

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“ – ВАРНА
Факултет по медицина
УС по кардиология
Първа катедра по вътрешни болести

Доц. д-р Мария Негринова Негрева, д.м.н.

РЕЗЮМЕТА НА НАУЧНИТЕ ТРУДОВЕ

на български и английски език, представени по показатели в съответствие с
Академичната справка, изготвена в Библиотеката на МУ-Варна

I. Научна продукция, покриваща минималните наукометрични изисквания

Показател А1: Дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“

Негрева М. Динамика в оксидативния статус при пациенти с пароксизмално предсърдно мъждене. МУ-Варна, 2014

Целта на дисертационния труд е да се проучи оксидативния статус при пароксизмално предсърдно мъждене и проследят промените в него след възстановяване на синусов ритъм. Предпоставка за изследването са направените изводи от литературния обзор по проблема, а именно: механизмите, свързани с изява, задържане и рецидивирание на ритъмното нарушение остават неизяснени и представляват голям клиничен интерес, считани като потенциално нова цел в ефективната терапевтична стратегия; редица проучвания установяват, че „структурното и електрическо ремоделиране на предсърдията“, основен субстрат на заболяването, се асоциира с оксидативни увреди на миокарда; същевременно липсва яснота относно състоянието на прооксидантна и антиоксидантна система при заболяването.

В изследването са проучени: нивата на липидна пероксидация в плазма и еритроцити с помощта на показателите плазмен и еритроцитен малондиалдеhid; състоянието на антиоксидантната защитна система чрез плазмени и еритроцитни нива на основния неензимен антиоксидант глутатион, еритроцитната активност на основните антиоксидантни ензими супероксид дисмутаза, каталаза, глутатион пероксидаза и глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа и активността на основния в плазма ензимен антиоксидант церулоплазмин и серумните нива на медта – негов кофактор. Обобщеният анализ на получените резултати показва, че оксидативният статус при пациенти с пароксизмално предсърдно мъждене се характеризира със специфична динамика. Развива се оксидативен стрес още до двадесет и четвъртия час след клиничната изява на ритъмното нарушение, резултат от засилени прооксидантни процеси и намалени неензимни и ензимни антиоксидантни механизми. Възстановяването на синусов ритъм след епизод на пароксизмално предсърдно мъждене се асоциира с намаляване на оксидативния стрес и възстановяване на оксидативния баланс бавно във времето - до двадесет и осем дни след епизода на

ритъмно нарушение. Резултатите дават сериозно основание да се предположи, че оксидативният стрес е тясно свързан с инициращите механизми на пароксизмално предсърдно мъждене и неговите рецидиви. В този смисъл те са предпоставка за търсене на нова ефективна антиаритмична терапия с комплексен механизъм на действие, понижаващ едновременно нивата на активните кислородни форми и стимулиращ антиоксидантната система.

Negreva M. Dynamics of oxidative status in patients with paroxysmal atrial fibrillation. Medical University of Varna; 2014.

The aim of the dissertation was to study oxidative status in paroxysmal atrial fibrillation and observe its changes after restoration of sinus rhythm. Prerequisite for the study were the conclusions drawn from the literature review on the problem, namely: the mechanisms related to manifestation, retention and recurrence of the rhythm disorder remain unclear and are of great clinical interest, considered a potentially new target in an effective therapeutic strategy; a number of studies have found that "structural and electrical remodeling of the atria", a major substrate of the disease, is associated with oxidative damage to the myocardium; at the same time, there is a lack of clarity regarding the state of the pro-oxidant and antioxidant system in the disease.

The study examined: lipid peroxidation levels in plasma and erythrocytes using the indicators plasma and erythrocyte malondialdehyde; antioxidant defense system status through plasma and erythrocyte levels of the major nonenzymatic antioxidant glutathione, erythrocyte activity of the major antioxidant enzymes: superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, and glucose-6-phosphate dehydrogenase, and activity of the major plasma enzyme antioxidant ceruloplasmin and serum levels of its cofactor, copper.

The summary analysis of the obtained results showed that oxidative status in patients with paroxysmal atrial fibrillation has specific dynamics. Oxidative stress develops up to the twenty-fourth hour after clinical manifestation of the rhythm disorder, as a result of enhanced pro-oxidant processes and reduced non-enzymatic and enzymatic antioxidant mechanisms. Restoration of sinus rhythm after an episode of paroxysmal atrial fibrillation is associated with reduction in oxidative stress and restoration of oxidative balance slowly over time, up to twenty-eight days after an arrhythmic episode. The results give strong reason to assume that oxidative stress is closely related to the initiating mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation and its recurrences. In this sense, they are a prerequisite for the search for a new effective antiarrhythmic therapy with a complex mechanism of action, simultaneously lowering the levels of reactive oxygen species and stimulating the antioxidant system.

Показател В3: Хабилизационен труд – монография

Негрева М. Тромбоцити – фундаментални и клинични проекции. Пи Си Клиник; 2023

Прецизните и дълбоки познания относно структурните и функционални характеристики на тромбоцитите са изключително важни за разбиране приноса на тромбоцитите към фундаменталния процес на хемостаза и особено този на тромбоза, както и анализиране възможностите за ефективна антиагрегантна терапия – ключова за кардиологичната клинична практика.

В монографичния труд детайлно са разгледани характеристиката и особеностите на мегакариопоезата и тромбопоезата, като ясно са очертани принципните различия между класическия йерархичен модел и съвременния динамичен модел. Представени са тромбоцитната морфология и метаболизъм, а именно: обща структурна характеристика на тромбоцита, структурни особености на неговата плазмена мембрана, ключови рецептори отговорни за тромбоцитната хемостазна функция, органелна зона и цитозол, тромбоцитен цитоскелет и транскриптом, както и синтеза, метаболизма и биологичните ефекти на простагнандите – ключова молекули в регулиране функциите на тромбоцитите, включително определящи за тромбоцитната адхезия и активация. Основната физиологична роля на циркулиращите тромбоцити е хемостазната с бърза адхезия на тромбоцитите към оголеното субендотелно пространство, последвана от тромбоцитна активация, агрегация и секреция, настъпващи в организма почти едновременно. Неотменно участващи в хемостазата и тромбообразуването, монографията очертава съвременните представи за тромбоцитната адхезия, активация, агрегация и секреция.

Показано е значението на тромбоцитната (пато)физиология за клиничната кардиологична практика, по-специално за две ключови социално-значими сърдечно-съдови заболявания – предсърдното мъждене и коронарната артериална болест. Базирано на патоанатомични и клинични доказателства, тромбоцитната активация е важен модулатор в тромбоемболичния риск при предсърдно мъждене, но ключово за тромбогенезата при заболяването е образуването на фибрин. Тромбоцитите и тяхното активиране безспорно са ключа към коронарната атеротромбоза и антитромбоцитната терапия - крайъгълния камък в терапевтичния арсенал при пациенти с коронарна артериална болест.

Познанията за структурата и функциите на тромбоцитите не губят своята актуалност. Вероятно още дълго време тромбоцитите ще бъдат значим медико-биологичен проблем. За сега този проблем е отворена страница, известното за която вероятно е малко.

Negreva M. Platelets: fundamental and clinical projections. PC Clinic; 2023

Precise and deep knowledge about structural and functional characteristics of platelets is extremely important for understanding their contribution to the fundamental process of hemostasis and especially thrombosis, as well as analyzing the possibilities for effective antiplatelet therapy, a key factor in cardiology clinical practice.

The monograph examines in detail the characteristics and features of megakaryopoiesis and thrombopoiesis, and clearly outlines the fundamental differences between the classical hierarchical model and modern dynamic model. We present platelet morphology and metabolism, namely: general structure of the platelet, structural features of its plasma membrane, key receptors responsible for platelet hemostasis function, organelle zone and cytosol, platelet cytoskeleton and transcriptome, as well as synthesis, metabolism and biological effects of prostanoids, key molecules in regulation of platelet functions, determining platelet adhesion and activation.

The primary physiological role of circulating platelets is hemostasis, with rapid adhesion of platelets to the exposed subendothelial space, followed by platelet activation, aggregation, and secretion occurring in the body almost simultaneously. Platelets are indispensably involved in hemostasis and thrombus formation. The monograph outlines the current understanding of platelet adhesion, activation, aggregation, and secretion.

The importance of platelet (patho)physiology for clinical cardiology practice is shown, in particular for two key socially significant cardiovascular diseases: atrial fibrillation and

coronary artery disease. Based on pathoanatomical and clinical evidence, platelet activation is an important modulator of thromboembolic risk in atrial fibrillation, but fibrin formation is the key factor for thrombogenesis in the disease. Platelets and their activation are undoubtedly the key to coronary atherothrombosis and antiplatelet therapy, the cornerstone of the therapeutic arsenal in patients with coronary artery disease.

Knowledge about the structure and functions of platelets does not lose its relevance. Platelets are likely to be a significant biomedical problem for a long time to come. For now, this issue is an open page, and there is much to explore.

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

1. Prodanova K, **Negreva M.** Coagulation parameters as predictors of paroxysmal atrial fibrillation: data modeling by logistic regression and ROC analysis. AIP conference proceedings (in print)

Abstract

Our research on patients with paroxysmal atrial fibrillation (PAF) found significant deviations in fourteen coagulation indicators already occurring in the first twenty-four hours of the clinical manifestation of the disease, namely: significantly increased plasma activity of coagulation factors FII, FV, FVII, FVIII, FIX, FX, FXI, FXII and plasma activity of von Willebrand factor, as well as significantly increased plasma levels of tissue factor, FVIII, vWF, fibrinopeptide A and prothrombin fragment F1+2. The early nature of the deviations raises an important question, namely, to what extent are they a consequence of atrial fibrillation or are they closely related to the clinical manifestation of the arrhythmia and precede it. In search of their predictive value for PAF occurrence, the performed logistic regression analysis and ROC analysis showed that, of the investigated indicators, plasma FVIII activity gives the best diagnostic opportunity to identify the occurrence of the disease (AUC=0.85, Acc=0.85, Se 99 %, Sp 69%, with over 70% correctly classified cases). Our results are important for clinical practice and are a good prerequisite for further prospective clinical studies. Establishment of significant biomarkers predicting PAF appearance will enable detection of patients at increased risk of thromboembolic events, prevention optimization and reduction of the frequency of thromboembolic events associated with the rhythm disorder.

Проданова К, **Негрева М.** Коагулационни показатели като предиктори за пароксизмално предсърдно мъждене: моделиране на данни чрез логистична регресия и ROC анализ. AIP conference proceedings (под печат)

Резюме

Наше изследване върху пациенти с пароксизмално предсърдно мъждене (PAF) установи значими отклонения в четиринадесет показатели на коагулация още в първите двадесет и четири часа от клиничната изява на заболяването, а именно: значимо повишена плазмена активност на коагулационни фактори FII, FV, FVII, FVIII, FIX, FX, FXI, FXII и плазмена активност на vWF, както и значимо повишени плазмени нива на TF, FVIII, vWF, FPA и F1+2. Ранният характер на отклонения повдига съществен въпрос, а именно доколко те са следствие на предсърдното мъждене или са тясно свързани с клиничната изява на аритмията и я предхождат. В търсене на предиктивната

им стойност за поява на PAF, проведените логистичен регресионен анализ и ROC анализ показаха, че от изследваните показатели плазмена активност на FVIII дава най-добра диагностична възможност за идентифициране появата на заболяването (AUC=0.85, Acc=0.85, Se 99%, Sp 69%, при над 70% коректно класифицирани случаи). Получените от нас резултати са важни за клиничната практика и са добра предпоставка за допълнителни проспективни клинични изследвания. Установяването на значими биомаркери, предсказващи изява на PAF, ще даде възможност за откриване на пациенти в повишен риск от тромбоемболични инциденти, оптимизиране на превенцията и намаляване честотата на тромбоемболичните инциденти, асоциирани с ритъмното нарушение.

2. Gospodinova E, Lebamovski P, Georgieva-Tsaneva G, **Negreva M**. Evaluation of the Methods for Nonlinear Analysis of Heart Rate Variability. *Fractal and Fractional*. 2023; 7(5):388

Abstract

The dynamics of cardiac signals can be studied using methods for nonlinear analysis of heart rate variability (HRV). The methods that are used in the article to investigate the fractal, multifractal and informational characteristics of the intervals between heartbeats (RR time intervals) are: Rescaled Range, Detrended Fluctuation Analysis, Multifractal Detrended Fluctuation Analysis, Poincaré plot, Approximate Entropy and Sample Entropy. Two groups of people were studied: 25 healthy subjects (15 men, 10 women, mean age: 56.3 years) and 25 patients with arrhythmia (supraventricular extrasystoles) 13 men, 12 women, mean age: 58.7 years). The results of the application of the methods for nonlinear analysis of HRV in the two groups of people studied are shown as mean \pm std. The effectiveness of the methods was evaluated by t-test and the parameter Area Under the Curve (AUC) from the Receiver Operator Curve (ROC) characteristics. The studied 11 parameters have statistical significance ($p < 0.05$); therefore, they can be used to distinguish between healthy and unhealthy subjects. It was established by applying the ROC analysis that the parameters $H_q=2$ (MFDFA), $F(\alpha)$ (MFDFA) and SD2 (Poincaré plot) have a good diagnostic value; $H(R/S)$, α_1 (DFA), SD1/SD2 (Poincaré plot), ApEn and SampEn have a very good score; α_2 (DFA), α_{all} (DFA) and SD1 (Poincaré plot) have an excellent diagnostic score. In conclusion, the methods used for nonlinear analysis of HRV have been evaluated as effective, and with their help, new perspectives are opened in the diagnosis of cardiovascular diseases.

Господинова Е, Лебамовски П, Георгиева-Цанева Г, **Негрева М**. Оценка на методите за нелинеен анализ на вариабилността на сърдечната честота. *Fractal and Fractional*. 2023; 7(5):388

Резюме

Динамиката на сърдечните сигнали може да се изследва посредством методи за нелинеен анализ на вариабилността на сърдечната честота (HRV). Методите, използвани в тази статия за изследване на фракталните, мултифракталните и информационните характеристики на интервалите между сърдечните удари (RR времеви интервали) са: Rescaled Range, Detrended Fluctuation Analysis, Multifractal Detrended Fluctuation Analysis, Poincaré plot, Approximate Entropy и Sample Entropy. Изследвани бяха две групи: 25 здрави доброволци (15 мъже, 10 жени, средна възраст 56.3 год.) и 25 пациенти с аритмия: (надкамерни екстрасистоли; 13 мъже, 12 жени, средна възраст 58.7 год.). Резултатите от приложението на методите за нелинеен анализ

на HRV в двете групи са представени като mean \pm std. Ефективността на методите беше оценена чрез t-test и параметъра площ под кривата (AUC) от ROC анализа. Изследваните 11 параметъра имат статистическа значимост ($p < 0.05$) и следователно могат да се използват за разграничаване между здрави и болни обекти. Установено беше чрез приложението на ROC анализа, че параметрите $Hq=2$ (MF DFA), $F(\alpha)$ (MF DFA) и SD2 (Poincaré plot) имат добра диагностична стойност; $H(R/S)$, $\alpha 1$ (DFA), SD1/SD2 (Poincaré plot), $ApEn$ и $SampEn$ имат добра диагностична стойност; $\alpha 2$ (DFA), αall (DFA) и SD1 (Poincaré plot) имат отлична диагностична стойност. В заключение методите използвани за нелинеен анализ на HRV се оценяват като ефективни и с тяхна помощ се разкриват нови възможности за диагностика на сърдечно-съдовите заболявания.

3. **Negreva M.** Thromboembolic stroke predictors in paroxysmal atrial fibrillation: Cox modeling based on studied hemostasis indicators. *IJAM*. 2022;35(6):875-885

Abstract

Thromboembolic stroke in paroxysmal atrial fibrillation (PAF) is associated with high disability and mortality, therefore its prediction is extremely important for clinical practice. The coagulation and fibrinolytic systems are the key factors, responsible for thrombus formation in atrial fibrillation. In this sense, it is reasonable to search for thromboembolic stroke predictors among coagulation and fibrinolytic indicators in PAF patients. This determined the aim of our study, namely to study the predictive value for thromboembolic stroke of twenty coagulation and fibrinolytic indicators in PAF patients. In this article, overall survival until stroke onset was modeled using the Kaplan-Meier curve. Multivariate Cox regression analysis was used to investigate the relationship between survival time and twenty coagulation and fibrinolytic parameters measured in 51 patients. Significant predictive value ($p < 0.05$) was found for plasma TF levels (HR 1.022 [95% CI, (1.004-1.040)], FVIII levels (HR 1.084 [95% CI, (1.005-1.170)]) and vitronectin. (HR 0.946 [95% CI, (0.895-0.999)]). From the tested clinical parameters, only age and CHA₂DS₂-VASc score showed a predictive value for ischemic stroke occurrence (HR 1.237 [95% CI, (1.036-1.478)]; HR 1.324 [95% CI, (1.054-1.662)] respectively). Statistical analysis of the data was performed using the specialized software product STATISTICA 13.3.0, StatSoft Inc., USA.

Негрева М. Предиктори на тромбоемболичния инсулт при пароксизмално предсърдно мъждене: Cox моделиране на изследвани хемостазни показатели. *IJAM*. 2022;35(6):875-885

Резюме

Тромбоемболичните мозъчни инсулти при пароксизмално предсърдно мъждене (PAF) се асоциират с висока инвалидизация и смъртност, поради което предикцията им е изключително важна за клиничната практика. Коагулационната и фибринолитична система са ключово отговорни за тромбообразуването при предсърдно мъждене. В този смисъл търсене на предиктори за тромбоемболичен мозъчен инсулт при пациенти с PAF сред коагулационни и фибринолитични показатели е разумно. Това предопредели целта на настоящето изследване, а именно да проучим предиктивната стойност за тромбоемболичен мозъчен инсулт на двадесет коагулационни и фибринолитични показатели при пациентска популация с PAF. В настоящата статия общата преживяемост до настъпване на мозъчен инсулт беше моделирана с кривата на Каплан-Майер. Използван беше и многомерен регресионен анализ на Кокс за изследване на зависимостта между времето за преживяемост и измерените двадесет коагулационни и

фибринолитични показатели у 51 пациенти. Установена беше значима предиктивна стойност ($p < 0.05$) на плазмените нива на TF (HR 1.022 [95% CI, (1.004-1.040)], FVIII (HR 1.084 [95% CI, (1.005-1.170)]) и витронектин (HR 0.946 [95% CI, (0.895-0.999)]). От тестваните клинични показатели само възраст и CHA₂DS₂-VASc score показаха предиктивна стойност за настъпване на исхемичен мозъчен инсулт (HR 1.237 [95% CI, (1.036-1.478)]; HR 1.324 [95% CI, (1.054-1.662)] съответно). Статистическият анализ на данните беше проведен с помощта на специализирания софтуерен продукт STATISTICA 13.3.0, StatSoft Inc., USA.

4. **Negreva M, Vitlianova K.** Increased platelet activity in patients with paroxysmal atrial fibrillation. JACC: clinical electrophysiology. 2017;3(10S):S6

Abstract

Introduction: Platelets play a significant role in hemostasis. **Aim:** To study their activity still in the first twenty-four hours of paroxysmal atrial fibrillation (PAF). **Materials and methods:** We measured plasma levels of β -thromboglobulin (β -TG) and platelet factor-4 (PF-4), main markers of platelet activity, in 51 non-anticoagulated patients (26 men, 25 women; mean age 59.84 ± 1.60) with PAF duration < 24 hours and in 52 controls (26 men, 26 women; mean age 59.50 ± 1.46) matched by age, gender, concomitant diseases and their treatment. The markers were examined once per each participant by chromogenic assays **Results:** Plasma levels of β -TG were significantly higher in the patient group compared to controls (25.04 ± 1.10 IU/mL vs 14.97 ± 0.46 IU/mL, $p < 0.001$). Compared to controls, patients with PAF had substantially higher levels of PF-4 (8.07 ± 0.44 IU/mL vs 3.99 ± 0.27 IU/mL, $p < 0.001$). **Conclusion:** Platelet activity is significantly increased in the first twenty-four hours of PAF clinical manifestation that is a predisposition to the development of hypercoagulable state still in that very early stage of the disease.

Негрева М, Витлиянова К. Повишена тромбоцитна активност при пациенти с пароксизмално предсърдно мъждене. JACC: clinical electrophysiology. 2017;3(10S):S6

Резюме

Въведение: Тромбоцитите изпълняват ключова роля в хемостазата. **Цел:** Да се изследва тромбоцитната активността още в първите 24 часа на пароксизмално предсърдно мъждене (PAF). **Материал и методи:** Изследвахме плазмените нива на β -тромбоглобулин (β -TG) и тромбоцитен фактор-4 (PF-4), основни показатели на тромбоцитна активност, при 51 неантикоагулирани пациенти (26 мъже, 25 жени; средна възраст 59.84 ± 1.60) с давност на PAF < 24 часа и 52 контроли (26 мъже, 26 жени; средна възраст 59.50 ± 1.46) съответстващи по възраст, пол, придружаващи заболявания и тяхното лечение. Показателите бяха изследвани еднократно с помощта на хромогенен тест. **Резултати:** Плазмените нива на β -TG бяха значимо по-високи при пациенти спрямо тези при контроли (25.04 ± 1.10 IU/mL vs 14.97 ± 0.46 IU/mL, $p < 0.001$). Сравнено с контролите, пациентите имаха значимо по-високи нива на PF-4 (8.07 ± 0.44 IU/mL vs 3.99 ± 0.27 IU/mL, $p < 0.001$). **Заключение:** Тромбоцитната активност е значимо усилена в първите 24 часа от клиничната изява на PAF, което е сериозна предпоставка за развитие на хиперкоагулантно състояние още в този ранен етап на заболяването.

Показател Г8: Публикации и доклади, публикувани в нереферирани списания с научно рецензиране или публикувани в редактирани колективни томове

1. Vitliyanova K, Negreva M, Yonceva I, Prodanova K. Relationship between echocardiographic characteristics and NT-proBNP in patients with dual chamber pacemaker: a prospective follow up study. MRJMMS. 2023; 11(4):86-91

Abstract

Introduction Data on NT-proBNP serum levels and echocardiographic indices in patients with dual-chamber pacemaker are scarce. The **purpose** of this study is to explore the changes, if any in certain echocardiographic indices including LV volumes, LAV index, LVEF and levels NT-proBNP, and their relationships in patients with dual chamber pacing over the 24 weeks after the pacemaker implantation. **Material and methods** Forty-five patients (20 women, mean age 72.1±9.0 years) were selected for the study with DDDR implanted pacemaker. At baseline (before the pacemaker implantation), on the 12th week and 24th week serum NT-proBNP levels was measured as well as echocardiographic parameters LVESV, LVEDV, LAVI and EF. **Results** The difference between the levels of NT-proBNP at 12th week were not significantly different as compared to the baseline values (546.88±41.74 vs 508.83±45.53 pg/mL, p=0.54) but on the 24th week NT-proBNP significantly differed from the baseline mean value (649.00±43.04 vs 508.85±45.53 pg/mL, p=0.029). LVESV, LVEDV and EF did not significantly changed over time (p>0.05). There was observed a trend to increase of LVESV reaching a borderline significance at 24th week (p=0.15). LAVI show statistically significant and stable increase over time as compared with the baseline values (p<0.001). **Conclusion** Most significant changes occurred in NT-proBNP and LAVI values, notable at and after the 12th week after DCPM implantation. As markers of LA remodelling our results support measurement of NT-proBNP and LAVI values in the post pacemaker implantation follow up in case of DCPM has been implanted.

Витлиянова К, Негрева М, Йончева И, Проданова К. Връзка между ехокардиографските характеристики и NT-proBNP при пациенти с двукухинен пейсмейкър: проспективно изследване. MRJMMS. 2023; 11(4):86-91

Резюме

Въведение Оскъдни са данните относно серумните нива на NT-proBNP и ехокардиографските показатели при пациенти с двукухинен пейсмейкър. **Целта** на изследването е да потърси промени в някои ехокардиографски показатели като LV обеми, LAV индекс, LVEF и нивата на NT-proBNP и потърси връзка между тях при пациенти с двукухинен пейсмейкър за периода до 24-та седмица след имплантиране на пейсмейкъра. **Материал и методи** 45 пациенти (20 жени, средна възраст 72.1±9.0 год.) с DDDR имплантиран пейсмейкър бяха селектирани за изследването. Изходно (преди имплантиране на устройството), на 12-та и 24-та седмица след това бяха измерени серумните нива на NT-proBNP, както и ехокардиографските параметри LVESV, LVEDV, LAV индекс и EF. **Резултати** Нямаше значима разлика между изходните нива на NT-proBNP и тези, измерени на 12-та седмица (546.88±41.74 vs 508.83±45.53 pg/mL, p=0.54). На 24-та седмица стойностите на показателя бяха значимо по-високи спрямо изходните (649.00±43.04 vs 508.85±45.53 pg/mL, p=0.029). LVESV, LVEDV и EF не показаха статистически значими отклонения във времето (p>0.05). Наблюдава се тенденция за покачване на LVESV, достигаща гранична значимост на 24-та седмица (p=0.15). LAV индекс показва значимо стабилно покачване във времето спрямо

изходните стойности ($p < 0.001$). **Заключение** Значими промени бяха установени в стойностите на NT-proBNP и LAV индекс след имплантация на DDDR пейсмейкър, особено отчетливи след 12-та седмица. Като маркери на левопредсърдното ремоделиране, представените резултати показват полза от измерването им при пациенти след имплантиране на DDDR пейсмейкър.

2. Stoyanova I, Dimitrova S, **Negreva M.** Impact of Nursing Care in Comorbid Patients with Cardiovascular Diseases. Merit Res. J. Med. Med. Sci.2022;10(11):268-274

Abstract

With the improvement of living standards, people have more and more physical health problems. Most prominent among them are high-risk cardiovascular diseases (CVDs). Effectively improving treatment and accelerating recovery in cardiac patients has become a social issue. A number of studies have proven that the significant social and economic changes in our society affect personal health. So, they lead to development of various concomitant chronic diseases.

The main CVDs risk factors are: arterial hypertension, abnormalities in fat metabolism, smoking, alcohol abuse, diabetes mellitus, obesity, low physical activity, psycho-emotional stress, unhealthy diet and others. Reducing or eliminating the impact of certain risk factors can significantly reduce the risk of developing ischemic heart disease (IHD). We need coordinated efforts, while providing inpatient and outpatient care, to educate and encourage the patient to change to a healthier lifestyle. An important task of cardiac nurses is to act preventively in the long term. They need knowledge, skills and resources to enable them to function as leaders in patient health education. In addition to the specific knowledge of cardiovascular health care, cardiac nurses must implement evidence-based practice and effective personalized care. Effective communication, information delivery, and patient education are at the core of practical preventive cardiology.

Стоянова И, Димитрова С, **Негрева М.** Въздействие на сестринските грижи при коморбидни пациенти със сърдечно-съдови заболявания. Merit Res. J. Med. Med. Sci.2022;10(11):268-274

Резюме

С подобряването на жизнения стандарт се наблюдават все повече физически здравословни проблеми сред населението. Най-често срещани остават високорисковите сърдечно-съдови заболявания (ССЗ). Ефективното подобряване на лечението и ускоряване възстановителния процес при кардиологичните пациенти се превърна в социален проблем. Редица изследвания през последните години доказват, че настъпилите съществени промени със социален и икономически характер в обществото, се отразяват на личното здраве на всеки един човек и водят до развитие на различни съпътстващи хронични заболявания.

Основните рискови фактори, които могат да доведат до ССЗ са артериална хипертония, отклонения в мастната обмяна, тютюнопушене, злоупотреба с алкохол, захарен диабет, затлъстяване, ниска физическа активност, психоемоционален стрес, нездравословно хранене, наследствена предразположеност и други. Намаляване или елиминиране въздействието на някои рискови фактори може да доведе до съществено понижаване на риска от появата на исхемична болест на сърцето (ИБС). Нужни са координирани усилия в рамките на болничната и извънболничната помощ за обучение и стимулиране на пациента за по-здравословен начин на живот. Да се работи превантивно

в дългосрочен план е важна задача на медицинските сестри, работещи в областта на кардиологията. Кардиологичните медицински сестри се нуждаят от знания, умения и ресурси, които да им позволят да действат като водещи в здравното обучение на пациентите. В допълнение към специфичните знания в областта на сърдечно-съдовите здравни грижи, кардиологичните медицински сестри трябва да прилагат основана на доказателства практика и ефективна персонализирана грижа. Компетенциите за ефективна комуникация, предоставянето на информация и обучението на пациентите са в основата на практическата превантивна кардиология.

3. Stoyanova I, Dimitrova S, **Negreva M.** The impact of nursing care in the intensive care unit. Varna Medical Forum. 2022;11(2):446-455

Abstract

As the population ages, the number of patients with more than one chronic disease increases, leading to a greater need for medical care. As a result, the demand for emergency and intensive care in recent years has become increasingly critical. It is advanced practice nurses who play a key role in patient care, and the drive to strengthen the workforce necessitates an increase in their involvement. The independence of advanced practice nurses and their impact on patient outcomes after critical care are of interest.

The important role of nurses in the provision of health care has recently been recognized. Critical care needs inter-professional teams that provide collaborative health care, which includes the need for trained nurses. Expert and specialized care for the most seriously ill or injured patients in intensive care units (ICUs) and hospitals is provided by intensive care nurses. Working as part of a multidisciplinary team, they are experienced professionals who are highly skilled and safety-critical.

The greatest responsibility for the care and treatment of patients in a critical or unstable clinical situation in the intensive care unit rests with the nurse. Her primary activities are the management and coordination of nursing care through assessments, therapies, and critical interventions. Based on the best available scientific evidence, clinical experience, and patient preferences, the nurse makes important clinical decisions in the intensive care unit.

Стоянова И, Димитрова С, **Негрева М.** Влияние на сестринските грижи в интензивното кардиологично отделение. Varna Medical Forum. 2022;11(2):446-455

Абстракт

Със застаряване на населението се увеличава броя на пациентите с повече от едно хронично заболяване, което води до по-голяма нужда от медицински грижи. В резултат на това през последните години спешната и интензивна помощ стават все по-критични и търсени. Медицинските сестри с дългогодишна и добра практика играят ключова роля в грижите за пациентите, а стремежът към качествено сестринско обслужване налага нарастване на тяхното участие. Ефектът на качествените сестрински грижи върху пациентско здраве се оказва независим от положените лечебни грижи при критични пациенти.

Важната роля на медицинските сестри в предоставянето на здравни грижи беше призната наскоро. Интензивните грижи се нуждаят от междупрофесионални екипи, които да предоставят съвместни здравни грижи, включващи подготвени медицински сестри. Експертните и специализираните грижи за най-тежко болните пациенти в интензивни и неинтензивни отделения се осигуряват от медицинските сестри за

интензивни грижи. Работещи като част от мултидисциплинарен екип, те са опитни професионалисти, висококвалифицирани и критични за безопасността.

Медицинската сестра има голяма отговорност за полагане на грижи и лечение на пациенти в критична или нестабилна клинична ситуация в интензивно отделение. Нейните основни дейности са управление и координиране на сестринските грижи чрез оценки, терапии и интервенции от изключителна важност. Въз основа на най-добрите налични научни доказателства, клиничния опит и предпочитания на пациента медицинската сестра взема важни медицински решения в отделението за интензивно лечение.

4. Arif S, Brady Z, Bachvarov G, **Negreva M**. Risk factors for early neurological complications after coronary artery bypass graft versus valve replacement surgery: regional cardiac center study. MRJMMS. 2020;10(12):286-291

Abstract

Data on the early neurological injuries following coronary artery bypass graft (CABG) and valve replacement surgery are scarce and conflicting, especially those evaluating risk factors for their appearance. That gave us a predisposition to analyse and compare the early neurological complications following these two types of heart surgeries and find significant risk factors for their development. A retrospective observational study was conducted at the cardiac surgery of the University hospital “St. Marina” – Varna, Bulgaria for the period July 2019 – June 2020. 152 patients who underwent CABG operation and 100 patients with valve replacement operation were included consecutively in the study and followed during the early postoperative period (up to the 7th day after the operation) for the manifestation of the neurological complications: a psychomotor excitement, a delirium, cognitive deficit and a stroke. Patient demographic and clinical characteristics, as well as intraoperative variables were analysed as risk factors for these complications. For statistical analysis unpaired t-test was used. A p-value <0.05 was considered statistically significant. A total of 48 / 252 (19%) patients suffered postoperative neurological complications following cardiac surgery, 30 patients with CABG operation and 18 with valve replacement surgery. Although cognitive deficit (20% vs 5.6%), delirium (3% vs 0%) and psychomotor excitement (63.3% vs 61.1%) were higher in CABG cohort (versus valvular), differences were not statistically significant ($p>0.05$). However, postoperative stroke rate was significantly higher in valvular surgeries (13.3% vs 33.3%, $p<0.05$). Regarding risk factor evaluation, in the CABG cohort, older age, peripheral artery disease, diabetes mellitus, family history of stroke and atrial fibrillation were all statistically significantly linked to neurological complications. In the valvular cohort, dyslipidemia, family history of stroke and longer operation time were all statistically significant ($p<0.05$) risk factors. Family history of stroke was recorded to be a statistically significant risk factor for stroke following both CABG and valve replacement surgery. All patients undergoing CABG/valve surgeries should be given adequate information on potential postoperative neurological complication risks, and postoperative care staff should be aware of the additional risk and be clinically equipped to deal with such complications effectively.

Ариф С, Брейди З, Бъчваров Г, **Негрева М**. Рискови фактори за ранни неврологични усложнения след операция по повод аорто коронарен байпас и клапно протезиране: сравнително проучване в регионален сърдечен център. MRJMMS. 2020;10(12):286-291

Резюме

Данните относно неврологичните увреди след операция по повод аорто-коронарен байпас и клапно протезиране не са много на брой и имат противоречив характер, особено тези оценяващи рисковите фактори за тяхното възникване. Това ни даде основание да анализираме и сравним ранните неврологични усложнения след тези два типа сърдечни операции и потърсим значимите рискови фактори за тяхното развитие. Ретроспективно изследване беше проведено в кардиохирургичния център на университетска болница „Света Марина“ – Варна, България за периода юли 2019 – юни 2020. 152 пациенти преминали операция по повод аорто-коронарен байпас и 100 пациенти преминали клапно протезиране бяха последователно включени в проучването и проследени в ранния постоперативен период (до 7-я ден след операцията) за изява на неврологични усложнения: психомоторна възбуда, делириум, когнитивен дефицит и инсулт. Демографската и клинична характеристика на пациентите, така както и интраоперативни показатели, бяха анализирани като рискови фактори за тези усложнения. За статистически анализ беше използван несдвоен t-тест. Като статистически значимо беше дефинирано $p < 0.05$. Общо 48 от 252 (19%) страдаха от постоперативни неврологични компликации - 30 след аорто-коронарен байпас и 18 след клапно протезиране. Въпреки, че когнитивният дефицит (20% vs 5.6%), делириумът (3% vs 0%) и психомоторната възбуда (63.3% vs 61.1%) бяха по-високи сред кохортата с аорто-коронарен байпас (спрямо тази с клапно протезиране), различията не бяха статистически значими ($p > 0.05$). Честотата на постоперативния инсулт беше значимо по-висока след клапна хирургия (13.3% vs 33.3%, $p < 0.05$). Оценявайки рисковите фактори беше установено, че в кохортата с аортно-клапно протезиране възрастта, периферната артериална болест, захарният диабет, фамилната анамнеза за инсулт и предсърдно мъждене бяха статистически значимо свързани с неврологичните усложнения. В кохортата с клапно протезиране, дислипидемията, фамилната анамнеза за инсулт и по-дългото оперативно време бяха статистически значими рискови фактори ($p < 0.05$). Установено беше, че фамилната анамнеза за инсулт е статистически значим рисков фактор инсулт, както при пациенти след аорто-коронарен байпас, така и след клапно протезиране. Всички пациенти преминали аорто-коронарен байпас/клапно протезиране трябва да получават достатъчно информация за възможните постоперативни усложнения и екипът, грижещ се за тях, трябва да е добре запознат с тях и подготвен за ефективен подход за разрешаването им.

- Gospodinova E, Gospodinov M, **Negreva M**. Nonlinear Dynamics Methods for Analysis of ECG Signals. Proceedings of the 21st International Conference on Computer Systems and and Technologies' 20. 2020;6:194-200

Abstract

Nonlinear dynamics methods are increasingly used in the process of information analysis of electrocardiogram (ECG) signals due to the fact that they enable the monitoring of heart rate dynamics. These methods complement the traditional analysis performed by applying the linear methods (Time- and Frequency-Domain). This article presents the results

of the study of the nonlinear dynamic characteristics of the time intervals between heart intervals (RR time series), through the application of the following methods of the nonlinear dynamics: reconstructed phase space analysis, largest Lyapunov exponent and Poincaré plot. Two groups of people were studied: healthy and unhealthy subjects (patients with heart failure). The performed statistical analysis of the calculated characteristics describing the nonlinear dynamics of the RR time series show that it differ significantly between the two groups studied. Therefore, the application of these methods may be helpful in the diagnosis of cardiovascular disease. The introduction of nonlinear dynamics methods as well as linear ECG signal analysis methods requires information technology professionals to actively collaborate with cardiologists to integrate these new methods into clinical practice to support physician activity in diagnosis and early detection of cardiovascular diseases. The analysis of the investigated signals was performed by applying a web-based application using a serverless architecture, which is experimental and has no commercial purpose.

Господинова Е, Гисподинов М, **Негрева М.** Нелинейни динамични методи за анализ на ЕКГ сигнали. Proceedings of the 21st International Conference on Computer Systems and and Technologies' 20. 2020;6:194-200

Резюме

Нелинейните динамични методи се използват все по-често в процеса на информационен анализ на сигнали на електрокардиограмата (ЕКГ) поради факта, че могат да мониторират динамиката в сърдечната честота. Тези методи допълват традиционния анализ направен след приложението на линейни методики (Time- и Frequency-Domain). Тази статия представя резултати от проучване върху нелинейните динамични характеристики на времевите интервали (RR интервали) чрез приложение на следните нелинейни методи: реконструктивен фазово пространствен анализ, Lyapunov exponent и Poincaré plot. Изследвани бяха две групи участници: здрави и нездравни обекти (пациенти със сърдечна недостатъчност). Проведеният статистически анализ на калкулираните характеристики, описващи нелинейната динамика на RR времевите серии, показва значими различия между двете групи. Следователно, приложението на тези методи може да бъде полезен метод в диагностицирането на сърдечно-съдовите заболявания. Въвеждането на нелинейните динамични методи, както на линейния ЕКГ сигнален анализ, налага активна колаборация между технически професионалисти и кардиолози за интегриране на тези нови методи в клиничната практика, което да подобри диагнозата и ранното откриване на сърдечно-съдовите заболявания. Анализът на тези сигнали беше извършен чрез приложението уеб-базирана апликация без сървър, което е експериментално и няма търговска цел.

6. Madjova C, Chokanov S, **Negreva M.** Correlation between oral hygiene and health status of patients with cardiovascular diseases. Journal of the Union of Scientists-Varna. Medicine and Ecology Series 2020;25(2):73-79

Abstract

Introduction: There are a number of studies in the scientific literature about the influence of endodontic pathology on the health status of patients with chronic non-communicable diseases. Diabetics have long been known to suffer from inflammatory periodontal diseases, caries and its complications. There are data that patients with cardiovascular disease also have more frequent oral pathology. More often dentists find a link between patients' dental problems and their chronic illnesses, but there are few studies on the

correlation between oral hygiene and the health status of patients with cardiovascular disease. **Aim:** The aim of this article is to assess whether there is and what the correlation between oral hygiene and health status in patients with cardiovascular diseases is, in order to prevent their dental or general health. **Materials and Methods:** Forty patients with cardiovascular diseases were examined. The study used: a documentary method (patients' medical documents), a survey method, and a clinical dental examination. **Results:** During the dental examination we found a significant correlation between bleeding gums and the presence of cardiovascular diseases. In smokers, oral hygiene and brushing teeth were very neglected. Survey data showed that less frequent brushing of teeth is more common among men, older patients and those who are overweight. Patients with lower body weight who followed a diet and healthy eating also had better oral hygiene. A total of 61% of the patients reported a visit to their dentist in the last year. Most respondents (72%) had at least one dental problem, but only 12% received adequate information from their dentist about their oral health. **Conclusion:** Our results confirm the positive correlation between oral hygiene and the health status of patients with cardiovascular diseases, therefore it is important for dentists to train more actively such patients to improve their oral hygiene, which would improve their overall health.

Маджова Хр, Чоканов С, Негрева М. Връзка между оралната хигиена и здравословния статус на пациенти със сърдечно-съдови заболявания. Journal of the Union of Scientists-Varna. Medicine and Ecology Series 2020;25(2):73-79

Резюме

Увод: В научната литература има редица проучвания относно влиянието на ендодонтската патология върху здравния статус на пациенти с хронични неинфекциозни заболявания. Отдавна е известно е, че диабетиците страдат от възпалителни заболявания на пародонта, кариес и неговите усложнения. Има данни, че болни с кардиоваскуларни заболявания също имат по-честа орална патология. Все по-често денталните лекари установяват връзка между денталните проблеми на пациентите и хроничните им заболявания, но има малко проучванията относно корелацията на оралната хигиена и здравния статус на пациентите с кардиоваскуларни заболявания. **Цел:** Да се оцени има ли и каква е корелацията между оралната хигиена и здравословното състояние при пациенти с кардиоваскуларни заболявания с оглед превенция на денталното им, респективно общо здраве. **Материал и методи:** Изследвани са 40 пациенти с кардиоваскуларни заболявания. В проучването са използвани документален метод (медицинска документация на пациентите), анкетен метод и клиничен дентален преглед. **Резултати:** При денталния преглед се установи значима корелация между кървенето на венците и наличието на кардиоваскуларни заболявания. При пушачи оралната хигиена и четкането на зъби са много занемарени. Данните от анкетата показват, че по-рядко миене на зъбите се среща повече сред мъжете, по-възрастните болни и такива с наднормено тегло. Болните с по-ниско телесно тегло, които спазват диета и се хранят здравословно, имат и по-добра орална хигиена. В 61% от случаите болните съобщават, че са посетили своя дентален лекар през последната година. Повечето респонденти (72%) са имали поне един дентален проблем, но само 12% са получили адекватна информация от своя дентален лекар относно оралното им здраве. **Заключение:** Нашите резултати потвърждават наличието на положителна корелация между оралната хигиена и здравословното състояние на болните с кардиоваскуларни заболявания, затова е важно денталните лекари да обучават по-активно такива пациенти за подобряване на устната им хигиена, което би подобрило и тяхното общо здраве.

7. Bacelova M, Nikolova J, Nikolov P, Bacelova M, **Negreva M**. Hemodynamic indices registered in young subjects with high normal blood pressure. *IJAR*. 2017;5(4):330-334

Abstarct

The **goal** of the study was to examine microcirculation and the hemodynamic profile in individuals with high normal arterial pressure (HNAP). The **object** of the investigation is focused on young individuals from 18 to 35 years with HNAP. The two following groups – with HNAP and with optimal normal arterial pressure (ONBP) are formed, based on inquiry and screening arterial pressure measurement among 109 individuals (49 men and 60 women). Non invasive native capillaroscopy and anthropometric examination, arterial pressure monitoring and noninvasive bio impedance cardiography were carried out. **Results:** Significantly higher crossed capillaries percentage (22.34 ± 13.07 , $p < 0.05$) is registered in HNAP group compared to the controls – 16.36 ± 16.64 . Cardiac output /cardiac index ratio and velocity index were increased in HNAP, as well as mean arterial pressure. **Conclusion:** Hemodynamic evaluations in HNAP group are close to these in hypertensive individuals.

Бацелова М, Николова Ю, Николов П, Бацелова М, **Негрева М**. Хемодинамични показатели регистрирани при млади хора с високо нормално кръвно налягане. *IJAR*. 2017;5(4):330-334

Резюме

Целта на проучването беше да се изследва микроциркулацията и хемодинамичния профил при индивиди с високо нормално артериално налягане (ВНАН). **Обект** на проучването бяха млади индивиди на възраст между 18 год. и 35 год. с ВНАН. Следните две групи бяха сформирани: група с ВНАН и група с оптимално нормално артериално налягане (ОНАН), базирано на скриниращите измервания при 109 индивида (49 мъже, 60 жени). Проведени бяха нативна капиляроскопия, антропометрично изследване, мониториране на артериално налягане и импеданс-кардиография. **Резултати** Значимо по-висок процент кръстосани капиляри бяха регистрирани при пациенти с ВНАН (22.34 ± 13.07 , $p < 0.05$) спрямо контролите – (16.36 ± 16.64). Отношението сърдечен дебит/сърдечен индекс и скоростният индекс бяха увеличени при ВНАВ, както и средното артериално налягане. **Заклучение** Хемодинамичната оценка на ВНАВ групата се доближава до тези на хипертензивните индивиди.

8. Arabadzhieva D, Kaprelyan A, Dimitrov I, Georgieva-Hristova D, **Negreva M**. Internationalization of scientific communications in the field of hemorrhagic stroke prevention. *MRJMMS*. 2015; 3(12):575-580

Abstract

The present investigation aimed at comparatively analyzing the dynamic science internationalization in hemorrhagic stroke prevention as reflected in four data-bases and at outlining the most significant primary information sources and scientists in this interdisciplinary field. In July 2015, a problem oriented retrospective search of relevant publications primarily published between 1990 and 2014 and abstracted in *Web of Science (WoS)*, *Biosis* and *MEDLINE* of *Web of Knowledge* as well as in *Scopus* was carried out. Several scientometric distributions were created to identify some essential peculiarities of the international scientific communications. There were 574 publications in 160 journals

abstracted in *Scopus*, 408 papers in 191 journals abstracted in *MEDLINE*, 251 publications in 115 journals abstracted in *WoS*, and 114 publications in 69 journals abstracted in *Biosis*. In *Scopus*, *WoS* and *Biosis*, there were publications by authors from 60, 27 and 21 countries, respectively. USA authors dominated followed by those from Japan, Germany and Italy. *Stroke*, *Journal of Neurosurgery*, *Neurosurgery* and *Acta Neurochirurgica* belonged to ‘core’ journals. A. L. Kwan and N. F. Kassell presented with most publications. J. He’s et al. paper published in *JAMA* in 1998 already received 259 citations in *WoS*. H-index was relatively high - of 35 in *WoS* and of 27 in *Biosis*. There were considerable differences between these data-bases testifying to the necessity to make use of at least two secondary information sources for effective information retrieval. The files with researchers’ names, addresses and publications could be used by scientists from smaller countries for further improvement of their international collaboration.

Арабаджиева Д, Капрелян А, Димитров И, Георгиева-Христова Д, Негрева М. Интернализация на научните данни свързани с превенцията на хеморагичен мозъчен инсулт. *MRJMMS*. 2015; 3(12):575-580

Резюме

Настоящото проучване целеше да сравни и анализира динамичното и нарастващо разпространение на научни данни относно превенцията на хеморагичен мозъчен инсулт, представени в четири база данни с най-значимите медицински информационни международни източници. Проведен беше ретроспективен анализ на достъпните по проблема публикации представени в периода 1990 – 2014, индексирани в базите данни *Web of Science (WoS)*, *Biosis*, *MEDLINE* of *Web of Knowledge* и *Scopus*. За да се установят особеностите в международните научни комуникации беше направено разпределение на статиите по редица наукометрични показатели. Разгледани бяха 574 статии в 160 списания индексирани с *Scopus*, 408 статии в 91 списания индексирани в *MEDLINE*, 251 статии в 115 списания индексирани в *WoS*, 114 статии в 69 списания индексирани в *Biosis*. Разпределението на тези статии в *Scopus*, *WoS* and *Biosis* по брой страни бяха 60, 27 и 21 страни, съответно. Най-много на брой бяха авторите от САЩ, следвани от тези от Япония, Германия и Италия. Водещи по отношение на представяното количество информация бяха *Stroke*, *Journal of Neurosurgery*, *Neurosurgery* и *Acta Neurochirurgica*. Най-голям брой публикации бяха установени от A. L. Kwan and N. F. Kassell като водещи автори. Статията на J. He’s et al., публикувана в *JAMA* през 1998 год., имаше 259 цитирания в *WoS*. H-index беше висок - 35 в базата данни *WoS* и 27 в *Biosis*. Установена беше необходимост от поне два източника за установяване на ефективно извличане на информация. Файловете с имена на изследователи, адреси и публикации могат да бъдат използвани от изследователите за подобряване на международната колаборация.

II. Показател E13: Дисертационен труд за придобиване на научна степен „Доктор на науките“.

Негрева М. Пароксизмално предсърдно мъждене – ранни отклонения в коагулационна и фибринолитична система. МУ-Варна; 2022

Резюме

Клиничната значимост на тромбоемболичните инциденти при пароксизмално предсърдно мъждене предопределя нуждата от ефективна антикоагулация и

същевременно прецизна оценка на необходимостта от нея предвид риска от кървене. Проведени до момента са множество изследвания върху коагулационна и фибринолитична система - основни компоненти на хиперкоагулабилитета, дефиниращ тромбоембообразуването при предсърдно мъждене. Те не дават ясен отговор за интимните механизми на коагулационен дисбаланс, поради проучения малък брой хемостазни показатели сред най-често ко-морбидни популации. Липсва категоричен отговор и относно необходимостта от постпроцедурна антикоагулация след епизодите ≤ 24 часа при много нискорисковите пациенти (CHA₂DS₂-VASc score 0 за мъже / 1 за жени). От тези факти естествено произтича и целта на дисертационния труд, а именно да изследва коагулационния статус на пациенти с пароксизмално предсърдно мъждене и продължителност на епизода ≤ 24 часа, като се проучат едновременно и в детайли системите на коагулация и фибринолиза. Изследвани са общо двадесет хемостазни показатели при 51 пациенти с първи епизод на заболяването (26 мъже и 25 жени, 59.84 ± 1.60 год.) и 52 контроли без данни за заболяването (26 мъже, 26 жени, 59.50 ± 1.46 год.), съответстващи им по пол, възраст и клиничен профил, а именно: коагулационни фактори XII, XI, X, IX, VIII, VII, V и II; плазмен гликопротеин vWF; плазмени нива на TF, F1+2 и FPA; основни регулатори и показатели на фибринолиза - плазминоген, t-PA, PAI-1, $\alpha 2$ -антиплазмин, витронектин и Д-димер.

Дисертационният труд има важни приноси:

- представя директни и убедителни доказателства за развитие на ранен значим системен хиперкоагулабилитет в хода на кратките (≤ 24 часа) епизоди пароксизмално предсърдно мъждене, както при много нискорисковите пациенти (CHA₂DS₂-VASc score =0 за мъже / 1 за жени), така и при тези с повишен тромбоемболичен риск (CHA₂DS₂-VASc score ≥ 1 извън полова характеристика).
- показва специфични особености на коагулационния процес при заболяването, а именно значимо активиране на FXII и FXI;
- очертава ясно необходимостта от своевременна перипроцедурна антикоагулантна терапия до пълно възстановяване на хемостазния профил при всички пациенти с кратък (≤ 24 часа) епизод пароксизмално предсърдно мъждене, вкл. при много нискорисковите (CHA₂DS₂-VASc score = 0 за мъже / 1 за жени).
- дава първите научни доказателства, които подкрепят емпиричното правило за незабавна антикоагулация в хода на предсърдно мъждене и представя аргументирана необходимост от възможно най-ранен опит за възстановяване на синусов ритъм при пароксизмално предсърдно мъждене, който би ограничил прокоагулантните отклонения и свързания с тях перипроцедурен тромбоемболичен риск; показва, че подходът „wait and watch” през първите 24 часа на заболяването, предложен в съвременните терапевтични препоръки, води до кумулиране на протромботични маси, и в този смисъл е неуместен;
- изследваните клинично-лабораторни показатели предоставят възможности за използването им отвъд хемостазната оценка, чието въвеждане в клиничната практика налага допълнителни проучвания, като например клинично търсене на ефективна антикоагулация чрез повлияване активността на FXI и FXII с очакван, дефиниран от ролята им в коагулационната каскада, силно редуциран хеморагичен риск, спрямо утвърдените анти-FIIa и анти-FXa медикаменти.

Negreva M. Paroxysmal atrial fibrillation – early deviations in coagulation and fibrinolytic system. Medical University, Varna; 2022

Abstract

Clinical significance of thromboembolic events in paroxysmal atrial fibrillation predetermines the need for effective anticoagulation and, at the same time, precise assessment of its necessity given the risk of bleeding. To date, numerous studies have been conducted on the coagulation and fibrinolytic system – major components of hypercoagulability, defining thrombus formation in atrial fibrillation. They do not give a clear answer about the intimate mechanisms of coagulation imbalance, due to the small number of hemostatic indicators studied in the most commonly comorbid populations. A definitive answer is also lacking regarding the need for post-procedural anticoagulation after episodes ≤ 24 hours in low-risk patients (CHA₂DS₂-VASc score 0 for men/1 for women). The purpose of the dissertation naturally follows from these facts, namely to investigate coagulation status of patients with paroxysmal atrial fibrillation and episode duration ≤ 24 hours, by studying the coagulation and fibrinolysis systems simultaneously and in detail. A total of twenty hemostatic parameters were studied in 51 patients with a first episode of the disease (26 men and 25 women, 59.84 ± 1.60 years) and 52 controls without AF data (26 men, 26 women, 59.50 ± 1.46 years), corresponding to the patients in terms of sex, age and clinical profile, namely: coagulation factors XII, XI, X, IX, VIII, VII, V and II; plasma glycoprotein vWF; plasma levels of TF, F1+2 and FPA; main regulators and indicators of fibrinolysis: plasminogen, t-PA, PAI-1, $\alpha 2$ -antiplasmin, vitronectin and D-dimer.

The dissertation has the following important contributions:

- presents direct and convincing evidence for the development of early significant systemic hypercoagulability in the course of brief (≤ 24 hours) episodes of paroxysmal atrial fibrillation, both in very low-risk patients (CHA₂DS₂-VASc score =0 for males/1 for females) and in those at increased thromboembolic risk (CHA₂DS₂-VASc score ≥ 1 regardless of sex).
- shows specific features of the coagulation process in the disease, namely significant activation of FXII and FXI;
- clearly outlines the need for timely periprocedural anticoagulant therapy until complete haemostatic profile restoration in all patients with a brief (≤ 24 hours) episode of paroxysmal atrial fibrillation, including those at very low risk (CHA₂DS₂-VASc score = 0 for men/1 for women).
- provides the first scientific evidence to support the empirical rule of thumb for immediate anticoagulation in the course of atrial fibrillation and presents a reasoned need for the earliest possible attempt to restore sinus rhythm in paroxysmal atrial fibrillation that would limit procoagulant abnormalities and associated periprocedural thromboembolic risk; demonstrates that the "wait and watch" approach during the first 24 hours of illness proposed in current therapeutic recommendations leads to accumulation of prothrombotic masses, and in this sense is inappropriate;
- the studied clinico-laboratory indicators provide opportunities for their use beyond haemostasis assessment and their introduction into clinical practice requires further studies: creation of new effective anticoagulant agents, based on presented evidence for FXI and FXII, with an expected highly reduced hemorrhagic risk, compared to the established anti-FIIa and anti-FXa.

III. Показател E21: Публикувано университетско учебно пособие.

Витлиянова К, Ташева Р, **Негрева М.** Клинична ехокардиография. София: Център. мед. библ.; 2018. 392 с.

Резюме

Ръководството по ехокардиография е насочено към кардиолози, интернисти, реаниматори, както и към студенти от последен курс на обучение с интерес към тази област.

„Клинична ехокардиография“ разглежда задълбочено възможностите на ехокардиографското изследване за оценка на сърдечния цикъл с подробен анализ на систолна и диастолна функция, механиката на миокарда и синхрона в съкращението на сърцето. На тази база подробно са описани ехокардиографските характеристики на множество заболявания на сърцето, при които има съответния ултразвуков образ (вродени и придобити сърдечни пороци, кардиомиопатии, възпалителни заболявания, болести на аортата, сърдечни тумори и маси). Описанията са обвързани клинично и хемодинамично, което е особена заслуга на ръководството, както и множеството приложени фигури.

Ръководството съдържа редица цветни илюстрации, таблици и схеми. Използваните методи и референтни стойности съответстват на препоръките на Европейската асоциация по сърдечносъдово изобразяване (EACVI).

Vitliyanova K, Tasheva R, **Negreva M.** Clinical echocardiography. Sofia; Central Medical Library; 2018. 392 p.

Abstract

This echocardiography manual is aimed at cardiologists, internists, intensivists, as well as final year students interested in this field.

Clinical Echocardiography takes an in-depth look at the capabilities of echocardiography in cardiac cycle evaluation with detailed analysis of systolic and diastolic function, myocardial mechanics, and synchrony in cardiac contraction. On this basis, the echocardiographic characteristics of cardiac diseases with corresponding ultrasound imaging are described in detail (congenital and acquired heart defects, cardiomyopathies, inflammatory diseases, aortic diseases, cardiac tumors and masses). The descriptions are linked clinically and hemodynamically, which is a particular merit of the manual, as are the many included figures. The manual contains numerous color illustrations, tables, and diagrams. The methods and reference values used are consistent with the recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI).

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

1. Yonceva I, Biserov D, **Negreva M.** Changes in profibrotic activity in cardiovascular diseases. WJARR. 2021;11(2):93-99

Abstract

The myocardium consists of several types of cells: cardiomyocytes, cardiac fibroblasts, endothelial cells and smooth muscle cells. Fibroblasts are cells of mesenchymal

origin and are present in all tissues in the body. Cardiac damage can activate available CFBs, provoke transformation of endothelial or epithelial cells into fibroblasts, or induce the production of CFBs from hematopoietic cells and bone marrow. The change in ECM is a key point in the remodeling of the heart in response to the disease process. Disruption of the reticular structure of the ECM alters the connection between myocardial cells and blood vessels, thereby disrupting the structure and function of the heart muscle. Type I and III collagen fibrils are the predominant part of the ECM of the heart. They are synthesized as procollagen, which is converted to a mature collagen molecule. Procollagen type I propeptide (PICP), amino-terminal propeptide type I procollagen (PINP) and N terminal type III collagen peptide (PIIINP) are released in proportional amounts in the synthesis of collagen types I and III and can be used as serum markers for these processes. On the other hand the differentiation from CFBs to myoFB is supported by the transforming growth factor beta (TGF- β), connective tissue growth factor (CTGF), a number of cytokines in the ECM and others. The scientific community is faced with the question of which biomarkers to use to identify the early stages of development of cardiac fibrosis, as well as how to assess the degree of progression of this pathological process.

Йончева И, Бисеров Д, **Негрева М**. Промени в профиброзната активност при сърдечно-съдови заболявания. WJARR. 2021;11(2):93-99

Абстракт

Миокардът е изграден от няколко вида клетки: кардиомиоцити, кардиофибробласти, ендотелни клетки и гладкомускулни клетки. Фибробластите са клетки от мезенхимен произход и присъстват във всички тъкани в организма. Сърдечната увреда може да активира наличните сърдечни фибробласти (CFBs), да провокира трансформация на ендотелни или епителни клетки към фибробласти или да индуцира продукцията на CFBs от хемопоеични клетки и костния мозък. Промяната в екстрацелуларния матрикс (ECM) е ключов момент в ремоделирането на сърцето в отговор на болестния процес. Нарушаването на мрежестата конструкция на ECM променя връзката между миокардните клетки и кръвоносните съдове, като по този начин се нарушава структурата, а от там и функцията на сърдечния мускул. Фибрилите на колаген тип I и III са преобладаваща част от ECM на сърцето. Те се синтезират като проколаген, който преминава в зряла колагенова молекула. Проколаген тип I пропептид (PICP), проколаген тип I аминотерминален пропептид (PINP) и N-терминален тип III колаген пептид (PIIINP) се освобождават в пропорционални количества при синтеза на колаген тип I и III и могат да се използват като серумни маркери за тези процеси. От друга страна диференциацията на CFBs до миофибробласти (myoFB) става с участието на трансформиращ растежен фактор бета (TGF- β), съединителнотъканен растежен фактор (CTGF), редица цитокини от ECM и др. Пред научната общност стои въпросът кои биомаркери могат да се използват за идентификация на ранни етапи на развитие на сърдечна фиброза, както и как да бъде оценена прогресията на този патологичен процес.

2. Yonceva I, Biserov D, **Negreva M**. Pacemaker associated reduction of left ventricle systolic function. WJARR. 2021;12(2):48-54

Abstract

In recent years, data have been accumulated on the negative effect of right ventricular (RV) stimulation, leading to left ventricular (LV) asynchrony, proarrhythmias and progressive heart failure (HF). On the other hand, biventricular pacing has been shown to affect

ventricular asynchrony, reduce HF manifestations, and improve prognosis in patients with LV dysfunction and wide QRS complex. The induced asynchrony from apical right ventricular pacing is unequivocally associated with changes in myocardial perfusion, LV dysfunction, and poorer prognosis for patients over time. This has led researchers for decades to look for an alternative position for electrode placement. The incidence of pacemaker-induced cardiomyopathy (PICM) ranges from 5.9 to 39% in patients with RV pacing, depending on the given definition and the limit for the degree of pacing. Upgrading to biventricular pacing has been shown to reverse the cardiomyopathy. Recently, there has been evidence of a positive effect of His bundle pacing (HBP) in the treatment of PICM even in patients with no improvement after biventricular pacing. The question about the pathogenetic mechanisms of PICM is currently unanswered. The connection between electrical asynchrony and the negative effect on cardiac pump function is clear. There is also evidence of an established relationship between asynchrony and coronary blood flow. The predisposing individual characteristics of the patient in which these negative effects are manifested are not clear. This is an issue that requires further studies.

Йончева И, Бисеров Д, Негрева М. Пейсмейкър асоциирана редукция на систолната функция на лява камера. WJARR. 2021;12(2):48-54

Абстракт

През последните години се натрупаха данни за негативния ефект на деснокамерното стимулиране, което води до левокамерна асинхрония, проаритмии и прогресираща сърдечна недостатъчност. От друга страна, бивентрикуларната стимулация показва, че може да повлияе камерната асинхрония, да редуцира проявите на сърдечна недостатъчност и да подобри прогнозата при пациенти с ЛК дисфункция и широк QRS комплекс. Предизвиканата асинхронност от апикалната деснокамерна стимулация недвусмислено се свързва с промяна в перфузията на миокарда, левокамерна дисфункция и по-лоша прогноза за пациентите във времето. Това кара изследователите от десетилетия да търсят алтернативна позиция за пласиране на електродите. Честотата на пейсмейкър индуцираната кардиомиопатия (PICM) варира от 5.9% до 39% при пациенти с деснокамерно пейсиране в зависимост от зададената дефиниция и граница за степен на пейсиране. Доказано е, че надграждането към бивентрикуларна стимулация води до обратно развитие на кардиомиопатията. Напоследък има доказателства за положителен ефект при пейсиране на снопа на Хис (his-bundle pacing, HBP) при лечение на PICM, дори при пациенти с липса на подобрение след бивентрикуларна стимулация. Въпросът за патогенетичните механизми за възникване на PICM засега е без категоричен отговор. Ясна е връзката между електрическата асинхронност и негативния ефект върху помпената функция на сърцето. Също така има данни за установена зависимост между асинхронията и коронарния кръвоток. Не са ясни предразполагащите индивидуални характеристики на пациентите, при които се изявяват тези негативни ефекти. Това е недостатъчно проучен въпрос, който е необходимо да бъде изследван, за да получи отговорите си.

3. Yonceva I, Biserov D, Velchev V, Geguskov V, Negreva M. Hedinger syndrome-Carcinoid syndrome. WJARR. 2021;12(1):41-46

Abstract

Carcinoid heart disease was first described in 1954. It develops in over 70% of carcinoid syndrome patients. Up to 20% of patients with carcinoid syndrome have

pronounced carcinoid heart disease at diagnosis. Cardiac involvement is usually well tolerated by patients. Symptoms are associated with secretion of serotonin, tachykinin and other vasoactive substances in the systemic circulation. Deposition of fibrous tissue along the tricuspid annulus leads to ring constriction and is the basis of tricuspid stenosis. Primary insular carcinoid tumor of the ovary is a very rare tumor that accounts for less than 1% of all carcinoid cases.

We present a case of a 62-year-old woman, demonstrating shortness of breath and fatigue, diarrhea, redness and progressive swelling on both lower legs. After single photon emission computed tomography we found pathologically increased somatostatin expression in a tumor formation in the pelvis. After removal of the primary focus, the patient received a prosthetic tricuspid valve with good clinical results.

Йончева И, Бисеров Д, Велчев В, Гегусков В, Негрева М. Hedinger синдром-Карциноиден синдром. WJARR. 2021;12(1):41-46

Абстракт

Карциноидната сърдечна болест е описана за първи път през 1954 г. Тя се развива при над 70 % от пациентите с карциноиден синдром. До 20% от пациентите с карциноиден синдром са с изявена карциноидна сърдечна болест при диагностициране. Сърдечното засягане обичайно е добре толерирано от пациентите. Симптоматиката е свързана със секрецията на серотонин, тахикинин и други вазоактивни субстанции в ситменото кръвообръщение. Отлагането на фибозна тъкан по трикуспидалния анулус води до констрикция на ринга и е в основата на трикуспидалната стеноза. Първичният инсуларен карциноиден тумор на яйчника е много рядък тумор, който заема под 1% от всички случаи на карциноид.

Представяме случай на жена на 62г., демонстрираща се със задух и умора, диарии изхождания, зачервяване и прогресиращи отоци по двете подбедрици. След проведена СПЕКТ-СТ (Single photon emission computed tomography), се установява патологично повишена експресия на соматостатинови рецептори в туморна формация в таза. След отстраняване на първичното огнище, трикуспидалната клапа при пациентката е протезирана с добър клиничен резултат.

4. Yoncheva ID, Biserov DE, **Negreva MN**. Pulmonary Hypertension in Patients After Permanent Pacemaker Implantation. Medical University. 2020 Sep 1;3(3):91–95

Abstract

Permanent pacemaker (PPM) implantation can lead to thromboembolic events at different times after the procedure. According to literature, 1.7% of patients with pulmonary embolism have an implantable cardiac device. This frequency is higher than reported so far, from 0.16 to 0.47% of the total population.

The pathophysiologic mechanism of pulmonary embolism in chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is multifactorial. Recently, there is evidence that not only the organisation of thrombotic deposits in the proximal pulmonary arterial vessels is important, but also the development of small vessel disease, which plays an important role in the evolution and progression of the disease. The role of thrombosis in medical devices in contact with blood flow, such as stents, vascular grafts, heart valves, has been well studied and documented in scientific literature on biomaterials. Implantable cardiac devices such as pacemakers, similarly to other foreign surfaces exposed to blood flow, promote blood clotting and complement activation. Numerous studies to date have addressed the potential risk of

distal vascular involvement of pulmonary circulation in the presence of a pacemaker, but none has conclusively proven this hypothesis. Over the last decade, there has been significant progress in the therapeutic potential of СТЕРН. Pulmonary endarterectomy remains the only therapeutic method that can lead to lasting clinical improvement in these patients while achieving a good quality of life. This method is operational, with high financial value and is associated with the presence of a highly specialized team of specialists. This justifies the search for ways to prevent the onset of the disease rather than treat the consequences.

Йончева ИД, Бисеров Д, **Негрева МН**. Пулмонална хипертония при пациенти с имплантиран постоянен пейсмейкър. Medical University. 2020 Sep 1;3(3):91–95

Абстракт

Имплантирането на ПЕКС може да доведе до тромбоемболични инциденти в различен период от време след процедурата. По данни от литературата при 1.7% от пациентите с белодробна емболия има имплантирано сърдечно устройство. Тази честота е по-висока от докладваната до момента, която е 0.16% до 0.47 % за общата популация.

Патофизиологичният механизъм на хронична тромбоемболична пулмонална хипертония (СТЕРН) е мултифакторен. Напоследък има данни, че значение има не само организирането на тромботичните наслагвания в проксималните белодробни артериални съдове, но и развитието на болест на малките съдове, което играе важна роля в еволюцията и прогресирането на заболяването. Тромбозата при контакт между медицински изделия (стенд, стенд-графт, сърдечни клапи и др.) и кръвта е проучен в редица изследвания. Имплантирани сърдечни дивайси, подобно на други „чужди“ за организма повърхности, активират кръвосъсирването и системата на комплемента. Редица проучвания са насочени към потенциалния риск от засягане на дисталните съдове на белодробната циркулация при наличие на пейсмейкър, но данните не са категорични. Има прогрес в терапевтичния подход при СТЕРН, но пулмоналната ендартериектомия остава единствения терапевтичен метод, водещ до клинично подобрене, който е труден и същевременно скъп. Това налага търсене на възможности за предотвратяване развитие на СТЕРН при пациенти с имплантируеми сърдечни дивайси.

5. Yoncheva I, Biserov D, **Negreva M**. Early and late venous thrombosis after pacemaker implantation. WJPMP. 2020;6(2):13-17

Abstract

Both early and late complications associated with venous access have been repeatedly reported in scientific literature. Venous thrombosis and stenosis after permanent pacemaker implantation are probably more common than reported incidence in literature due to frequent asymptomatic course. Patients with this complication have a higher potential risk for thrombotic events. Therefore they should be actively screened and the pathogenetic causes for the complication should be clarified. According to the literature, a frequency of 20 to 30% of partial or total thrombosis of the vein used for electrode placement has been reported, and no specific risk factor has been identified for it. At present, the researchers are facing many unclear issues that have yet to be addressed in order to decide on a change in the therapeutic strategy for this group of patients.

Йончева И, Бисеров Д, **Негрева М.** Ранни и късни венозни тромбози след имплантация на пейсмейкър. WJPMR. 2020;6(2):13-17.

Абстаркт

Усложненията свързани с венозния достъп при имплантиране на постоянен пейсмейкър са описвани многократно в литературата - както ранни, така и късни. Венозната тромбоза и стеноза вероятно са много по-чести от докладваните в литературата, поради честото асимптоматично протичане. Потенциалният риск при тези пациенти не е за подценяване, поради което тромботичните усложнения, асоциирани с пейсмейкърни електроди, трябва да се търсят активно, а патогенезата на развитието им - изяснена. По данни от литературата се докладва честота от 20 до 30 % на частична или пълна тромбоза на вената използвана за пласиране на електродите, като не е идентифициран конкретен рисков фактор за това. Към момента пред изследователите стоят много неясни въпроси, на които предстои да се отговори, за да се вземе решение за промяна в терапевтичната стратегия при тази група пациенти.

6. Ionceva I, Biserov D, **Negreva M.** Changes in Coagulation Parameters After Permanent Pacemaker Implantation. Medical University. 2020;3(2):86-90

Abstract

The connection between venous thrombotic events in patients with implanted pacemakers and changes in coagulation factors has been the basis of numerous scientific studies for years. Results show that the effect on the coagulation system is a long-term and dynamic process, as well as presence of a significant dependence with many concomitant cardiovascular diseases. Advances in medicine in recent decades and increase in life expectancy of patients with implanted cardiac devices (ICD) increase the risk of a variety of complications. These adverse events may be associated with development of thrombosis, change in the stimulation threshold, need for ablation due to concomitant rhythm pathology and others. Analysis of data from literature shows unequivocally that placement of endocardial electrodes leads to activation of the coagulation system in the body. On the one hand, this is a result of the direct traumatic moment and endothelial damage in the early post-procedure period, and subsequently, the presence of electrodes of the foreign body type in some individuals can provoke a procoagulation state. More in-depth research is needed in this area to clarify the answers to these questions, namely: in which phase of the coagulation cascade are the changes most significant; is there a way to anticipate these changes and prevent them accordingly; is disturbed homeostasis of coagulation temporary or persistent. These questions will be answered after sufficient data have been accumulated on these changes and how to modulate them.

Йончева И, Бисеров Д, **Негрева М.** Промени в коагулационните показатели след имплантиране на постоянен пейсмейкър. Medical University. 2020;3(2):86-90.

Абстаркт

Връзката между венозни тромботичните инциденти при пациенти с имплантирани кардиостимулатори и промяна във факторите на кръвосъсирването са в основата на множество научни изследвания от години. Резултатите показват, че ефекта върху коагулационната система е дълготраен и динамичен процес, както и наличие на сигнификантна зависимост с множество съпътстващи сърдечносъдови заболявания. Напредъкът на медицината през последните десетилетия и удължаване

продължителността на живот на пациентите с имплантирани сърдечни устройства увеличава риска от различни усложнения. Тези неблагоприятни събития могат да са свързани с развитие на тромбоза, промяна в прага на стимулация, необходимостта от аблация по повод съпътстваща ритъмна патология и др. Анализът на данни от литературата показва недвусмислено, че пласирането на ендокардни електроди води до активиране на коагулационната система в човешкия организъм. От друга страна това е резултат на директния травматичен момент и ендокардна увреда в ранния постпроцедурен период, а в следствие и наличието на електроди като чуждо тяло, Необходимо е по-задълбочен анализ за да се отговори на следните въпроси: какви са специфичните нарушения в коагулационната каскада; има ли начин те да се предвидят и предотвратят; тази промяна в хемостазата временна или постоянна ли е. Тези въпроси могат да бъдат изяснени само след натрупване на обективни и достатъчно данни в тази насока и правилен техен анализ.

7. **Негрева М.** Липидопонижаващи медикаменти (статици, езетимиб, фибрати) – механизъм на действие и клинично приложение в терапията на дислипидемии. В: Профилактика, диагностика, терапия : актуални проблеми 2018 : [VIII научна конференция "От науката до леглото на болния: когато научните доказателства помагат на клиничната практика", Златни пясъци, 2017 г.] / под ред. на Мила Власковска ... [и др.]. София: Хавитис; 2018. стр. 25-46.

Абстракт

Настоящата книга „Профилактика, диагностика, терапия. Актуални проблеми 2018“ представя изключително богатата научно-практическа тематика от VIII научна конференция „От науката до леглото на болния“ на тема „Когато научните доказателства помагат на клиничната практика“.

Представената тема „Липидопонижаващи медикаменти (статици, езетимиб, фибрати) – механизъм на действие и клинично приложение в терапията на дислипидемии“ отразява най-съвременните аспекти на проблема дислипидемии, като в началото е направен кратък исторически обзор. Представени са основните групи медикаменти, използвани за лечение на дислипидемии – техните фармакокинетични и фармакодинамични характеристики, принципите и особеностите в тяхното клинично приложение.

Negreva M. Lipid lowering therapy (statins, ezetimibe, fibrates) – mechanisms of action and clinical application in the treatment of dyslipidemia. In: prophylaxis, diagnosis, treatment: current problems 2018: [8th national conference “From science to clinical practice”, Golden Sands, 2017]/edit. Under Mila Vlaskovska etc. Sofia, Havis; 2018. 25-46 p.

Abstract

The presented book "Prevention, diagnosis, therapy. Current problems 2018" reflects the extremely rich scientific and practical topics from the VIII scientific conference "From science to the patient's bedside" on the topic "When scientific evidence helps clinical practice".

The presented topic "Lipid-lowering drugs (statins, ezetimibe, fibrates) - mechanism of action and clinical application in dyslipidemia therapy" reflects the most current aspects of the problem of dyslipidemias, opening with a brief historical overview. We present the main groups of drugs used for treatment of dyslipidemias, their pharmacokinetic and pharmacodynamic features and their clinical application.

8. **Негрева М.** Други медикаменти за лечение на сърдечната недостатъчност с потисната левокамерна фракция на изтласкване (ангиотензин-рецепторни антагонисти, ARNI, ивабрадин, омега-3, ПНМК и др.). В: Остра и хронична сърдечна недостатъчност. под. ред. на Елина Трендафилова, Борислав Георгиев. Арбилис. 2017 год. стр. 61-88 стр.

Абстракт

Представената тема „Други медикаменти за лечение на сърдечна недостатъчност с потисната левокамерна фракция на изтласкване (ангиотензин-рецепторни антагонисти, ARNi, ивабрадин, омега-3 ПНМК и др.), част от сборника „Остра и хронична сърдечна недостатъчност“, разглежда подробно клиничното място на сартаните в лечението на сърдечна недостатъчност с потисната левокамерна фракция на изтласкване, като систематизирано са представени всички съществени проучвания, получили отзвук и довели до промени в лечението ѝ. Разгледани и анализирани са наличните към момента данни за неприлизиновата инхибиция и предложението от тях нов модел на лечение на хроничната сърдечна недостатъчност. Представено и е ключовото значение на ивабрадин. Разгледани са и клиничните доказателства за някои спорни молекули при лечението на хронична сърдечна недостатъчност като омега-3 ПНМК, статините и др.

Negreva M. Other medicaments for the treatment of heart failure with decreased left ventricle ejection fraction (angiotensin receptor antagonists, ARNI, ivabradine, omega-3, PUFA etc.). In: Acute and chronic heart heart failure. Edit. under Elina Trendafilova, Borislav Georgiev. Arbilis. 2017, p. 61-88

Abstract

Acute and Chronic Heart Failure is an update of modern understanding of heart failure. It expands and enriches the volume of information on the problem, using the latest medical evidence and a huge number of literary sources.

The presented topic „Other drugs for treatment of heart failure with suppressed left ventricular ejection fraction (angiotensin-receptor antagonists, ARNi, ivabradine, omega-3 PNMCs, etc.), part from the book “Acute and Chronic Heart Failure” examines in detail the clinical place of sartans in the issue of the disease, systematically presenting all relevant studies, who received a response and led to changes in treatment recommendations. The currently available data on neprilysin inhibition and their proposed new model of chronic heart failure treatment are reviewed and analyzed. The key importance of ivabradine is presented. The clinical evidence for some controversial molecules in the treatment of chronic heart failure such as omega-3 PNMC, statins, etc. is also reviewed.