

Резюмета на рецензирани публикации

1. Parvova, I., Stoilov, R., Hristov, E. Similar biological medicinal products-application in rheumatology (2015) *Revmatologija (Bulgaria)*, 22 (1), pp. 3-16.

Резюме. През последните години биологичните лекарствени продукти станаха основни терапевтични средства. Днес те представляват основната част от лекарствата на фармацевтичната индустрия, които се намират в стадий на предклинично или клинично разработване. Биологичните лекарствени продукти, съдържащи моноклонални антитела навлизат масово в клиничната практика в области като ревматология, онкология, гастроентерология и други. Биологичните лекарства са по-трудни за описание в сравнение с химически получените (напр. получени чрез рекомбинантна ДНК технология, кръвни или плазмени продукти, имунологични продукти, генна и клетъчна терапии и др.). Концепцията за подобни биологични лекарствени продукти е приложима за всеки биологичен продукт. Характеристики като триизмерна структура, количество на киселинно-базисни варианти или посттранслационни модификации като гликозилиран профил, могат да бъдат сигнификантно различни чрез промени, които първоначално се приемат за минимални в производствения процес. Поради това профилът на ефикасност/ безопасност на тези продукти е силно зависим от качеството на производствения процес и от качествените продуктови характеристики. Лекарствената форма, количеството на активното вещество, режим на дозиране и път на въвеждане на биоподобните лекарства трябва да бъдат едни и същи с референтния биологичен продукт. Биоподобните лекарствени продукти попадат в дефиницията за "Ново активно вещество" което е: биологично вещество, което е било разрешено за употреба като лекарствен продукт в Европейския съюз, но е с различна молекулна структура, с различен произход по отношение на изходния материал или е получено чрез различен производствен процес. Поради тази причина те се разрешават за употреба от Европейската агенция по лекарствата по реда на Регламент (ЕС) No 726/2004 на Европейският парламент и на Съвета. Подобните биологични лекарствени продукти ни изправят пред нови научно-регулаторни и клинично-терапевтични предизвикателства. От една страна е въпросът за навлизането им в клиничната практика и терапевтичните алгоритми, въпросите за заменяемост и взаимозаменяемост, изявата на нежелани лекарствени реакции, индивидуалната вариабилност и т.н., а от друга страна са икономическите и фармакоикономическите аспекти върху лекарствената политика като цяло.

Abstract. In recent years, biological medicinal products become fundamental therapeutic agents. Nowadays they are significant part of the medicines in the pharmaceutical industry, which are in a stage of pre-clinical or clinical development. Biological medicinal products containing monoclonal antibodies penetrate extensively in clinical practice in areas such as rheumatology, oncology, gastroenterology and others. Biological medicinal products are more difficult to describe in comparison with chemically synthesized (eg, obtained by recombinant DNA technology, blood or plasma products, immunological products, gene and cell therapy, etc.). The concept of similar biological medicinal product is applicable to any biological product. Features such as three-dimensional structure, amount of acid- base variants or post-translational modifications such as glycosylation profile can be significantly different by changes initially considered as a minor in the manufacturing process. Therefore, the profile of efficacy/safety of these products is highly dependent on the quality of the manufacturing process and product quality characteristics. Pharmaceutical form, the strength, posology and

method of administration of biosimilar medicinal products must be exactly the same with the reference biological product. Biosimilar medicinal products falling within the definition of "new active substance" which is a biological substance that has been authorized as a medicinal product in the European Union but has a different molecular structure from different backgrounds in terms of raw material or obtained by a different manufacturing process. Therefore, they are received Marketing authorization by the European Medicines Agency under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and the Council. Similar biological medicinal products confronts us with new scientific and regulatory and clinical therapeutic challenges. The question of their entry into the clinical practice and therapeutic algorithms, the issues of substitutability and interchangeability, the incidence of adverse drug reactions, individual variability, etc., is on the one hand, and the economic and pharmacoeconomic aspects of the drug policy as a whole is one the other.

2. Parvova, I., Hristov, E., Rashkov, R., Getov, I. Significance of concomitant use of methotrexate for efficacy, safety and immunogenics of the biological treatment for rheumatoid arthritis (2015) Revmatologia (Bulgaria), 23 (2), pp. 42-51.

Резюме. Натрупаният терапевтичен опит в продължение на повече от 15 г. при пациенти с възпалителни имуно-медирирани заболявания позволява да се посочи, че инхибиторите на тумор-некротичен фактор алфа (TNF α) представляват най-добрия пример за клинична значимост на рационалната употреба на биологични лекарствени продукти и конвенционално лечение с имуномодулатори. Съгласно препоръките на Европейската лига против ревматизма EULAR от 2013 г., Метотрексат (MTX) трябва да бъде част от терапевтичната стратегия на първи избор при болните с активен ревматоиден артрит (РА). При лечение на РА ефикасността на анти TNF лечението първоначално е доказана като „add-on” при пациенти с незадоволителен отговор към MTX. Редица клинични изпитвания показват предимството на комбинираното лечение с инхибитори на TNF α и MTX пред монотерапията с MTX не само по отношение на симптомите на болестта, но и по отношение на рентгенографските промени на засегнатите стави и подобряване на функционалния капацитет. MTX и други имunosупресори блокират разпространението на активираните имунни клетки, поради което комбинираното лечение с MTX се приема за основа за супресия на имуногенността към инхибиторите на TNF α . Лечението с инхибитори на TNF α най-често е свързано с развитието на сериозни инфекции, туберкулоза, гъбични инфекции, злокачествени заболявания, реактивиране на хепатит В инфекция, хепатотоксичност, сърдечна декомпенсация, хиперсензитивна реакция, демиелинизиращо заболяване и lupus-like синдром. Проведени клинични изпитвания показват, че комбинираното лечение с MTX и TNF α е значимо свързано с по-висока честота на сериозните инфекции в сравнение с монотерапията със всеки един лекарствен продукт поотделно при пациенти с РА. Полезно ще бъде установяването на биомаркери, които да определят пациентите, при които може да се наблюдава най-благоприятен отговор и онези с най-висок риск от тежки инфекции и злокачествени новообразувания от провеждане на комбинираното лечение на РА.

Abstract. The therapeutic experience gained for more than 15 years in patients with immune-mediated inflammatory diseases indicates that the tumor necrosis factor alpha (TNF α) inhibitors are the best example of clinical significance of the rational use of biological medicinal products and conventional treatment with immunomodulators. According to the 2013 European League against Rheumatism (EULAR) Recommendations, Methotrexate

(MTX) should be part of the treatment strategy of first choice in patients with active rheumatoid arthritis (RA). In RA treatment, the efficacy of anti-TNF therapy was initially proven as "add-on" in patients with insufficient response to MTX. Several clinical trials have demonstrated the advantage of the combination therapy with TNF α inhibitors and MTX vs. MTX monotherapy, not only in terms of the symptoms of the disease, but also in terms of the radiographic changes of the affected joints and improvement of the functional capacity. MTX and other immunosuppressants block the proliferation of the activated immune cells. Thus, the combination therapy with MTX is accepted as the basis of the suppression of immunogenicity to TNF α inhibitors. Treatment with TNF α inhibitors is often associated with the development of serious infections, tuberculosis, fungal infections, malignancies, reactivation of hepatitis B infection, hepatotoxicity, cardiac decompensation, hypersensitivity reaction, demyelinating disease and lupus-like syndrome. According to the results of the conducted clinical trials, the combined treatment with MTX and TNF α was significantly associated with a higher rate of serious infections compared to the monotherapy with each medicinal product individually in patients with RA. It would be useful to establish biomarkers, which can identify the patients, who may have the most favorable response and those with the highest risk of serious infections and malignancies caused by the combined RA treatment.

3. Hristov, E., Parvova, I., Dimitrova, Zl., Stoilov, R., Ognyanov, S. Health technology assessment. Stakeholders and clinical effectiveness assessment (PART I). (2015) Revmatologija (Bulgaria), 23 (3), pp. 21-47.

Резюме. Оценката на здравните технологии е структурирана форма на основани на доказателства научни изследвания, която генерира информация за клинични и разход-ефективни здравни технологии. Здравните технологии могат да включват лекарства, медицински изделия, диагностични методи и техники, хирургични процедури, програми за здравна промоция и защита на общественото здраве и други. НТА може да разглежда социални, етични, медицинско-правни, съдебно-медицински и организационни въпроси, свързани с употребата на различни технологии, включително разходването на обществени ресурси, последиците върху бюджетните разходи и бюджетното въздействие. Основните въпроси, на които трябва да отговори една оценка на здравна технология са: Работи ли технологията? За кого работи тя? Каква е ползата за индивида? На каква цена? Как се сравнява с алтернативите? Участниците, засегнати от едно решение за финансиране на здравни технологии се наричат заинтересовани страни (stakeholders). По-конкретно, заинтересованите страни са отделни индивиди или частни лица, организации или общности, които имат пряк интерес в процеса на провеждане на оценката на здравната технология и които ще бъдат засегнати от получените резултати, вследствие внедряването ѝ. Ангажирането на заинтересованите страни подобрява качеството и годността за приемане на НТА. Заинтересованите страни, които могат да бъдат пряко засегнати от въвеждането на НТА, следва да бъдат представени в процеса на оценка. В световната практика е утвърдено разбирането, че оценката на здравните технологии трябва да съдържа не по-малко от четири основни компонента: 1. Оценка на клиничната ефективност на здравната технология; 2. Икономически анализ на здравната технология; 3. Оценка на бюджетното въздействие на здравната технология; 4. Оценка на социални, етични и организационни аспекти на здравната технология. Клиничната ефективност описва способността на една здравна технология да постигне клинично значимо влияние върху здравословното състояние на пациента. Оценката на клинична ефективност се провежда в две направления:

измерване на резултатите или ефектите и ефективността и сравнителни анализи, чрез използването на валидни методи за сравняване или мета-анализи.

Abstract. Health technology assessment is a structured form of evidence-based scientific research, which generates information for clinical and cost-effective health technologies. Health technologies may include medicinal products, medical devices, diagnostic methods and techniques, surgical procedures, health promotion programs, public health protection etc. HTA may deal with social, ethical, medical, legal, forensic and organizational issues associated with the use of various technologies, including the spending of public funds consequences for the budgetary expenditure and budget impact. The main questions, which each health technology assessment should answer, are: Does the technology work? Who does it work for? What is the benefit for the individuals? At what cost? How does it compare to the alternatives? Participants affected by a decision of funding any health technologies are called stakeholders. More specifically, stakeholders are individuals or natural persons, organizations or communities, which have a direct interest in the conduct of the health technology assessment and which will be affected by the results following its implementation. Involving stakeholders enhances HTA quality and acceptability. Stakeholders, which may be directly affected by HTA implementation, should be represented in the assessment process. According to the worldwide practice, HTA should contain at least four major components: 1. Assessment of the clinical effectiveness of the health technology; 2. Economic analysis of the health technology; 3. Assessment of the budgetary impact of the health technology; 4. Assessment of the social, ethical and organizational aspects of the health technology. Clinical effectiveness describes the ability of a health technology to achieve a clinically significant effect on the patient's health. Clinical effectiveness assessment is conducted in two ways: assessment of results or effects and effectiveness, and comparative analyses using valid methods of comparison or meta-analyses.

4. **Hristov, E., Parvova, I., Dimitrova, Zl., Stoilov, R., Ognyanov, S. Health technology assessment. Economic analysis, budget impact analysis and social, ethical and organizational aspects (PART II). (2015) Revmatologija (Bulgaria), 23 (4), pp. 16-30.**

Резюме. Освен анализ на клиничната ефективност оценката на здравните технологии трябва да съдържа и *икономически анализ*; оценка на *бюджетното въздействие* и оценка на *социални, етични и организационни аспекти*. Икономическите анализи на здравните технологии, особено когато се лекарствени продукти, се извършват по правилата за фармакоикономическо проучване. Анализът на бюджетното въздействието е инструмент за прогнозиране на потенциалните финансови ефекти от приемането и разпространението на нова технология в система на здравеопазване с ограничени ресурси. Докато икономическият анализ се занимава с допълнителните здравни ползи, получени от инвестиции в нови здравни технологии, анализът на бюджетното въздействие разглежда достъпността на технология, т.е. какви ще бъдат нетните годишни финансови разходи при внедряване на нова технология за определен брой години и какъв брой пациенти ще се възползват от технологията. Оценка на социалните, етичните и организационните аспекти на здравната технология е самостоятелен анализ, част от общата оценка на здравните технологии. Тя трябва да се основава на добре установените в практиката етични правила в здравеопазването и да е в съответствие с четирите основни принципа на медицинската етика: благотворителност, преди всичко да не вредим, зачитане на автономността на пациента (независимостта) и правосъдието (върховенство на закона). Въпросникът на Хофман се

счита за отправна точка за системното интегриране на етиката в оценката на здравните технологии и служи за основа за разработване на етични ръководства в много държави.

Abstract. Apart from clinical effectiveness analysis, health technology assessment must also contain *economic analysis*; assessment of *budget impact* and assessment of *social, ethical and organizational aspects*. Economic analyses of health technologies, especially when they are medicinal products, are conducted following the rules of the pharmacoeconomic study. The budget impact analysis is a tool of forecasting the potential financial effects of the adoption and implementation of a new technology in the healthcare system with limited resources. Whereas the economic analysis deals with the additional health benefits derived from investments in new health technologies, the budgetary impact analysis studies the affordability of the technology, i.e. what the net annual financial cost of the implementation of a new technology for certain number of years will be and how many patients will benefit from the technology. The assessment of the social, ethical and organizational aspects of the health technology is an independent analysis, which is part of the overall health technology assessment. It should be based on the well-established ethical rules in healthcare and be in accordance with the four fundamental principles of medical ethics: beneficence non-maleficence, respect of the autonomy of the patient (independence) and justice (the rule of law). Hoffman's questionnaire is considered the starting point for systematic integration of ethics in health technology assessment and serves as the basis for the development of ethical guidelines in many countries.

5. Parvova I, Hristov E, Rashkov R, Getov I. Retrospective study of adverse drug reaction in Bulgarian population of patient with inflammatory joint diseases treated with biological medicinal products. // (2016) *Revmatologija (Bulgaria)*, 24 (1) pp. 17-18.

Резюме. Широкото навлизане на биологичните лекарствени продукти за лечение на възпалителни ставни заболявания доведе до значим клиничен интерес, както по отношение изучаването на сложните и не напълно изяснени етиология и патогенеза на възпалителните ставни заболявания, така също и към изясняване на механизмите на действие на биологичните лекарствени продукти и тяхната безопасна употреба. Биологичните лекарствени продукти имат относително кратък “жизнен” цикъл и техните краткосрочен и особено дългосрочен профил на безопасност са в пострегистрационен етап на допълнителни уточнявания и изследвания. Цел на проучването е да направим анализ на нежеланите лекарствени реакции, установени в клиничната практика за периода 2010 – 2013 г., при пациенти преминали през Комисията за издаване на протоколи за лечение с биологични лекарствени продукти, създадена към Клиниката по ревматология при УМБАЛ „Свети Иван Рилски”-ЕАД, гр. София. Използваната методология е ретроспективно фармакоепидемиологично проучване за установяване на вида, честотата, тежестта и системо-органната локализация на нежеланите лекарствени реакции, изявили се при лечение с биологични лекарствени продукти при пациенти със серопозитивен ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит и псориаичен артрит. Направихме ретроспективен анализ на 1 250 регистрационни медицински записи, отразяващи данни за 715 пациенти, проследени за 3 годишен периода (юни 2010 г. - юни 2013 г.). Оценихме пригодността на данните за анализ, демографските показатели, продължителността на лечението, вида на нежеланите лекарствени реакции, тяхната честота, тежест, изход и др. Заключениета част на анализите включва сравнителен анализ на получените от нас

пострегистрационни данни с предрегистрационните данни, описани в утвърдените Кратките характеристики на продуктите.

Abstract. The widespread use of biological medicinal products for the treatment of inflammatory joint diseases results in significant clinical interest in the study of complex and not fully understood etiology and pathogenesis of inflammatory joint diseases as well as to significant efforts towards clarification of the mechanisms of action of biological products and their safe use. Biological medicinal products have a relatively short “life cycle” and their short-term and especially long-term safety profiles are at post-registration stage of further clarification and research. The aim of this study was to analyze the adverse drug reactions identified in the clinical practice during the period 2010- 2013 in patients approved for the treatment with biological medicinal product by the Committee for prescribing Protocols, based in the Clinic of Rheumatology at University Hospital “St. I. Rilski”- Sofia.

The methodology used is retrospective epidemiological study to identify the type, frequency, severity and system-organ location of the adverse drug reactions in patients with seropositive rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, treated with biological products. We analyzed retrospectively 1250 medical registration records, reflecting 715 patients covering a period of more than 3 years (June 2010 – June 2013). We evaluated the adequacy of the data for analysis, demographics, treatment duration, the type of adverse drug reactions, their rate, severity, outcome etc. The final part of the analysis includes a comparative analysis of our post-registration data with pre-registration data described in the Short Product Characteristic of the biological medicinal products.

6. Hristov E., Ognianov S., Deliiski T., Andreevska K., Burgazliev X., Dimitrova Z., Effect of pharmacist involvement on patient reporting of adverse drug reactions in Bulgaria. The 21st Session of the Balkan Medical Days, Sofia, Bulgaria, 06-08 October 2017. Arch Balk Med Union. Vol.52, Supplement 1:A95.

Резюме. Световната здравна организация (СЗО) дефинира фармакологичната бдителност като наука и дейности, свързани с откриването, оценката, разбирането и предотвратяването на нежелани ефекти или всякакви други възможни проблеми, свързани с лекарствата. Нежеланите лекарствени реакции (НЛР) са значителна причина за заболяемост и смъртност и допринасят за честотата на нежеланите събития, което води до увеличаване на разходите за здравеопазване. Доставчиците на здравни услуги трябва да разберат своята роля и отговорност при откриването, управлението, документирането и докладването на НЛР, всички основни дейности за оптимизиране на безопасността на пациентите. Фармацевтите имат важна отговорност при наблюдението на текущата безопасност на лекарствата. Целта на изследването е да разкрие каква е клиничната отговорност на фармацевта при ранното откриване на НЛР. Методи. Проведено е анонимно проучване в три от най-големите градове в България сред 421 фармацевти, работещи в 102 обществени аптеки и в 3 болнични. Резултати. В България се наблюдава по-нисък процент на докладване от фармацевти. Между януари и юни 2017 г. само 1,2% от всички фармацевти са съобщили за НЛР в сравнение с около 70% от докладите за НЛР, подадени в програмата MEDWATCH в САЩ от фармацевти, повечето от които са от практикуващи аптеки в болница. Повечето от анкетираните единодушно споделят, че не са съобщавали за наблюдавани НЛР нито на страницата на Изпълнителната агенция по лекарствата, нито в Жълтата карта. Заключение. Недостатъчното съобщаване на НЛР е често срещано явление в програмите за спонтанно следмаркетингово наблюдение. Недостатъчното отчитане

може да забави откриването на сигнал и да причини подценяване на размера на проблема. Ефективността на програмата за наблюдение и докладване на НЛР зависи от информираността на всички доставчици на здравни услуги. Важно е да се обърне внимание на фармацевтичната професия, че наблюдението на НЛР е приоритет и е професионална отговорност. От съществено значение е да се организират повече обучения за фармацевти и са необходими повече проучвания за наблюдение и докладване на НЛР в България.

Abstract. The World Health Organization (WHO) defines pharmacovigilance as the science and activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other possible drug-related problems. Adverse drug reactions (ADRs) are a significant cause of morbidity and mortality and contribute to the incidence of adverse events, resulting in increased healthcare costs. Healthcare providers need to understand their role and responsibility in the detection, management, documentation, and reporting of ADRs, all essential activities for optimizing patient safety. Pharmacists have an important responsibility in monitoring the ongoing safety of medicines. Aim. The aim of the study is to reveal what is the clinical responsibility of the pharmacist in the early detection of ADRs. Methods. It was conducted an anonymous survey in tree of the biggest cities in Bulgaria among 421 pharmacists working in 102 community pharmacies and in 3 hospital ones. Results. Lower reporting rates by pharmacists are observed in Bulgaria. Between January and June 2017, only 1.2% of all pharmacists have reported ADRs compared with about 70% of ADR reports submitted to the MEDWATCH program in the US by pharmacists, most of which are from hospital-based pharmacy practitioners. Most of respondents unanimously shared that they did not report about observed ADRs neither on the page of the Bulgarian Drug Agency, nor though the Yellow Card. Conclusion. Underreporting of ADRs is a common phenomenon in spontaneous post-marketing surveillance programs. Underreporting may delay signal detection and cause underestimation of the size of a problem. The effectiveness of an ADR monitoring and reporting program depends on the awareness of all healthcare providers. It is important to address within the pharmacy profession that ADR surveillance is a priority and a professional responsibility. It is essential to be organized more educations for pharmacists and more studies on ADR monitoring and reporting in Bulgaria are necessary.

7. Asipova N, **Hristov E**, Delyiski Tz, Parvova I, Yordanov E, Andreevska K, Ognianov S, Burgazliev H. Health related quality of life – a pilot study in healthy volunteers. (2018) *Revmatologija (Bulgaria)*, 26 (4), pp. 18-28.

Резюме. Широкото определение за здраве, предложено от СЗО преди повече от 50 г., гласи: „Здравето е състояние на пълно физическо, психическо и социално благополучие, а не само липса на заболяване или недъг“. Повечето изпълнители на здравни услуги и изследователите на здравното обслужване адаптираха този широк поглед върху здравето и сега включват мерки за общото влияние на заболяването и неговото лечение. Най-често използваният общ инструмент е Short Form-36. SF-36 се състои от 36 въпроса за многоцелево проучване на общия здравен статус на пациента, разработена от СЗО. Цел на проучването. Да създадем експериментални условия за подбор на здрави доброволци като оценим здравното състояние на студенти по фармация, чрез самооценка на състоянието им, чрез HRQoL инструмента SF-36, в четири домейна: физическо, социално и поведенческо (ролево) функциониране, психично здраве и общи възприятия за здраве. Материали и методи. Интервюирахме студенти по фармация от Факултет по химия и фармация на СУ”Св.Климент

Охридски” чрез използването на въпросник SF-36v2. В проучването са включени 26 студенти, на възраст между 22 и 25 години, разпределени по равно мъже и жени, след надлежно информирано съгласие и запознаване с условията за попълване на въпросниците. Данните са обработени статистически с програмен продукт. Резултати и обсъждане. Получените резултати показаха сериозни отклонения от нормите за функционирането на „здравите доброволци” в четирите функционални домейна и поставят поредица от въпроси по какъв начин, условия и ред да се подбират контролни групи от здрави доброволци за рандомизирани контролирани клинични проучвания.

Abstract. The broad definition of health proposed by the WHO more than 50 years ago states: "Health is a state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity." Most healthcare providers and professionals have adapted this broad view of health and now include measures for the overall impact of the disease and its treatment. The most common tool used is Short Form-36. SF-36 consists of 36 questions for a multi-purpose study of the patient's overall health status developed by the WHO. Aim of study. The aim of the study is to create experimental conditions for selection of healthy volunteers by assessing the health status of pharmacy students through self-assessment of their condition, refracted through the HRQoL tool SF-36, in four main domains: physical, social and behavioral functioning, mental health, and general perceptions of health. Materials and methods. We interviewed pharmacy students from the Faculty of Chemistry and Pharmacy at Sofia University “Saint Kliment Ohridski” using SF-36v2 Questionnaire. The research included 26 students aged between 22 and 25, distributed equally between men and women, after they duly signed an informed consent form and were informed of the conditions for completing the questionnaires. Data is processed statistically with the specified program. Results and discussion. The results obtained showed serious deviations from the norms of the functioning of the “healthy volunteers” in the four functional domains and posed a number of questions as to how to select control groups of healthy volunteers for randomized controlled clinical trials.

- 8. Parvova I, Taneva V, Ivanova-Todorova E, Kyurkchiev D, Kolarov Z, Hristov E. A clinical case of a patient with scleroderma-like syndrome in chronic graft-versus host disease. (2019) Revmatologia (Bulgaria), 27 (1), pp. 44-52.**

Резюме. Хронична реакция на присадката срещу приемателя се наблюдава около първите 100 дни след алогенна хемопоеична стволова трансплантация и може да засегне всички тъкани и органи (в 80% от случаите се засяга кожата). Съществуват някои клинични съответствия между хронична реакция на присадката срещу приемателя и определени аутоимунни заболявания като системна склеродермия, синдром на Сьогрен, аутоимунни хепатити. Представяме случай на 54 г. мъж с изразени дифузни, склеродерма-подобни кожни промени, появили се около година и половина след алогенна костномозъчна трансплантация от неродствен донор във връзка с бластна трансформация на хронична миеломоноцитна левкоза тип 2. Пациентът е лекуван в клиника по хематология с кортикостероиди – локално и системно, 10 фотофорези, Ciclosporin, Tacrolimus, Mycophenolate mofetil, Imatinib. Прието е, че се касае за хронична реакция на присадката срещу приемателя, резистентна на лечение с кортикостероиди и е назначен Methotrexate 25 mg/седмично през месец – общо 8 апликации без съществено повлияване на склеродерма-подобните промени по тялото и крайниците. В диференциално диагностичен план остава открит въпросът дали не се

касае за паранеопластична системна склеродермия – автоимунни феномени, съпровождащи злокачествено заболяване и често предхождащи го с месеци.

Abstract. Chronic graft versus host disease is observed within the first 100 days following allogenic haematopoietic stem cell transplantation and can affect all tissues and organs (in 80% of the cases, it affects the skin). There are some clinical correspondences between chronic graft versus host disease and certain autoimmune diseases, such as systemic scleroderma, Sjogren's syndrome, autoimmune hepatitis. We present a case of a 54-year-old man with manifested diffuse, scleroderma-like skin changes, which occurred about a year and a half after allogenic bone marrow transplantation from an unrelated donor due to a blast transformation of chronic myelomonocytic leucosis type 2. The patient was treated in a haematology clinic with corticosteroids, 10 photopheresis sessions, Ciclosporin, Tacrolimus, Mycophenolate mofetil, Imatinib. It has been assumed that this is a case of chronic graft versus host disease resistant to corticosteroids, and Methotrexate 25 mg/weekly every other month was prescribed with no significant clinical improvement. In terms of the differential diagnosis, the question remains whether or not this is a case of paraneoplastic systemic scleroderma - autoimmune phenomena accompanying malignancy and often preceding it for months.

9. Nedelkov N, Yordanov E, **Hristov E**, Petkova V, Ognianov S, Andreevska K, Delyiski Tz, Parvova I. **Serialization and verification of medicinal products – a pilot study among pharmacists in Bulgaria. (2019) Acta Medica Bulgarica, 46 (3), pp. 18-22**

Резюме. С цел противодействие на разпространението на фалшиви лекарствени продукти, ЕС прие Директива 2011/62/ЕС. Считано от 9 февруари 2019 г. трябва да се въведе уникален номер на всяка опаковка лекарствен продукт, в комбинация със задължителен индикатор за целостта ѝ (средство срещу повреждане). Директивата изисква създаването на национална система за сериализация и верификация на лекарствените продукти, която ще съхранява информация за индивидуалните белези и ще позволява проверка в аптеката на всяка опаковка, отпускана на пациент. Националните системи ще са свързани с европейска система и ще функционират в синхрон с нея. Цел: Да определим степента на информираност на магистър фармацевтите за системата за сериализация и верификация и готовността на българските аптеки за посрещане на новите предизвикателства. Материали и методи: Проведохме анкетно пилотно проучване сред 25 аптеки в град София. Интервюирахме 41 магистър фармацевти по метода „пряка индивидуална анкета”: 15 ръководители на аптеки и 26 фармацевти на основен договор. Резултати и обсъждане: Познанието за наличие на нови регулаторни изисквания е в сериозен дисонанс с установено високо ниво на неинформираност по отношение на предстоящите нововъведения. Над 2/3 (78%) от респондентите не знаят какви ще са практическите предизвикателства пред аптекните им практики.

Abstract. As to counteract the spread of falsified medicinal products, the EU has adopted Directive 2011/62/EU. From 9 February 2019, each package of medicinal product must be given a unique number in combination with a mandatory indicator of integrity. The Directive requires the creation of system of serialization and verification of medicinal products. Aim: To determine the level of awareness about the serialization and verification system among the

masters of pharmacy and the readiness of Bulgarian pharmacies to meet the new challenges. Materials and methods: A pilot survey among 25 pharmacies in Sofia was conducted. 41 masters of pharmacy were interviewed using the "direct individual survey" method. Results and discussion: Knowledge of the availability of new regulatory requirements is in serious dissonance with the established high level of non-awareness of the forthcoming initiatives. Over 2/3 (78%) of the respondents do not know what the practical challenges to their pharmacy practices will be.

10. Parvova I, Hristov E, Rashkov R, Getov I, Ognianov S. Safety of biological treatment in a Bulgarian population of patients with inflammatory joint diseases: retrospective study of adverse drug reactions. (2019) C. R. Acad. Bulg. Sci. 72 (10), pp. 1409 -1418 DOI:10.7546/CRABS.2019.10.14

Резюме. Цел. Да анализираме ретроспективно видовете, честотата, степента на тежест и системо-органната локализация на установените нежелани лекарствени реакции за периода юни 2010 г. – юни 2013 г. при българска популация от пациенти с възпалителни ставни заболявания, провеждали лечение с биологични лекарствени продукти. Методи: Представяме резултати от едноцентрово, обсервационно, ретроспективно, фармакоепидемиологично проучване на клинични серии от случаи на нежелани лекарствени реакции при българска популация от пациенти (ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит и псориаатичен артрит), провеждали лечение с биологични лекарствени продукти. Резултати. В регистрите на клиничния център се съдържат данни на 715 пациенти, отразени в 1250 електронни медицински записи, базирани на Майкрософт Ексел. На включващите критерии отговарят 362 пациенти, както следва: 199 (55%) с анкилозиращ спондилит, 119 (32,8%) с ревматоиден артрит и 44 (12,2%) с псориаатичен артрит. Лечение с Адалимумаб и Етанерсепт са провели 89,5 % от наблюдаваните пациенти, лечение с Цертолизумаб пегол и Голимумаб са провели 9,2 % от пациентите, като делът на Ритуксимаб е 1,3 %. В резултат на дескриптивен анализ установихме средна честота на нежелани реакции 16,85 %, т.е. при всеки 6–ти проследен пациент се установява поне 1 нежелана лекарствена реакция. Прекратяване на биологичното лечение, поради сериозни нежелани лекарствени реакции е установено при 11 (5,5%) случаи с анкилозиращ спондилит, при 5 (4,2%) случаи с ревматоиден артрит и при 1 (2,3 %) пациент с псориаатичен артрит. Заключение. Ретроспективното проучване за оценка на безопасността на биологични продукти в реалната клинична практика е първо по рода си за България и получените резултати потвърждават данните за тяхната безопасност от предрегистрационния им период.

Abstract. The aim of the study is to analyse retrospectively the types, frequency, severity and system organ localization of the identified adverse drug reactions between June 2010 and June 2013 in a Bulgarian population of patients with inflammatory joint diseases who have been treated with biological medicinal products. We present results from a single-center, observational, retrospective, pharmacoepidemiological study of clinical series of adverse drug reactions in Bulgarian population of patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis. The clinical center "register" is Microsoft based and contain in-house data base of 715 patients and 1250 electronic medical records. 362 patients meet the pre-defined inclusion criteria, as follows: 199 (55%) with ankylosing spondylitis, 119 (32.8%) with rheumatoid arthritis, and 44 (12.2%) with psoriatic arthritis. 90.0% of the observed patients were treated with Adalimumab and Etanercept, 9.0% were treated with Certolizumab pegol and Golimumab, and 1.0% was treated with Rituximab. As a result of a descriptive

analysis, we found mean frequency of adverse reactions of 16.85%, i.e. at least one adverse drug reaction was detected in every 6th patient. Discontinuation of biological treatment due to serious adverse drug reactions was reported in 11 (5.5%) cases of ankylosing spondylitis, 5 (4.2%) cases of rheumatoid arthritis, and in 1 (2.3%) patient with psoriatic arthritis. The current retrospective study to assess the safety profile of biological products in real clinical practice is the first in Bulgaria. The results confirm the safety data gathered during clinical trials in pre-authorization period.

11. Parvova I, Hristov E, Rangelov A. Analysis of adverse drug reactions in the treatment of rheumatological diseases with biological medicinal products - systematic review of scientific publications. (2019) Revmatologiya (Bulgaria), 27(4), pp.3-17. doi: 10.35465/27.4.2019.pp3-17.

Резюме. Цел: Да направим анализ на публикувани в научната литература съобщения за нежелани лекарствени реакции (НЛР), възникнали по време и след лечение на ревматологични заболявания с биологични лекарствени продукти (БЛП) и да определим вид, честота, степен на тежест и да оценим причинно-следствената връзка с провежданото лечение. Материали и методи: Търсенето бе проведено в бази данни MEDLINE и PubMed за периода ноември 2002 г. – ноември 2016 г. Открихме 710 публикации, 225 бяха избрани за извличане на данни. Проведохме дескриптивен и вариационен анализи като основни статистически анализи. Определихме средни стойности, стандартно отклонение, минимум, максимум, 95% доверителни интервали. Резултати: За оценка на резултатите използвахме инструмента PICOS – популация, интервенция, сравнение, резултати и дизайн. Анализиранията популация включва 137 564 пациенти с ревматологични заболявания. Най-голям дял от публикациите – 183 (81.33%) заемат оригинални статии и обзори. Най-използваните лекарствени продукти са моноклоналните антитела. Открихме данни за 284 вида НЛР, като най-често съобщаваните са: инфекции от общ характер; развитие (активиране) на туберкуозна инфекция; злокачествени заболявания. При 12 979 пациенти са установени НЛР, т.е при 9,43 % от обхваната популация има поне по една НЛР. Обсъждане: Проведеният от нас систематичен преглед показва засилен интерес към лекарствената безопасност на БЛП. В голяма част от научните публикации обаче се използва нестандартизирана терминология за описване на НЛР, която не съответства на съвременните разбирания за лекарствената безопасност. Непознаването на понятийната система, неточното и неправилно боравене с научно-регулаторната терминология и грешките в съобщаването и публикуването на НЛР в научната литература не позволяват адекватно провеждане на систематични прегледи в тази област.

Abstract. Aims: To analyze reports of adverse drug reactions (ADRs) occurring during and after treatment of rheumatologic diseases with biological medicinal products (BMPs), published in scientific literature; determine the type, frequency, grade of severity and evaluate the causality with the ongoing treatment.

Materials and methods: The literature search was conducted in MEDLINE and PubMed databases for the period from November 2002 to November 2016. We found 710 publications and 225 publications were selected for data extraction. We carried out descriptive and variational analyses as basic statistical analyses. We defined mean values, standard deviation, minimum, maximum, 95% confidence intervals.

Results: We assessed the results using PICOS instrument – population, intervention, comparison, results and study design. The analyzed population included 137,564 patients with

rheumatic diseases. Original articles and reviews account for the largest share of publications - 183 (81.33%). The most frequently used medicinal products were monoclonal antibodies. We found data of 284 types of ADRs. The most commonly reported ADRs were: common infections; development (activation) of tuberculosis infection; malignancies. ADRs were found in 12,979 patients, i.e. in 9,43 % of the population there was at least one ADR.

Discussion: Our systematic review has shown increased interest in the pharmacovigilance of the biological medicinal products. The larger share of scientific publications, however, use non-standardized terminology to describe ADRs, which is not in line with the current pharmacovigilance concept. Ignorance of the notions, inaccurate and incorrect handling of scientific-regulatory terminology and errors in ADRs reporting and publication in scientific literature do not allow for systematic reviews in this field.

12. Parvova I, Rangelov A, Hristov E, Rashkov R, Getov I, Ognianov S. Prospective study of adverse drug reactions in a Bulgarian population of patients with inflammatory joint diseases treated with biological medicinal products. (2020) Revmatologia (Bulgaria), 28(1), pp. 3-19. <https://doi.org/10.35465/28.1.2020.pp3-19>

Резюме. Цел: Да анализираме нежеланите лекарствени реакции (НЛР) при българска популация от пациенти с възпалителни ставни заболявания, които отговарят на изискванията да провеждат лечение с биологични лекарствени продукти (БЛП). Материали и методи: Едноцентрово, обсервационно, открито, проспективно, неинтервенционално, фармакоепидемиологично проучване на клинични серии от случаи на НЛР при българска популация от пациенти с ревматоиден артрит (RA), анкилозиращ спондилит (AS) и псориаичен артрит (PsA), провеждали лечение с БЛП в периода март 2015 г. – октомври 2016 г. Проучването е проведено по протокол и след подписано информирано съгласие. Пациентите провеждат лечение с: Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab, Rituximab. Задължително условие е да не са провеждали предхождащо лечение с БЛП. Статистическите анализ са направени с пакет SPSS версия 16.0. Резултати: Скринирани 53 пациенти, 5 не отговарят на включващите критерии; 47 включени, от тях 5 отпадат в хода на наблюдението, анализирани 42. Разпределение по заболявания: RA–40,5%(n=17), PsA–19%(n=8), AS–40,5%(n=17). Жени-52%(n=22), мъже-48%(n=20). 76% от пациентите провеждат лечение с Adalimumab и Etanercept. При 17% от пациентите (n=7) биологичното лечение е спряно поради изява на сериозни НЛР. 3 от тях са 3-та степен на тежест, 4 – 4 степен. Най-голям относителен дял заемат НЛР със степен на тежест 1 и 2, като 1 степен са 63%. Общият брой на съобщените и потвърдени НЛР е 160. От тях 3 НЛР отговарят на дефиницията за SUSAR; неочаквани - 30; подозирани – 127. Общата честота на НЛР в цялото проспективно проучване се измерва на 4,37 НЛР/пациент. Обсъждане: Установява се много висока честота на НЛР, несъответно по-висока в сравнение с предрегистрационните данни за анализирани БЛП. Най-честата причина за преустановяване на биологичната терапия при болните с възпалителни ставни заболявания е изявата на НЛР.

Abstract. Aim: To analyze Adverse Drug Reactions (ADRs) in a Bulgarian population of patients with inflammatory joint diseases who are eligible to receive treatment with biological medicinal products (BMP). Materials and Methods: A single-center, observational, open-label, prospective, non-interventional, pharmacoepidemiological study of clinical cases of ADRs in a Bulgarian population of patients with rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis (AS) and psoriatic arthritis (PsA), treated with BMP between March 2015 and

October 2016. The study was conducted on a protocol basis and after signed informed consent. Patients are treated with: Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab, Rituximab. It is a prerequisite not to have previous BMP treatment. The statistical analysis was made with SPSS version 16.0. Results: 53 patients were screened, 5 did not meet the inclusion criteria; 47 enrolled, 5 withdrawn from the study, 42 analyzed. Disease distribution: RA-40.5% (n=17), PsA-19% (n=8), AS-40.5% (n=17). Women-52% (n=22), male-48% (n=0). 76% of patients was treated with Adalimumab and Etanercept. 17% of patients (n=7), biological treatment was discontinued due to serious ADRs. 3 of them were 3rd grade of severity, 4 – 4th grade. The largest relative share occupied by ADRs with grade of severity 1 and 2, as 1 being 63%. The total number of reported and confirmed ADRs is 160. 3 ADRs meet the definition of SUSAR; 30 was unexpected; 127 - suspected. The total incidence of ADR was measured at 4.37 ADR / patient. Discussion: We have established a very high incidence of ADRs that is inappropriately higher than pre-authorization data for the analyzed BMP. The most common cause of discontinuation of biological therapy in patients with inflammatory joint disease is the onset of ADR.

13. Yordanov E, Hristov E, Parvova I, Petkova V, Andreevska K. Diagnostic and prognostic value of glycated hemoglobin (HbA1c) in patients with diabetes mellitus and thalassemia. (2020) Acta Medica Bulgarica, 47 (3), pp 12 – 16

Резюме. Захарният диабет (ЗД) е метаболитно заболяване, характеризиращо се с хипергликемия, която е резултат от нарушение на инсулиновата секреция, на инсулиновото действие или на двете заедно. Установени са четири усложнения на ЗД – микроангиопатия, нефропатия, полиневропатия, макроангиопатия. Диагнозата се поставя при: 1.Наличие на характерни признаци – полиурия, полифагия, полидипсия, редуция на тегло и случайна плазмена глюкоза $\geq 11,1$ mmol/l. 2.Изследване на глюкоза на гладно $\geq 7,0$ mmol/L. 3.Орален глюкозо-толерансен тест - кръвна захар над 11,1 mmol/l на 2-рия час. 4.Изследване на гликиран HbA1c $\geq 6,5\%$. Редовното мониториране на кръвна захар е решаващо за добрия контрол на ЗД; налице са 2 методики - 1) Домашен самоконтрол; 2) Изследване на HbA1c. Каква е диагностичната и прогностична стойност на HbA1c при коморбидни пациенти със ЗД и заболявания, при които има отклонения в стойностите на хемоглобин и еритроцитите? В научната литература се откриват единични съобщения, не откриваме обаче данни за стандартно поведение дори и в ръководствата на водещите научни организации. Според American Diabetes Association при променена връзка между HbA1c и гликемия трябва да се използва само критерият кръвна захар. Заради пъстрия генофонд на американската популация, различните варианти на хемоглобина могат да пречат на измерването на HbA1c, въпреки че тестовете в САЩ са стандартизирани. Несъответствия между HbA1c и плазмената глюкоза трябва да ни подсказват, че изследването на HbA1c може да не е надеждно за конкретния пациент. Представяме клиничен случай на коморбидна пациентка със ЗД и thalassemia minor, при която контролът на ЗД с гликиран HbA1c е ненадежден.

Abstract. Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disease characterized by hyperglycemia results from impaired insulin secretion, insulin action, or both. Four complications of DM were identified - microangiopathy, nephropathy, polyneuropathy and macroangiopathy. DM is diagnosed with: 1. The presence of typical symptoms - polyuria, polyphagia, polydipsia, weight reduction and accidental plasma glucose ≥ 11.1 mmol/l. 2. Fasting glucose test $\geq 7,0$ mmol/l. 3. Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) - blood sugar above 11.1 mmol/l at 2 hours.

4. Test for glycated hemoglobin HbA1c $\geq 6.5\%$. Regular monitoring of blood glucose is crucial for good control: 2 methods are available - 1) Home self-control; 2) Assessment of HbA1c. What is the diagnostic and prognostic value of HbA1c in comorbid patients with DM and diseases where there are deviations in hemoglobin and erythrocyte values? In the scientific literature, single reports are found, it is mentioned that anemia should be treated individually, however we do not find data on standard behavior even in the guides of leading scientific organizations. According to the American Diabetes Association, only the blood glucose should be used when the relationship between HbA1c and glycemia is altered. Because of the diverse gene pool of the US population, different variants of hemoglobin may interfere with HbA1c measurements, although tests in the USA are standardized. Discrepancies between HbA1c and plasma glucose should suggest that testing for HbA1c may not be reliable for a particular patient. We present a clinical case of a comorbid patient with DM and thalassemia minor, in whom the control with glycated hemoglobin HbA1c is unreliable.

14. Gergov K, Burgazliev H, Hristov E, Shopov G, Ognyanov S. Study of the employment of students from pharmaceutical specialties - pilot, retrospective-prospective, longitudinal, questionnaire survey in two centers in Bulgaria. (2021) Acta Medica Bulgarica, 48 (2), pp 62-71

Резюме. Първична цел на проучването е да изследваме трудовата заетост, желанието за работа, трудовите навици и предпочитания на студенти от фармацевтичните специалности в България. Вторични цели: да анализираме възможностите за трудова заетост, да оценим нейната законосъобразност, да анализираме налични порочни практики, да установим основните проблеми в съвместяването на учебния процес с трудова дейност. Материали и методи. Проведохме пилотно, ретроспективно-проспективно, лонгитудинално, анкетно проучване в два центъра. Разработихме анкетна карта, съдържаща 28 въпроса от отворен и затворен тип. Събирането на данни е извършено по метода „пряка индивидуална анкета“. Целева група са 165 студенти от фармацевтични специалности – студенти по фармация от СУ „Свети Климент Охридски“, Факултет по химия и фармация и бакалавър-фармацевти от Медицински колеж, Университет „Проф. д-р Асен Златаров“ гр. Бургас. Данните са обработени със софтуерен продукт SPSS. Резултати и обсъждане: Ще представим резултатите в две части: част I за бакалавър-фармацевти и част II за магистър-фармацевти. Установихме, че мажоритарно студентите от специалност фармация работят по време на обучението си – 86.4%. Основният стимул за започване на работа е финансов. От всички работещи 56.8% са назначени на базата на трудов договор, а близо една трета работят без какъвто и да е договор. При помощник-фармацевтите - 45.3% от респондентите работят, като финансовите причини 66.7%, отново са водещи. 86.2% имат сключен трудов договор, но 67.9% са осигурявани на база минимална работна заплата. Преобладаващо студентите работят по бъдещата си специалност в аптечната мрежа. Студентите посочват трудности в процеса на съвместяване на трудова дейност и обучение, негативно отношение към законовата рамка и отличаващо се отрицателно отношение към основната сфера за реализация при магистър фармацевтите - работата в аптека.

Abstract. Aims: Primary aim of the study is to investigate the employment, the desire to work, the work habits and preferences of the students from the pharmaceutical specialties in Bulgaria. Secondary aims: to analyze the possibilities for employment, to assess its lawfulness, to analyze existing vicious practices, to establish the main problem in fitting

together the academic learning process with the work activity. Materials and methods: We conducted a pilot, retrospective-prospective, longitudinal survey in two centers. We developed a survey questionnaire containing 28 questions of both open-ended and closed-ended type. The data collection was done using the "Direct individual poll" method. The target group consisted of 165 students from pharmaceutical specialties –pharmacy students from Faculty of Chemistry and Pharmacy, Sofia University "Saint Kliment Ohridski", and Bachelor-pharmacists from the Medical College, University "Prof. Dr. Assen Zlatarov", Bourgas. The data are processed with the SPSS software. Results and discussion: We shall present the results in two parts: part I will refer to Bachelors of Pharmacy, and part II - to Masters of-Pharmacy. We established that in their majority, the pharmacy students work during their academic studies – 86.4%. The main stimulus for beginning work is financial. Of all students working 56.8% were hired on an employment contract, while close to one-third work without any contract at all. In the case of assistant pharmacists - 45.3% of the respondents work, where the financial reasons - 66.7%, once again are leading. 86.2% have a signed employment contract, but 67.9% are insured on the basis of the minimum salary. Most commonly the students are working in the field of their future specialty in the pharmacy network. The students indicate difficulties in the process of fitting together the work activity and their studies, a negative attitude to the legal framework and easily discernible negative attitude towards the main field of fulfillment also by the Masters of Pharmacy - working in a pharmacy.

15. Deliyski Tzv, Hristov E, Marinchev L, Parvova I, Dimitrova ZI. Health related quality of life in patients with antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis conducting biological treatment - a systematic review of scientific publications. The 23rd Balkan Medical Days "The Balkan medicine during COVID-19 pandemic" organized by the Romanian National Section of the Balkan Medical Union. 01-02 October 2021 Arch Balk Med Union. (2021) 56(Supplement 1): S33-34.

Резюме. Въведение: При тежки форми на ANCA-асоцииран васкулит (AAV), бързото начало на исхемията и запушването на кръвоносните съдове може да доведе до органна недостатъчност и смърт. Целта на проучването е да се оцени здравословното качество на живот при пациенти с AAV и оценено като подходящо за лечение в съответствие с EULAR и българските национални специфични критерии за лечение с биологични продукти с INN Rituximab. Материали и методи; Извършихме систематичен преглед на научни публикации в съответствие с насоките PRISMA. Изготвихме протокол за проучване с предварително дефинирани: тема, дизайн, стратегия за търсене, критерии за включване и изключване, методи за събиране на данни, анализ на данни и статистическа оценка, заключения. Инструментът PICOS е разработен за пациенти с AAV. Резултати. Направихме литературно търсене по ключови думи: системен васкулит, биологично лечение, ритуксимаб; HRQoL в бази данни MEDLINE и PubMed за периода 2002 - 2020 г. Открихме общо 190 публикации – 177 публикации в MEDLINE и 13 в PubMed. Премахнахме 27 статии, защото не са на английски. 159 статии не съдържат ключовата дума HRQoL. Останалите 4 не съдържат информация за Ритуксимаб. Заключение. Не открихме никакви научни публикации, които се занимават с качеството на живот (HRQoL) при пациенти с AAV и лекувани с Rituximab. Липсата на литературни публикации в световноизвестните бази данни ни дава основание да смятаме, че избраната от нас тема е оригинална не само за България, но и в международен план. Значението на ритуксимаб при лечението на AAV все още е неизследвана научна област.

Abstract. Introduction: In severe forms of ANCA-associated vasculitis (AAV), the rapid onset of ischemia and blockage of blood vessels can lead to organ failure and death. The aim of the study was to evaluate the health-related quality of life in patients with AAV and assessed as suitable for treatment in accordance with the EULAR and Bulgarian national specific criteria for treatment with biological products with INN Rituximab. Materials and Methods; A systematic review of scientific publications in accordance with the PRISMA guideline was performed. We prepared a survey protocol with predefined: topic, design, search strategy, inclusion and exclusion criteria, data collection methods, data analysis and statistical evaluation, conclusions. The PICOS tool has been developed for patients with AAV. Results. We conducted a literature search by keywords: systemic vasculitis, biological treatment, rituximab; HRQoL in MEDLINE and PubMed databases for the period 2002 - 2020. We found a total of 190 publications – 177 publications in MEDLINE and 13 in PubMed. We removed 27 articles because they are not in English. 159 articles do not contain the keyword HRQoL. The other 4 do not contain information about Rituximab. Conclusions. We did not find any scientific publications that deal with quality of life (HRQoL) in patients with AAV and treated with Rituximab. The lack of literary publications in the world-famous databases gives us reason to believe that the topic we have chosen is original in nature, not only for Bulgaria, but also internationally. The importance of rituximab in the treatment of AAV is still an unexplored scientific area.

16. Mancheva M, Ognyanov S, Hristov E, Parvova I. Clinical trials of immunosuppressive agents for organ transplantation. The 23rd Balkan Medical Days “The Balkan medicine during COVID-19 pandemic” organized by the Romanian National Section of the Balkan Medical Union. 01-02 October 2021 Arch Balk Med Union. (2021) 56(Supplement 1): S32-33.

Резюме. Въведение: Трансплантацията на органи е бързо развиваща се част от медицината през последните няколко десетилетия, която включва развитието на хирургията, имунологията, появата на нови лекарства и здравни грижи. Целта на имуносупресията е да се контролира нежеланият имунен отговор и ако е възможно да се предотвратят лекарствени усложнения, които се получават вследствие имунодефицит. Имуносупресията се постига чрез аблация; промяна на местоположението и миграция на лимфоцити; промяна на функцията на лимфоцитите и дендритите или засягане на лимфокините. Тези интервенции могат да бъдат физически или фармакологични. Целта на изследването е да се преразгледат научните и регулаторните изисквания, когато се правят клинични изпитвания на имуносупресивни средства за трансплантация на органи. Да се анализират основните насоки за провеждане на клинични изпитвания при пациенти с трансплантация, видове дизайн, мерки за резултати, анализ на доказателства за ефективна имуносупресия и др. Материали и методи: Използвахме документален анализ и анализ на съдържанието на публикувани насоки и стандарти на ЕМА, FDA и научни публикации. Резултати и заключения: Законите основания за клинични изпитвания с трансплантирани пациенти са Директива 2001/83/ЕО, Регламент (ЕО) 141/2000 относно лекарствата сираци и Регламент (ЕО) 726/2004, по-специално условно одобрение на разрешение за употреба и всички указания на СНМР. Потенциалните претенции за имуносупресори при трансплантация трябва да включват 3 основни елемента: индукционна превенция; начална или продължителна профилактика; лечение на остро отхвърляне. Представяме основните изисквания за подбор на популацията, първични и вторични крайни точки,

изисквания за донор, реципиент и трансплантация, оценка на методите за ефикасност, избор на компаратор и др. Клиничните изпитвания с пациенти с трансплантация са сериозно предизвикателство и изискват мултидисциплинарен подход.

Abstract. Introduction: The organ transplantation is fast growing part of medicine during the last few decades that includes the development of surgery, immunology, appearance of new drugs and health care. The aim of immunosuppression is to control the unwanted immune response and if it's possible to prevent from drug complicate which are obtained because of the immunodeficiency. The immunosuppression is achieved through ablation; change of location and migration of lymphocytes; change of lymphocytes and dendrites function or affecting the lymphokines. These interventions can be physical or pharmacological. The aim of the study is to review scientific and regulatory requirements when clinical trials of immunosuppressive agents for organ transplantation is made. To analyze the main guidelines of conducting clinical trials in transplant patients, types of design, outcome measures, analyze of evidence of effective immunosuppression ect. Materials and methods: Documentary analysis and content analysis of published guidelines and standards of EMA, FDA and scientific publications are used. Results and conclusions: The law bases for clinical trials with transplant patients are Directive 2001/83/EO, Regulation (EO) 141/2000 about orphan drugs and Regulation (EO) 726/2004, in particular conditional approval of marketing authorization and all the guidelines of CHMP. The potential claims of immunosuppressors in transplantation must include 3 main elements: induction prevention; initial or prolonged prevention; treatment of acute rejection. We present the main requirement of population selection, primary and secondary endpoints, donor, recipient and transplant requirements, evaluation of efficacy methods, selection of comparator ect. Clinical trials with transplant patients are serious challenge and require multidisciplinary approach.

17. Asipova N, Deliyski Tzv, Hristov E, Yordanov E, Parvova I. A single-center, open-label, longitudinal, prospective study of health-related quality of life in pharmacy students. The 23rd Balkan Medical Days “The Balkan medicine during COVID-19 pandemic” organized by the Romanian National Section of the Balkan Medical Union. 01-02 October 2021 Arch Balk Med Union. (2021) 56(Supplement 1): S58-59.

Резюме. Целта на изследването е да се оцени здравословното състояние на студентите по фармация чрез самооценка на тяхното състояние, използвайки инструмента HRQoL SF-36 v2, в четири основни области: физическо, социално и поведенческо функциониране, психично здраве и общи възприятия за здравето. Материали и методи. Дизайн - едноцентрично, отворено, лонгитудинално, проспективно проучване. Период на изследване: ноември 2017-януари 2021 г. Използвахме метода „Пряка индивидуална анкета“ като анкетата беше софтуерно базирана, лицензирана, стандартизирана и валидирана версия SF-36 версия 2. Респондентите са студенти по фармация от 5-та година на обучение. Проучването включва 135 студенти на възраст между 22 и 25 години, след като надлежно са подписали формуляр за информирано съгласие и са информирани за условията за попълване на въпросниците. Резултати и обсъждане. В предварителен разговор нито един от участниците не съобщи за диагностицирани минали и настоящи заболявания, няма данни за употребата на лекарствени продукти за общи и хронични заболявания. Над 25% от изследваната група имат по-висок риск от развитие на депресия, което е по-високо в сравнение с общата популация и е необичайно за изследваната възрастова група. ¼ имат психо-емоционални проблеми с граничен характер. Повече от половината от анкетираните не се определят като

абсолютно здрави. Само $\frac{1}{3}$ смятат, че са в психо-емоционален комфорт. По показатели за социално и емоционално функциониране - над 50.00% от анкетираните определят състоянието си като незадоволително, особено в социален аспект. Психичното функциониране, социалното, емоционалното и поведенческото функциониране са в рязък контраст с декларираното физическо функциониране, жизненост и наличие на болка.

Abstract. The aim of study was to assess the health status of pharmacy students through self-assessment of their condition, using the HRQoL tool SF-36 v2, in four main domains: physical, social and behavioral functioning, mental health and general perceptions of health. Materials and methods. Design - single-center, open-label, longitudinal, prospective study. Survey period: November 2017-January 2021. We used the "Direct Individual Questionnaire" method, the survey being software-based, licensed, standardized and validated questionnaire SF-36 version 2. Respondents are pharmacy students of the 5th year of study. The research included 135 students, aged between 22 and 25, after they duly signed an informed consent form and were informed of the conditions for completing the questionnaires. Results and conclusions. In a preliminary conversation, none of the participants reported on diagnosed past and present diseases, there is no data on the use of medicinal products for general and chronic diseases. Over 25% of the study group have a higher risk of developing depression, which is higher compared to the general population and is unusual of the study age group. $\frac{1}{4}$ have psycho-emotional problems with the character of a borderline nature. More than half of the respondents did not describe themselves as absolutely healthy. Only $\frac{1}{3}$ think that they have psycho-emotional comfort. According to indicators of social and emotional functioning - over 50.00% of the respondents described their condition as unsatisfactory, especially in social aspect. The mental functioning, social, emotional and behavioral functioning are in sharp contrast to the declared physical functioning, vitality and presence of pain.

18. Shopov G, Delyiski Tzv, Hristov E, Parvova I. New approaches in the treatment of systemic vasculitides with biological medicinal products. The 23rd Balkan Medical Days "The Balkan medicine during COVID-19 pandemic" organized by the Romanian National Section of the Balkan Medical Union. 01-02 October 2021 Arch Balk Med Union. (2021) 56(Supplement 1): S32.

Резюме. Въведение: Системните васкулити са редки и хетерогенни заболявания, които засягат различни органи и системи от органи, с различна степен на тежест в зависимост от размера, местоположението и значението на засегнатите съдове. Етиологията и патогенезата на първичните васкулити са все още неизвестни. Патогенезата включва различни механизми: отлагане на имунни комплекси върху стените на съдовете, автоантитела (например анти-ендотелни и анти-неутрофилни цитоплазмени антитела), клетъчно-медирирани и хуморални имунни отговори, образуване на грануломи и увреждане на ендотела. Лечението е с глюкокортикостероиди и имunosупресори. Смъртността при някои васкулити може да надхвърли 90% за период от 5 години. От 2018 г. биологичният продукт Ритуксимаб се предлага като алтернатива при лечението на васкулити, свързани с антинеутрофилни цитоплазмени антитела. Анализирахме наличните терапевтични стратегии и механизми на действие на различните терапии и оценяваме техните структурни и функционални характеристики, с акцент върху биологичния продукт Ритуксимаб. Материали и методи: Използвайки публикувани регистрационни данни и клинични проучвания и чрез графични статични и динамични модели, ще представим механизма на действие на Ритуксимаб при лечение на системни

васкулити. Резултати и заключение: Общата преживяемост при васкулити, свързани с антинеутофилни цитоплазмни антитела след включване на ритуксимаб в терапевтичните схеми се очаква да надхвърли 87% за 5-годишен период. Очаква се биологичните лекарствени продукти да подобрят прогнозата за системни васкулити – от заболяване с висока краткосрочна смъртност до напълно лечимо. Познаването на патогенетичните механизми на васкулитидите и механизмите на действие на биологичните лекарствени продукти от медицински специалисти е от съществено значение за успеха на терапията.

Abstract. Introduction: Systemic vasculitides are rare and heterogeneous disorders that affect different organs and organ systems, with varying degrees of severity depending on the size, location, and significance of the affected vessels. The etiology and pathogenesis of primary vasculitides are still unknown. The pathogenesis included different mechanisms: deposition of immune complexes onto vessel walls, autoantibodies (e.g. anti-endothelial and anti-neutrophilic cytoplasmic antibodies), cell-mediated and humoral immune responses, granuloma formation and endothelial damage. Treatment is through glucocorticosteroids and immunosuppressants. The mortality rate for some vasculitides can exceed 90% for a 5-year period. From 2018, the biological product Rituximab is available as an alternative in the treatment of vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies. We analyze the available therapeutic strategies and mechanisms of action of the different therapies and evaluate their structural and functional characteristics, with an emphasis on the biological product Rituximab. Materials and Methods: Using published registration data and clinical trials and through graphical static and dynamic models, we will present the mechanism of action of Rituximab in systemic vasculitides treatment. Results and Conclusion: The overall survival rate in vasculitides, associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies after the inclusion of Rituximab in therapeutic regimens is expected to exceed 87% for a 5-year period. Biological medicinal products are expected to ameliorate systemic vasculitides prognosis - from a disease with high short-term mortality to a fully treatable one. Knowledge of the pathogenetic mechanisms of vasculitides and the mechanisms of action of biological medicinal products by medical professionals is essential to the success of the therapy.

19. Nedelkov N, Asipova S, Grozev Zh, **Hristov E**, Asipova N, Parvova I. Special procedures for marketing authorization of medicinal products and their impact on pharmacovigilance. The 23rd Balkan Medical Days “The Balkan medicine during COVID-19 pandemic” organized by the Romanian National Section of the Balkan Medical Union. 01-02 October 2021 Arch Balk Med Union. (2021) 56(Supplement 1): S68.

Резюме. Целта на изследването е да се дефинират „Специалните процедури“ за напускане на пазара на лекарствени продукти като част от общите процедури за разрешаване за употреба: централизирана, децентрализирана, процедура за взаимно признаване, национална процедура и да се направи критичен анализ на тяхното въздействие върху системите за фармакологична бдителност. Вторични цели: да се анализират различни нови инициативи в регулаторната практика като: ускорена оценка, приоритетни лекарства, адаптивни пътища и др., и да се анализира тяхното въздействие върху фармакологичната бдителност. Материали и методи: Документален анализ и анализ на съдържанието бяха проведени по публикувани директиви и регламенти на ЕС и насоки на ЕМА. Резултати и заключения: Предоставянето на разрешение за употреба на нови лекарства в Европа трябва да се основава на съотношението полза/риск, след

обективна оценка само на критериите за качество, безопасност и ефикасност и да изключва всякакви икономически опасения. Установихме, че през последните няколко години в регулаторната практика на ЕМА ускорената процедура, условното одобрение, извънредните обстоятелства и процедурата за непрекъснат преглед са тези, които се използват основно. Решението за ранен достъп е сериозно предизвикателство поради ограничените налични клинични доказателства за надеждно заключение относно съотношението полза/риск и относителната ефективност на новите лекарства. От друга страна, системите за фармакологична бдителност са обременени с неинтервенционални проучвания след регистрация за допълнителни данни за безопасност на фона на текущите допълнителни проучвания за предрегистрация за нови показания. Потенциалните ползи за общественото здраве от непосредствената наличност на лекарство надвишават ли потенциалните рискове, свързани с високото ниво на несигурност на съотношението полза/риск?

Abstract. Introduction. Aim of the study is to define the “Special procedures” for marketing authorization of medicinal products as part of the common procedures for marketing authorization: centralized, decentralized, mutual recognition procedure, national procedure and to make a critical analysis of their impact of pharmacovigilance systems. Secondary objectives: to analyze various new initiatives in regulatory practice such as: accelerated assessment, priority medicines, adaptive pathways, etc., and to analyze their impact on pharmacovigilance. Materials and methods: Documentary analysis and content analysis were conducted on published EU Directives and Regulation and EMA guidelines. Results and conclusions: Granting of Marketing authorization of new medicines in Europe should be based on the benefit/risk ratio, after objective assessment of criteria for quality, safety and efficacy only and to exclude all kinds of economic concerns. We have established that in the past few years in regulatory practice of EMA accelerated procedure, conditional approval, exceptional circumstances and rolling review procedure are the ones mainly used. The decision for early access is a serious challenge due to limited available clinical evidence for reliable conclusion regarding the benefit/risk ratio and the relative effectiveness of new medicines. On the other hand, pharmacovigilance systems are burdened with post-registration non-interventional studies for additional safety data, against the background of ongoing additional pre-registration studies for new indications. Are the potential benefits for public health from the immediate availability of a medicine outweigh the potential risks, related to the high level of uncertainty of benefit/risk ratio?

20. Parvova I, Ivan Sheytanov, Hristov E. Application of therapeutic drug monitoring to assess the therapeutic response and safety of biological therapy in patients with rheumatic diseases. The 23rd Balkan Medical Days “The Balkan medicine during COVID-19 pandemic” organized by the Romanian National Section of the Balkan Medical Union. 01-02 October 2021 Arch Balk Med Union. (2021) 56(Supplement 1): S37-38.

Резюме. Терапевтичният лекарствен мониторинг (TDM) е набор от фармакокинетични (ФК), фармакодинамични (ФД) и фармакогенетични методи, насочени към осигуряване на ефективна и безопасна персонализирана фармакотерапия. TDM намалява индивидуалната вариабилност на терапевтичния отговор и фармакокинетичните параметри в реалната клинична практика чрез ефективен контрол на кръвните и/или плазмените концентрации на съответния лекарствен продукт. TDM подобрява ефективността и намалява риска от нежелани реакции. Биологичните продукти (BMP),

съдържащи антитела, се превръщат в основен вариант за лечение на ревматични заболявания. Целта на изследването е да се представят PD ефектите като пряка последица от основните PK параметри. Материали и методи: Извършен е литературен преглед на научни публикации. Резултати и заключения: Фармакокинетиката на ВМР е силно зависима от начина им на приложение, режима на дозиране, телесното тегло и/или телесната повърхност, клирънса и имуногенността. Доказана е широката интериндивидуална фармакокинетична вариабилност на ВМР – клирънсът, обемът на разпределение и елиминационният полуживот са силно променливи; T_{max} , C_{max} , AUC, както и техните медиани са в широк диапазон; средният полуживот $T_{1/2}$ е около 30 дни, в диапазона от 10 до 90 дни и т.н. Съществуват сериозни трудности при прогнозиране на терапевтичния и клиничен отговор при отделния пациент. Ефективността на биологичното лечение може да се повлияе от ниски плазмени концентрации поради неправилно избрана доза и интервал на дозиране, както и поради липсата на измерими плазмени концентрации и образуването на антилекарствени антитела. Въвеждането и прилагането на TDM е надежден метод за подобряване на терапевтичната ефикасност и постигане на оптимално съотношение полза/риск при биологично лечение.

Abstract. Introduction: Therapeutic drug monitoring (TDM) is a set of pharmacokinetic (PK), pharmacodynamic (PD) and pharmacogenetic methods aimed to providing effective and safe personalized pharmacotherapy. TDM reduce the individual variability of the therapeutic response and pharmacokinetic parameters in real clinical practice, by effective control of blood and/or plasma concentrations of the respective medicinal product. TDM improves effectiveness and reduces the risk of adverse reactions. Biological products (BMP) containing antibodies become the main options for treatment of rheumatic diseases. The aim of study is to present the PD effects as a direct consequence of basic PK parameters. Materials and Methods: The literature review of scientific publication was performed. Results and conclusions: The pharmacokinetics of BMP are highly dependent on their route of administration, dose regimen, body weight and/or body surface, clearance and immunogenicity. The wide interindividual pharmacokinetic variability of BMP has been demonstrated - clearance, volume of distribution and elimination half-life are highly variable; T_{max} , C_{max} , AUC, as well as their medians are in a wide range; the median half-life $T_{1/2}$ is about 30 days, in the range of 10 to 90 days and etc. There are serious difficulties in predicting the therapeutic and clinical response in the individual patient. The effectiveness of biologic treatment may be affected by low plasma concentrations due to incorrectly selected dose and dosing interval, and due to the lack of measurable plasma concentrations and formation of anti-drug antibodies. The introduction and application of TDM is a reliable method for improving therapeutic efficacy and achieving the optimal benefit/risk ratio in biological treatment.

21. Atanasov V, Hristov E, Getov I, Violeta Getova V, Parvova I. In-depth analysis of the role and involvement of pharmacists in clinical studies, clinical trials and non-interventional studies of medicinal products. The 23rd Balkan Medical Days “The Balkan medicine during COVID-19 pandemic” organized by the Romanian National Section of the Balkan Medical Union. 01-02 October 2021 Arch Balk Med Union. (2021) 56(Supplement 1): S68-69.

Резюме. Регламент (ЕС) № 536/2014 промени фундаментално разбирането за клиничните изпитвания на лекарствени продукти (ЛП) и функциите на здравните специалисти. Регламентът въведе нова концептуална система за „Клинично проучване“;

„Клинично изпитване“, „Клинично изпитване с ниска интервенция“, „Неинтервенционно проучване“ и др. Процедури за разрешаване/одобрение, ролята на етичните комисии, мониторинг и др. са напълно променени. Цел – да идентифицираме възможностите за участие на фармацевтите в клинични изпитвания и за професионално развитие. Материали и методи: Проведохме анализ на съдържанието на нормативната уредба на европейско и национално ниво, която дава възможност на магистри по фармация да участват в клинични изпитвания. Резултати и изводи: Идентифицирахме пет основни направления: 1. Фармацията като фундаментална наука от приложно естество при проектирането на ЛП, участва активно в подготовката на досието на изследователския ЛП и неговата оценка; 2. Всички лекарства, предназначени за клинични изпитвания, трябва да бъдат набавени в болничната аптека от магистър-фармацевт – член на екипа за клинични изследвания. Участието на болничните фармацевти води до намаляване на риска от несъответствие в терапията и предотвратяване на нежелани реакции. По данни на Професионалната организация на болничните фармацевти в България 56% от болниците имат собствена болнична аптека към 2018 г.; 3. Спонсорите търсят фармацевти като част от процеса на наблюдение; 4. Фармацевтите могат да се реализират като инспектори по добра клинична практика в националните компетентни органи. 5. Има търсене на фармацевти за участие в неинтервенционни проучвания. Заключение: Клиничните изпитвания са най-динамичната част от фармацевтичния сектор, значението на професията фармацевт непрекъснато нараства, както и познанията в GCP са голямо предизвикателство. Въпреки постигнатите резултати, участието на фармацевти в клинични проучвания в България все още е ограничено.

Abstract. Introduction: Regulation(EU)No 536/2014 has fundamentally changed the understanding of clinical trials of medicinal products (MPs) and the functions of healthcare professionals. The Regulation introduced a new conceptual system for "Clinical study", "Clinical trial", "Low-intervention clinical trial", "Non-interventional study", etc. Authorization/approval procedures, the role of the Ethics committees, monitoring, etc. have completely changed. The aim of study is to identify the opportunities of participation of pharmacists in clinical trials and for professional development. Materials and methods: We conducted a content analysis of the regulations at European and national level, enabling masters of pharmacy to participate in clinical trials. Results and conclusions: We identified five main areas: 1. Pharmacy as a fundamental science of applied nature in the design of MPs, is actively involved in the preparation of the dossier of the investigational MP and its evaluation; 2. All medicines intended for clinical trials must be obtained at the hospital pharmacy by Master Pharmacist - member of the clinical research team. Involvement of hospital pharmacists leads to a reduction in the risk of discrepancy in therapy and the prevention of adverse reactions. According to data from the Professional Organization of Hospital Pharmacists in Bulgaria, 56% of hospitals have their own hospital pharmacy as of 2018; 3. Sponsors are seeking for pharmacists as part of the monitoring process; 4. Pharmacists can realize themselves as Good Clinical Practice inspectors at the national competent authorities. 5. There is a demand of pharmacists to participate in non-interventional studies. Conclusion: Clinical trials are the most dynamic part of the pharmaceutical sector, importance of the pharmacist profession is continuously growing, as well as the knowledge in GCP is a big challenge. Despite the results achieved, pharmacist participation in clinical trials in Bulgaria is still limited.

22. **Hristov E, Ognyanov S, Andreevska K, Dimitrova Z.** The first pharmacies in some countries in the Balkans. The 23rd Balkan Medical Days “The Balkan medicine during COVID-19 pandemic” organized by the Romanian National Section of the Balkan Medical Union. 01-02 October 2021 Arch Balk Med Union. (2021) 56(Supplement 1): S9.

Резюме. Целта на изследването е да се направи сравнителен анализ на възникването на първите аптеки в 4 страни на Балканите с различно политическо и икономическо развитие през Средновековието. Методи и материали. Приложени са сравнително-историческият и съпоставителен метод, анализ на документи, както и методите за анализ и синтез на изследваните проблеми. Резултати. В проучването са включени Република България, Хърватия, Сърбия и Република Турция. Страните се характеризират от древни времена до края на 19 век. Аптеките в Турция за първи път се появяват в болниците по време на анадолската селджукска династия между 11-ти и 13-ти век. Като една от най-старите болници, включваща аптека, Гевхер Несибе Дарусифаси (Цезария) е построена в град Кайсери през 1206 г. През османския период е открита първата аптека, наречена Аптека с две врати (İki Kapılı Eczahane) в Квартал Бахчекапи в Истанбул през 1757 г. Първата аптека на турски фармацевт в Истанбул е регистрирана през 1880 г. на името на фармацевта Ахмет Хамди Бей. Документ от 29 октомври 1271 г. доказва съществуването на аптека в Трогир, Хърватия. Първата частна сръбска аптека от съвременен тип е открита на 30 април 1830 г. в Белград от земунския аптекар Матея Иванович по указ на княз Милош Обренович. Лудовико Меланези завършва фармация в Падуа през 1855 г. и е избран за член на Академията в Неапол. През 1866 г. основава аптека във Видин по европейски образец. Заключение. Политическите и икономическо-социалните различия между изследваните балкански страни са причина за различен старт на откриването на първите аптеки от модерен тип през Средновековието.

Abstract. The objective of the study was to perform a comparative analysis of the emergence of the first pharmacies in 4 countries in the Balkans with different political and economic development during the Middle Ages. Methods and materials. The comparative-historical and comparative method, document analysis, as well as the methods of analysis and synthesis of the studied problems were applied. Results. The study includes the Republic of Bulgaria, Croatia, Serbia and the Republic of Turkey. The countries are characterized from ancient times to the end of the 19th century. Pharmacies in Turkey first appeared in hospitals during the Anatolian Seljuk dynasty between the 11th and 13th centuries. As one of the oldest hospitals, including a pharmacy, Gevher Nesibe Darussifasi (Caesarea) was built in the city of Kayseri in 1206. In the Ottoman period, the first pharmacy called the Two-Door Pharmacy (İki Kapılı Eczahane) was opened in the Bahçekapı district of Istanbul in 1757. The first pharmacy of a Turkish pharmacist in Istanbul is registered in 1880 in the name of the pharmacist Ahmet Hamdi Bey. Document dated October 29, 1271. proves the existence of a pharmacy in Trogir, Croatia. The first private Serbian pharmacy of the modern type was opened on April 30, 1830 in Belgrade by Mateja Ivanovic, a pharmacist from Zemun by decree of Prince Milos Obrenovic. Ludovico Melanesi graduated in pharmacy in Padua in 1855 and was elected a member of the Academy in Naples. In 1866 he founded a pharmacy in Vidin on a European model. Conclusion. The political and economic-social differences between the studied Balkan countries are the reason for a different start of the opening of the first pharmacies of modern type during the Middle Ages.

23. Petkova V, Petkova M, Dimitrov M, **Hristov E**, Andreevska K. Study of the impact of the COVID-19 pandemic on medicinal advertising. The 23rd Balkan Medical Days “The Balkan medicine during COVID-19 pandemic” organized by the Romanian National Section of the Balkan Medical Union. 01-02 October 2021 Arch Balk Med Union. (2021) 56(Supplement 1): S66.

Резюме. Рекламата на лекарствени продукти се регулира от европейското и българското законодателство и има ограничения относно начина на разпространение, рекламните канали, вида и потребителите и рекламните материали. Интересен фактор е появата на някакъв вид катаклизъм (Голяма рязка промяна в обществения живот, сътресения) като пандемията от COVID-19. Целта беше да се проучи въздействието на пандемията от COVID-19 върху рекламата на лекарства без рецепта. Материали и методи. Анализирани бяха рекламите на ОТС продукти в рекламната комисия на ИАЛ през 2019 и 2020 г. Резултати. Установено е, че появата на COVID-19 не оказва влияние върху броя, вида и различните рекламирани лекарствени продукти по АТС класификация. Тези резултати са индикация за необходимостта от фармацевт при отпускане, както на лекарства, отпускани по лекарско предписание, така и на лекарства без рецепта. Заключение. Поради факта, че фармацевтът е най-достъпният медицински специалист, а аптеката най-достъпното здравно заведение, оказването на фармацевтична помощ е от съществено значение за населението.

Abstract. Advertising of medicinal products is regulated by European and Bulgarian legislation and there are restrictions on the method of distribution, advertising channels, type and consumers and advertising materials. An interesting factor is the appearance of some kind of cataclysm (Great abrupt change in public life, turmoil) such as the COVID-19 pandemic. The objective was to study the impact of the COVID-19 pandemic on the advertising of over the counter drugs. Materials and methods. The advertisements for OTC products in the advertising commission of BDA in 2019 and 2020 were analyzed. Results. It was established that the appearance of COVID-19 did not affect the number, type and different advertised medicinal products according to the ATC classification. These results are an indication of the need to pharmacist when dispensing both prescription and OTC drugs. Conclusions. Due to the fact that the pharmacist is the most accessible medical specialist and the pharmacy the most accessible health institution, the provision of pharmaceutical care seems to be of great need for the people of the population.

24. Petkova V, Petkova M, Dimitrov M, **Hristov E**, Andreevska K. The use of OTC medicinal products and nutritional supplements The 23rd Balkan Medical Days “The Balkan medicine during COVID-19 pandemic” organized by the Romanian National Section of the Balkan Medical Union. 01-02 October 2021 Arch Balk Med Union. (2021) 56(Supplement 1): S73.

Резюме. Рекламата, като елемент от маркетинговия микс, е предназначена да провокира, формира или поддържа интерес към хора, стоки, идеи, услуги и начинания, така че те да бъдат реализирани. Рекламата на лекарствени продукти и хранителни добавки има за цел да предизвика, формира или поддържа интерес у хора, които се нуждаят от краткосрочно лечение или допълване на хранителния си режим. Материали и методи. Целта на настоящото изследване беше да се оцени степента, до която рекламата формира търсенето на лекарства и хранителни добавки без рецепта и стимулира самолечение. Приложена е смесена методология на документален анализ,

анкетен и статистически анализ. Резултати. Проведени са две онлайн анкети сред пациенти и фармацевти с общ брой респонденти $n = 400$. Заключение. Пациентите се ръководят от фактори като знания, нагласи и опит по отношение на здравето, заболяването и лечението, както и други културни и социални фактори. Рекламата е най-достъпният източник на здравна информация за пациентите и поради това трябва да бъде строго регулирана. Въпреки че фокусирането на потребителите върху потенциалния риск от даден продукт може да има отрицателно въздействие върху продажбите му, когато става въпрос за лекарствени продукти, фокусът трябва да бъде върху здравето и ползите за обществото.

Abstract. Advertising, as an element of the Marketing Mix, is designed to provoke, form or maintain interest in people, goods, ideas, services and endeavors so that they can be realized. Advertising of medicinal products and food supplements aims to arouse, form or maintain interest in people who need short-term treatment or supplementation of their diet. Material and methods. The aim of the present study was to assess the extent to which advertising shapes the demand for over-the-counter drugs and dietary supplements and stimulates self-medication. A mixed methodology of documentary analysis, survey and statistical analysis was applied. Results. Two online surveys were conducted among patients and pharmacists with a total number of respondent $n = 400$. Conclusions. Patients are guided by factors such as knowledge, attitudes and experiences regarding health, illness and treatment, as well as other cultural and social factors. Advertising is the most accessible source of health information for patients and therefore needs to be strictly regulated. Although focusing consumers on the potential risk of a product could have a negative impact on its sales when it comes to medicinal products, the focus should be on the health and benefits of society.

25. Stoyanova S, Yordanov E, Hristov E, Parvova I, Tzachev H, Petkova V. Availability, affordability and drug utilization of biosimilar medicinal products, containing monoclonal antibodies in Bulgaria. *Journal of Generic Medicines*. (2022) 18(1):42-50. doi:[10.1177/17411343211017627](https://doi.org/10.1177/17411343211017627)

Резюме. Навлизането в клиничната практика на биологичните лекарствени продукти (БЛП), преди повече от 10 години, повдигна сложни регулаторни въпроси, както и значителни опасения от фармакоикономическа гледна точка, тъй като разходите за тези терапии са многократно по-високи в сравнение с конвенционалните лекарствени продукти. Периодите на „data exclusivity“ на БЛП са в процес на изтичане и на пазара са налични т.н. биоподобни продукти (БПЛП). Очаква се техният дял постепенно да се увеличава и да доведе до намаляване на разходите и увеличаване на достъпа на пациентите до биологично лечение. **Цел** на проучването е да анализираме наличността и достъпността на БПЛП, съдържащи моноклонални антитела и да определим тяхната използваемост в България. **Материали и методи:** Дизайн на проучването – ретроспективно обсервационно проучване на данни от публичните регистри на ЕМА, Национален съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти и НЗОК в България за периода 2015- 2019 г. Резултатите са обработени чрез дескриптивни статистически методи. **Резултати и обсъждане:** На ниво ЕС са разрешени за употреба БПЛП с INN Adalimumab, Infliximab, Rituximab, Bevacizumab и Trastuzumab. В позитивния лекарствен списък на България са включени 12 БПЛП със същите INN, без Bevacizumab. Общите разходи за БЛП за периода са 682 330 385 лв, от тях дялът на БПЛП в абсолютна стойност е 34 030 486 лв, или 4,75 %. Дялът на биоподобният Infliximab е 31 405 331 лв. или 92 % от общите разходи за БПЛП, поради липсата на

референтен Infliximab за периода 2015-2018 вкл. Обективно се налага извод, че достъпът на БПЛП на българския пазар все още е силно ограничен. БПЛП са налични и въпреки, че попадат в по-нисък ценови диапазон, референтните продукти са предпочитано средство за лечение. Вероятна причина би могло да бъде липсата на национални стандарти за взаимозаменяемост на БЛП с БПЛП, голямо значение вероятно има и недоверието на предписващите към т.н. заместващи терапии и агресивната лекарствена промоция пред медицинските специалисти.

Abstract. The entry of the biological medicinal products (BMPs) in the clinical practice more than 10 years ago raised complex regulatory issues as well as significant pharmaco-economic concerns, because the costs of treatment is higher than the costs of the conventional products. The “data exclusivity” of BMPs expired and biosimilar medicinal products (BSMPs) are available on the market. The market share of BSMPs is expected to increase gradually and lead to cost reductions of biological treatment. Aim. To analyze the availability, affordability and drug utilization of BSMPs containing monoclonal antibodies in Bulgaria. Materials and methods: Retrospective study of the public data from EMA, National Council on Prices and Reimbursement and National Health Insurance Fund for 2015-2019. Descriptive statistical analysis was performed. Results and Discussion: On the EU level, BSMPs with Marketing Authorization are Adalimumab, Infliximab, Rituximab, Bevacizumab and Trastuzumab. In the Bulgarian Positive Drug List, there are 12 BSMPs with the same INN, excluding Bevacizumab. The total cost of BMPs is 691 673 158 BGN - the share of BSMPs is 34 139 639 BGN (4.7%). The access of BSMPs in Bulgaria is still very limited. BSMPs are available with the lower price, but the reference products are the preferred treatment. The reason for this could be the lack of national standards for the switching/interchangeability of BMPs with BSMPs, and the prescribers distrust of the so-called replacement therapies and aggressive drug promotion to the healthcare professionals are also of great importance.

26. Nachev N, Stoyanova S, Rangelov A, Yordanov E, Hristov E, Parvova I, Petkova V. Retrospective analysis of drug utilization and rational drug use in the treatment of uncomplicated essential arterial hypertension in Bulgaria. (2022) Journal of Generic Medicines. Vol. 0(0) 1–11. <https://doi.org/10.1177/17411343211055896> online first

Резюме. Цел: Да направим анализ на лекарствената използваемост и рационалната лекарствена употреба при лечение на есенциална хипертония в България чрез използването на количествени и качествени измерители на национално равнище. Материали и методи: Дизайн - ретроспективно проучване на публично достъпни данни от регистрите на Националната здравно-осигурителна каса за периода януари – декември 2017. Анализите са в съответствие с АТС/DDD методологията на СЗО. Данните са обработени чрез дескриптивни статистически методи. Резултати: Анализиранията популация включва 185 671 пациенти с есенциална АХ - 13.33% от всички хипертоници. Разходите за 2017 г. са 9 796 940.12 лв. Разходът за един пациент на година е 52.76 лв., месечният разход е 4.40 лв., а разходът на ден – 0.14 лв. Сумата от 9 796 940.12 лв. се разделя на две групи – разходи за монопродукти 65.88% и разходи за комбинирани продукти 34.12%. Blockbusters са INN Lercanidipine и Nebivolol. Заделените средства са 1.22% от общите разходи. С този ресурс се осигурява 1,6 DDD/per patient/per day. Обсъждане: В българската терапевтична практика най-предписваните продукти са бета блокерите Nebivolol и Bisoprolol, калциевият антагонист Lercanidipine и централно действащите антиадренергични агенти Rilmenidine и Moxonidine. Сартаните са представени преимуществено от Valsartan. При

всички срезови анализи прави впечатление значителната употреба на Lercanidipine. Преимуществовно се предписват референтни (оригинални) лекарствени продукти, докато пазарният дял на генеричните продукти и като сума и като DDD е значително по-малък. Получените резултати са в несъответствие с препоръките на европейско ниво, а липсата на национално фармакотерапевтично ръководство е сериозно предизвикателство.

Abstract. Aim: To analyze drug utilization and rational drug use in treatment of essential arterial hypertension in Bulgaria by using quantitative and qualitative parameters at national level. To assess generic penetration as a part of rational drug use. Materials and methods: Design – retrospective study of publicly accessible data from registries of National health insurance fund for the period January – December 2017. The analyses are in accordance with ATC/DDD methodology of WHO. The data was processed via descriptive statistical methods. Results: The analyzed population includes 185 671 patients with essential arterial hypertension – 13.33% of all hypertensive patients. The expenses for 2017 are 9 796 940.12 BGN (Bulgarian leva; 1 Euro=1.95585 BGN). The expense per patient per year is 52.76 BGN, monthly expense is 4.40 BGN, daily expense is 0.14 BGN. The sum of 9 796 940.12 BGN is divided into two groups – expenses for monoproducts 65.88% and expenses for combined products 34.12%. Blockbusters are INNs Lercanidipine and Nebivolol. The total expenses for uncomplicated essential arterial hypertension are 1.22% of the total expenses. With this resource 1.6 DDD/Patient/Day is provided. Discussion: In Bulgarian therapeutic practice the most prescribed products are beta-blockers Nebivolol and Bisoprolol, calcium antagonist Lercanidipine and centrally acting antiadrenergic agents Rilmenidine and Moxonidine. Sartanes are represented mainly by Valsartan. In all section analyses the considerable use of Lercanidipine is evident. Reference (original) medicinal products are mainly prescribed, while the market share of generic products, both in terms of costs and DDD, is significantly lower. Obtained results are inconsistent with European recommendation, while lack of national pharmacotherapeutic guideline poses a serious challenge.

27. Yordanov E, Parvova I, **Hristov E**, Petkova V. Evaluation of the drug use of biosimilar medicinal products containing monoclonal antibodies - systematic review. (2022) Journal of Generic Medicines. Vol. 0(0) 1–9. <https://doi.org/10.1177/17411343221076371> online first

Резюме. Цел: Да се проучи наличността и достъпността на биоподобни лекарствени продукти, съдържащи моноклонални антитела, да се измери тяхната лекарствената използваемост и да се оцени рационалната лекарствена употреба в международен мащаб чрез анализ и систематичен преглед на научни статии, публикувани в научната литература. Материали и методи: Документният анализ на научни публикации бе проведен по зададени ключови думи в бази данни MEDLINE, Централна медицинска библиотека и национални реферирани научни списания в България за периода януари 2008 г. – май 2020 г. За период от 12 години са открити 100 научни публикации. Подборът на статиите е в съответствие с PRISMA. В анализите са включени 17 статии, които напълно отговарят на зададените критерии. Проведени са дескриптивен и вариационен анализи като основни статистически анализи. Определени са средни стойности, стандартно отклонение, минимум, максимум, 95% доверителни интервали. Резултати и обсъждане: Проучванията върху темата в държавите-членки на ЕС очевидно представляват интерес, но публикационната активност не е висока – само 17

научни публикации за 12 годишен период. Всички 17 проучвания отразяват спестени разходи след преминаване от референтен биологичен лекарствен продукт към биоподобен лекарствен продукт, като намалението на бюджетните разходи като средно-претеглена стойност е около 30 % от общите бюджетни разходи за биологични терапии за първите 5 години. Всичките 17 проучвания отчитат употребата на биоподобни лекарствени продукти като твърде ниска. Въпреки, че качеството, безопасността и ефикасността на биоподобните лекарствени продукти са безспорно установени, все още тяхното навлизане на пазара е незадоволително.

Abstract. Aim: The objective is to study the availability and affordability of biosimilar medicinal products containing monoclonal antibodies, measure their drug utilization and evaluate the rational drug use globally through analysis and systematic review of scientific articles published in the scientific literature. Materials and methods: The documentary analysis of scientific publications was carried out by specific keywords in MEDLINE database, Central Medical Library, and national peer-reviewed scientific journals in Bulgaria for the period from January 2008 to May 2020. 100 scientific publications have been found for a period of 12 years. Articles were selected according to PRISMA. Analyses include 17 articles that fully meet the preset criteria. Descriptive and variational analyses were carried out as basic statistical analyses. Mean values, standard deviation, minimum, maximum, 95% confidence intervals have been determined. Results and discussion: Studies on this topic in EU Member States are obviously of interest, but publication activity is not high - only 17 scientific publications over a 12-year period. All 17 studies reflect cost savings after switching from a reference biological medicinal product to a biosimilar medicinal product, and the reduction in budgetary costs as a weighted average is about 30% of the total budgetary costs of biological therapies for the first 5 years. All 17 studies have reported that the use of biosimilar medicinal products is rather low. Although the quality, safety and efficacy of biosimilar medicinal products have been unequivocally established, their introduction to the market is still insufficient.

28. Hristov E, Dimitrova ZI, Parvova I, Kitov B. Scientific, Regulatory and Practical Approaches to the Fight against Counterfeit Medicinal Products. Bulgarian Experience. // Journal of US-China Medical Science 13 (2016) 1-12, doi: 10.17265/1548-6648/2016.01.001

Резюме. През последните години в ЕС и в световен мащаб се установява тревожно нарастване на навлизането на пазара на т.н. “фалшиви” лекарствени продукти (counterfeit medicinal products). Тези продукти обикновено съдържат субстандартни (с по-ниско качество) или фалшиви съставки, или не съдържат съответните съставки или съдържат съставки или активни вещества, които са неправилно или погрешно дозирани. Натрупаният опит показва, че фалшивите лекарствени продукти навлизат на пазара не само по незаконни пътища, но и попадат и се разпространяват в и/или чрез легалните канали и вериги за разпространение (дистрибуция) на лекарствени продукти-производители (вносители), търговци на едро и търговци на дребно (аптеки и дрогерии). Особен феномен е дистанционната търговия (търговия от разстояние) с лекарствени продукти, включително интернет-търговията – може би най-рисковият път за попадане на фалшиви лекарства до пациента. Фалшивите лекарства са една от най-значимите заплахи за здравето на човека и навлизането им на пазара може да доведе до загуба на доверието на гражданите, както в системите за разпространение на лекарства, така и към системата на публичното здравеопазването в цялост.

Abstract: Over the recent years, there has been an alarming increase in the market penetration of the so-called “counterfeit” medicinal products in the European Union and worldwide. These products usually contain substandard (lower quality) or false ingredients, do not contain the necessary ingredients, or contain substances or active pharmaceutical ingredients, which are wrongly or incorrectly dosed. Bulgarian experience has shown that the counterfeit medicinal products enter the market not only through illegal channels, but are also distributed in and/or through lawful channels and distribution chains of medicinal products manufacturers (importers), wholesalers and retailers (pharmacies and drugstores). A special phenomenon is the distance selling of medicinal products, including on-line marketing (internet trade)—perhaps the riskiest way the counterfeit medicinal products reach the patients. Counterfeit medicinal products are one of the most significant threats to human health and their market penetration can lead to loss of confidence in the drug distribution systems and in the public health system as a whole.

29. Георгиева В, Кръстев Е, Димитрова Зл, Петкова Е, Христов Е. Фармакоикономически анализ „Разходи – ефективност” на терапевтичните алтернативи за лечение на мозъчни аневризми. //Медицински меридиани, **2016**. 1:31-36

Резюме. Целта на това проучване е да се извърши анализ “разходи – ефективност” на алтернативни методи за лечение на мозъчни аневризми в България. Използвани са публични достъпни данни за разходите на интервенциите и резултатите върху клиничния изход от наличните публикации в нашата страна. Средната цена на пациент за ендоваскуларно лечение е 17 500 лева, докато средната цена на хирургичното лечение е 7296 лева. Пациентите от ендоваскуларната група са имали по-високи цени на интервенцията в сравнение с пациентите от хирургичната група, което се дължи най-вече на разходите за консумативи. Инкременталното отношение разходи-ефективност за ендоваскуларно и неврохирургично лечение възлиза на 100 047,6 лева, което е по-високо от повечето алтернативи за лечение.

Abstract. The aim of this study was to perform cost – effectiveness analysis of the alternative therapies of cerebral aneurysm treatment in Bulgaria. We defined cost-effectiveness using the public accessible data for the costs of the interventions and the outcome from the available publications in our country. Overall, the median intervention costs for the endovascular treatment of the aneurysms was lv 17 500, whereas the median cost of surgical clipping was lv 7 296. The patients with coiled intracranial aneurysms had higher procedure prices and costs of consumables than patients treated by clipping. The mean estimated ICER for endovascular treatment versus neurosurgical treatment was lv 100 047,6, which is higher than most treatment alternatives.

30. Бургазчиев Х, Гетов И, Христов Е, Димитрова Зл., Проучване и анализ за приложимост на критерии за регулация на броя на аптеките във фармацевтичното законодателство.// Социална медицина, **2016** 3/4: 69-71

Резюме. Критериите за издаване на разрешения за търговия на дребно с лекарствени продукти в аптеката могат да бъдат демографски и географски. През 2010 г. съдът на Европейския съюз ясно изрази становището си по отношение на положителните ефекти от регулирането на броя на аптеките. Приблизително 98% от гражданите на ЕС могат

да достигнат до най-близката аптека в рамките на 30 мин. Аптеките са с работно време по-дълго от това на другите здравни заведения. Чрез удълженото работно време гарантират непрекъснат достъп на пациентите до медицински услуги. Фармацевтите са ключови професионалисти в областта на здравеопазването и аптеките в Европа и играят важна роля за повишаване на нивото на здравеопазването и превенцията на заболяванията.

Abstract. The criteria for retail licenses issuing of medicinal products in the pharmacy can be demographic and geographic. In 2010 the Council of the European union clearly stated its standing regarding the positive effects of pharmacy number regulation. Approximately 98% of the EU citizens can reach the nearest pharmacy in 30 minutes' time. The pharmacies have working hours which are longer than the other health institutions. Having such prolonged working hours ensures the continuous access of patients to medical services. The pharmacists are key professionals in healthcare and in the pharmacies in Europe and play an important role in raising the quality of healthcare and in disease prevention.

31. Бургазчиев Х, Гетов И, Христов Е, Димитрова Зл. Анализ на тенденциите в развитието на аптечния сектор и дефиниране на новите предизвикателства// Социална медицина, 2016 3/4: 64-68. doi: <http://dx.doi.org/10.14748/sm.v1i3%2F4.2143>

Резюме. В годините на прехода у нас наложената дерегулация в аптечния сектор доведе до редица негативни последици. Целта на настоящото проучване е на базата на анализа на състоянието в аптечния сектор у нас и в други страни- членки на ЕС да се очертаят насоките за промени в аптечното законодателство, които да гарантират внедряването в българските аптеки на новите групи дейности на модерната аптечна практика.

Abstract. In the years of transition in our country, the imposed deregulation in the pharmacy sector led to a number of negative consequences. The aim of this study is based on the analysis of the situation in the pharmacy sector in Bulgaria and in other EU member states to outline guidelines for changes in pharmacy legislation to ensure the implementation in Bulgarian pharmacies of new groups of modern pharmacy practices.

32. Georgieva V, Krastev E, Byulbyuleva S, Nikolova D, Hristov E. Morphometric features of ruptured and un-ruptured aneurysms in surgically treated patients with multiple intracranial aneurysms// Journal of US-China Medical Science 14 (2017) 1-7 doi: 10.17265/1548-6648/2017.01.001

Резюме: Цел: Целта на настоящото изследване е да се оценят морфометричните характеристики на руптурирани и неразкъсани аневризми при серия от хирургично лекувани пациенти с множество интракраниални аневризми. Според констатациите са анализирани разликите между руптурирани и неразкъсани аневризми при пациенти със субарахноиден кръвоизлив и множество интракраниални аневризми. Методи: Шестдесет и осем пациенти със 174 множествени аневризми и клинична картина на аневризмален субарахноиден кръвоизлив са лекувани в две болници в София, България между 1991 и 2010 г. Разкъсаната аневризма е идентифицирана от предоперативни изследвания (компютърна томография на главата, дигитална субтракционна томография) и е доказано по време на хирургичната процедура. Предоперативните

ангиограми са използвани за измерване на морфометричните характеристики на руптурирани и неразкъсани мозъчни аневризми. Използвахме еднопроменлив логистичен регресионен анализ, за да получим съотношения на шансовете. Тестът на Cochran–Mantel–Haenszel за зависимост беше извършен, за да се получи коригирано съотношение на шансовете и p – стойност за зависимостта. Резултати: При 16 (23,53%) пациенти разкъсаната аневризма не е най-голямата. Изчислените коефициенти на коефициенти с 95% доверителни интервали разкриха силна връзка с руптура за размер на аневризмата $\geq 7,5$ mm, местоположение на аневризмата в предната комуникационна - комплекс на предната мозъчна артерия, неправилна форма на аневризмата и ъгъл на наклон. Средната стойност на ъгъла на наклона е $153,06^\circ \pm 21,16$ за разкъсаните аневризми и $106,78^\circ \pm 29,50$. След извършване на тест за зависимост и корекция за размера и местоположението на аневризмата, съотношението на размера, неправилната форма, терминалния тип аневризма и ъгъла на наклон на аневризмата бяха силно свързани с руптурата на аневризма. Заключение: Единствената независима значима детерминанта за руптура на аневризма освен размера и местоположението на аневризмата е ъгълът на наклона на аневризмата ($p < 0,05$).

Abstract: Objective: The purpose of the present research was to evaluate the morphometric characteristics of ruptured and unruptured aneurysms in series of surgically treated patients with multiple intracranial aneurysms. According to the findings the differences between ruptured and unruptured aneurysms were analyzed in patients with subarachnoid hemorrhage and multiple intracranial aneurysms. Methods: Sixty eight patients with 174 multiple aneurysms and clinical presentation of aneurismal subarachnoid hemorrhage were treated in two hospitals in Sofia, Bulgaria between 1991 and 2010. The ruptured aneurysm was identified from preoperative studies (head computed tomography, digital subtraction angiography, computed tomography angiography) and it was proved during the surgical procedure. The preoperative angiograms were used to perform measurements of morphometric characteristics of ruptured and unruptured cerebral aneurysms. We used univariable logistic regression analysis to obtain odds ratios. Cochran–Mantel–Haenszel test for dependence was performed to obtain adjusted odds ratio and p – value for dependence. Results: In 16 (23.53%) patients the ruptured aneurysm was not the largest one. The calculated odds ratios with 95% confidence intervals revealed strong association with rupture for the aneurysm size ≥ 7.5 mm, aneurysm location at anterior communicating - anterior cerebral artery complex, irregular aneurysm shape and angle of inclination. The average value of the angle of inclination was $153.06^\circ \pm 21.16$ for the ruptured aneurysms and $106.78^\circ \pm 29.50$. After performing a test for dependence and adjustment for aneurysm size and location, size ratio, irregular shape, terminal aneurysm type and aneurysm inclination angle were strongly associated with aneurysm rupture. Conclusion: The only independent significant determinant for aneurysm rupture besides aneurysm size and location was aneurysm inclination angle ($p < 0.05$).

33. Dimitrova Zl, Hristov E, Andreevska K, Ognianov S, Deliiski Tz, Burgazliev H. How did pharmacy education shape the pharmacy profession and pharmacy practice in USA.// Social medicine, 2017. 2/3: 7-9

Резюме. Още от времето на Средновековието аптекарите са изучавали фармацевтичното изкуство чрез различни форми на чиракуване с надеждата да получат магистериум и да си открият собствена аптека. С бурното развитие на научните открития, особено в областта на алкалоидната химия в края на XVIII и началото на XIX

век, някои западноевропейски страни въвеждат официално одобрени програми с изисквания към аптекарите, обикновено съобразени с мнението на преподавателите по медицина. Повлияна от традициите, заложи в Едикта на Фридрих II, Прусия първа в края на XVIII в. открива частни институти за подготовка на аптекари, където се преподават знания по основните научни области в допълнение към практическите умения и опит, получени по време на чиракуването в аптека. Американското фармацевтично образование извървява много дълъг и поучителен път от чиракуването до получаването на образователната степен доктор по фармация (Pharmacy Doctor), който е обект на настоящата обзорна публикация.

Abstract. Since medieval times, apothecaries learned their art at the site of the preceptor while serving various terms of apprenticeship in hopes of becoming a master in a European guild and opening their own shops. With the rapid scientific advancements of the late eighteenth and early nineteenth centuries, especially in alkaloid chemistry, several European nations instituted formal programs instituted of instructioninstituted for apothecaries usually in conjunction with medical educators. The German states influenced by the traditions of Frederick1s1, Constitutiones (c. 1240) developed private pharmaceutical teaching institutes in the late eighteenth century that taught subjects in the basic sciences to supplement the practical experience gained in apprenticeships. Pharmacy education in the United States has come a long way from the old British medieval apprenticeship system to the implementation of a six-year doctor of pharmacy degree as the entry-level degree for all pharmacists.

34. Zl. Dimitrova, I. Getov, E. Hristov, St. Georgiev, K. Andreevska, V. Madjarov, S. Ognianov, Hr. Burgazliev, Tz. Deliiski, K. Tzolova. Hospital pharmacy and the rise of clinical pharmacy in the United States.// Social medicine, 2017 2/3: 8-10

Резюме. Идеята за клиничната фармация се появява с развитието на съвременните модерни болници в САЩ през 20-те години на XX в. в средите на болничните фармацевти, които са малцинствена група в своята професия и работят в сянката на своите многобройни колеги от откритите аптеки. Предвождани от прозорливи и активни лидери като Харви Уайтни, Доналд Франке, Доналд Броди и др. болничните фармацевти първи формулират идеята за клиничната фармация, която ще доминира фармацевтичната професия в края на XX в. С развитието на клиничната фармация възникват новите концепции за фармацевтични грижи и за контрол на лекарствената терапия на пациентите, които са движещите сили в аптекната практика на XXI в.

Abstract. Clinical pharmacy emergent out of the growth of the modern American hospital in the 1920 s. Hospital pharmacists who were a minority in their own profession often were marginalized by their more numerous community pharmacy colleagues. Led by visionaries and activists, including Harvey Whitney, Donald Francke, Donald Brodie, and others, hospital pharmacists pioneered the idea of clinical pharmacy that would come to dominate the pharmacy profession by the end of the twentieth century. From the clinical pharmacy movement, the concepts of pharmaceutical care and MTM are now the guiding forces of twenty-firstcentury pharmacy practice.

35. Hristov E, Dimitrova Zl, Parvova I, Ognyanov S, Delyiski Tz. Development of the pharmacoconomics in Bulgaria.// Social medicine, 2017 2/3: 14-19

Резюме. За икономически анализи на лекарствената терапия в световен мащаб започва да се говори в средата на 60-те години на 20 век, в рамките на икономиката на здравеопазването. В България до 1990 г. за икономика на здравеопазването, респективно здравна икономика и фармакоикономика не се говори и не се споменава нито в популярната, нито в специализираната научна литература. След промяната на обществения модел през 1990 и в резултат на формирането на нови обществено икономически отношения и навлизането на пазарните взаимоотношения в България, започва и развитие на икономиката на здравеопазването, вкл. фармакоикономиката. За първи път в България преподаване на фармакоикономика е включено в учебната програма за студенти по медицина V курс през учебната 1992/93 г. в Медицински университет гр.София, в рамките на Катедрата по клинична фармакология и терапия. Студентите от специалността „Фармация” се срещат за първи път с фармакоикономиката в рамките на обучението по дисциплината „Клинична фармация”. От учебната 2005/2006 г. „Фармакоикономика” е задължителна учебна дисциплина в курса за обучение по „Фармация” във всички Фармацевтични факултети в България. В периода от 2001 г. до 2009 г. последователно се създават Факултети по обществено здраве в Медицинските университети в градовете Плевен (2004г.), Варна (2006 г.) и Пловдив (2009 г.), в които също е застъпено обучение по икономика на здравеопазването, респективно фармакоикономика. За първи път в България изисквания за въвеждане на икономически анализи и оценки на лекарствени продукти се въвеждат от НЗОК при определяне на нивата на реимбурсиране на заплащаните лекарства по линия на здравното осигуряване през 2000 г. За начало на същинското навлизане на фармакоикономиката в регулаторната практика се счита създаването на системата „Позитивен лекарствен списък”, чието възникване става възможно чрез извършването на промяна в Закона за лекарствата и аптеките в хуманната медицина през 2002 г. Главната цел е лекарствената политика да се формира на държавно равнище, основана на научни подходи, базирана на ясна експертиза, статистически данни, фармакоепидемиология, макро-икономически данни, бюджетно въздействие и т.н. Лекарственият пазар в България, респективно ценовата и реимбурсната политика показват трайна регулаторна нестабилност и изменчивост и наличие на сериозни проблеми както в осигуряване на наличност на лекарствените продукти, така и в обезпечаването на достъпност на микро- и макро- равнище.

Abstract. Speaking about economic analyses of drug therapy worldwide began in the mi-60s of the 20 century within health economics. In Bulgaria, health economics, respectively health economics and pharmacoconomics were not spoken about until 1990 and they were not mentioned neither in popular nor in specialized scientific literature After the change of the social model in 1990 and as a result of the new socio-economic relations and the introduction of market relations in Bulgaria, health economics began to develop, including pharmacoconomics. Teaching pharmacoconomics was included in the curriculum for the first time in Bulgaria for medical students in their 5th academic year in 1992/93 at the Medical University of Sofia, within the Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics. Students studying pharmacy were acquainted for the first time with pharmacoconomics within the course of "Clinical Pharmacy". Since the academic year 2005/2006, "Pharmacoconomics" has been a compulsory training course in the course of study in pharmacy in all Departments of Pharmacy in Bulgaria. In the period from 2001 to 2009, Departments of Public Health were established in the Medical Universities in the cities of Pleven (2004), Varna (2006) and Plovdiv (2009) including training courses in health

economics, respectively pharmacoeconomics. In 2000, for the first time in Bulgaria, NHIF introduced requirements for economic analysis and evaluation of medicinal products when determining the levels for reimbursement of drugs paid under the health insurance fund. The establishment of the Positive Drug List was considered the start of actual penetration of pharmacoeconomics in the regulatory practice, which became possible due to the amendments made in the Drugs and Pharmacies in Human Medicine Act in 2002. The main objective was drug policy to be formed at state level based on scientific approaches, on clear expertise, statistics, pharmacoepidemiology, macro-economic data, budgetary impact, etc. The drug market in Bulgaria, respectively pricing and reimbursement policies show continuous regulatory instability and variability and there are serious problems both in ensuring the availability of medicinal products and in ensuring their accessibility at micro and macro level.

36. Hristov E, Ognianov S, Deliiski Tz, Andreevska K, Burgazliev H, Dimitrova ZI. Adverse drug reaction reporting by patients in region of Plovdiv. *Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII., 2018, p.53-56. ISSN 2534-9392 (On-line).*

Резюме. Въведение: Този преглед обсъжда участието на пациентите в докладването на нежелани лекарствени реакции (НЛР). Пациентите се възползват от лекарствата, но изпитват и техните неблагоприятни ефекти. Тъй като опасенията за безопасността на лекарствата са и загриженост на пациентите, пациентът също може да играе роля в намаляването на рисковете от лекарствената терапия. Приемането на докладването на пациентите за нежелани лекарствени реакции (НЛР) към системите за спонтанно съобщаване и техният принос към фармакологичната бдителност все още е предмет на дискусия. Въпреки че в няколко страни пациентите имат възможност да съобщават за нежелани лекарствени реакции, съществуват малко публикации за приноса, който докладите на пациентите имат ежедневно. Цел: Целта на изследването е да се оцени докладването на нежелани лекарствени реакции от пациенти в България. Методология: Използван е документален и статистически анализ на попълнените въпросници. Проучването е проведено в Пловдивска област. Резултати: Съгласно последните изменения на Закона за лекарствата в хуманната медицина, пациентите могат да съобщават за нежелани лекарствени реакции по всяко време на здравни специалисти или Националната агенция по лекарствата (NDA). Едновременно с препоръчания по-рано метод за докладване от медицински специалист (лекар, фармацевт, акушерка, медицинска сестра), има възможност да се направи директен сигнал за съмнение за НЛР към NDA. Установихме обаче, че по-голям процент от пациентите биха съобщили за НЛР главно на лекари и други здравни специалисти и не знаят за съществуването на жълтата карта. Заключение: Резултатите от проучването разкриват необходимостта от по-тесни връзки с пациентските организации. При осъществяване на директен контакт със самите пациенти в аптеките е препоръчително те да бъдат обучени за НЛР и тяхното отчитане. Обучението и осведомеността на пациентите също могат да включват медии.

Abstract. Introduction: This review discusses the involvement of patients in the reporting of adverse drug reactions (ADRs). Patients benefit from drugs but also experience their adverse effects. Since concerns about the safety of drugs are also patients' concerns, the patient could also play a part in decreasing the risks of drug therapy. The acceptance of patient reporting of adverse drug reactions (ADRs) to spontaneous reporting systems and their contribution to pharmacovigilance is still a subject of discussion. Although in several countries patients have

the possibility of reporting ADRs, few publications exist about the contribution that patients' reports have in daily. Aim: The aim of the study is to assess the adverse drug reaction reporting by patients in Bulgaria. Methodology: Documentary and statistical analysis of the completed questionnaires has been used. The study was conducted in Plovdiv region. Results: Under the latest amendments to the Law on Drugs in Human Medicine, patients may report adverse drug reactions at any time to healthcare professionals or the National Drug Agency(NDA). Simultaneously with the previously recommended method of reporting by a medical specialist (physician, pharmacist, midwife, nurse), there is an opportunity to make a direct alert for a suspected ADR to NDA. However, we have found that a larger percentage of patients would report the ADR mainly to physicians and other healthcare professionals and are not aware of the existence of the yellow card. Conclusion: The results of the survey reveal the need for closer links with patient organizations. When conducting direct contact with the patients themselves in the pharmacies, it is advisable to train them about ADRs and their reporting. Patient education and awareness can also involve media.

37. Hristov E, Parvova I, Ognianov S, Andreevska K, Delyiski Tz. Can we use the regulatory indicators and criteria for evaluation of pharmacovigilance? The other point of view! Scripta Scientifica Pharmaceutica 2018; 5(1):57

Резюме. Въведение: Авторите представят различна гледна точка - Можем ли да използваме регулаторните показатели и критерии за оценка на фармакологичната бдителност? Материали и методи: Анализирахме ретроспективно работата на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА), свързана с т.нар. централизирана процедура за периода от създаването ѝ през 1995 г. до 2011 г. Използвахме данни от годишните доклади на ЕМА, европейският Регистър на лекарствата, поддържан от Европейската комисия, Европейски публични доклади за оценка на разрешени лекарства и история на оценката на лекарствените продукти. Резултати: За анализирания период са подадени 956 заявления за пускане на пазара и са одобрени 673 разрешения за употреба (УР). От общия брой подадени заявления 165 са оттеглени и 46 отхвърлени – 211 лекарствени продукта не са достигнали до издаване на РУ. За разлика от 673 одобрени РУ, 18 604 вариации (тип I и тип II) са разрешени, или средно 27,6 вариации на лекарствен продукт. Заключение: Наблюдаваме тенденция за многократно увеличаване на броя на вариациите на РУ на всеки пет години. На 16-тата година от създаването на ЕМА се наблюдава „епидемия“ от вариации на РУ. Адекватна ли е регулаторната среда? Има ли данни за безопасност, от които индустрията, регулаторите, лекарите и пациентите трябва да направят заключения? Условието, при които даден лекарствен продукт е разрешен, остават ли същите след пускането му на пазара? Има твърде много въпроси, на които е трудно да се даде точен отговор, а някои от тях са риторични!

Abstract. Introduction: The authors present a different perspective - Can we use the regulatory indicators and criteria for evaluation of pharmacovigilance? Materials and Methods: We have analyzed retrospectively the work of the European Medicines Agency (EMA) related to the so-called centralized procedure for the period from its creation in 1995 to 2011. We used data from the EMA Annual Reports, the European Medicines Register maintained by the European Commission, European Public Assessment Reports on authorized medicines, and assessment history of medicinal products. Results: For the analyzed period, 956 marketing authorization applications were submitted and 673 marketing authorizations

(MAs) were approved. From the total number of submitted applications 165 were withdrawn and 46 rejected - 211 medicinal products did not reach the issuance of MA. In contrast to the 673 approved MA, 18 604 variations (type I and type II) were authorized, or 27.6 variations on average per medicinal product. Conclusions: We have seen a tendency for a multiple increase in the number of variations to the MAs at every five years. On the 16th year of the establishment of EMA, an “epidemic” of variations to MAs was observed. Is the regulatory environment adequate? Are there safety data from which industry, regulators, doctors and patients have to draw conclusions? Are the conditions under which a medicinal product is authorized remain the same after its placing on the market? There are too many questions on which it is difficult to give a precise answer, and some of them are rhetorical in nature!

38. Hristov E, Ognyanov S, Deliyiski T, Andreevska K, Burgazliev H, Grekova D, Dimitrova Z, Yordanov E, Rashkov D. Effect of Pharmacist Involvement on Patient Reporting of Adverse Drug Reactions in Bulgaria. J Adv Res Pharm Sci Pharmacol Interv 2018; 2(2): 1-6.

Резюме. Световната здравна организация (СЗО) дефинира фармакологичната бдителност като „науката и дейностите, свързани с откриването, оценката, разбирането и предотвратяването на неблагоприятни ефекти или всякакви други възможни проблеми, свързани с лекарствата“. Нежеланите лекарствени реакции (НЛР) са значителна причина за заболяемост и смъртност и допринасят за честотата на нежеланите събития, което води до увеличаване на разходите за здравеопазване. Доставчиците на здравни услуги трябва да разберат своята роля и отговорност при откриването, управлението, документирането и докладването на НЛР, всички основни дейности за оптимизиране на безопасността на пациентите. Фармацевтите имат важна отговорност при наблюдението на текущата безопасност на лекарствата. Целта на изследването е да разкрие каква е клиничната отговорност на фармацевта при ранното откриване на НЛР. Изследването е наблюдателно. Беше изготвен въпросник за изследване на знанията и отношението на фармацевтите относно докладването на НЛР. Въпросникът беше даден на 415 фармацевти. Проучването е проведено от май 2017 г. до септември 2017 г. в София, столицата на България. Използваха се и документални и статистически методи. Въпросникът включва въпроси относно факторите, свързани с докладването на НЛР, които са били години на трудов опит като фармацевт, навика за откриване на НЛР като част от задълженията на фармацевта, притежаването на основните познания, необходими за докладване на НЛР и най-често цитираните причини за не докладване на НЛР. 401 от анкетиранияте фармацевти работят в аптека на открито, а 14 в болнична. 58,5% от анкетиранияте са магистър-фармацевти, а 41,5% са управители на аптеки. В България се наблюдава по-нисък процент на докладване от фармацевти. Повечето от анкетиранияте единодушно споделят, че не са докладвали за НЛР нито на ИАЛ, нито на Жълтата карта. Недостатъчното съобщаване на НЛР е често срещано явление в програмите за спонтанно следмаркетингово наблюдение. Недостатъчното отчитане може да забави откриването на сигнал и да причини подценяване на размера на проблема. Важно е да се обърне внимание на фармацевтичната професия, че наблюдението на НЛР е приоритет и е професионална отговорност.

Abstract. The World Health Organization (WHO) defines pharmacovigilance as “the science and activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse affects or any other possible drug-related problems.” Adverse drug reactions (ADRs) are a

significant cause of morbidity and mortality and contribute to the incidence of adverse events, resulting in increased healthcare costs. Healthcare providers need to understand their role and responsibility in the detection, management, documentation, and reporting of ADRs, all essential activities for optimizing patient safety. Pharmacists have an important responsibility in monitoring the ongoing safety of medicines. The aim of the study is to reveal what is the clinical responsibility of the pharmacist in the early detection of ADRs. The study is an observational one. A questionnaire was prepared to investigate knowledge and attitude of pharmacists regarding ADR reporting. The questionnaire was given to 415 pharmacists. The study was conducted from May 2017 till September 2017 in Sofia, the capital of Bulgaria. We have used a documentary and statistic methods as well. The questionnaire includes questions on Factors Associated with ADR Reporting, which have been years of work experience as a pharmacist, the habit of detecting ADRs as part of pharmacists' duties, having the basic knowledge needed to report ADRs and the most frequently cited reasons for not reporting ADRs. 401 of the pharmacists surveyed work in an open-air pharmacy and 14 in a hospital pharmacy. 58.5% of the respondents are master pharmacists and 41.5% are managers of pharmacies. Lower reporting rates by pharmacists are observed in Bulgaria. Most of the respondents unanimously shared that they did not report on the ADRs either on the Bulgarian Drug Agency or the Yellow Card. Underreporting of ADRs is a common phenomenon in spontaneous post-marketing surveillance programs. Underreporting may delay signal detection and cause underestimation of the size of a problem. It is important to address within the pharmacy profession that ADR surveillance is a priority and a professional responsibility.

39. Stoyanova S, Hristov E, Andreevska K, Delyiski Tz, Ognyanov S, Dimitrova ZI, Burgazliev H. The distance between dreams and reality is called action or what is it like to be among the first female pharmacists in Bulgaria?// Social medicine, 2018 3/4: 86-89

Резюме. Според статистически проучвания и данни преди векове фармацевт е била типична мъжка професия и с малки изключения се е практикувала от жени. След 80-те години на 20-ти век и през първите години на 21-ви век фармацията става една от най-предпочитаните специалности за професионална реализация сред жените. Едва ли някой се е замислял кои са първите български госпожици, която са успели да се преборят за правото да бъдат обучавани като аптекарски ученици, помощник-фармацевти и магистър-фармацевти във времена на пълен патриархат. Направихме обстоен преглед и проучване на исторически сведения и доказателства и в настоящата публикация представяме информация за три достойни български дами, пример за жени превърнали мечтата си в реалност – да бъдат магистър фармацевти и допринесли за развитието на аптечното дело в редица български градове.

Abstract. Many studies and statistics show that a pharmacist has been a typical male profession, centuries ago and with a few exceptions it has been practiced by women as well. However, after the 1980s and the first years of the 21st century, pharmacy became one of the most preferred specialties for women's professional development. Scarcely anyone has thought about the first Bulgarian ladies who have managed to fight for the right to be trained as pharmacists students, assistant pharmacists and master pharmacists in times of full patriarchy (male domination). We have thoroughly reviewed and researched historical background and evidence and in this publication we present information about three worthy

Bulgarian women, an example of women turning their dream into reality - to be Master pharmacists and have contributed to the development of pharmacy in many Bulgarian cities.

40. Hristov E, Ognyanov S, Deliyski Tz, Andreevska K, Grekova D, Burgazliev H, Dimitrova ZI, Yordanov E, Rashkov D. Adverse drug reaction reporting by patients in Bulgaria. //Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIII. ISSN 1311-9427 (Print), 2019, p.372-379, ISSN 2534-9392 (On-line).

Резюме. Въведение: Нежеланите лекарствени реакции (НЛР) са сериозен проблем за общественото здраве. Смята се, че 5% от всички болнични хоспитализация в Европейския съюз (ЕС) се дължат на НЛР и че НЛР са петата водеща причина за болнична смърт. Това представлява приблизително 197 000 смъртни случая годишно.¹ Въпреки че най-честите нежелани реакции към лекарства могат да бъдат идентифицирани в клинични проучвания, по-редките могат да бъдат разпознати само когато много пациенти са използвали лекарството в нормалната клинична практика, в дългосрочен план или дори след края на лечението - и само ако се съобщава. Чрез събиране на доклади за предполагаеми нежелани лекарствени реакции след предоставяне на лекарства на пациентите и оценка на тези данни, регулаторните органи могат да установят дали вредите надвишават ползите и да предприемат необходимите действия за защита на безопасността на пациентите. Въпреки факта, че спонтанното докладване е от решаващо значение за откриването на сигнал, недостатъчното отчитане е често срещано. Изчислено е, че се съобщават само 1% до 10% от сериозните нежелани реакции. Методи: Беше изготвен въпросник за изследване на знанията и отношението на пациентите относно докладването на НЛР. Въпросникът е даден на 274 пациенти. Проучването е проведено от май 2017 г. до септември 2017 г. в София, столицата на България. Използвали сме документални и статистически методи. Резултати: установихме, че по-голям процент от пациентите биха съобщили за НЛР главно на лекари и други здравни специалисти и не знаят за съществуването на жълтата карта. Заключение: Резултатите от проучването разкриват необходимостта от по-тесни връзки с пациентските организации. При осъществяване на директен контакт със самите пациенти в аптеките е препоръчително те да бъдат обучени за НЛР и тяхното отчитане. Обучението и осведомеността на пациентите също могат да включват медии.

Abstract. Introduction: Adverse drug reactions (ADRs) are a serious public health concern. It is estimated that 5% of all hospital admissions in the European Union (EU) are due to an ADR, and that ADRs are the fifth leading cause of hospital death. This represents approximately 197,000 deaths a year.¹ Although the most common adverse reactions to medicines may be identified in clinical trials, rarer ones might only be recognised when numerous patients have used the medicine in normal clinical practice, over the long term, or even after the end of treatment—and only if reported. By collecting reports on suspected adverse drug reactions after medicines are made available to patients and evaluating these data, regulatory authorities can identify whether harms outweigh benefits and take necessary action to protect patient safety. In spite of the fact that spontaneous reporting is crucial for signal detection, under-reporting is common. It is estimated that only 1% to 10% of serious adverse reactions are reported. Methods: A questionnaire was prepared to investigate knowledge and attitude of patients regarding ADR reporting. The questionnaire was given to 274 patients. The study was conducted from May 2017 till September 2017 in Sofia, the capital of Bulgaria. We have used a documentary and statistic methods. Results: we have

found that a larger percentage of patients would report the ADR mainly to physicians and other healthcare professionals and are not aware of the existence of the yellow card. Conclusion: The results of the survey reveal the need for closer links with patient organizations. When conducting direct contact with the patients themselves in the pharmacies, it is advisable to train them about ADRs and their reporting. Patient education and awareness can also involve media.

41. Georgieva N, Andreevska K, Hristov E, Dimitrova Zl. Ethical, psychological and deontological aspects of pharmaceutical services. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, 2020, Vol. XXIV, pp 264-268. ISSN 1311- 9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

Резюме. Въведение: Професионалната етика е ценностно базирана нормативна теория за поведението на хората във всяка професия, особено на фармацевта. Изследва, анализира, сравнява и систематизира моралните ценности в професията. Цел: Да се изследват етичните, психологическите и деонтологичните аспекти на фармацевтичните услуги. Методология: Използвахме документален анализ чрез разглеждане на Етичния кодекс на Българския фармацевтичен съюз, Закона за професионалната организация на магистър-фармацевтите и добрата фармацевтична практика в България Резултати и обсъждане: Етичната комисия на БФС взема решение за въпроси, свързани с прилагането на професионалните, морално-етичните и деонтологичните норми, възникващи при упражняване на професията „магистър-фармацевт“. Основните ключови точки са обхванати в Етичния кодекс. Заключение: Фармацевтите трябва да поставят грижата за пациентите в центъра на своята професионална практика, за да осигурят оптимално и ефективно фармацевтично обслужване.

Abstract. Introduction: Professional ethics is a value-based normative theory about the behavior of people in every profession, especially the pharmacist. It explores, analyzes, compares and systematises moral values in the profession. Purpose: To investigate the ethical, psychological and deontological aspects of pharmaceutical services. Methodology: We have used a documentary analysis by examining the Ethical Code of the Bulgarian Pharmaceutical Union, the Law on the Professional Organization of Master of Pharmacists and Good Pharmaceutical Practice in Bulgaria Results and discussion: The Ethics committee of the Bulgarian Pharmaceutical Union decides on the issues related to the application of the professional, moral-ethical and deontological norms arising in the exercise of the profession of "master of pharmacist". The main key points are covered in the Ethical Code. Conclusion: Pharmacists need to place patient care at the center of their professional practice to ensure optimal and effective pharmaceutical service.

42. Бургазчиев Х, Христов Е, Андреевска К. Проучване мнението на посетителите в аптеки за качеството на аптекното обслужване. Медицински меридиани, 2020, 11(3): 20-29, ISSN 1314-1090

Резюме. Мисията на фармацевтичната професия е да допринесе за подобряване здравето на пациента посредством предоставянето на качествени лекарствени продукти, правилното консултиране относно тяхната употреба, превенция, промоция и подобряване на здравето, оказването на фармацевтична грижа под формата на консултации като подпомага пациентите и обществото в правилната и рационална

лекарствена употреба. Целта на проучването е да установи какви са нагласите на посетителите на аптеки относно фармацевтичните услуги и как те оценяват качеството им. Първичните данни са събрани чрез стандартно интервю. Въпросникът за интервю включва 20 въпроса. Обемът на извадката е 70 респондента, а нейният вид е „според отзовалите се“. Данните са обработени статистически със софтуерния продукт SPSS. Малко над половината от респондентите отбелязват, че често посещават аптека; водеща причина за посещението е закупуване на лекарства основно за себе си; респондентите предпочитат да се консултират с фармацевт, ако имат допълнителни въпроси, свързани с приема на ЛП.

Abstract. The mission of the pharmaceutical profession is to contribute to improving the health of the patient by providing quality medicines, proper counseling on their use, prevention, promotion and improvement of health, providing pharmaceutical care in the form of counseling by helping patients and society in the right and rational medicinal use. The aim of the study is to find out what the attitudes of pharmacy visitors are towards pharmaceutical services and how they assess their quality. Primary data were collected through a standard interview. The interview questionnaire includes 20 questions. The volume of the sample is 70 respondents, and its type is "according to the respondents". The data were statistically processed with the software product SPSS. Just over half of respondents report that they often visit a pharmacy; the leading reason for the visit is to buy medicines mainly for yourself; respondents prefer to consult a pharmacist if they have additional questions related to the intake of drug products.