

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

на

гл. ас. Маг. фарм. Мая Петрова Радева-Илиева, д.ф.

представени за

*участие в конкурс за заемане на академична длъжност „Доцент“
в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт,
професионално направление 7.3. Фармация, специалност „Фармакология“
към Факултет „Фармация“, Катедра „Фармакология, токсикология и
фармакотерапия“, публикуван в Държавен вестник, бр. 83 от 03.10.2023 г.*

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

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

Г7.1.	Georgiev KD, Radeva-Илиева М , Stoeva S, Zhelev I. Isolation, analysis and in vitro assessment of CYP3A4 inhibition by methylxanthines extracted from Pu-erh and Bancha tea leaves. <i>Sci Rep.</i> 2019 Sep; 9(1): 13941. doi:10.1038/s41598-019-50468-7
--------------	--

ABSTRACT

Methylxanthines, purine alkaloids found in plants, are found in beverages (coffee, tea, cocoa) and foods (chocolate and other cocoa-containing foods) commonly consumed worldwide. Members of this family include caffeine, theophylline and theobromine. Methylxanthines have a variety of pharmacological effects, and caffeine and theophylline are used as pharmaceuticals. Methylxanthines are metabolized in the liver predominantly by the enzyme CYP1A2. Their co-administration with CYP1A2 inhibitors may lead to pharmacokinetic interactions. Little is known about the possible drug interactions between caffeine and substrates of other CYP450 enzymes. In our study, methylxanthine fractions inhibited CYP3A4 in a concentration-dependent manner. Concomitant consumption of green tea with CYP3A4 substrates could increase the possibility of interactions, and this requires further clarification. The inhibition of CYP3A4 is not only due to the presence of catechin derivatives but methylxanthines may also contribute to this effect.

Георгиев КД, **Радева-Илиева М**, Стоева С, Желев И. Изолиране, анализ и *in vitro* оценка на инхибицията на CYP3A4 от метилксантини, изолирани от чаени листа Пу-ер и Банча. *Sci Rep.* 2019 Септември; 9(1): 13941. doi:10.1038/s41598-019-50468-7

РЕЗЮМЕ

Метилксантините са пуринови алкалоиди, открити в растенията и се съдържат в напитки (кафе, чай, какао) и храни (шоколад и други храни, съдържащи какао), които обичайно се консумират по целия свят. Сред представителите на пуриновите алкалоиди са кофеин, теофиллин и теобромин. Метилксантините имат различни фармакологични ефекти, а кофеинът и теофиллинът се използват като лекарствени продукти. Метилксантините се метаболизират в черния дроб предимно от ензима CYP1A2. Едновременното им приложение с инхибитори на CYP1A2 може да доведе до фармакокинетични взаимодействия. Малко се знае за възможните лекарствени

взаимодействия между кофеина и субстратите на други CYP450 ензими. В настоящото проучване изолираните метилксантинови фракции показват дозозависима инхибиция на CYP3A4. Едновременната консумация на зелен чай със субстрати на CYP3A4 може да повиши възможността за възникване на взаимодействия, което налага провеждането на допълнителни проучвания. Инхибирането на CYP3A4 не се дължи единствено на наличието на катехинови производни, като метилксантините също могат да допринесат за този ефект.

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

РЕЗЮМЕ

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

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

ABSTRACT

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

Г7.3.	Stoeva S, Radeva–Ilieva M, Zhelev I, Georgiev K. A HPLC-UV method for analysis of total plant extract and catechin fraction of bancha green tea. <i>The Natural Products Journal</i> . 2023; 13(2): e120522204703. doi:10.2174/2210315512666220512212448
--------------	--

ABSTRACT

Background: The pharmacological characterization of Bancha green tea requires a preliminary establishment of its phytochemical composition.

Objective: The aim of the present study was to develop a simple, sensitive, and environmentally friendly HPLC-UV procedure for the simultaneous quantification of caffeine, (+)-catechin, epigallocatechin gallate and gallic acid in different Bancha green tea isolates.

Methods: The chromatographic separation of the four phytochemicals was performed on a Hypersil GOLD aQ column with a mobile phase consisting of acetonitrile/acetic acid/bi-distilled water (8:1:91 v/v/v) in an isocratic mode of elution. The suitability of the proposed procedure was verified by achieving satisfying linearity and specificity.

Results: The method was also assessed as accurate and precise, with the obtained limits of quantification of caffeine, (+)-catechin, epigallocatechin gallate, and gallic acid of 0.01, 0.30, 0.50 and 0.03 µg/mL, respectively. As it was expected, the analytical procedure approbation showed the highest epigallocatechin gallate content (16.78 % ± 0.54) in the catechin fraction. On the other

hand, the amount of caffeine and epigallocatechin gallate in the total plant extract was almost the same ($4.19\% \pm 0.14$ and $4.12\% \pm 0.44$, respectively).

Conclusion: A reliable HPLC-UV method for phytochemical characterization of Banча green tea extracts has been developed. The conducted quantitative assay could be used as a basis for subsequent pharmacological *in vivo* and *in vitro* studies of Banча green tea.

Стоева С, Радева–Илиева М, Желев И, Георгиев К. HPLC-UV метод за анализ на тотален растителен екстракт и катехинова фракция от зелен чай Банча. *The Natural Products Journal*. 2023; 13(2): e120522204703. doi:10.2174/2210315512666220512212448

РЕЗЮМЕ

Въведение: Фармакологичната характеристика на зеления чай Банча изисква предварително установяване на неговия фитохимичен състав.

Цел: Целта на настоящото изследване беше да се разработи лесен, чувствителен и екологосъобразен HPLC-UV метод за едновременно количествено определяне на кофеин, (+)-катехин, епигалокатехин-3-галат и галова киселина в различни извлекци от зелен чай Банча.

Методи: Хроматографското разделяне на четирите съединения се извършва на колона Hypersil GOLD aQ с подвижна фаза, състояща се от ацетонитрил/оцетна киселина/бидестилирана вода (8:1:91 v/v/v) в изократен режим на елуиране. Пригодността на предложената процедура беше проверена чрез постигане на задоволителна линейност и специфичност.

Резултати: Методът беше оценен като точен и прецизен, с получените граници на количествено определяне на кофеин, (+)-катехин, епигалокатехин-3-галат и галова киселина от 0.01, 0.30, 0.50 и 0.03 $\mu\text{g/mL}$, съответно. Както се очакваше, аprobацията на аналитичната процедура показва най-високо съдържание на епигалокатехин-3-галат ($16.78\% \pm 0.54$) в катехиновата фракция. От друга страна, количеството кофеин и епигалокатехин-3-галат в общия растителен екстракт е почти същото ($4.19\% \pm 0.14$ и $4.12\% \pm 0.44$).

Заклучение: Разработен е надежден HPLC-UV метод за фитохимично характеризиране на екстракти от зелен чай Банча. Проведеният количествен анализ може да се използва като основа за последващи фармакологични *in vivo* и *in vitro* изследвания на зелен чай Банча.

Г7.4.	Hvarchanova N, Stoeva S, Radeva-Ilieva M, Zhelev I, Georgieva M, Dzhenkov D, Georgiev KD. Cardio- and nephroprotective effects of fractions isolated from <i>Lycium barbarum</i> (goji berry) in models of cardio- and nephrotoxicity in rats. <i>Biotechnology & Biotechnological Equipment</i> . 2023 Jan; 37(1): 64-73. doi: 10.1080/13102818.2022.2155571
-------	---

ABSTRACT

The aim of the present study was to identify agents that reduce the anthracyclines-induced cardiovascular and renal damage and have the potential to enhance their therapeutic effects. Three fractions of *Lycium barbarum* (Goji berry), pectin-free, polysaccharide and a combination of the two (1:1, w/w), were tested on rat models of doxorubicin (DOX)-induced cardio- and nephrotoxicity. They were administered *p.o.* as doses of 2 mg/kg. DOX was applied at a cumulative dose of 20 mg/kg (*i.p.*). Different biomarkers for cardiotoxicity (creatin kinase, creatine kinase-MB fraction, aspartate aminotransferase, lactate dehydrogenase), nephrotoxicity (creatinine, blood urea nitrogen, uric acid) and the serum potassium levels were evaluated. Histological analysis of hearts and kidneys was performed. The male Wistar rats treated only with DOX showed a drastic increase in all biomarkers for toxicity. Meanwhile, in all cohorts receiving simultaneously any of the plant fractions, the biomarkers for heart and kidney tissue damage were significantly reduced ($p < 0.001$ for uric acid; $p < 0.01$ for other parameters). Intriguingly, the pectin-free fraction and the combined one showed the most pronounced decrease in the indicators for toxicity. Histological findings also confirmed these observations, suggesting that the fractions in question need to be investigated as potential enhancers of anthracyclines' pharmacodynamic effects.

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

РЕЗЮМЕ

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

показателите за токсичност. Хистологичните находки също потвърждават тези наблюдения, което предполага, че въпросните фракции трябва да бъдат изследвани като потенциални агенти, които подобряват фармакодинамичните ефекти на антрациклините.

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

ABSTRACT

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

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

РЕЗЮМЕ

Напоследък е установено терапевтичното влияние на пробиотиците върху различни чернодробни заболявания. Предвид факта, че свободните радикали участват в патогенезата на токсичното чернодробно увреждане, беше важно да се проучи дали

пробиотичният коктейл LDB-ST може да се използва като антиоксидант и хепатопротективно средство. За целта, бяха оценени антиоксидантната и хепатопротективна активност на въпросната пробиотична храна при увреждане на черния дроб, предизвикано от парацетамол (PCM) при двадесет и четири мъжки плъха от порода Wistar (разделени в четири групи, n=6). Лечението с PCM (1200 mg/kg телесно тегло, *p.o.*) доведе до сериозно чернодробно увреждане и повишаване на нивата на аланин аминотрансфераза, аспартат аминотрансфераза, общ билирубин и гама-глутамил трансфераза. От друга страна, животните, третирани предварително с LDB-ST (1600 mg/kg телесно тегло, *p.o.*) в продължение на 60 дни преди приложението на PCM, показват значително подобрение на биохимичните маркери. Методичното LDB-ST-третиране също доведе до поддържане на намаленото ниво на глутатион до 71% и също така намали производството на малондиалдехид с 14%. Проведеното хистопатологично изследване отново потвърждава хепатопротективния ефект на пробиотичната храна при PCM-индуцирано чернодробно увреждане, тъй като в групите, приемали LDB-ST не се наблюдава мастна дегенерация и се установяват по-малко фокални некрози, ацидофилни некрози и неспецифични грануломи (в сравнение с групата, третирана само с високи дози парацетамол). Дългосрочното перорално лечение с LDB-ST доведе до значителна защита от липидна пероксидация и оксидативен стрес в приложениия животински модел.

Г7.6.	Grigorov E, Radeva-Илиева М , Georgiev KD. INNs granted with specific storage requirements in Bulgarian pharmacies. Part 1: Medicines acting on cardiovascular and nervous system. <i>Pharmacia</i> . 2023 Aug; 70(3): 689-697. doi: 10.3897/pharmacia.70.e109692
--------------	--

ABSTRACT

Some medicines require special storage in Bulgarian pharmacies due to serious adverse reactions that may be even life-threatening. They are listed in Appendix № 9 to Art. 17, para. 1 of Ordinance № 28 of 9th December 2008, issued by the Minister of Health. The appendix includes 70 medicines from different pharmacotherapeutic groups and with various pharmacological effects. The performed documentary data analysis showed that a major part of these medicines are not registered for use by the Bulgarian Drug Agency to date. In addition, there are a number of medications that have a marketing authorization for use in Bulgaria but are not listed in this specific Appendix, although they belong to the same pharmacotherapeutic group and exert the same pharmacologic action as some included medicines. In conclusion, due to these inconsistencies, it remains unclear whether the Appendix is up to date or needs to be updated.

Григоров Е, **Радева-Илиева М**, Георгиев КД. Лекарства със специфични изисквания за съхранение в българските аптеки. Част 1: Лекарства, действащи върху сърдечно-

съдовата и нервната система. *Pharmacia*. 2023 Август; 70(3): 689-697. doi: 10.3897/pharmacia.70.e109692

РЕЗЮМЕ

Някои лекарства изискват специално съхранение в българските аптеки поради сериозни нежелани реакции, които могат да бъдат дори животозастрашаващи. Те са посочени в Приложение № 9 към чл. 17, ал. 1 от Наредба № 28 от 9 декември 2008 г., издадена от министъра на здравеопазването. Приложението включва 70 лекарства от различни фармакотерапевтични групи и с различни фармакологични ефекти. Извършеният анализ на документалните данни показва, че голяма част от тези лекарства към момента не са регистрирани за употреба от ИАЛ. В допълнение, има редица лекарства, които имат разрешение за употреба в България, но не са изброени приложението, въпреки че принадлежат към същата фармакотерапевтична група и упражняват същото фармакологично действие като някои включени лекарства. В заключение, поради тези несъответствия, не става ясно дали списъкът с лекарства е актуален към днешна дата или трябва да бъде актуализиран.

Г7.7.	Grigorov E, Radeva-Ilieva M , Georgiev KD. INNs granted with specific storage requirements in Bulgarian pharmacies. Part 2: Antineoplastic and immunomodulating agents. <i>Pharmacia</i> . 2023 Sep; 70(4): 837-845. doi: 10.3897/pharmacia.70.e110353
-------	---

ABSTRACT

There are drugs that require special storage in Bulgarian pharmacies as well as extra caution during the dispensing process. This is due to serious adverse reactions that may be even fatal. These medicines are included in Appendix № 9 to Art. 17, para. 1 of Ordinance № 28/9.12.2008, issued by the Minister of Health. The performed study of the anticancer drugs listed in the Appendix showed that a major part of these medicines that have a marketing authorization for use in Bulgaria are not included in the Appendix № 9. In addition, there are antitumor drugs that are listed in the appendix but are not authorized in Bulgaria to date. In conclusion, it is necessary to periodically update the drugs in Appendix № 9 as well as to develop clear and precise criteria for the inclusion of medicines in it.

Григоров Е, **Радева-Илиева М**, Георгиев КД. Лекарства със специфични изисквания за съхранение в българските аптеки. Част 2: Противотуморни и имуномодулиращи средства. *Pharmacia*. 2023 Септември; 70(4): 837-845. doi: 10.3897/pharmacia.70.e110353

РЕЗЮМЕ

Има лекарства, които изискват специално съхранение в българските аптеки, както и повишено внимание при отпускане. Това се дължи на сериозни нежелани реакции,

които могат да бъдат дори фатални. Тези лекарства са включени в Приложение № 9 към чл. 17, ал. 1 от Наредба № 28/9.12.2008 г. на министъра на здравеопазването. Извършеното проучване на противотуморните лекарства, изброени в приложението, показва, че голяма част от тези лекарства, които имат разрешение за употреба в България, не са включени в Приложение № 9. Освен това, има противотуморни лекарства, които са посочени в приложението, но към момента не са разрешени за употреба в България. В заключение, необходимо е периодично да се актуализира списъкът с лекарства в Приложение № 9, както и да се разработят ясни и точни критерии за включването на медикаменти.

Г7.8.	Tsenov S, Radeva-Ilieva M , Grigorov E. Present and future of targeted therapies in oncology. <i>Bulgarian Journal of Public Health</i> . 2023 Nov; 15(3): 5-15
--------------	--

ABSTRACT

Precision medicine, a revolutionary approach to healthcare, has ushered in a new era in cancer treatment. In the field of oncology, targeted therapies have emerged as a cornerstone of precision medicine, offering hope and improved outcomes for patients battling cancer. This article delves into the transformative potential of targeted therapies in oncology, exploring their mechanisms of action, challenges, and the exciting prospects that lie ahead. Through the integration of genomic profiling, biomarker testing, and advanced technologies, oncologists can tailor treatments to each patient's unique tumor profile, optimizing the chances of therapeutic success. The dawn of precision medicine in oncology marks a paradigm shift, where cancer is no longer defined solely by its location but by its underlying genetic makeup, paving the way for more effective and less toxic therapies.

Ценов С, **Радева-Илиева М**, Григоров Е. Настояще и бъдеще на таргетните терапии в онкологията. *Bulgarian Journal of Public Health*. 2023 Nov; 15(3): 5-15

РЕЗЮМЕ

Персонализираната медицина постави началото на нова ера в лечението на рака. В областта на онкологията таргетните (прицелните) терапии се превърнаха в крайъгълен камък на персонализираната медицина, давайки надежда и подобрявайки резултатите на пациентите, борещи се с рак. Настоящата статия разглежда трансформиращия потенциал на прицелните терапии в онкологията, като се изследват механизмите на действие, предизвикателствата и вълнуващите перспективи пред тях. Чрез интегрирането на геномно профилиране, тестване на биомаркери и съвременни технологии онкологите могат да адаптират лечението към уникалния туморен профил на всеки пациент, оптимизирайки шансовете за терапевтичен успех. Началото на персонализираната медицина в онкологията бележи промяна на парадигмата, при която ракът вече не се определя единствено от

местоположението му, а от основната му генетична структура, което проправя пътя към по-ефективни и по-малко токсични терапии.

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

Г8.1.	Тодорова А, Цветкова А, Велчева А, Радева М, Дечева К, Георгиева Т, Агова Н. <i>Качество на живот на пациенти с бронхиална астма в детска възраст.</i> Варненски медицински форум. 2014; 3(1): 52-56
--------------	--

РЕЗЮМЕ

Бронхиалната астма е основна причина за заболяемост сред децата в развитите страни. През последните десетилетия голям брой епидемиологични проучвания установяват повишаване на честотата на детската астма, което прави това респираторно нарушение най-честото хронично заболяване в детска възраст. Множество фактори са отговорни за огромната заболяемост от астма: отключващи фактори от външната среда, използване на неподходящи противовъзпалителни медикаменти, липса на съдействие по отношение на терапевтичния режим, недостатъчно обучение на децата пациенти и родителите им. Качеството на живот на подрастващите, страдащи от бронхиална астма, и техните семейства често е силно влошено. Астмата може да ограничи възможността на децата да играят, учат и спят, да водят нормален активен живот. Постигането на контрол на заболяването е главна цел на провежданото лечение. The Global initiative for asthma (GINA) определя контрола върху астмата като минимални хронични симптоми, без спешни посещения при лекар, без нужда от спасяващи медикаменти, нормална ежедневна активност, социална адаптация и посещаемост на училище. Целта на проучването е да анализира качеството на живот на децата с бронхиална астма на базата на постигнатия контрол на заболяването. За постигане на целта е проведено анкетно проучване на територията на град Варна сред родители на деца в различни възрастови групи. Данните от анкетите са обработени с помощта на математико-статистически методи, а резултатите са представени чрез графични изображения. Резултатите показват, че в ранна детска възраст, когато терапията се осъществява под надзора на родителите, се постига по-добро контролиращо лечение в сравнение с периода на тийнейджърската възраст. Бронхиалната астма е хронично заболяване, което се повлиява най-добре при „терапевтично сътрудничество“ между клиницистите, пациентите и техните семейства. Въвеждането на обучаващи програми за деца и родители ще подобри комплайънса им и изпълнението на техния индивидуален терапевтичен план, а от там – контрола на заболяването и качеството на живот на пациентите.

Todorova A, Tsvetkova A, Velcheva A, **Radeva M**, Decheva K, Georgieva T, Agova N. Quality of life in patients with bronchial asthma in childhood. *Varna Medical Forum*. 2014; 3(1): 52-56

ABSTRACT

Bronchial asthma is a major cause of morbidity in children in developed countries. In recent years, a large number of epidemiological studies have found an increased incidence of childhood asthma which makes this respiratory disorder the most frequent chronic disease in childhood. Many factors are responsible for the huge incidence of asthma: triggering factors from the external environment, the use of inappropriate anti-inflammatory medication, lack of assistance with regard to therapeutic regimen, inadequate training of patient (family). The quality-of-life adolescents suffering of bronchial asthma and their families often is extremely deteriorated. Asthma may limit the ability of children to play, learn and sleep, to lead normal active life. Achieving disease control is the main goal of the treatment conducted. The Global initiative for asthma (GINA) defines control on asthma as minimal chronic symptoms, no emergency medical visits, no need of saving medication, normal daily activity, social adaptation and school attendance. The aim of this study is to analyze the quality of life of children with asthma based on the achieved disease control. To achieve this goal a survey was conducted among parents and children of various ages in the city of Varna. Data from the surveys were processed using mathematical and statistical methods, and the results are presented by graphic images. Results show that in early childhood, when the treatment is performed under the supervision of parents, a well-controlled treatment is achieved compared to teenage years. Bronchial asthma is a chronic disease that is best affected in “therapeutic cooperation” between clinicians, patients and their families. Implementation of training programs for children and parents will improve their compliance and execution of their individual treatment plan, and hence disease control and quality of life of patients.

Г8.2.	Тодорова А, Цветкова А, Велчева А, Радева М , Дечева К, Георгиева Т, Агова Н. <i>Алергичният ринит – рисков фактор за бронхиалната астма в детска възраст</i> . Варненски медицински форум. 2014; 3(2): 25-28
--------------	--

РЕЗЮМЕ

През последните десетилетия както в целия свят, така и у нас се наблюдава видимо зачестяване на алергичните болести, включително и на тези на дихателната система – бронхиална астма и алергичен ринит. Епидемиологичните проучвания показват, че тези заболявания често съществуват едновременно при един и същи пациент. Алерген-специфичната сенсибилизация е един от най-важните рискови фактори за развитието на астма при децата. Алергичният ринит обикновено предшества астмата. Предпоставката „една дихателна система, едно заболяване“ бележи промяна в диагностиката и

терапевтичното лечение на дихателните алергии. Понастоящем алерген-специфичната имунотерапия, приложена в ранна фаза на заболяването, е единственото лечение, което може да има болест-модифициращ ефект. Целта на проучването е да анализира каква част от децата с бронхиална астма страдат от алергичен ринит и кои са най-често използваните терапевтични схеми и практики за профилактика и лечение на заболяването. За целта е проведено анкетно проучване на територията на град Варна сред родители на деца, страдащи от бронхиална астма. Данните са обработени статистически на базата на отговорите на анкетираните и са представени по графичен начин. Резултатите потвърждават, че алергичният ринит е широко разпространено заболяване сред децата, страдащи от астма, което често се пренебрегва и не се диагностицира и лекува навреме. Ранната диагностика и адекватният контрол на алергичния ринит са от решаващо значение за спиране на прогресирането на заболяването до астма.

Todorova A, Tsvetkova A, Velcheva A, **Radeva M**, Decheva K, Georgieva T, Agova N. Allergic rhinitis – risk factor for bronchial asthma in children. *Varna Medical Forum*. 2014; 3(2): 25-28

ABSTRACT

In recent decades, both worldwide and in our country, there is a noticeable increase in allergic diseases, including those of respiratory system – bronchial asthma and allergic rhinitis. Epidemiological studies show that these conditions often coexist in the same patient. Allergen – specific sensitization is one of the major risk factors for the development of asthma in children. Allergic rhinitis usually precedes asthma. The premise “one respiratory system, one disease” marks a change in diagnostics and therapeutic treatment of respiratory allergies. Currently allergen-specific immunotherapy, administered in the early stage of the disease, is the only treatment that could have disease-modifying effect. The aim of this study is to analyze what proportion of children with asthma suffer from allergic rhinitis and what are the most common therapeutic schemes and practices used in the prophylaxis and treatment of the condition. For this purpose, we conducted a survey among parents of children suffering from bronchial asthma on the territory of the city of Varna. Data were processed statistically based on respondent’s answers and were presented graphically. Results confirm that allergic rhinitis is a widespread disease among children with asthma and that is often neglected and not diagnosed and managed in time. Early diagnostics and adequate control of allergic rhinitis is crucial to stop the disease progression to asthma.

Г8.3.	Marinov P, Ivanov D, Zlateva S, Dimitrova S, Kehayova G, Radeva M . Intravenous lipid infusion in toxicological practice. <i>Scripta Scientifica Pharmaceutica</i> . 2018 Jun 4; 5(1):7-13
--------------	---

ABSTRACT

The use of intravenous lipid emulsions (ILEs) is a relatively new method of treatment in toxicology. Initially, it was applied to control the resistant to other therapeutic methods systemic toxicity of local anesthetics. In the last decade this therapeutic method has been approved and recommended. Thereafter, attempts have been made to clarify the effect of ILEs in cases of acute intoxications with lipophilic xenobiotics, other than the local anesthetics.

Маринов П, Иванов Д, Златева С, Димитрова С, Кехайова Г, **Радева М**. Интравенозна липидна инфузия в токсикологичната практика. *Scripta Scientifica Pharmaceutica*. 2018 Юни 4; 5(1):7-13

РЕЗЮМЕ

Използването на интравенозни липидни емулсии (ИЛЕ) е сравнително нов метод на лечение в токсикологията. Първоначално се прилага за контрол на резистентната към други терапевтични методи системна токсичност на локалните анестетици. През последното десетилетие, този терапевтичен метод е утвърден и се препоръчва. Впоследствие са направени опити за изясняване на ефекта на ИЛЕ при случаи на остри интоксикации с липофилни ксенобиотици, различни от локалните анестетици.

Г8.4.	Georgiev K, Radeva M , Pajpanova T. Potent inhibition of CYP3A4 by the endomorphin-2 analogues. <i>Proceedings of the 35th European Peptide Symposium</i> . 2018; pp 283-285. https://doi.org/10.17952/35EPS.2018.283
--------------	--

ABSTRACT

Endomorphins are endogenous peptides, which are very potent and highly selective μ -opioid receptor agonists. Moreover, they possess a potent analgesic activity comparable to that of morphine but are devoided of its' undesirable effects. However, their use as therapeutic agents is limited because of their pharmacokinetic features, such as stability and permeability via blood-brain barrier (BBB). In our previous developments, modifications in the structure of endomorphin-2 have shown an improvement in stability and permeability through the membranes. In the current study, the goal was to investigate another pharmacokinetic feature, namely the risk of drug interactions at the level of cytochrome enzymes. Peptides in this study were synthesized by manual solid-phase procedures using techniques for Fmoc-protected amino acids on Wang or MBHA Rink-Amide peptide resins respectively. A VIVID[®] CYP3A4 Screening Kit was used for assessment of potential pharmacokinetic interaction. All of the synthesized endomorphin-2 analogues showed potent and concentration-dependent inhibition of CYP3A4 which should be considered if they are used in clinical practice.

Георгиев К, **Радева М**, Пайпанова Т. Мощно инхибиране на CYP3A4 от аналози на ендоморфин-2. *Proceedings of the 35th European Peptide Symposium*. 2018; pp 283-285. <https://doi.org/10.17952/35EPS.2018.283>

РЕЗЮМЕ

Ендоморфините са ендогенни пептиди, които са много мощни и силно селективни μ -опиоидни рецепторни агонисти. Освен това, те притежават мощна аналгетична активност, сравнима с тази на морфина, но са лишени от неговите нежелани ефекти. Въпреки това, тяхното използване като терапевтични средства е ограничено поради техните фармакокинетични характеристики, като например стабилност и способност да преминават през кръвно-мозъчната бариера. В наши предишни разработки модификациите в структурата на ендоморфин-2 показаха подобрение в стабилността и мембранныя пермеабилитет. Настоящото проучване има за цел да се изследва друга фармакокинетична характеристика, а именно рискът от лекарствени взаимодействия на ниво цитохромни ензими. Пептидите в това проучване са синтезирани чрез твърдофазни процедури, като се използват техники за Fmoc-защитени аминокиселини върху Wang или MBHA Rink-Amide пептидни смоли съответно. За оценка на потенциалното фармакокинетично взаимодействие е използван комплект за скрининг VIVID[®] CYP3A4. Всички синтезирани аналози на ендоморфин-2 показват мощна и дозозависима инхибиция на CYP3A4, което трябва да се има предвид, ако се използват в клиничната практика.

Г8.5.	Georgiev K, Radeva M , Balacheva A, Michaylova S, Pajpanova T. Modulation of CYP3A4 by the RGD-and Neurotensin (8-13)-analogues. <i>Proceedings of the 35th European Peptide Symposium</i> . 2018; pp 215-216. https://doi.org/10.17952/35EPS.2018.215
--------------	---

ABSTRACT

RGD- and Neurotensin(8-13)-based drug design is a hopeful perspective for drug development. There is a great deal of data of the observed therapeutic effects of the both sequences (e.g. anticancer, analgesic etc.), but little is known about the pharmacokinetic of these peptides and the possible drug interactions in which they can be involved. Because of that, we decided to check whether these sequences are able to affect the activity of the most common cytochrome P450 enzyme CYP3A4, responsible for the most drug interactions. Peptides in this study were synthesized by manual solid-phase procedures using techniques for Fmoc-protected amino acids on Wang or MBHA Rink-Amide peptide resins respectively. Potential pharmacokinetic interactions were investigated using a VIVID[®] CYP3A4 Screening Kit. It was observed that both RGD-analogues (1 and 2) modulate the activity of CYP3A4, while neurotensin(8-13) and its analogue did not show activity on CYP3A4.

Георгиев К, Радева М, Балачева А, Михайлова С, Пайпанова Т. Модуляция на CYP3A4 от RGD- и невротензин (8-13)-аналози. *Proceedings of the 35th European Peptide Symposium. 2018; pp 215-216.* <https://doi.org/10.17952/35EPS.2018.215>

РЕЗЮМЕ

Дизайнът на лекарства, базиран на пептидите RGD и невротензин (8-13), е обещаваща перспектива за разработване на нови лекарства. Има много данни за наблюдаваните терапевтични ефекти на двете последователности (напр. противоракови, аналгетични и т.н.), но фармакокинетиката на тези пептиди и възможните лекарствени взаимодействия, в които могат да участват са слабо проучени. Поради това, решихме да проверим дали тези последователности могат да повлияят на активността на най-често срещания цитохром P450 ензим CYP3A4, отговорен за повечето лекарствени взаимодействия. Пептидите в това проучване са синтезирани чрез твърдофазни процедури, като се използват техники за Fmoc-защитени аминокиселини върху Wang или MBHA Rink-Amide пептидни смоли съответно. Потенциалните фармакокинетични взаимодействия са изследвани с помощта на комплект за скрининг VIVID® CYP3A4. Беше наблюдавано, че и двата RGD-аналози модулират активността на CYP3A4, докато невротензин (8-13) и неговият аналог не показват активност върху CYP3A4.

Г8.6.	Радева-Илиева М, Кирилов Б, Георгиев К. Потенциални лекарствени взаимодействия при лечение с тирозин киназни инхибитори. <i>Годишник по болнична фармация.</i> 2019 Окт; 5(1): 60-67
-------	--

РЕЗЮМЕ

През последните години се наблюдава голям напредък при лечението на туморните заболявания поради въвеждането на нови фармакологични подходи като таргетната терапия и имунотерапията. Таргетната терапия се състои в потискане активността на специфични таргетни молекули в туморните клетки, необходими за клетъчния им растеж, диференциация и оцеляване. Особен интерес представляват инхибиторите на тирозин киназите, протеини, които играят основна роля в клетъчната сигнализация, тъй като свръхекспресия или мутантни форми на голям брой тирозин кинази са открити при множество тумори. Тирозин киназните инхибитори блокират активността на тирозин киназите и нарушават вътреклетъчната сигнална трансдукция, като по този начин потискат растежа и развитието на раковите клетки. Лечението с тирозин киназни инхибитори се понася добре, като един от основните проблеми при приложението им е повишеният риск от възникване на лекарствени взаимодействия при едновременен прием с други лекарства. В настоящия обзор са описани потенциалните лекарствени взаимодействия, които биха могли да възникнат при лечение с някои тирозин киназни инхибитори (ALK инхибитори, TRK инхибитори, EGFR инхибитори, FGFR инхибитори), използвани за лечение на редки и

агресивни форми на рак. Необходимо е внимателно подбиране на лекарствата, които се приемат едновременно с тирозин киназните инхибитори с цел да се избегнат промени в плазмените им концентрации, които могат да рефлектират върху терапевтичните и токсичните им ефекти.

Radeva-Ilieva M, Kirilov B, Georgiev K. Potential drug-drug interactions with tyrosine kinase inhibitors. *Annual for Hospital Pharmacy*. 2019 Oct; 5(1): 60-67

ABSTRACT

There has been great progress in the treatment of tumors in recent years due to the introduction of new pharmacological approaches such as targeted therapy and immunotherapy. Targeted therapy is associated with suppressing the activity of specific targeting molecules in the cancer cells necessary for their growth, differentiation and survival. Of particular interest are tyrosine kinase inhibitors, proteins that play a major role in cell signaling, since overexpression or mutant forms of a large number of tyrosine kinases have been found in multiple tumors. Tyrosine kinase inhibitors block the activity of tyrosine kinases and disrupt intracellular signal transduction, thereby inhibiting the growth and development of cancer cells. Treatment with tyrosine kinase inhibitors is well tolerated and one of the main problems with their administration is the increased risk of drug interactions when co-administered with other drugs. This review describes the potential drug-drug interactions that may occur during the treatment with certain tyrosine kinase inhibitors (ALK inhibitors, TRK inhibitors, EGFR inhibitors, FGFR inhibitors) used to treat rare and aggressive tumors. Careful selection of drugs that are co-administered with tyrosine kinase inhibitors is needed in order to avoid changes in their plasma concentrations that may lead to changes in their therapeutic and toxic effects.

Г8.7.	Georgiev K, Radeva-Ilieva M. In vitro inhibitions of CYP2C9 and CYP3A4 by fractions isolated from Goji berry (<i>Lycium barbarum</i>) fruits. <i>Scripta Scientifica Pharmaceutica</i> . 2019; 6(1): 17-21
--------------	---

ABSTRACT

INTRODUCTION: *Lycium barbarum* L., known as Goji berry, is widely used as a medicinal and functional food. Apart from the positive therapeutic properties it possesses, it can inhibit enzymes involved in the metabolism of drugs and it can cause herb-drug interactions (HDIs).

AIM: The aim of the study is evaluation of the potential of polysaccharide and polyphenolic fractions isolated from *L. barbarum* fruits to inhibit the activity of CYP3A4 and CYP2C9.

MATERIALS AND METHODS: The inhibitory effects of polysaccharide and polyphenolic fractions isolated from *L. barbarum* on CYP3A4 and CYP2C9 activity were determined using Vivid® CYP3A4 and CYP2C9 Green Screening Kits.

RESULTS: Both fractions inhibit the activity of investigated CYP isoenzymes. The polyphenolic fraction was more potent with IC50 values of 0.119 mg/mL and 0.048 mg/mL against CYP3A4 and CYP2C9, respectively. The polysaccharide fraction has inhibited CYP3A4 and CYP2C9 with IC50 values of 2.244 mg/mL and 4.094 mg/mL, respectively.

CONCLUSION: The use of beverages based on *L. barbarum* can lead to herb-drug interactions (HDIs). Further research in this direction will assess the significance of these interactions.

Георгиев К, Радева-Илиева М. *In vitro* инхибиция на CYP2C9 и CYP3A4 от фракции, изолирани от плодове на годжи бери (*Lyceum barbarum*). *Scripta Scientifica Pharmaceutica*. 2019 г.; 6 (1): 17-21

РЕЗЮМЕ

ВЪВЕДЕНИЕ: *Lyceum barbarum* L., известен като Годжи бери, се използва широко като лечебна и функционална храна. Освен положителните терапевтични свойства, които притежава, годжи бери може да инхибира ензимите, участващи в метаболизма на лекарствата, и да предизвика взаимодействия с едновременно приемани медикаменти.

ЦЕЛ: Целта на изследването е оценка на потенциала на полизахаридните и полифенолни фракции, изолирани от плодовете на *L. barbarum*, да инхибират активността на ензимите CYP3A4 и CYP2C9.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ: Инхибиторните ефекти на полизахаридните и полифенолни фракции, изолирани от *L. barbarum*, върху активността на CYP3A4 и CYP2C9 бяха определени с помощта на Vivid® CYP3A4 и CYP2C9 Green Screening Kits.

РЕЗУЛТАТИ: И двете фракции инхибират активността на изследваните CYP изоензими. Полифенолната фракция е по-мощна със стойности на IC50 от 0.119 mg/mL и 0.048 mg/mL спрямо CYP3A4 и CYP2C9, съответно. Полизахаридната фракция инхибира CYP3A4 и CYP2C9 със стойности на IC50 съответно 2.244 mg/mL и 4,094 mg/mL.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Употребата на напитки на базата на *L. barbarum* може да доведе до взаимодействия билка-лекарство (HDI). Допълнителни изследвания в тази посока ще оценят значимостта на тези взаимодействия.

Г8.8.	Хвърчанова Н, Георгиева М, Радева-Илиева М , Стоева С, Георгиев К. Морето – източник на биоактивни вещества. <i>Варненски медицински форум</i> . 2020; 9(1): 34-39
--------------	---

РЕЗЮМЕ

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

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

ABSTRACT

Seventy-five percent of the Earth's surface is covered in water. The marine environment provides a huge ecological resource, including a variety of marine plants and animals, and is an exclusive reservoir for bioactive substances many of which have structural and chemical characteristics that are absent in natural terrestrial products. These marine organisms are researched as antibacterial, immunomodulating, antifungal, anti-inflammatory, anti-carcinogenic, antimicrobial, neuroprotective, analgesic and antimalarial agents with some of them having proven themselves as homeopathic monoremedies. At present, there are ten drugs of marine origin approved in different parts of the world, and thirteen compounds are at different stages of clinical trials. There are many marine compounds/molecules that are in the pre-clinical stage of testing. Substances of marine origin are also used in homeopathy, 6 monoremedies extracted from marine organisms are registered in Bulgaria. Marine pharmacology presents a huge field for research of medicines of marine origin, but nevertheless the available registered drugs derived from marine organisms are relatively limited. Interest in marine species is on the rise. The explanation for this is more than four billion years of evolution invested in the combined chemistry of marine organisms' bioactive substances, aimed at appropriate and effective biological activity.

Г8.9.	Радева-Илиева М. Роля на болничния фармацевт за предотвратяване на лекарствени взаимодействия в клиничната практика. <i>Годишник по болнична фармация</i> . 2023; 9(1):28-35
-------	---

РЕЗЮМЕ

Лекарствените взаимодействия представляват сериозен проблем за съвременната фармакотерапия в световен мащаб, тъй като могат да окажат влияние върху безопасността и/или терапевтичния ефект на лекарствата. В допълнение често се наблюдават при хоспитализирани пациенти, които обикновено приемат няколко лекарства едновременно. Поради това се търсят различни стратегии за откриване и предотвратяване на опасни взаимодействия. Целта на настоящата работа е да обобщи основните механизми, по които възникват лекарствени взаимодействия и да оцени ролята на болничните фармацевти за идентифициране и предотвратяване на потенциално опасни лекарствени взаимодействия. Според изготвения литературен обзор най-често докладваните клинично значими взаимодействия се дължат на модулиране на активността на лекарство-метаболизиращите ензими или на трансмембранни транспортери. Необходими са задълбочени познания за фармакологичния и токсикологичния профил на лекарствата, за да бъдат разпознати и предотвратени някои потенциални взаимодействия. Следователно болничните фармацевти могат да играят съществена роля за повишаване на безопасността на пациентите. Освен това провежданите от болничните фармацевти интервенции като съгласуване на лекарствата и обучение на пациентите при изписването могат да намалят броя на последващи хоспитализации, както и риска за поява на проблеми, свързани с лекарствената терапия.

Radeva-Ilieva M. Role of the hospital pharmacist in preventing drug interactions in clinical practice. *Annual for Hospital Pharmacy*. 2023; 9(1):28-35

ABSTRACT

Drug-drug interactions (DDIs) represent a serious problem for current pharmacotherapy worldwide, as they may influence drug safety and/or therapeutic effect. In addition, they are often observed in hospitalized patients, who usually have to take several drugs simultaneously. Therefore, different strategies have been sought to detect and prevent dangerous interactions. The aim of the present work is to summarize the main mechanisms of DDIs and evaluate the role of hospital pharmacists in identifying and preventing potentially dangerous DDIs. According to the literature review, the most frequently reported clinically significant interactions are due to modulation of drug-metabolizing enzymes or transmembrane transporter activity. A deep understanding of drug pharmacology and toxicity is necessary to identify and prevent certain potential interactions. Hospital pharmacists can enhance patient safety through interventions such as

medication reconciliation and patient education at discharge, reducing hospital readmissions and the risk of drug-related problems.

Г8.10.	Радева-Илиева М. Преглед на имунотерапията при рак: имунни чекпойнт инхибитори. <i>Годишник по болнична фармация</i> . 2023; 9(1): 36-43
---------------	---

РЕЗЮМЕ

Имунотерапията представлява метод за лечение на малигнени заболявания, който има за цел да стимулира имунната система на организма и по този начин да унищожи туморните клетки. За целта се прилагат основно имунни чекпойнт инхибитори. Това са лекарства, които нарушават коинхибиторните сигнални пътища в Т-лимфоцитите и стимулират антитуморните имунни отговори. Най-честите таргети за имунните чекпойнт инхибитори са рецептор за програмирана клетъчна смърт-1 (PD-1), лиганд за програмирана клетъчна смърт-1 (PD-L1) и цитотоксична Т-лимфоцит-асоциирана молекула-4 (CTLA-4). PD-1/PD-L1 инхибиторите и CTLA-4 инхибиторите намират широко приложение при различни видове рак, например меланом, недребноклетъчен белодробен карцином, колоректален карцином, езофагеален карцином, уротелен карцином и други. В сравнение с другите подходи при лечението на рак - като химиотерапия и лъчетерапия, имунотерапията показва подобряване на качеството на живот и преживяемостта на пациентите и обикновено се понася по-добре. В заключение - въпреки бурното развитие на имунотерапията с имунни чекпойнт инхибитори през последните години, са необходими допълнителни клинични проучвания за подобряване на безопасността и ефикасността на PD-1/PD-L1 и/или CTLA-4 инхибиторите при самостоятелно и комбинирано приложение.

Radeva-Ilieva M. A review of cancer immunotherapy: Immune checkpoint inhibitors. *Annual for Hospital Pharmacy*. 2023; 9(1): 36-43

ABSTRACT

Immunotherapy is a method of treating malignant diseases that aims to stimulate the immune system to destroy tumor cells. For this purpose, immune checkpoint inhibitors are mainly used. These drugs block coinhibitory signaling pathways in T-cells and thus induce antitumor immune responses. The most common targets for immune checkpoint inhibitors are programmed cell death receptor-1 (PD-1), programmed death ligand-1 (PD-L1), and cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4 (CTLA-4). PD-1/PD-L1 inhibitors and CTLA-4 inhibitors are widely used in the treatment of various types of cancer, for instance, melanoma, non-small cell lung cancer, colorectal carcinoma, esophageal carcinoma, urothelial carcinoma, and others. In comparison to other approaches to cancer treatment such as chemotherapy and radiotherapy, immunotherapy has been shown to improve patients' quality of life and survival and is generally better tolerated. In conclusion, while immunotherapy with immune checkpoint inhibitors has seen rapid development in recent

years, further clinical studies are necessary to enhance the safety and efficacy of PD-1/PD-L1 and CTLA-4 inhibitors, whether administered alone or in combination.

Г8.11.	Радева-Илиева М. Преглед на клинично значимите взаимодействия между конвенционални лекарства и зелен чай. <i>Варненски медицински форум</i> . 2023; 12
---------------	---

РЕЗЮМЕ

Употребата на зелен чай с профилактична и/или лечебна цел е широко разпространена в световен мащаб. Зеленият чай е известен със своя антиоксидантен, противовъзпалителен, противотуморен ефект и други. Чаените листа съдържат различни биологично активни вещества и едновременният им прием с лекарствени средства крие риск от възникване на потенциално опасни взаимодействия. Целта на настоящото проучване е да се оцени клиничната значимост на взаимодействията, които могат да възникнат при едновременен прием на лекарства и зелен чай. След задълбочен преглед на научната литература се установяват редица проучвания както при опитни животни, така и при хора, които съобщават за наблюдавани фармакокинетични взаимодействия с определени лекарства. Повечето автори предполагат, че настъпилите взаимодействия се дължат на способността на екстракта от зелен чай, както и на съдържащите се в него катехини, основно епигалокатехин-3-галат (ЕГКГ), да модулират активността на някои лекарство-метаболизиращи ензими и трансмембранни транспортери. В резултат на това се наблюдават промени в плазмените концентрации на лекарствата, водещи до повишен риск за поява на токсични ефекти, или намалена ефективност на терапията. Лекарствени взаимодействия са наблюдавани и при прием на определени лекарства с кофеин, който също се съдържа в чаените листа. В заключение - едновременната употреба на лекарствени средства със зелен чай, ЕГКГ или кофеин, под каквато и да е форма, може да доведе до клинично значими лекарствени взаимодействия и неблагоприятни последици за пациента.

Radeva-Ilieva M. A review of clinically significant interactions between medicines and green tea. *Varna Medical Forum*. 2023; 12

ABSTRACT

Green tea intake for prevention and/or treatment of diseases is widespread worldwide. Green tea is known for its antioxidant, anti-inflammatory, anti-tumor effects, and others. Tea leaves contain various biologically active substances and their concomitant use with medicinal products carries the risk of potentially dangerous interactions. The aim of the present study was to assess the clinical significance of interactions that may occur after co-administration of drugs with green tea. A thorough review of the scientific literature was conducted and a number of studies, both in experimental animals and in humans that reported pharmacokinetic interactions with certain drugs were identified. Most authors suggest that the observed interactions are due to the ability of the green tea extract, as well

as the contained catechins, mainly epigallocatechin-3-gallate (EGCG), to modulate the activity of some drug-metabolizing enzymes and transmembrane transporters. As a result, changes in plasma drug concentrations leading to an increased risk of toxic effects or reduced therapy effectiveness are observed. Drug interactions have also been observed after simultaneous intake of certain medications and caffeine, which is also present in tea leaves. In conclusion, concomitant use of drugs with green tea, EGCG or caffeine, in any form, may lead to clinically significant drug interactions and adverse patient outcomes.

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

1.	Marinov P, Ivanov D, Zlateva S, Dimitrova S, Kehayova G, Radeva M , Stoeva S. Intravenous lipid emulsion infusion in acute intoxication with fenitrothion. <i>Scripta Scientifica Pharmaceutica</i> . 2018 Jun 13; 5(1): 47-50
-----------	---

ABSTRACT

Acute intoxications with organophosphorus pesticides (OPs) are a challenge for the clinical toxicology, because they are common, severe and with high lethality. Most OPs are lipophilic. In recent years, intravenous lipid emulsion (ILE) has been successfully used to treat acute poisoning with lipophilic xenobiotics. A clinical case of a 64-year-old male hospitalized after oral intake of 50 ml of fenitrothion is reported. He had been hospitalized with tachypnea and depressed consciousness – 8 by Glasgow Coma Scale (GCS). Treatment standardized for this type of intoxication was initiated. On the 3rd hour treatment with Intralipid 20% was started, with a bolus dose of 1.5 ml/kg followed by infusion at a rate of 0.25 ml/kg/min to a total dose of 1000 ml. At the 16th hour consciousness was restored to GCS-15. In severe OPs intoxications ILE can be used as an additional method of controlling cardiotoxic and neurotoxic effects.

Маринов П, Иванов Д, Златева С, Димитрова С, Кехайова Г, **Радева М**, Стоева С. Интравенозна инфузия на липидна емулсия при остра интоксикация с фенитротион. *Scripta Scientifica Pharmaceutica*. 2018 Юни 13; 5 (1): 47-50

РЕЗЮМЕ

Острите интоксикации с органофосфорни пестициди (ОП) са предизвикателство за клиничната токсикология, тъй като са чести, протичат тежко и са с висок леталитет. Повечето ОП са липофилни. През последните години интравенозната липидна емулсия (ИЛЕ) се използва успешно за лечение на остро отравяне с липофилни ксенобиотици. Описан е клиничен случай на 64-годишен мъж, хоспитализиран след

перорален прием на 50 ml фенитроион. Той е бил хоспитализиран с тахипнея и потиснато съзнание – 8 по скалата на Глазгоу (GCS). Започнато е стандартно лечение за този вид интоксикация. На 3-тия час започва лечение с Intralipid 20% с *i.v. bolus* доза от 1.5 ml/kg, последвана от инфузия със скорост 0.25 ml/kg/min до обща доза от 1000 ml. На 16-ия час съзнанието е възстановено до GCS-15. При тежки интоксикации с ОП, ИЛЕ може да се използва като допълнителен метод за контролиране на кардиотоксичните и невротоксичните ефекти.