effectiveness of drug abortion will decrease, but it is an affordable and desirable alternative for these women. The group of youngest patients under the age of 18 is not as large as the public may think. Young people are well-informed about contraception, which is causing the overall level of abortion worldwide to decline. The results show that most drug abortions are performed in larger settlements. This is mainly due to the deployment of healthcare professionals offering the service. Another reason is the tendency of young people of reproductive age to seek economic and social opportunities for themselves and their future generation in more developed large settlements. However, the method is also available to women from smaller towns and villages, although they may have to travel to a nearby larger city to undergo the procedure.

### **Г8.17**

Манасиев, Е., В. Белчева, Е. Григоров. Специфичен стрес при подбора на персонал в организацияте. *МЕДИЦИНСКИ ЖУРНАЛ УМБАЛ „СВ. АННА“ (ISSN 2367-8046)*, 2020 (6), брой 1-3, с. 34-40.

#### Резюме

Проблемът, който разглеждаме в настоящата статия, е свързан с процеса на подбор в организацията и с тенденцията за отхвърляне на кандидати, които са охарактеризирани като „правещи чести смени на работните си позиции“. Това като цяло генерира определени нива на стрес и тревожност, от една страна, в кандидатите, от друга страна – и сред специалистите, натоварени с подбора. Базирайки се на няколко проучвания на водещи онлайн портали за работа, като LinkedIn, CareerBuilder, на проучването на Робърт Халф Интернешънъл и на собствени наблюдения сме очертали възможности за идентифициране на проблема и насоки за неговото решаване.

Manasiev, E., V. Belcheva, E. Grigorov. Specific stress in the staff recruitment for organizations. *MEDICAL JOURNAL UMBAL "SV. ANNA" (ISSN 2367-8046)*, 2020 (6), No.1-3, p. 34-40.

#### Resume

The problem we will address in this article is related to the selection process in the organizations and the tendency to reject candidates who are described as "job hoppers" or ones who make frequent changes to their job positions. This generally causes certain levels of stress and anxiety, on the one hand for the candidates, and on the other hand, for the professionals involved in the selection process. Based on several studies of leading online job portals such as LinkedIn, CareerBuilder, Robert Half International and our own observations, we have outlined options for identifying the problem and approaches for solving it.

### **Г8.18**

Петкова, П, Е. Григоров, Б. Кирилов. Проучване на актуалността на листовките за пациента в България. *Сборник научни съобщения „Наука и младост“ проведена в МУ-Пловдив (ISSN 1314-9229)*, 2020, с.189-193.

#### Резюме

Листовката за пациента е технически документ включен във всяка една лекарствена опаковка, за да предостави основна информация за лекарствения продукт. Предоставянето на данните се осъществява от производителя, като той следва стандартен шаблон, който се съдържа регулаторно структурирана информация. На уебсайта на Изпълнителната агенция по лекарствата е публикуван регистър на всички лекарствени листовки. Да се анализира актуалността на информацията представена в листовките за пациента, включени в регистъра на Изпълнителната агенция по лекарствата, като се провери дали те включват всички данни посочени в Наредба №38 за изискванията към данните върху опаковката и в листовките на лекарствените продукти. Да се посочат листовките за пациента, в които липсва част от необходимата информация. Да се направи взаимовръзка между годината на последната актуализация на листовката и пълнотата на данните посочени в листовката. Всички получени резултати водят до заключението, че информация в листовката за пациента, е актуална и те се преразглеждат редовно. Уебсайта на Изпълнителна агенция по лекарствата е най-удачният и удобен вариант за търсене на информация касаеща рационалната употреба на лекарствените продукти.

Petkova, P, E. Grigorov, B. Kirilov. Study of the relevance of patient leaflets in Bulgaria. *Scientific reports "Science and youth" held at MU-Plovdiv. (ISSN print: 1314-9229, ISSN online: 2683-0922)*, 2020, p.189-193.

#### Resume

The Patient Information Leaflet is a technical document included in each medicinal product package to provide basic information about the medicinal product. The provision of data is carried out by the manufacturer, following a standard template that contains regulatory structured information. A register of all medicinal leaflets is published on the website of the Bulgarian Drug Agency. To analyze the relevance of the information presented in the leaflets for the patient, included in the register of the Executive Medicines Agency, by checking whether they include all the data specified in Ordinance 38 on the requirements for the data on the packaging and in the leaflets of medicinal products. Indicate the leaflets for the patient in which part of the necessary information is missing. To make a correlation between the year of the last update of the leaflet and the completeness of the data indicated in the leaflet. All the results obtained lead to the conclusion that information in the patient leaflet is up-to-date and they are reviewed regularly. The website of the Bulgarian Drug Agency is the most the appropriate and convenient option for searching for information regarding the rational use of medicinal products.

### **Г8.19**

Кавалджиев, И., В. Белчева, А. Кишева, Е. Григоров. Терапевтично обучение на пациенти с прием на кумаринови антикоагуланти: медико-социални аспекти. *СПИСАНИЕ НА БЪЛГАРСКАТА ЛИГА ПО ХИПЕРТОНИЯ (ISSN 2367-5225)*, 2021 (9), брой 1, с. 46-62.

#### Резюме

Множество медицински състояния изискват продължителен прием на перорални антикоагуланти. Най-широко приложение намират кумариновите лекарствени продукти. Тяхното правилно дозиране гарантира ефективността им и снижава риска от кървене – най-честото усложнение, свързано с приема им. Обикновено приложението на антикоагуланти при пациенти с множество коморбидности значително повишава риска от грешки в терапията. Терапевтичното обучение (ТО) на пациентите и техните близки е важен елемент за качественото провеждане на лечение и избягването на нежелани събития. Провеждането на ТО ангажира пациента за придържане към качествена антикоагулация. В статията е споделен опита на изследователския екип в провеждане на ТО за пациенти приемащи кумаринови антикоагуланти. Авторите поддържат концепцията за нужда от лекарства от тази фармакологична група

с цел подобряване на качеството на здравната и фармацевтична грижа при тази група пациенти.

Kavaldzhiev, I., V. Belcheva, A. Kisheva, E. Grigorov. Therapeutic patient education in patients on coumarin anticoagulants: medico-social aspects. *JOURNAL OF THE BULGARIAN HYPERTENSION LEAGUE (ISSN 2367-5225)*, 2021 (9), брой 1, с. 46-62.

#### Resume

Multiple medical conditions require continuous intake of oral anticoagulation. Coumarin anticoagulants are the most widely used. Their correct dosage scheme provides the therapy effectiveness and reduces the risk of major bleeding – their most common complication. Usually applying antithrombotic therapy in polymorbid patients significantly increases the risk for therapeutic mistakes. The Therapeutic Education (TE) of the patients and their relatives increases the medical therapy compliance and adherence. Introducing TE helps to avoid major unwanted adverse effects of drug administration by engaging patient's attention to the problem. The article shares the experience of the research team in conducting maintenance for patients taking coumarin anticoagulants. The authors support the concept of the need for medicines from this pharmacological group in order to improve the quality of medical and pharmaceutical care in this group of patients.

## Г8.20

Атанасов, Р., В. Белчева, Е. Григоров. Роля на списъкът на стандартните термини в европейската фармакопея за установяване на различните съществуващи лекарствени форми. *Годишник по болнична фармация (ISSN print: 2367-8763, ISSN online: 2603-3852)*, 2021 (7), No. 1, с. 20-25.

#### Резюме

През годините видът и съдържанието на фармакопите се е изменяло многократно, докато през 1964 г. не е въведена първата Европейска фармакопея под юрисдикцията на Съвета на Европа, като част от изпълнението на Конвенцията за разработване на Европейска фармакопея. Важен раздел от Европейската фармакопея е и списъкът със стандартни термини. Той се съставя от Комисията на Европейската фармакопея, която е част от Европейският директорат по качество на лекарствата и здравеопазването (EDQM) по искане на Европейската комисия, за да бъдат използвани в заявления и в документи за разрешаване за употреба, така и в информацията върху опаковките, в листовката, в кратката характеристика на лекарствения продукт и при електронните комуникации. Основната цел на проучването е да бъде направен подробен анализ на Списъкът на стандартните термини наличен на български език, както и на базата данни със стандартни термини поддържана от Европейският директорат по качество на лекарствата, за да бъде направено сравнение между тях и да бъдат установени най-често срещаните лекарствени форми в тях както и най-застъпените пътища на въвеждане. Резултатите от проучването показват, че най-голям брой са стандартните термини отнасящи се до медицински продукти предназначени за перорално приложение и инжекционно приложение. А най-често срещаните термини за лекарствените форми биват тези за разтвори и прахове. Също така установихме че най-пълен и най-актуален източник на информация относно стандартните термини за медицински продукти е базата данни на стандартните термини поддържана от Европейският директорат по качество на лекарствата, тъй като тя се актуализира непрекъснато. Въз основа на тези факти можем да твърдим че Европейската база данни е златен стандарт за изготвяне на списъци със стандартните термини във всяка държава членка на Комисията на Европейската фармакопея. Българският списък на стандартните термини от друга страна не се актуализира достатъчно често, препоръчителното е това да става на по-кратки периоди от време, тъй като нови термини излизат непрекъснато. Най-добре е това да се случва при всяко издаване на обновена версия на фармакопеята.

Atanasov, R., V. Belcheva, E. Grigorov. Role of the list of standard terms in the European pharmacopoeia for the establishment of the different existing pharmaceutical forms. *Annual for Hospital pharmacy (ISSN print: 2367-8763, ISSN online: 2603-3852)*, 2021 (7), No. 1, p. 20-25.

#### Resume

The type and content of pharmacopoeias have changed many times over the years, until in 1964 the first European Pharmacopoeia was introduced under the jurisdiction of the Council of Europe as part of the implementation of the Convention on the Development of a European Pharmacopoeia. An important section of the European Pharmacopoeia is the list of standard terms. It is drawn up by the Commission of the European Pharmacopoeia, which is part of the European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare (EDQM), at the request of the European Commission, to be used in applications and marketing authorizations and packaging information, in the package leaflet, in the summary of product characteristics and in electronic communications. The main purpose of the study is to make a detailed analysis of the List of Standard Terms available in Bulgarian, as well as the database of standard terms maintained by the European Directorate for the Quality of Medicines in order to make a

comparison between them and to identify the most common dosage forms in them as well as the most common routes of administration. The results of the study show that the largest number are the standard terms referring to medicinal products intended for oral administration and injection. And the most common terms for dosage forms are those for solutions and powders. We also found that the most complete and up-to-date source of information on standard terms for medical devices is the database of standard terms maintained by the European Directorate for the Quality of Medicines, as it is constantly updated. Based on these facts, we can say that the European database is the gold standard for compiling lists of standard terms in each Member State of the Commission of the European Pharmacopoeia. The Bulgarian list of standard terms, on the other hand, is not updated often enough, it is recommended that this be done at shorter intervals, as new terms are constantly appearing. This is best done with each release of an updated version of the pharmacopoeia.

### **Г8.21**

Ночева, Хр., М. Йончева, В. Белчева, Е. Григоров. Захарен диабет и хипергликемия – патогенеза: фокус върху SGLT-инхибиторите. *Годишник по болнична фармация* (ISSN print: 2367-8763, ISSN online: 2603-3852), 2021 (7), No. 1, с. 51-61.

#### **Резюме**

Захарният диабет се характеризира основно с хипергликемия, но при определени обстоятелства са възможни и хипогликемични състояния. Реабсорбцията на филтрираните през бъбречната базална мембрана разтворени вещества – захари, анioni, витамини, късо-верижни мастни киселини, се дължи на 12-членно семейство транспортни протеини (solute carrier family 5, SLC5), инкорпорирани в тубулните мембрани. Целта на статията е да открий позитивните ефекти на SGLT-инхибиторите в клиничната практика.

Nocheva, H., M. Yoncheva, V. Belcheva, E. Grigorov. Diabetes mellitus and hyperglycemia - pathogenesis: focus on SGLT inhibitors. *Annual for Hospital pharmacy* (ISSN print: 2367-8763, ISSN online: 2603-3852), 2021 (7), No. 1, p. 51-61.

#### **Resume**

Diabetes mellitus is characterized mainly by hyperglycemia, but hypoglycemic conditions are also possible under certain circumstances. The reabsorption of the solutes filtered through the renal basement membrane - sugars, anions, vitamins, short-chain fatty acids, is due to a 12-member family of transport proteins (solute carrier family 5, SLC5), incorporated into the tubular membranes. The aim of this article is to highlight the positive effects of SGLT inhibitors in clinical practice.

### **Г8и. Публикации, публикувани в нереферирани списания с научно рецензиране извън минималните наукометрични изисквания за заемане на АД „професор“**

### **Г8.22**

Belcheva, V., E. Grigorov, S. Balkanski. Rational use of antibiotics and the importance of pharmacists' support. *Scripta Scientifica Pharmaceutica* (ISSN print: 2367-6000, ISSN online: 2367-5500), 2022, Vol. 9, No. 1, p. 21-28.

#### **Resume**

There has been a growing concern related to increased antimicrobial resistance (AMR) caused by inappropriate and extensive use of antibiotics around the world. There are many factors contributing to this negative trend such as poor awareness and inadequate resources, inappropriate prescribing, uncontrolled dissemination, etc. The COVID-19 pandemic only made it worse, introducing overuse of antibiotics to prevent superinfections. And again, the pandemic is where the antimicrobial stewardship programs came to light, leading to increased focus on infection prevention rather than control with antibiotics. Pharmacists are more and more trying to control AMR. They have a significant role in coordinating their efforts with both doctors and patients in order to lower the rate of prescription checks, drugs for minor sickness, over-the-counter (OTC) issuance of drugs, overdosing, repetitive prescription usage as well as discarding antibiotics. The article concludes that the support from pharmacists for the rational use of antibiotics is essential for the achievement of better treatment.

Белчева, В., Е. Григоров, С. Балкански. Рационално използване на антибиотиците и значението на подкрепата на фармацевтите. *Scripta Scientifica Pharmaceutica* (ISSN print: 2367-6000, ISSN online: 2367-5500), 2022, Vol. 9, No. 1, p. 21-28.

### Резюме

Налице е нарастващо безпокойство, свързано с повишената антимикробна резистентност (AMR), причинена от неподходяща и обширна употреба на антибиотици по света. Има много фактори, допринасящи за тази негативна тенденция, като ниска осведоменост и недостатъчни ресурси, неподходящо предписване, неконтролирано разпространение и т.н. Пандемията от COVID-19 само я влоши, като въведе прекомерната употреба на антибиотици за предотвратяване на суперинфекции. И отново, пандемията е мястото, където програмите за управление на антимикробните средства излязоха наяве, което доведе до повишен фокус върху превенцията на инфекциите, а не върху контрола с антибиотици. Фармацевтите все повече и повече се опитват да контролират AMR. Те играят важна роля в координирането на усилията си както с лекарите, така и с пациентите, за да намалят честотата на проверки на рецепти, лекарства за леки заболявания, издаване на лекарства без рецепта (OTC), предозиране, повтаряща се употреба на рецепти, както и изхвърляне на антибиотици. Статията заключава, че подкрепата на фармацевтите за рационалното използване на антибиотиките е от съществено значение за постигането на по-добро лечение.

### Г8.23

Недев, О., Е. Григоров. Remdesivir – лекарството, което се доказва като успешна нова здравна технология в битката с COVID-19. *Годишник по болнична фармация (ISSN print: 2367-8763, ISSN online: 2603-3852)*, 2022 (8), No. 1, с. 38-51.

#### Резюме

Пандемията от COVID-19, придобила глобален мащаб, причинена от вирусния патоген SARS-CoV-2 подтикна биомедицинската общност към действие за разкриване и разработване на ефективни антивирусни лекарства. Един потенциален терапевтичен подход, който в момента се оценява в многобройни клинични изпитвания, е агентът Remdesivir, който през последните осем години е извървял до момента криволинеен път на своето развитие. По своята същност той е нуклеотиден аналог, пролекарство, което възпрепятства вирусната репликация. Първоначално е оценен в клинични изпитвания за предотвратяване на епидемията от ебола през 2014 г. Последваща оценка от множество вирусологични лаборатории по света демонстрира способността на Remdesivir да инхибира коронавирусната репликация, включително и на вируса SARS-CoV-2, който е причинителят на настоящата пандемия. В представената разработка авторите правят общ преглед на откритието на Remdesivir, механизма му на действие и настоящите проучвания, изследващи неговата клинична ефективност.

Nedev, O., E. Grigorov. Remdesivir—the medicine that has proven to be a successful new health technology in the battle against COVID-19. *Annual for Hospital pharmacy (ISSN print: 2367-8763, ISSN online: 2603-3852)*, 2022 (8), No. 1, p.38-51.

#### Resume

The global COVID-19 pandemic caused by the viral pathogen SARS-CoV-2 has surged the biomedical community into action to discover and develop effective antiviral drugs. One potential therapeutic approach currently being evaluated in multiple clinical trials is the medicinal product—remdesivir, which has had a tortuous development path over the past eight years. In essence, it is a nucleotide analog prodrug that inhibits viral replication. It was initially evaluated in clinical trials to prevent the Ebola outbreak in 2014. Subsequent evaluation by multiple virology laboratories around the world demonstrated remdesivir's ability to inhibit coronavirus replication, including the SARS-CoV-2 virus which is the cause of the current pandemic. In the presented paper, the authors provide an overview of the discovery of remdesivir, its mechanism of action, and current studies investigating its clinical effectiveness.

### Г8.24

Григорова, В., Е. Григоров. Анализ на централизираното приготвяне на лекарства за системно лечение на злокачествени заболявания в 9 европейски държави. *Годишник по болнична фармация (ISSN print: 2367-8763, ISSN online: 2603-3852)*, 2022 (8), No. 1, с. 17-22.

#### Резюме

Въведение: Още през 80-те години на XX век множество анализи показват, че централизираното разтваряне на цитостатици дава възможност за съкращаване на времето за тяхното приготвяне, намаляване на експозицията на персонала на токсичното им действие, минимизиране на неизбежните остатъци при приготвянето им (подлежащи на бракуване), поради което тази стратегия постепенно започва да се внедрява в различни европейски страни. Цел: Сравнение на изискванията и дейностите по централизираното приготвяне на лекарствени продукти за системно лечение на злокачествени заболявания в няколко избрани европейски държави и България. Методология: Проучването е проведено чрез онлайн комуникация с болнични фармацевти, пряко свързани с централизирано приготвяне на цитостатици в техните страни. Периодът на реализиране на дълбочинните интервюта с целевите

респонденти е юни – август 2022 г. Резултати: В участвалите 9 страни пациентите със злокачествени заболявания се лекуват само в болници, в които централизираното разтваряне на цитостатици се извършва основно в болничните аптеки. Макар и рядко, все още се среща практика на приготвяне в отделенията, като това се наблюдава главно в държави, започнали въвеждането му през последните години (България, Хърватия, Румъния, Литва). Характерно за Ирландия и Швеция е, че част от лечението може да се провежда и на места извън болниците (напр. в лечебни заведения за извънболнична помощ или в дома на пациента). Приготвянето на разтворите за системно лечение на злокачествените заболявания в Ирландия може да се извършва както от болничните аптеки, така и от външни изпълнители по поръчка на лечебните заведения, докато в Швеция се извършва в т.нар. централизиран болнични аптеки, където се приготвят разтвори за няколко болници. В Ирландия и Нидерландия само фармацевтични техници разтварят цитостатиците, както и в Литва, когато това се прави в аптеката. Предимно фармацевтични техници са тези, които извършват тази дейност в Португалия и Естония, докато в другите държави от проучването приготвянето се извършва и от магистър-фармацевти, и от техници/помощник-фармацевти, като в Швеция са магистър-фармацевти и бакалаври по фармация. Преобладаващо е използването на ламинарни боксове или изолатори, като обикновено изборът за това е на лечебното заведение. Стандартите, касаещи централизираното приготвяне на цитостатици, най-често са национални, препоръчителни, като в България, Естония, Литва са основани на QUAPOS. Задължителни стандарти има в Нидерландия, България и Швеция.

Grigorova, V., E. Grigorov. Analysis of the Centralized Preparation of Medicines for Systemic Treatment of Malignant Diseases in Nine European Countries. *Annual for Hospital pharmacy* (ISSN print: 2367-8763, ISSN online: 2603-3852), 2022 (8), No. 1, p. 17-22.

#### Resume

Introduction: Back in the 1980s many analyses indicated that the centralized preparation of cytotoxics gave the opportunity to shorten the time for their preparation, to decrease the staff exposure to their toxic impact, to minimize the unavoidable residues (to be destroyed) after their preparation; therefore, this strategy has been getting implemented in different European countries. Purpose: The aim of this article is to make a comparison between the requirements and activities on central preparation of drugs for systemic treatment of malignant disease in a couple of chosen European countries and Bulgaria. Methodology: The research has been carried out via online communication with hospital pharmacists directly involved in the centralized preparation of cytotoxics in their countries. The period of making the detailed interviews with the target respondents was June–August 2022. Results: In the 9 countries that participated in the research, patients with malignant diseases are treated only in hospitals where the centralized solution of cytotoxics are performed predominantly at hospital pharmacies. Rarely though, one can still encounter the practice of preparation of those drugs in the departments as this process has been practiced mainly in countries that have started with the centralized preparation in recent years (Bulgaria, Croatia, Romania, Lithuania). Typically for Ireland and Sweden, the treatment can be performed in places out of the hospital, too, (e.g., at medical institutions for outpatient services or at patient's home). The solution of the drugs for systemic treatment of malignant diseases in Ireland can be achieved both at hospital pharmacies and by independent contractors upon the hospital's order; whereas in Sweden, it is done in the so-called centralized hospital pharmacies where solutions for a couple of hospitals are prepared. In Ireland and the Netherlands, only pharmacy technicians dissolve cytotoxics; it refers to Lithuania, too, as all that is performed at the pharmacy. Mostly pharmacy technicians deal with this activity in Portugal and Estonia, while in the other countries involved in the research, the preparation is done by Masters of pharmacy and by technicians/assistant pharmacists; in Sweden there are Masters of Pharmacy and Bachelors of Pharmacy. Predominantly, safety cabinets or isolators are used and usually their choice depends on the hospital. Standards related to the centralized preparation of cytotoxics are usually at national level, they are of advisable nature as it is in Bulgaria, Estonia, Lithuania, and are based on QUAPOS. The Netherlands, Bulgaria, and Sweden have mandatory standards.