



Ф А Р М А Ц И Я

27 - 29 МАРТ 2026

ФАКУЛТЕТ „ФАРМАЦИЯ“,  
МУ-ПЛЕВЕН

**СБОРНИК С ДОКЛАДИ**

**ЮБИЛЕЙНА НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКА  
КОНФЕРЕНЦИЯ „10 ГОДИНИ ФАРМАЦИЯ  
В МУ-ПЛЕВЕН – ОТ ИДЕЯ КЪМ РЕАЛНОСТ“**

**Юбилейна научно-практическа конференция „10 години фармация в МУ-Плевен – от идея към реалност“**

**СБОРНИК С ДОКЛАДИ**

**Главен редактор**

**Проф. д-р Галя Ставрева, д.м.**

**Рецензенти**

**Проф. Христина Лебанова, д.ф.**

**Доц. Надя Велева, д.м.**

**Доц. Светослав Стоев, д.ф.**

**Доц. Александър Пъшев, д.х.**

**Издава: Издателски център на Медицински университет – Плевен**

**<https://www.mu-pleven.bg/>**

**Първо издание, 2026**

**ISBN – 978-954-756-377-3**

## Съдържание

### **DIGITALISE: интелигентни инструменти за рационална лекарствена употреба**

Преносими устройства в управлението на захарния диабет: функционалност, клинична ефективност и предизвикателства в практиката

*Афийзе Ю. Ахмедова, Светослав Н. Стоев, Христина В. Лебанова, Надя Р. Велева ....* 7

Употреба на ИИ във фармацевтичната практика – анализ и обществена нагласа

*Веселин С. Семерджиев, Йоана И. Симеонова, Афийзе Ю. Ахмедова .....* 20

Генеративен изкуствен интелект в обучението по фармация: честота на употреба и ниво на AI грамотност сред студенти - пилотно проучване

*Йоана И. Симеонова, Веселин С. Семерджиев, Афийзе Ю. Ахмедова.....* 30

### **Технология на лекарствените форми**

Разработване на липидни наноносители за вътреклетъчно доставяне: експеримент и молекулно моделиране

*Валентина Р. Милева, Галя К. Маджарова, Христо Ц. Цачев .....* 52

Твърди самоемулгиращи лекарство-доставящи системи като подход за повишаване на разтворимостта и *in vitro* освобождаването на Ибупрофен

*Викторио В. Михайлов, Виктор Б. Петров, Гергана П. Шейтанова, Диана Р. Маркова, Стефка Н. Титева, Борислав С. Цанков .....* 62

Клинични наблюдения върху ефективността на интраназален лоратадин, доставян чрез технологията I-CAN™ при пациенти с алергичен ринит

*Стефания М. Гайдарова, Христо Ц. Цачев .....* 72

### **Фармакотерапия**

МикроРНКи: биогенеза, функция, роля като ранни диагностични маркери за прееклампсия и цел на нови фармакотерапевтични стратегии

*Аспарух Г. Николов, Никола К. Поповски, Николета Д. Стоянова, Валерия Рачева .....* 82

Фармако-метаболичен мониторинг: ролята на албумина, преалбумина и трансферина в оптимизирането на терапевтичния отговор при овариален карцином

*Венислава М. Овчарова-Рачева, Валерия З. Рачева .....* 92

Ибрутиниб – инхибитор на тирозинкиназата на брутон и редокс-модулятор при хронична лумфоцитна левкемия

*Виктория Р. Върбанова, Маргарита Л. Александрова, Ваня С. Попова .....* 98

Протеинов профил и лекарствена експозиция: лабораторни критерии за индивидуализирано дозиране при овариален карцином

*Десислава Б. Йовова, Валерия З. Рачева .....* 108

Амилин - структура и функции. Амилинови аналози - нови терапевтични възможности при лечение на захарен диабет тип 2 и затлъстяване

*Николинка С. Колева, Борис В. Динков, Евгения Г. Цолова .....* 115

Метформин: нови перспективи отвъд гликемичния контрол

*Пламена С. Панайотова, Борис В. Динков, Гергана В. Тотева .....* 126

Калпаин-2 и тропонин: патогенетична взаимовръзка и терапевтичен потенциал при коронарна артериална болест	
<i>Адемира Борисова, Александър Блажев, Армине Григорян</i> .....	138
Ефект от приема на пробиотични добавки върху чревния микробиом и здравето на кърмачето	
<i>Ваня М. Недкова-Миланова, Надя И. Коларова-Янева, Милена Д. Карчева</i> .....	145
Перорално прилагани лекарства при сърдечна недостатъчност и чревна микробиота – възможни взаимодействия и терапевтични последици	
<i>Генка Ц. Кръстева, Борис Динков, Евгения Цолова, Йоана Р. Николова</i> .....	152
Колко често работят българските общопрактикуващи лекари с антидепресанти?	
<i>Елка Г.Тумбева, Цветелина В. Митева, Людмил З.Тумбев</i> .....	160
Фармакологични особености на CDK 4/6 инхибиторите, използвани в метастатичен аспект при HR+/HER2- рак на гърдата	
<i>Ивелина Д. Иванова</i> .....	168
<b>Фармацевтична практика</b>	
Етически измерения на кризата с Талидомида: с какво да внимаваме днес.	
<i>Атанас К. Анов</i> .....	180
Фармакоепидемиология на терапията с опиоидни аналгетици	
<i>Диана Ф. Филипова, Евгени Е. Григоров</i> .....	189
Прокрастинация и личностни предиспозиции при студенти	
<i>Силвия Б. Цветкова</i> .....	199
Приложение на инструменти от Транзакционния анализ в преподаването на комуникативни умения	
<i>Силвия Б. Цветкова</i> .....	207
Роля на Препоръките за лечение и Националните политики за навлизането на фиксираните дозови комбинации в практиката	
<i>Тодор Г. Найденов</i> .....	214
Развитие на интегрираните грижи в здравеопазването: исторически основи и актуални международни тенденции	
<i>Ц. Стефанова, Г. Петрова, Е. Григоров</i> .....	224
Възможности за определяне на когнитивното състояние чрез Мини-ментален статус тест (MMSE)	
<i>Георги И. Иванов, Евгени Е. Григоров, Анна Х. Тодорова</i> .....	236
Клинични събития като фактор за пазарна динамика и стратегическо позициониране в биофармацевтичната индустрия	
<i>Елина А. Андонова, Евгени Е. Григоров</i> .....	246
Регулаторни предизвикателства при използването на изкуствения интелект в процеса на проследяване на безопасността при клиничните изпитвания	
<i>Ивелина В. Гушлекова, Галина Р. Петрова, Евгени Е. Григоров</i> .....	255
Фармацевтичните услуги като ресурс за ранно идентифициране и управление на метаболитния риск	
<i>Мила А. Букарова, Анна Х. Тодорова</i> .....	265

Фармацевтът в помощ на пациентите с възпалителни ставни заболявания  
*Христиана Г. Бакърджиева, Евгений Х. Кандур, Красимира И. Цонева* ..... 273

### **Фитотерапия**

Родителски нагласи и практики при използването на билкови добавки при функционални гастроинтестинални разстройства при деца  
*Марияна Д. Великова, Пламена М. Георгиева* ..... 280

Комплексно биологично действие и терапевтичен потенциал на *Pelargonium sidoides* dc: механизми и клинична ефективност при респираторни инфекции  
*Даниела Н. Сейменска, Йордан Н. Георгиев* ..... 290

### **Химически Науки**

Молекулен докинг и анализ на връзката структура–активност на изатинови производни като потенциални инхибитори на бактериалната топоизомераза IV  
*Калоян Р. Михалев, Ивелин Р. Илиев, Надя В. Агова, Николай Тошев, Светлана Ф. Георгиева* ..... 302

**DIGITALISE: интелигентни инструменти  
за рационална лекарствена употреба**

---

---

# ПРЕНОСИМИ УСТРОЙСТВА В УПРАВЛЕНИЕТО НА ЗАХАРНИЯ ДИАБЕТ: ФУНКЦИОНАЛНОСТ, КЛИНИЧНА ЕФЕКТИВНОСТ И ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА В ПРАКТИКАТА.

## WEARABLE DEVICES IN DIABETES MANAGEMENT: FUNCTIONALITY, CLINICAL EFFECTIVENESS, AND CHALLENGES IN PRACTICE

А. Ахмедова, С. Стоев, Х. Лебанова, Н. Велева  
A. Ahmedova, S. Stoev, H. Lebanova, N. Veleva

Катедра „Фармацевтични науки и социална фармация“, Факултет „Фармация“, Медицински университет - Плевен, България  
Department of Pharmaceutical Sciences and Social Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Medical University - Pleven, Bulgaria

### ABSTRACT

**Introduction:** *Diabetes mellitus is a chronic, globally increasing metabolic disorder that requires continuous monitoring and optimization of therapeutic strategies. Modern technological advancements expand the possibilities for disease management through the integration of digital tools into routine clinical practice.*

**Aim:** *The present review aims to summarize and analyze current scientific evidence regarding the functional characteristics, clinical effectiveness, and practical challenges associated with the use of wearable devices in patients with diabetes mellitus.*

**Materials and Methods:** *A review of contemporary scientific literature was conducted to analyze data related to glucose monitoring and other clinically relevant parameters, as well as the integration of collected data with mobile health (mHealth) platforms and artificial intelligence (AI)-based algorithms.*

**Results:** *Available evidence indicates that continuous glucose monitoring systems improve time-in-range (TIR), reduce the frequency of hypoglycemic episodes, and support optimization of therapeutic decision-making. Furthermore, the integration of wearable devices with AI-based algorithms enables early detection of glycemic deviations, prediction of risk states, and more precise personalization of therapy.*

**Conclusion:** *Wearable devices represent a promising tool for optimizing diabetes management. However, their sustainable implementation in clinical practice requires further clinical validation, standardized regulatory frameworks, and assurance of data reliability and security.*

**Keywords:** Diabetes mellitus, wearable devices, monitoring, artificial intelligence, personalized medicine, telemedicine

### ВЪВЕДЕНИЕ

Захарният диабет се утвърждава като едно от най-значимите глобални предизвикателства пред общественото здраве през XXI век. По данни на Международната диабетна федерация над 500 милиона души в световен мащаб живеят с това хронично метаболитно заболяване, като епидемиологичните прогнози сочат устойчива тенденция към нарастване на разпространението му през следващите десетилетия (Du et al., 2025).

Тази динамика подчертава необходимостта от засилени превантивни мерки, ранна диагностика и ефективни стратегии за дългосрочно управление на заболяването. То се

асоциира с повишен риск от остри метаболитни нарушения и дългосрочни микроваскуларни и макроваскуларни усложнения, включително нефропатия, ретинопатия, невропатия и сърдечно-съдови заболявания (Scheideman et al., 2025).

Поддържането на оптимален гликемичен контрол е основен терапевтичен приоритет при пациенти със захарен диабет. Традиционният подход чрез самостоятелно измерване на кръвната глюкоза (self-monitoring of blood glucose, SMBG) посредством капилярна кръв от пръста предоставя единични моментни стойности и не отразява динамичните гликемични колебания през денонощието. Ограниченията на този метод, включително и инвазивността, дискомфорта и липсата на непрекъсната информация, стимулират разработването на иновативни технологични решения за продължително проследяване (Du et al., 2025).

Системите за непрекъснат мониторинг на глюкозата (continuous glucose monitoring, CGM) представляват съществен напредък в управлението на диабета. Те позволяват в реално време или периодично проследяване на глюкозните нива и осигуряват по ясна картина на гликемичния профил. Клиничните данни показват подобрене на показателя „time-in-range“, намаляване честотата на хипогликемичните епизоди и оптимизиране на терапевтичните решения, особено при пациенти с диабет тип 1 (Dagmara Gładysz et al., 2026).

Съвременните преносими устройства надхвърлят рамките на глюкозния мониторинг и включват измерване на допълнителни физиологични параметри като сърдечна честота, вариабилност на сърдечния ритъм, физическа активност, телесна температура и показатели на автономната нервна система. Тези данни могат да допринесат за по-прецизна оценка на метаболитния статус и за ранна детекция на усложнения (Feng et al., 2026).

Интеграцията на изкуствен интелект (AI) и алгоритми за машинно обучение (ML) в платформите за мониторинг разширява възможностите за анализ на големи обеми данни, прогнозиране на гликемични отклонения и индивидуализиране на терапията. Разработват се системи за дистанционно наблюдение и автоматизирана оценка на риска, които подпомагат както на пациента, така и на медицинските специалисти при взимане на решения относно терапевтичния подход (Ifeanyi Kingsley Egbuna et al., 2025).

Въпреки обещаващите резултати, широкото внедряване на преносими устройства в клиничната практика остава предизвикателство. Основните ограничения включват вариабилност в точността на измерванията, необходимост от по-строга клинична валидация, въпроси, свързани със защитата на личните данни, разходна ефективност и степен на приемане от пациентите.

## **ЦЕЛ**

Настоящият обзор има за цел да представи и анализира съвременните преносими устройства и технологии в управлението на захарния диабет, с фокус върху техните функционални характеристики, клинична ефективност, интеграция с AI-базирани системи и практическите предизвикателства при внедряването им в рутинната клинична практика.

Специфичните цели на настоящия анализ включват:

- Да се систематизират основните категории преносими устройства, използвани за мониторинг на глюкозата и свързаните физиологични параметри;
- Да се оцени тяхната клинична ефективност по отношение на гликемичен контрол, намаляване на хипогликемичните епизоди и подобряване на метаболитните показатели;
- Да се анализира ролята на изкуствения интелект и машинното обучение при предикция на гликемичния отклонения и персонализиране на терапията;
- Да се разгледат възможностите за интеграция на фармакокинетично и фармакодинамично мониториране чрез преносими сензори;
- Да се обсъдят основните предизвикателства при внедряването на тези технологии в рутинната клинична практика, включително регулаторни, етични и икономически аспекти.

Настоящият обзор цели да изясни мястото на преносимите устройства в съвременния модел на персонализирана, базирана на данни, диабетна грижа.

## **МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ**

Дизайн на проучването - настоящето изследване представлява наративен обзор на научна литература. Подходът е избран с оглед на интердисциплинарния характер на темата.

Стратегия за търсене: Извършено е систематизирано търсене в електронни бази данни, включително PubMed, Scopus, Web of Science и Google Scholar, обхващащо периода 2015-2026 г. По-ранни публикации са включвани при наличие на фундаментално значение за развитието на технологиите (напр. Ранни CGM системи).

Използвани са комбинации от ключови думи и термини, включващи: diabetes, wearable devices, continuous glucose monitoring, non-invasive glucose monitoring, artificial intelligence, remote monitoring, pharmacokinetics, digital health;

В анализа са включени клинични изпитвания, рандомизирани контролирани изпитвания, систематични и наративни обзори, технологични разработки с клинична и предклинична валидация. Проучванията са подбрани въз основа на методологична яснота, наличие на количествени резултати, релевантност към функционалните направления на анализа.

Събраните данни са анализирани систематично и структурирани в три основни функционални категории:

- мониторинг;
- анализ и предиктивни алгоритми;
- терапевтична регулация и персонализирана фармакотерапия.

Допълнително е извършен и критичен анализ на клинична ефективност; фармакотерапевтични импликации; ограниченията свързани с точност, валидност и безопасност; предизвикателства при интеграция в здравните системи.

## **РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ**

Наличната литература очертава ясно, че преносимите устройства в управлението на захарния диабет за еволюирали от устройства за пасивен мониторинг към платформи за интелигентен анализ (Feng et al., 2026), ранно предупреждение и подпомагане на терапевтични решения. Данните могат да бъдат синтезирани в няколко ключови направления: (1) директен глюкозен мониторинг, (2) мултисензорни и smartwatch-платформи, (3) AI/ML интеграция и предиктивна аналитика, (4) неинвазивни и минимално инвазивни сензорни подходи и фармакотерапевтични приложения (5) мултиустройствена екосистема и внедряване в практиката.

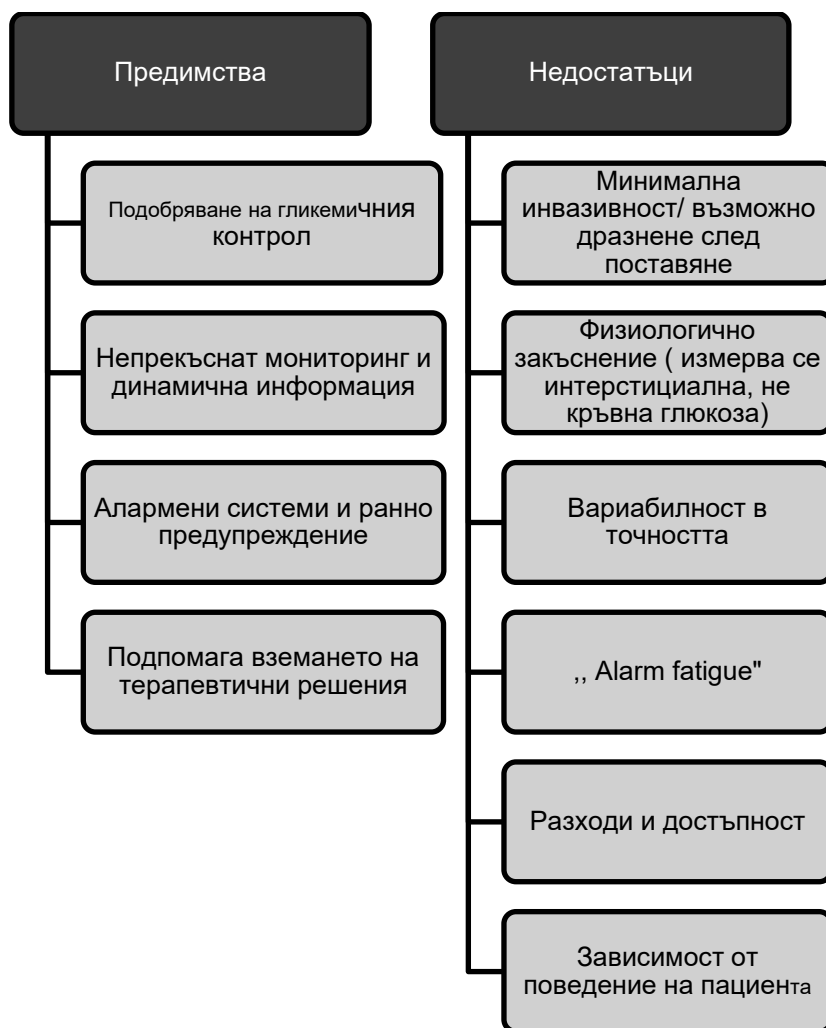
### **Директен глюкозен мониторинг: клинична стойност и ограничения. (Табл. 1)**

Системите за директен глюкозен мониторинг (CGM) са най-широко внедрените и с най-устойчива доказателствена база сред преносимите устройства. Обзорът за приложението на преносими устройства в диабетното управление подчертава, че CGM осигурява стойности в реално време, тенденции и аларми, (Du et al., 2025) което позволява по-бързи корекции в поведението или терапията спрямо традиционния SMBG подход.

Клиничното значение на CGM се свързва не само с HbA1c но и с функционални метрики като time-in-range (TIR) и гликемична вариабилност - параметри, които отразяват „ежедневната“ или клиничната реалност по-точно от единични измервания. В този контекст CGM системата се разглежда като основата на съвременния модел за персонализираната диабетна грижа.(Dagmara Gładysz et al., 2026)

Ограничения: физиологично закъснение, достъпност и „alarm fatigue” Въпреки ползите, данните акцентират върху ограниченията на CGM: минималната инвазивност (поставяне на сензор), разходи и “occasionally accuracy issues” в определени ситуации (Фиг. 1). От практическа гледна точка се натрупват доказателства, че “alarm fatigue” и поведенчески

фактори могат да доведат до намаляване на ефективността на алармите и дори изключването им (особено при нощни събития), което изисква по-интелигентни модели за алармиране, съобразени с контекста (например сън) (Du et al., 2025).



Фиг. 1. Предимства и ограничения на системите за директен глюкозен мониторинг

### Мултисензорни и smartwatch-платформи (Табл. 1)

Систематичният преглед за ролята на smartwatch технологиите в управлението на диабета подчертава, че доказателствената база все още е ограничена. От 8558 първоначално идентифицирани публикации са включени само 5 проучвания с общо 322 участници (Diez Alvarez et al., 2024). Основният фокус на тези изпитвания е върху използваемост (usability), приемливост (acceptability) и ангажираност към приложението, докато данните върху “твърди” клинични крайни точки, като данни за HbA1c и дългосрочен гликемичен контрол са ограничени.

Допълнителна слабост на наличните данни е липсата на достатъчно статистически и рандомизирани контролирани проучвания, които убедително да демонстрират ефект върху: устойчиви поведенчески промени, лекарствена ангажираност и HbA1c;

Към момента smartwatch устройствата рядко действат като директни биосензори за глюкоза (Mannoubi et al., 2025). Тяхната клинична стойност е по-скоро индиректна и се реализира чрез поведенчески механизми. Те подпомагат повишаване на физическата активност, по-често самонаблюдение, регистриране на хранене и лекарствена употреба, поведенчески “подсещания”, структуриране на ежедневиия режим и др.

В проучванията са комбинирани mHealth подход (мобилно приложение + Bluetooth глюкомер + Activity tracker) след 12 седмици е отчетено статистически значимо понижение на HbA1c и FPG. Важно наблюдение е, че редуцията на HbA1c корелира с честотата на глюкомерните въвеждания. Това предполага, че ефектът не се дължи директно на устройството, като технологичен сензор, а на повишената саморегулация и поведенческа ангажираност, които то стимулира. Smartwatch платформите все още не разполагат с достатъчно доказателства за директен ефект върху гликемичния контрол. Въпреки това те могат да имат клинична стойност като инструмент за поведенческа подкрепа, които подобряват самоуправлението на заболяването.

### **AI/ML интеграция и предиктивни аналитика (Табл. 1)**

Интеграцията на изкуствен интелект и алгоритми за машинно обучение в преносимите устройства представлява ключов етап в еволюцията на дигиталните технологии за управление на захарен диабет. Докато ранните устройства са били насочени предимно към събиране и визуализация на данни, съвременните системи все по-често включват функционалности за анализ и подпомагане на клиничното вземане на решения.

AI-базираните модели позволяват обработка на големи обеми хетерогенни данни, включително глюкозна стойности, показатели за физическа активност, сърдечна честота и поведенчески модели. Това създава предпоставки за идентифициране на индивидуални гликемични профили и прогнозиране на бъдещи отклонения, което потенциално може да подпомогне ранната детекция на хипо- и хипергликемични състояния. Данни от съвременни разработки показват, че ML алгоритмите могат да постигнат клинично значима точност при краткосрочно прогнозиране на глюкозни стойности (Ifeanyi Kingsley Egbuna et al., 2025).

Въпреки това, наличните данни показват съществена вариабилност е представянето на тези модели. Точността на алгоритмите е силно зависима от качеството, плътността и непрекъснатостта на входните данни, както и от индивидуалните характеристики на

пациентите. В допълнение, значителна част от разработените модели са валидирани в контролирани или пилотни условия, което ограничава тяхната външна валидност и поставя под въпрос приложимостта им в реалната клинична практика (Wah, 2025).

Съществен аспект, който ограничава клиничната ефективност на AI-базираните системи, е тяхната зависимост от потребителско поведение. Налични данни показват, че подобренията в гликемичния контрол често корелират с честотата на въвеждане на данни и степен на ангажираност на пациента, което предполага, че наблюдаваният ефект може да бъде частично медиран от поведенчески фактори, а не единствено алгоритмична обработка.

Допълнително ограничение представлява и интерпретируемостта на AI моделите. Значителна част от тях функционират като “black-box” системи, при които липсва прозрачност относно логиката на генерираните препоръки. Това създава предизвикателства, свързани с клинично доверие и регулаторно одобрение.

В обобщение, въпреки демонстрирания значителен потенциал на AI-базираните системи за подобряване на управлението на диабета, доказателствата остават ограничени по отношение на дългосрочни клинични резултати. Необходими за мащабни рандомизирани проучвания с подходящ дизайн и стандартизирани методи за оценка, с цел определяне на реалният им принос към подобряване на показатели като HbA1c, time-in-range и честотата на хипогликемични епизоди.

### **Неинвазивни и минимално инвазивни сензорни подходи (Табл. 1)**

През последното десетилетие се наблюдава значителен научен интерес към разработването на неинвазивни и минимално инвазивни технологии за мониторинг на глюкоза, насочени към преодоляване на ограниченията на традиционните методи като CGM и SMBG (Du et al., 2025). Докато минимално инвазивните системи, като CGM, вече са утвърдени в клиничната практика, неинвазивните подходи остават в етап на активно развитие и валидиране.

Съвременните изследвания са фокусирани върху използването на алтернативни биологични среди, включително сълзи, пот, и интерстициална течност, както и върху прилагането на оптични и електрохимични методи за детекция.

Сред тях електрохимичните биосензори, особено тези, базирани на анализ на потта, се разглеждат като едни от най-обещаващите технологии, поради възможност от непрекъснат, неинвазивен мониторинг и интеграция в гъвкави платформи. При контролирани условия е демонстрирана определена корелация между глюкозните концентрации в алтернативни среди и кръвта, което създава предпоставки за бъдещо клинично приложение. Въпреки това

наличните данни показват, че клиничната приложимост на тези технологии остава ограничена. Основно предизвикателство и проблем остава слабата и нестабилна корелация между глюкозните нива в алтернативните биологични течности и тези в кръвта, която може да бъде повлияна от фактори, като хидратация, температура, физическа активност и индивидуални физиологични различия. Това поставя под въпрос възможността за използване на тези технологии, като надежден заместител на стандартните методи за глюкозен мониторинг.

Допълнително предизвикателство е свързано с калибрирането и стандартизацията на сензорите. Липсата на унифицирани методологични подходи, както и различията в използваните материали и технологии, затрудняват сравнимостта на резултатите между отделните изследвания. Наблюдава се тенденция за добра аналитична чувствителност в лабораторни условия, която обаче често не се възпроизвежда в реална среда, което ограничава клиничната приложимост на тези устройства.

Неинвазивните оптични методи също демонстрират значителен потенциал, включително използването на инфрачервена спектроскопия и други фотони технологии. Въпреки това, те остават в ранни етапи на развитие и са обект на сходни ограничения, свързани с точност, интерференция от тъкани и външни фактори, както и необходимост от сложна калибрация.

Паралелно с развитието на сензорните технологии се наблюдава нарастващ интерес към тяхното приложение в контекста на фармакотерапията. Данните от преносими устройства позволяват по-прецизно проследяване на индивидуалния гликемичен отговор към терапията, което създава предпоставки за оптимизиране на дозировката и персонализиране на терапевтичния режим. Интеграцията на фармакокинетични и фармакодинамични модели допълнително разширява възможностите за индивидуализиран подход при лечението на диабет.

Въпреки тези перспективи, приложението на неинвазивните сензори във фармакотерапевтичен контекст остава ограничено поради недостатъчна точност, липса на стандартни клинични протоколи и ограничени данни от дългосрочни проучвания. В обобщение, неинвазивните и минимално инвазивни сензорни технологии представляват перспективна насока в развитието на персонализирания глюкозен мониторинг.

В обобщение, неинвазивните и минимално инвазивни сензорни технологии представляват перспективна насока в развитието на персонализирания глюкозен мониторинг и терапия. Въпреки това, към настоящия момент тяхната роля остава допълваща спрямо утвърдените клинични подходи, като са необходими допълнителни клинични проучвания,

стандартизация на методите и подобрене на аналитичната точност, за да се определи тяхната реална роля в рутинната практика.

### **Мултиустройствена екосистема и внедряване в практиката (Табл. 1)**

Съвременните преносими устройства все по-често функционират като част от интегрирани мултиустройствени екосистеми, които обединяват системи за непрекъснат мониторинг на глюкозата, мобилни приложения, преносими устройства, облачни платформи и алгоритми за анализ на данни. Тази интеграция позволява непрекъснато събиране, синхронизация и интерпретация на данни, както и улеснява комуникацията между пациентите и медицинските специалисти (Feng et al., 2026).

Наличните данни показват, че ефективността на тези екосистеми зависи в значителна степен не само от технологичните характеристики на отделните устройства, но и от начина, по който те се интегрират в ежедневната клинична практика. В клиничните проучвания се наблюдава, че подобренията в гликемичния контрол често корелират със степента на ангажираност на пациента, което предполага, че клиничният ефект е частично медиран от поведенчески фактори (Mannoubi et al., 2025).

Допълнително, комбинирането на различни източници на данни - включително глюкозни стойности, физическа активност и поведенчески параметри - създава предпоставки за по-комплексен анализ на метаболитния статус и за по-прецизно индивидуализиране на терапия. Въпреки това, наличните проучвания показват значителна хетерогенност по отношение на използваните платформи, алгоритми и крайни показатели, което затруднява директното сравнение на резултатите и оценката на тяхната клинична ефективност (Laffi et al., 2025)

От практическа гледна точка, внедряването на тези системи е свързано с редица предизвикателства. Сред тях се открояват проблеми, свързани със съвместимостта между различните устройства и софтуерни платформи, необходимостта от стандартизиране на данните и осигуряване на надеждна защита на личната информация. Освен това, вариабилността в дигиталната грамотност на пациентите и необходимостта от обучение, както на пациентите, така и на медицинските специалисти могат да окажат съществено влияние върху реалната ефективност на тези технологии.

В този контекст, наличните доказателства предполагат, че преносимите устройства са най-ефективни, когато се прилагат като част от структурирани интервенции, включващи ясни терапевтични цели, регулярна обратна връзка и активно участие на медицински специалисти, а не като самостоятелни устройства. Това подчертава значението на

интеграция, пациент-ориентиран подход при внедряването на дигитални решения в управлението на захарния диабет.

Мултиустройствените екосистеми имат потенциал да подобрят проследяването и управлението на диабета чрез интеграция на данни и подпомагане на клиничното вземане на решения. Въпреки това, тяхната ефективност в реалната практика остава зависима от редица технологични, организационни и поведенчески фактори, което налага необходимостта от допълнителни проучвания и стандартизирани модели за внедряване.

Таблица 1. Основни категории преносими устройства в управлението на захарния диабет: функционалност, характеристики, клинична ефективност и ограничения

Технология	Основна функция	Основни резултати (outcomes)	Ниво на доказателства	Основни ограничения	Източници
<b>CGM системи</b>	Непрекъснат мониторинг на глюкоза	Подобрение на time-in-range (TIR); намаляване на хипогликемични епизоди; по-добра оценка на гликемична вариабилност	Високо (клинични проучвания, систематични обзори)	Минимална инвазивност; разходи; „alarm fatigue“	(Dagmara Gładysz et al., 2026; Du et al., 2025)
<b>Smartwatch / мултисензорни и устройства</b>	Индиректен мониторинг (физическа активност, поведение)	Повишена ангажираност; вариабилен ефект върху HbA1c; ефектът корелира с честотата на използване	Ниско–средно (малки извадки, ограничени RCT)	Липса на директен глюкозен мониторинг; ограничена клинична валидност	(Diez Alvarez et al., 2024; Mannoubi et al., 2025)
<b>AI/ML интеграция</b>	Анализ и предикция на гликемични отклонения	Потенциал за прогнозиране на глюкозни стойности; възможност за персонализиране на терапията	Средно (пилотни, моделни и observational проучвания)	Зависимост от качество на данните; ограничена външна валидност; „black-box“ модели	(Ifeanyi Kingsley Egbuna et al., 2025; Laffi et al., 2025.; Scheideman et al., 2025)
<b>Неинвазивни биосензори</b>	Мониторинг чрез алтернативни среди (пот, слъзи, оптични методи)	Ограничена корелация с кръвна глюкоза; предимно лабораторни резултати	Ниско (експериментални и предклинични изследвания)	Висока вариабилност; проблеми с калибрация; липса на стандартизация	(Du et al., 2025; Kumar et al., 2025; Laffi et al., 2025; Lin et al., 2026)
<b>Мултиустройствени екосистеми</b>	Интеграция на данни (CGM, apps, wearables)	Подобрения при структурирани интервенции; зависимост от	Средно (хетерогенни проучвания)	Ограничена съвместимост между системите; защита на	(Dagmara Gładysz et al., 2026; Feng et al., 2026; Mannoubi et al.,

		ангажираност на пациента		данни; вариабилна дигитална грамотност	2025; Mansour et al., 2024)
--	--	--------------------------	--	----------------------------------------	-----------------------------

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличните данни показват, че преносимите устройства представляват хетерогенна група от технологии с различна степен на клинична валидност и практическа приложимост при управлението на захарния диабет. Сред тях системите за непрекъснат мониторинг на глюкозата (CGM) се утвърждават като най-добре валидирания подход, демонстриращ устойчиви подобрения в показатели като time-in-range и честотата на хипогликемични епизоди. За разлика от тях, мултисензорните и smartwatch-базирани платформи показват ограничена директна клинична ефективност, като наблюдаваните ползи са предимно резултат от повишена ангажираност и поведенчески промени. Аналогично, AI-базираните системи демонстрират значителен потенциал за анализ и предикция на гликемични отклонения, но тяхната клинична стойност остава ограничена от зависимостта от качеството на данните, липсата на стандартизирана валидация и ограничената външна приложимост на съществуващите модели. Неинвазивните и минимално инвазивни сензорни технологии се намират в ранен етап на развитие, като основните ограничения, включително нестабилна корелация с кръвната глюкоза и липса на стандартизация, не позволяват тяхното използване като надежден заместител на утвърдени методи. В този контекст те следва да се разглеждат като допълващи и експериментални подходи.

Особено значение има интеграцията на тези технологии в мултиустройствени екосистеми, където комбинирането на данни от различни източници създава предпоставки за по-прецизно индивидуализиране на терапията. Въпреки това, ефективността на тези системи в реалната практика остава силно зависима от степента на ангажираност на пациента, нивото на дигитална грамотност и начина на клинично внедряване. В обобщение, преносимите технологии имат най-голям потенциал, когато се използват като част от интегриран, пациент-ориентиран модел на грижа, а не като самостоятелни решения. Необходими са допълнителни мащабни и методологично стандартизирани клинични проучвания, за да се определи тяхната реална роля в рутинната практика и дългосрочното управление на захарния диабет.

## ЛИТЕРАТУРА

Ahmed, A., Aziz, S., Abd-alrazaq, A., Farooq, F., Sheikh, J. (2022). Overview of Artificial Intelligence–Driven Wearable Devices for Diabetes: Scoping Review. *Journal of Medical Internet*

*Research*, 24(8), e36010. <https://doi.org/10.2196/36010>

Alshaymi, A., Nutter, P., Thabit, H., Harper, S. (2026). Hidden in the Night: Wearable Sleep Assessment of Nocturnal Hypoglycaemia in Type 1 Diabetes. *medRxiv*, 2026-01.

Alzghaibi, H. (2025). Perspectives of people with diabetes on AI-integrated wearable devices: Perceived benefits, barriers, and opportunities for self-management. *Frontiers in Medicine*, 12, 1563003. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1563003>

Ardelean, A., Balta, D.-F., Neamtu, C., Neamtu, A. A., Rosu, M., Totolici, B. (2024). Personalized and predictive strategies for diabetic foot ulcer prevention and therapeutic management: Potential improvements through introducing Artificial Intelligence and wearable technology. *Medicine and Pharmacy Reports*, 97(4), 419–428. <https://doi.org/10.15386/mpr-2818>

Asmar, Y., Stark-Inbar, A., Wilson, M. C., Podraza, K., Treppendahl, C., Demirci, C., deMayo, R. (2026). Simultaneous Use of Continuous Glucose Monitoring (CGM) Systems and the Remote Electrical Neuromodulation (REN) Wearable for Patients with Comorbid Diabetes and Migraine: An Interventional Single-Arm Compatibility Study. *Journal of Clinical Medicine*, 15(3), 1097. <https://doi.org/10.3390/jcm15031097>

Dagmara Gładysz, Joanna Barwacz, Magdalena Adamik, Marta Czarnowska, Radosław Sciepuro, Agnieszka Zaleszczyk. (2026). WEARABLE TECHNOLOGIES IN HEALTH MONITORING: EFFECTIVENESS IN PREVENTING LIFESTYLE DISEASES. *International Journal of Innovative Technologies in Social Science*, 1(1(49)). [https://doi.org/10.31435/ijitss.1\(49\).2026.4778](https://doi.org/10.31435/ijitss.1(49).2026.4778)

Daskalaki, E., Parkinson, A., Brew-Sam, N., Hossain, M. Z., O’Neal, D., Nolan, C. J., Suominen, H. (2022). The Potential of Current Noninvasive Wearable Technology for the Monitoring of Physiological Signals in the Management of Type 1 Diabetes: Literature Survey. *Journal of Medical Internet Research*, 24(4), e28901. <https://doi.org/10.2196/28901>

Diez Alvarez, S., Fellas, A., Wynne, K., Santos, D., Sculley, D., Acharya, S., Navathe, P., Gironès, X., Coda, A. (2024). The Role of Smartwatch Technology in the Provision of Care for Type 1 or 2 Diabetes Mellitus or Gestational Diabetes: Systematic Review. *JMIR mHealth and uHealth*, 12, e54826–e54826. <https://doi.org/10.2196/54826>

Du, Z., Zhang, F., Ge, Y., Liu, Y., Yu, H., Wang, Y., Dalan, R., Shen, X. (2025). Application of Wearable Devices in Diabetes Management. *Health and Metabolism*, 7. <https://doi.org/10.53941/hm.2025.100007>

Feng, T., Li, Y., Feng, Y., Zeng, C. (2026). Application of emerging information technologies in the prevention and control of chronic diseases. *Frontiers in Public Health*, 14, 1755672. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2026.1755672>

Ifeanyi Kingsley Egbuna, Nyerovwo Charity Okei, Esther Edesiri Ajoku, Osahenrumwen Edobor, Peter Paul Issah, Tobiloba Philip Olatokun, & Aminat Oluwatimileyin Akinode. (2025). Advancing Early Disease Detection with AI: Innovations in Medical Imaging, EHR Analytics, and Wearable Technologies. *International Journal of Life Science Research Archive*, 9(1), 120–140. <https://doi.org/10.53771/ijlsra.2025.9.1.0049>

Kumar, A., Goel, S., Chaudhary, A., Dutt, S., Mishra, V. K., Kumar, R. (2025). Artificial Intelligence-Based Wearable Sensing Technologies for the Management of Cancer, Diabetes, and COVID-19. *Biosensors*, 15(11), 756. <https://doi.org/10.3390/bios15110756>

Laffi, A., Persiani, M., Piras, A., Meoni, A., Raffi, M. (2025). Effectiveness of Wearable Technologies in Supporting Physical Activity and Metabolic Health in Adults with Type 2 Diabetes: A Systematic–Narrative Hybrid Review. *Healthcare*, 3(19), 2422.

Lin, R., Jiang, Z., Chi, Y., Xing, L., Long, Z., Xue, X., Chen, M. (2026). A flexible wireless skin patch for synchronized glucose monitoring and regulation. *Microsystems & Nanoengineering*, 12(1), 23. <https://doi.org/10.1038/s41378-025-01138-4>

Mannoubi, C., Vachon, B., Menezes, K.-V., Desroches, S., Kairy, D. (2025). Design, implementation, and evaluation of complex telenutrition interventions used for diabetes self-

management and monitoring. *Digital health*, 11, 20552076251377262. <https://doi.org/10.1177/20552076251377262>

Mansour, M., Saeed Darweesh, M., Soltan, A. (2024). Wearable devices for glucose monitoring: A review of state-of-the-art technologies and emerging trends. *Alexandria Engineering Journal*, 89, 224–243. <https://doi.org/10.1016/j.aej.2024.01.021>

Rodriguez-León, C., Villalonga, C., Munoz-Torres, M., Ruiz, J. R., Banos, O. (2021). Mobile and Wearable Technology for the Monitoring of Diabetes-Related Parameters: Systematic Review. *JMIR mHealth and uHealth*, 9(6), e25138. <https://doi.org/10.2196/25138>

Scheideman, A.F., Shao, M.M., Zelada, H., Cuadros, J., Foreman, J., Sarder, P., Ho, C., Ejskjaer, N., Fleischer, J., Cichosz, S.L. Armstrong, D.G. (2025). Machine learning to diagnose complications of diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 19(6), 1650-1670.

Schwartz, F. L., Marling, C. R., Bunescu, R. C. (2018). The Promise and Perils of Wearable Physiological Sensors for Diabetes Management. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 12(3), 587–591. <https://doi.org/10.1177/1932296818763228>

Zheng, L., Deng, W., Zhu, Z., Cai, J., Emran, M. Y., Kotb, A., Ma, C.-B., Bai, J., Zhou, M. (2026). A skin-interfaced sensor for noninvasive monitoring of pharmacokinetic and pharmacodynamic responses. *Biosensors and Bioelectronics*, 295, 118301. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2025.118301>

#### **Информация за контакти:**

Афийзе Ю. Ахмедова

Катедра „Фармацевтични науки и социална фармация“

Факултет „Фармация“, Медицински университет – Плевен

e-mail: Afiyse.Ahmedova@mu-pleven.bg

# УПОТРЕБА НА ИИ ВЪВ ФАРМАЦЕВТИЧНАТА ПРАКТИКА – АНАЛИЗ И ОБЩЕСТВЕНА НАГЛАСА ARTIFICIAL INTELLIGENCE USE IN PHARMACEUTICAL PRACTICE: ANALYSIS AND PERCEPTIONS

В. Семерджиев, Й. Симеонова, А. Ахмедова  
V. Semerdzhiev, Y. Simeonova, A. Ahmedova

Факултет „Фармация”, Медицински университет – Плевен  
Faculty of Pharmacy, Medical University – Pleven

## **ABSTRACT**

**Introduction:** *The integration of artificial intelligence (AI) into pharmaceutical practice is increasingly recognized as a strategic approach to improving the quality and safety of pharmaceutical care. Along with the potential benefits, the implementation of AI presents professional, ethical and regulatory challenges.*

**Objective:** *This study aimed to evaluate pharmacists' awareness, attitudes, and readiness for AI implementation, as well as perceived risks and the need for regulation and training.*

**Materials and Methods:** *An anonymous cross-sectional survey was conducted among pharmacists. The questionnaire examined demographic and professional characteristics, level of AI awareness, potential applications, perceived effectiveness and risks, and the need for regulatory frameworks and specialized education.*

**Results:** *Participants demonstrated varying levels of awareness, with a growing tendency toward AI adoption in professional practice. Positive attitudes toward AI implementation were associated with higher self-reported digital competencies. AI technologies were perceived as valuable tools for optimizing clinical and organizational activities, particularly in reducing medication-related problems. Major concerns included the reliability of AI-generated information, personal data protection, the lack of a clear regulatory framework, and legal liability. Conclusion: Effective integration of AI into pharmaceutical practice requires clear regulations, professional standards, and structured educational programs to ensure safety, ethical compliance, and the preservation of professional integrity.*

**Key words:** Artificial intelligence, Pharmaceutical service, Pharmacist, Public attitude

## **ВЪВЕДЕНИЕ**

Изкуственият интелект представлява интердисциплинарна научна област, насочена към създаването на компютърни системи, способни да изпълняват задачи, характерни за човешката мисъл, като разпознаване на образи, обработка на естествен език, вземане на решения и самоадаптивно усвояване на нови знания. В научната литература обикновено се разграничават два основни типа изкуствен интелект – тесен (слаб) ИИ, който е предназначен за изпълнение на предварително построени, повтарящи се алгоритми, и общ (силен) ИИ, който активно възпроизвежда широк спектър от човешки когнитивни способности (Russell and Norvig, 2021).

В основата на съвременните ИИ системи стоят методите на машинното самообучение, което включва различни подходи – „обучение с учител“ (supervised learning), при което моделите използват предварително предоставени масиви от данни; „обучение без учител“ (unsupervised learning), насочено към откриване на зависимости, без предварително дефинирани стойности; и обучение чрез подсилване (reinforcement learning), при което алгоритмите адаптират своето поведение, чрез взаимодействие със средата и получаване на обратна връзка под формата на стимули или санкции (LeCun et al., 2015).

През последното десетилетие развитието на изкуствения интелект (ИИ) оказва съществено въздействие върху редица области на здравеопазването, включително фармацевтичната практика. Внедряването на интелигентни системи и алгоритми за прецизно анализиране на бази данни, създава нови възможности за оптимизиране на фармацевтичните услуги, подобряване на лекарствената безопасност и персонализиране на лечението (Hatzimanolis et al., 2025). В настоящите условия на нарастваща сложност на терапевтичните методи и високи изисквания към здравните системи, ИИ се отличава като ключов инструмент за подпомагане на фармацевтите в професионалната им практика.

Много съвременни изследвания очертават разнообразните приложения на ИИ във фармацията – от работи за автоматизирано отпускане на лекарствени продукти и контрол върху лекарствените взаимодействия, до подпомагане вземането на решения и прогнозирането на резултати в клиничната практика (Alahmari et al., 2022). Особен акцент в използването на технологии с изкуствен интелект е приносът за ограничаването на човешките грешки, повишаване на ефективността на работния процес в аптеката и подобряване качеството на обслужване на пациентите. Друга и изключително важна роля в съвременния динамичен свят е употребата на ИИ в консултирането, лекарственото наблюдение и персонализирането на терапевтичните схеми (Chalasanani et al., 2023).

Ръст на приложението на модели използващи ИИ с особено обществено значение в държавите от Европейския съюз, се отбелязва в периода 2025 – 2026 година. Събрани под общото наименование E-pharmacy, алгоритми за изчисление и статистически анализ на потреблението на определени класове лекарствени продукти (напр. антибиотици за системно приложение, медикаменти за лечение на диабет и др.), както и механизми за отчетност и верификация на изпълнени предписания, силно улесняват фармацевтите в ежедневната им работа и комуникация с контролните органи на местно и национално ниво (Khobrani and Alshahrani, 2026).

За съжаление, в последните години, броя на глобалните конфликти нараства, а с това се засягат и производствените възможности в сферата на фармацията. Все по-често

наблюдаваме липса на основни и жизненоважни лекарствени продукти. На преден план, пред семейните аптеки, болниците и мрежата за дистрибуция се появява нуждата от методи за предсказване на форсмажорни обстоятелства и потенциален недостиг на медикаменти. Именно поради това се възлагат очаквания за създаване на общодостъпен софтуер, използващ ИИ, който да се справи с тези предизвикателства (Pall et al., 2023).

Въпреки значителния потенциал на ИИ, неговото внедряване във фармацевтичната практика поставя редица въпроси и етични дилеми относно защитата на личните данни, необходимостта от регулаторни рамки и готовността на здравните специалисти да приемат новите технологии. Особено значение има и обществената нагласа към използването на ИИ в здравеопазването, която може да влияе върху степента на доверие, приемане и ефективно прилагане на тези иновации.

## **ЦЕЛ**

Настоящото проучване има за цел да анализира употребата на изкуствен интелект във фармацевтичната практика, като обобщи съвременните приложения и оцени обществените нагласи към тях. Чрез анализ на наличната научна литература, разглеждане на социалните аспекти на технологичното внедряване и интерпретация на проведено собствено анкетно проучване, сред практикуващи фармацевти, изследването се стреми да представи цялостната перспектива, върху ролята на ИИ във фармацията, степента на неговото социално одобрение и бъдещото му развитие.

## **МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ**

Настоящото научно изследване е осъществено чрез комбиниран подход, включващ задълбочен литературен обзор и емпирично изследване.

За разработването на теоретичната част е извършен анализ на съвременни научни публикации, свързани с приложението на изкуствения интелект в ежедневната работа на фармацевтите в световен мащаб, както и трудове, разглеждащи същността на ИИ от гледна точка на програмирането на информационни системи. Данните са подбрани, чрез филтриране на наличната информация от източници като PubMed, Medline, Embase и CINAHL, въз основа на релевантността към настоящия проблем и годината на първо публикуване. Използвани са издания в периода 2015 – 2026 година. По този начин е извършен широк обзор, отразяващ обществените нагласи по темата на настоящото проучване, преди и след пандемията от COVID-19. Систематичният преглед е проведен в съответствие с PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR).

Практическата част на изследването е реализирана посредством анонимно анкетно проучване, проведено сред практикуващи фармацевти, с цел установяване на тяхната осведоменост, лично мнение и степен на възприемане на ИИ в професионалната дейност. Използваният инструмент се състои от 16 въпроса, от затворен и полузатворен тип, позволяващи конкретен избор или посочване на комбинация от отговори, отразяващи личната преценка на анкетирания по съответно твърдение. Въпросите са разделени в 5 тематични категории и предоставят информация за профила на индивида, опита и познанието относно ИИ, предпочитания за работа с конкретни платформи, етичните съображения и желанието за бъдещо самоусъвършенстване в областта.

След многократни събеседвания с колектива, изготвил настоящото проучване, се стигна до консенсус относно структурирането на анкетата по начин, позволяващ сортиране на получените отговори и съответното им групиране и схематично представяне, съобразно различния характер на обектите на изследване.

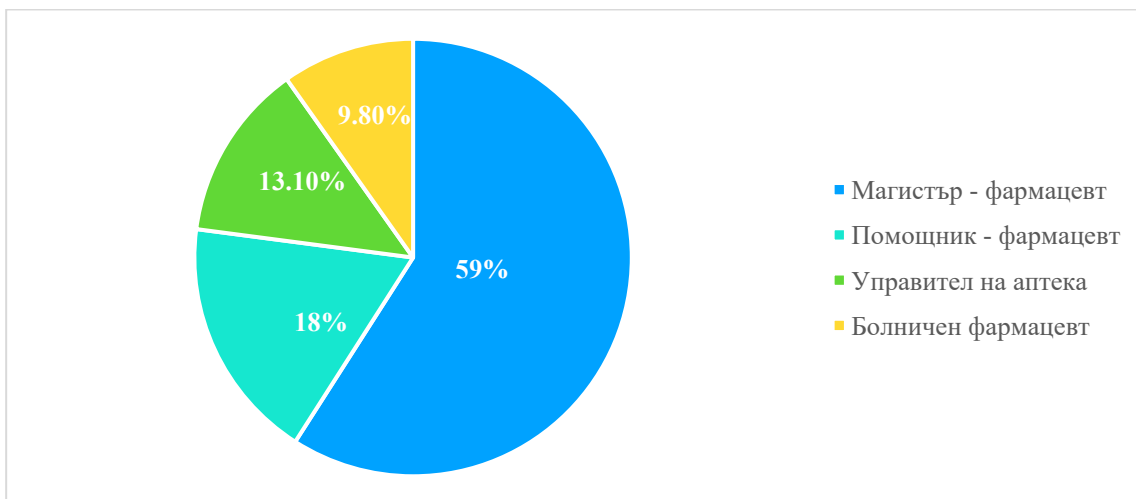
Допитването е извършено посредством мобилно приложение за електронни устройства, свързани с интернет, като е гарантирана пълната анонимност на анкетирания (в т.ч. лични данни за самоличност и информация за използваното устройство).

Получените резултати са обработени чрез методи на описателната статистика и съпоставителен анализ, с оглед формулиране на обобщени заключения относно приложението и общественото възприятие на изкуствения интелект във фармацевтичната дейност.

## **РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ**

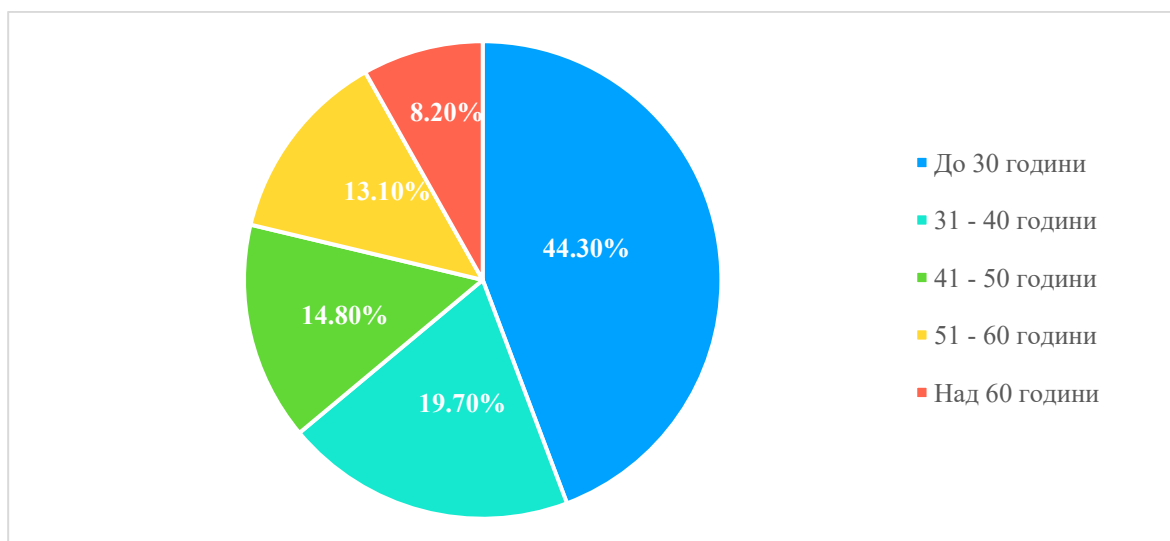
В настоящото проучване взеха участие 161 фармацевти, избрани по метода на отзовалите се. Мнозинството от участниците са завършили магистърска степен по специалността „Фармация“ и работят на позицията „магистър - фармацевт“ (59%), като малка част от тях заемат ръководни длъжности в съответните аптеки (13,1%). Хората завършили бакалавърска степен на висше образование и работещи на позиция „помощник - фармацевт“ са 18%, а представителите на болничните фармацевти съставляват 9,8%. Данните са представени схематично на Фигура 1.

Профилът на работещите в аптеки за обслужване на амбулаторно - болни пациенти представлява 59% от всички анкетиранни, а представители на болничните аптеки са 18%. Останалите лица в допитването са посочили други работни места, а именно: Фармацевтична компания – 4,9%; Производство на лекарствени продукти – 8,2%; Клинични изпитвания – 6,6%; Друго – 3,3% (Фигура 3).



Фигура 1. Разпределение на анкетираните участници по работни позиции.

Разпределението по възраст е разнородно, с превес на субектите до 30 години (44,3%). Сумарно, участниците в диапазона 31 - 60 годишна възраст са 47,6%, а анкетираните посочили възраст над 60 години са 8,2% (Фигура 2).



Фигура 2. Разпределение на анкетираните участници по възраст

От фигура 3 се вижда, че 58% от анкетираните работят в открити аптеки, 18% – в болнични аптеки.



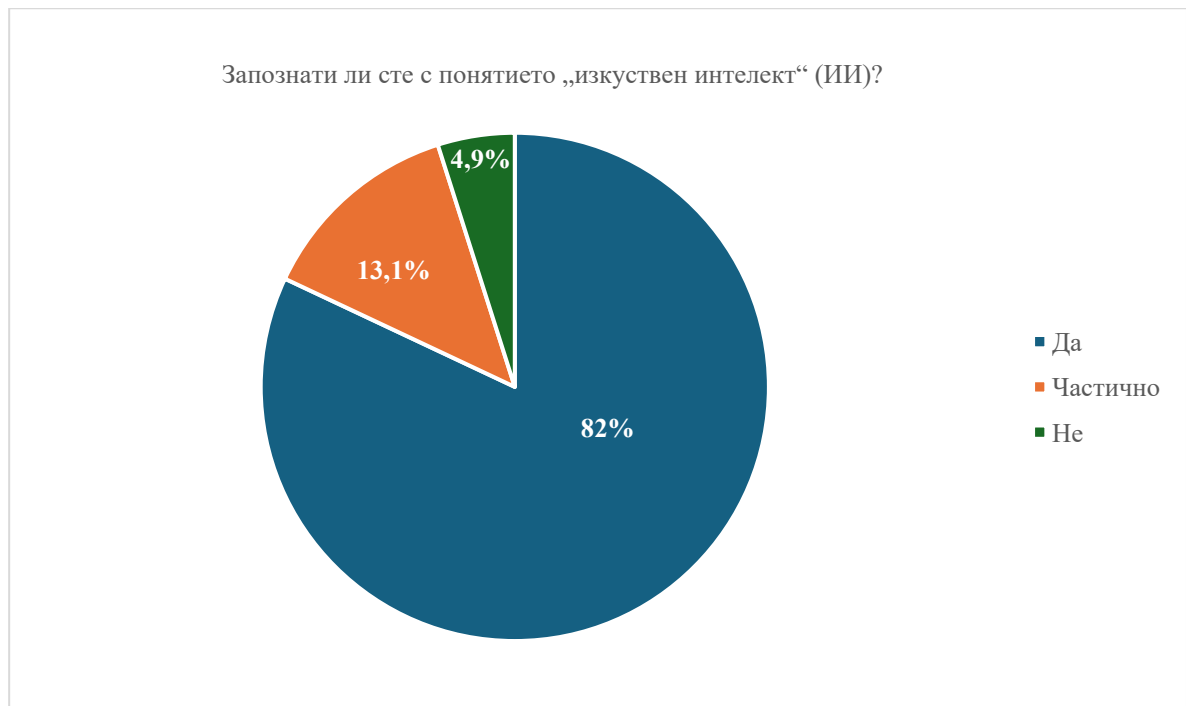
Фигура 3. Разпределение на анкетираните участници по месторабота.

Трудовият стаж на участниците е представен схематично в Таблица 1.

Таблица 1. Процентно разпределение на участниците по години трудов стаж

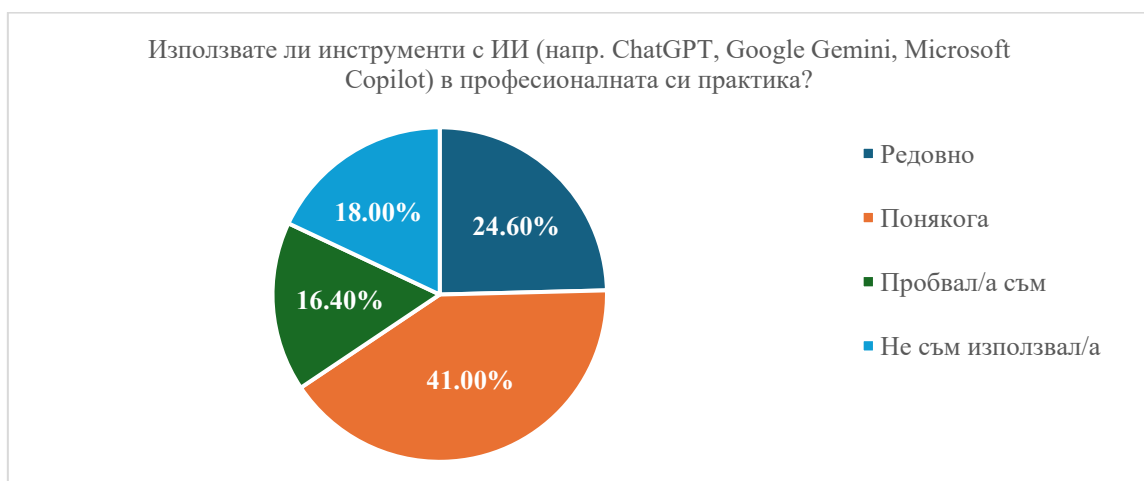
Години професионален опит	Относителен дял от анкетираните
Под 5 години	44,3%
От 5 до 10 години	18%
От 11 до 20 години	14,8%
Над 20 години	23%

Резултатите от проведеното проучване разкриват, че преобладаващата част от изследваните фармацевти демонстрират добра информираност относно същността на изкуствения интелект и неговото приложение във фармацевтичната практика. 82% от анкетираните са запознати с понятието „изкуствен интелект“, докато само 4,9% не са се срещали с него в ежедневието си. Резултатите са представени схематично на Фигура 4.



Фигура 4. Степен на осведоменост, относно понятието „изкуствен интелект“ - ИИ.

Най-голям дял от участниците (41%) използват инструменти, управлявани от изкуствен интелект (а именно ChatGPT, Google Gemini и Microsoft Copilot) „понякога“. 24,6% от допитаните посочват, че редовно включват системи с ИИ в работата си, докато 18% никога не са използвали такива технологии. 16,4% са се срещали поне веднъж в практиката с такъв тип приложения. Данните показват, че въпреки добрата информираност, реалното приложение на ИИ все още не е напълно интегрирано в ежедневието на специалистите във фармацевтичната сфера (Фигура 5).



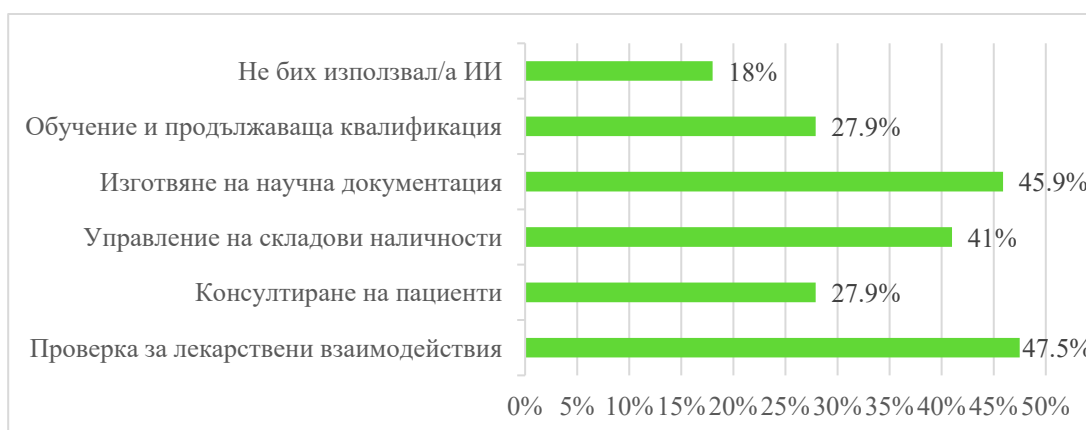
Фигура 5. Актуално ниво на употреба на инструменти с ИИ в ежедневието на фармацевтите.

Значителен дял от респондентите изразяват положително отношение към внедряването на ИИ технологии, като подчертават техния потенциал за повишаване на ефективността на работните процеси, намаляване на вероятността от лекарствени грешки и подобряване на качеството на фармацевтичните грижи (Таблица 2).

Таблица 2. Процентно разпределение на степента на съгласие по зададени въпроси

Твърдение	Напълно несъгласен/на	По-скоро несъгласен/на	Неутрален/на	По-скоро съгласен/на	Напълно съгласен/на
„ИИ може да подобри качеството на фармацевтичната грижа.“	18 %	19,7 %	16,4 %	31,1 %	14,8 %
„ИИ може да намали риска от лекарствени грешки.“	9,8 %	19,7 %	21,3 %	31,1 %	18 %
„Притеснявам се относно използването на ИИ в практиката си.“	14,8 %	36,1 %	14,8 %	18 %	16,4 %

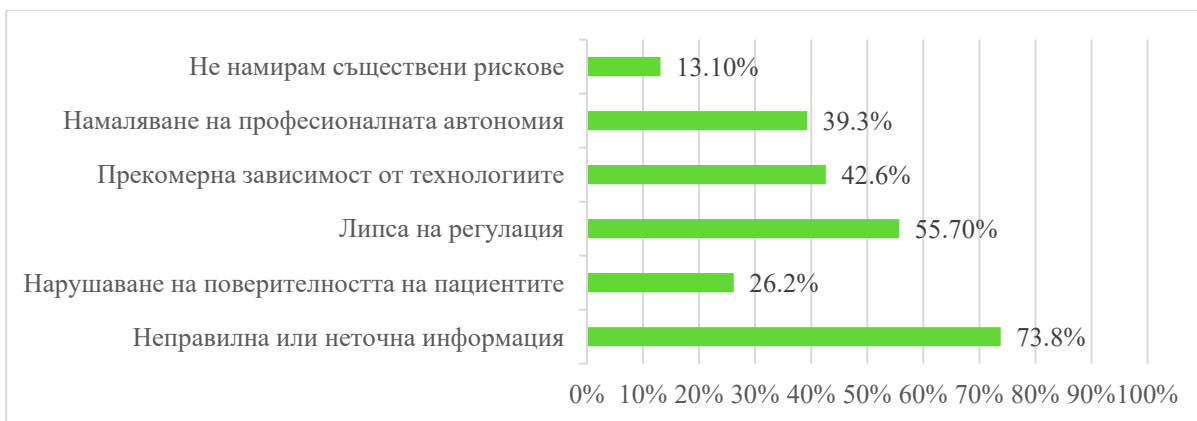
В това естество са и дейностите, при които е посочено най-голямо желание от употребата на предварително програмирани алгоритми (Фигура 6).



Фигура 6. Посочени дейности, при които е предпочетена употребата на ИИ.

Тези резултати кореспондират с данните, представени в съвременни научни изследвания, които акцентират върху ролята на ИИ като инструмент за подпомагане на клиничното вземане на решения, оптимизиране на лекарствената терапия и усъвършенстване на фармацевтичното обслужване (Natzimanolis et al., 2025; Chalasani et al., 2023).

Наред с положителните нагласи, част от участниците в проучването изразяват известни колебания и резерви по отношение на широкото прилагане на ИИ в практиката. Основните опасения са свързани с необходимостта от допълнително професионално обучение, ограничената регулаторната рамка, както и потенциалните рискове за сигурността и поверителността на пациентските данни (Фигура 7).



*Фигура 7. Основни опасения от употребата на ИИ, като процент от всички анкетирани.*

Подобни проблеми са широко дискутирани и в редица научни трудове, като се подчертава, че успешната интеграция на ИИ изисква не само технологичен напредък, но и изграждане на доверие сред здравните специалисти, както и създаване на ясни етични и правни стандарти.

Допълнителният анализ на резултатите показва, че степента на приемане на ИИ е тясно свързана с нивото на дигитална компетентност и професионален опит на фармацевтите. Респондентите с по-висока технологична подготовка демонстрират по-голяма склонност към използване на интелигентни системи в ежедневноата практика. Това наблюдение е в съответствие с изводите от проведеното анкетно проучване, които подчертават значението на образованието и преквалификацията като ключови фактори за успешно внедряване на иновации в здравеопазването. 82% от субектите никога не са обучавани за работа с ИИ, а 70,5% изразяват готовност да се включат в лекционен курс по темата, към съответната съсловна организация. Силно одобрително е и настроението, по въпросите за нуждата от нормативно регулиране и въвеждане на утвърдени ръководства и стандарти, относно използването на интелигентни алгоритми.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Резултатите от настоящото изследване потвърждават, че изкуственият интелект се утвърждава като значим и перспективен инструмент във фармацевтичната практика. Налице е висока степен на информираност сред фармацевтите и положително отношение към внедряването на ИИ технологии, което създава благоприятна основа за по-широкото им приложение. Открояват се редица предизвикателства, свързани с необходимостта от допълнително обучение, изграждане на ясна регулаторна рамка, гарантиране на сигурността

и етичната употреба на данните. Получените резултати подчертават, че успешната интеграция на изкуствения интелект изисква балансиран подход, съчетаващ технологичното развитие с повишаването на професионалната компетентност и обществено доверие. В този контекст, бъдещите усилия следва да бъдат насочени към разработване на политики и образователни стратегии, които да подпомогнат ефективното и отговорно внедряване на ИИ във фармацевтичната практика.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Колективът, изготвил научната публикация, изразява искрени благодарности към цялото академично ръководство на Факултет „Фармация“ при Медицински университет – гр. Плевен, за подкрепата при разработването на настоящия труд!

## ЛИТЕРАТУРА

Alahmari, A. H., Alzahrani, M. S., Alotaibi, R. M. et al. (2022). Applications of artificial intelligence in pharmacy practice. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 30(9), 1234–1242.

Chalasanani, S. H., Syed, J., Ramesh, M. et al. (2023). Artificial intelligence in the field of pharmacy practice: A literature review. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*, 16(1), 45–58.

Hatzimanolis, J., Riley, B., El-Den, S. et al. (2025). Applications of artificial intelligence in current pharmacy practice: A scoping review. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 21(2), 310–322.

Khobrani, M. A., Alshahrani, A. M. (2026). E-pharmacy and artificial intelligence integration in healthcare systems. *International Journal of Medical Informatics*, 185, 105–118.

LeCun, Y., Bengio, Y., Hinton, G. (2015). Deep learning. *Nature*, 521(7553), 436–444.

Pall, D., Tóth, B., Nagy, Z. et al. (2023). Artificial intelligence in pharmaceutical supply chains and drug shortages. *Healthcare*, 11(7), 1023–1035.

Russell, S. J., Norvig, P. (2021). *Artificial Intelligence: A Modern Approach*. Harlow, Pearson Education Limited.

## Информация за контакти:

Веселин Свиленов Семерджиев

Факултет „Фармация“, Медицински университет – Плевен

e-mail: veselin\_semerdzhiev@abv.bg

# ГЕНЕРАТИВЕН ИЗКУСТВЕН ИНТЕЛЕКТ В ОБУЧЕНИЕТО ПО ФАРМАЦИЯ: ЧЕСТОТА НА УПОТРЕБА И НИВО НА AI ГРАМОТНОСТ СРЕД СТУДЕНТИ – ПИЛОТНО ПРОУЧВАНЕ.

## GENERATIVE ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN PHARMACY EDUCATION: FREQUENCY OF USE AND LEVEL OF AI LITERACY AMONG STUDENTS – A PILOT STUDY

Й. Симеонова, В. Семерджиев, А. Ахмедова  
Y. Simeonova, V. Semerdzhiev, A. Ahmedova

Факултет „Фармация”, Медицински университет – Плевен  
Faculty of Pharmacy, Medical University – Pleven

### ABSTRACT

**Introduction:** Generative AI, including advanced large language models, is being used increasingly often by pharmacy students, but data on its application and on AI literacy remain limited. Insufficient information regarding the purposes of use hinders research in this field.

**Aim:** The present study aimed to assess the frequency and purposes of GenAI use, perceived usefulness, and AI literacy among pharmacy students, as well as to identify training needs for the proper use of AI, and more specifically of large language models (LLMs).

**Methods:** A pilot online survey consisting of 24 questions was conducted among pharmacy students at the Medical University of Pleven. The questionnaire included single-choice and multiple-choice questions, as well as 5-point Likert scales to assess perceived usefulness and attitudes.

**Results:** A total of 55 students from the Pharmacy program at the Medical University of Pleven participated in the study. Nearly half of them (43.6%) reported a high self-assessment of their digital skills. Nevertheless, a limited level of knowledge regarding the use of AI was identified.

**Conclusion:** The results of this pilot study indicate a high frequency of AI use among pharmacy students, mainly to support the learning process and clarify educational content. A discrepancy was observed between self-assessed digital competence and actual knowledge regarding AI use.

**Keywords:** Digital competence, generative AI, language models, pharmacy students

### ВЪВЕДЕНИЕ

Това проучване изследва възприятията, познаваемостта и степента на използване на изкуствения интелект (ИИ) сред студентите по фармация в МУ-Плевен.

Изкуственият интелект (ИИ) е технология, която позволява на компютрите и машините да симулират човешки способности, като учене, разбиране, решаване на проблеми, креативност и автономност (Ba Makhalef et al., 2025). Той се утвърждава като значим технологичен инструмент в сферата на висшето образование, който намира приложение в различни аспекти на обучението и самоподготовката на студентите. Нарастващият интерес към неговото използване произлиза от различните възможности за подпомагане на учебния процес, достъпа до информация и развитието на професионални компетентности.

Предвид нарастващото внедряване на инструменти с изкуствен интелект във фармацевтичната практика, интегрирането му във фармацевтичното образование става от съществено значение. Новости в работния процес, които включват ИИ биват автоматизирани системи за подпомагане вземането на клинични решения, за да улеснят оптималния избор на лекарствена терапия, дозиране и наблюдение. Консултиране на пациенти и автоматизирани алгоритми за съгласуване на лекарствата, които пациентът приема, като повишават лекарствената безопасност и идентифицират несъответствия по време на прехода на грижите са също системи с ИИ използвани в практиката. Други инструменти биват интелигентни системи за отпускане на лекарства и автоматизирани броячи на хапчета. Те се използват за подобряване ефективността на работния процес в аптеките и намаляване на лекарствените грешки (Gustafson et al., 2025). Независимо от степента на автоматизация, публикуваните данни последователно подчертават, че ролята на фармацевта остава централна, тъй като крайната валидация на сигнала, клиничната интерпретация и вземането на решение се осъществяват от специалиста. Прегледът на рецепти, отпускането на ЛП, наблюдението на нежелани лекарствени реакции и идентифицирането на лекарствени взаимодействия са задачи, които позволяват потенциалното използване на LLM в практиката, даващи на фармацевтите повече време с пациентите. Това има потенциал да повиши ефективността на фармацевтите в тяхната роля, подобрявайки вземането на решения и грижите за пациентите в клинични условия, за да се отговори на постоянно нарастващите изисквания за работно натоварване. (Mortlock et al., 2024)

Проучване показващо полза от внедряване на системи с ИИ е публикувано през 2019 година. То използва базирана на машинно обучение система за подпомагане на клиничните решения в стационарна обстановка, която намалява грешките при предписване на лекарства и нежеланите лекарствени събития. (Segal et al., 2019). Друг важен клас внедрени решения са интелигентните системи за предварителен преглед на рецепти. В педиатрична болнична среда е описана Pre-Prescription Review System (PPRS), която подпомага фармацевтите при оценката на рационалността на назначенията. След внедряването ѝ е отчетено повишение на дела на рационалните рецепти от 91.19% на 98.79%, както и съкращаване на времето от изписване до отпускане от 19.59 на 16.33 минути. Този тип системи са особено значими, тъй като съчетават автоматизиран предварителен анализ с последващ фармацевтичен контрол, което подобрява едновременно ефективността и безопасността на лекарственото обслужване (Yang et al., 2025). Реално внедрени AI-базирани модели са описани и в болници, където системите се използват за предварителен електронен преглед на рецепти преди

фармацевтичната верификация. В публикуван китайски модел “rational medication monitoring system” е вградена в интернет-болничната платформа, като AI-прегледа предхожда прегледа, извършен от фармацевта. Това показва, че практическото внедряване на AI във фармацията е насочено не към елиминиране на фармацевта, а към пренасочване на експертния му ресурс към случаите с по-висока клинична сложност. (Vu et al., 2022). В амбулаторната болнична фармация AI-подобни разширени системи също демонстрират значим практически ефект. В Испания е интегрирана и се използва за генериране на сигнали в реално време при нови назначения в HIV амбулаторна фармацевтична грижа. След внедряването ѝ броят на фармацевтичните интервенции нараства от 84 на 877, 83.3% от фармацевтите активно използват системата, а приемането на интервенциите от предписващите достига 85.2%. Тези данни подкрепят тезата, че дигиталните системи за проследяване и сигнализиране могат съществено да разширят обхвата и навременността на фармацевтичната намеса (Morillo-Verdugo et al., 2025). Това подчертава необходимостта от структурирано интегриране на обучения, насочени към дигитална грамотност, информационна грамотност, технологична грамотност и *AI грамотност*.

Дефинициите за AI грамотност се различават по точния брой и конфигурация на компетенциите. Съществуват много различни определения за AI грамотност. Някои автори постулират четири концепции на AI грамотността: Познаване и разбиране на ИИ, Използване и прилагане на ИИ, Оценка и създаване на ИИ и Етика на ИИ. Те приемат, че AI грамотност притежават тези лица, които познават основните функции на ИИ, могат да използват приложения с ИИ, могат да прилагат техните знания в различни сценарии, могат да оценяват, преценяват, прогнозираят и проектират приложения с ИИ и могат да правят етични съображения. Други автори твърдят, че дори ако нямат задълбочени технически познания и не могат да разработват или създават ИИ, но притежават набор от компетенции, които позволяват на хората критично да оценяват системите, да комуникират, да си сътрудничат ефективно с ИИ и да използват ИИ като инструмент онлайн, у дома и на работното място то те притежават необходимата AI грамотност.

Някои публикации описват закономерности, които показват, че образованието и възрастта са значими предиктори за грамотността в областта на ИИ. Положителните нагласи към ИИ варират в зависимост от пола, докато негативните нагласи изглеждат по-равномерно разпределени, отразявайки по-широки обществени опасения. Глобално проучване от 2025 г. анкетиращо над 48 000 души в 47 държави, установява широко разпространено използване на ИИ, но ниски нива на доверие, особено в държавите със силно развита икономика. В

Европа са регистрирани предимно положителни нагласи, въпреки ниската самооценка на компетентността (Markova et al., 2025).

Познанията ни за нивото на AI грамотност сред обществото остават ограничени, особено в локален контекст. Недостатъчната информираност относно целите, начина и честотата на употреба, както и относно предизвикателствата, свързани с етичните, правните и практически аспекти на използването на тези технологии, затрудняват провеждането на целенасочени изследвания и разработването на адекватни образователни стратегии. В този смисъл идентифицирането на ключовите пропуски в знанията и уменията на студентите е от съществено значение.

Въпреки значителния растеж на ИИ в здравеопазването, интеграцията му във фармацевтичното образование все още е в начален стадий. Настоящите данни показват, че студентите чувстват нужда от допълнително обучение в областта на ИИ (Rashid et al., 2024).

Инкорпорирането на учебни занятия има за цел да подпомогне адекватната подготовка на бъдещите фармацевти за нарастващите изисквания на динамично развиващата се среда на дигиталното здравеопазване. За да се ориентират в свят повлиян от ИИ, да могат да действат по самоопределен начин и да участват в бъдещи развития, студентите се нуждаят от разбиране за това какво е ИИ, какво може да прави и как могат да се възползват от него. (Carolus et al., 2023) Разработени са специфични тестове и въпросници за измерване на грамотността в образователни среди, където се полагат усилия за внедряване на ИИ и се разработват образователни подходи за повишаване на компетенциите, за да се провери до каква степен тези внедрени методи са ефективни (Dai et al. 2020; Xiaoyu Wan et al., 2020; Rodríguez et al., 2021)

Наред с потенциалните ползи настъпват и опасения в контекста на неговото приложение, които поставят редица въпроси, свързани с коректността на генерираното съдържание, рационалната употреба, защитата на личните данни, загуба на човешка автономност, съкращения на работни места и границите на допустимост при използването му в академична среда.

### **Исторически данни на развитие на изкуствен интелект**

Историческото развитие на изкуствения интелект започва през средата на XX век, когато се поставят теоретичните основи на машинното мислене - обучение чрез предварително представени масиви от данни. По време на Втората световна война, за първи път изкуственият интелект е проследен, когато британски математик и компютърен учен на име Алън Тюринг излиза с идеята и създава т.нар. машина на Тюринг - устройство за

разбиване на кодове, което декодира немски сигнали, криптирани с Enigma. Тюринг променя начина, по който се задава въпросът за мислещите машини. Вместо да пита директно „Могат ли машините да мислят?“, той предлага по-практичен и проверим подход чрез „имитационната игра“, известна днес като Тюринг тест. Идеята е, че ако в разговор машина се държи така, че човек да не може надеждно да я различи от друг човек, тогава може да се говори за машинно интелигентно поведение. (Rashid et al., 2024)

В следващите десетилетия развитието преминава през периоди на голям ентузиазъм и разочарование, известни като „зими на ИИ“, поради ограничените възможности и слабите практически резултати. През 90-те и началото на XXI век фокусът се измества към машинното обучение, което позволява на компютърните системи да се адаптират и учат от предварително зададени масиви от данни.

В първите години на XXI век изкуственият интелект навлиза и в домовете ни с представянето на Roomba, роботизирана прахосмукачка, а през 2006 г. изкуственият интелект разширява присъствието си и в бизнеса. Компании като Facebook, Twitter и Netflix интегрирали технологии с изкуствен интелект за различни приложения, за да предсказват предпочитанията на всеки потребител. ИИ се използва също в сектор производство, здравеопазване, финанси, селско стопанство за събиране и анализ на данни, създаване на графики и други дейности, които до преди това са изисквали човешка намеса за направата им (Rashid AB et al., 2024).

След 2010 г. бързият напредък в дълбокото обучение, подполе на Слаб ИИ, невронните мрежи и изчислителната мощ за извличане на все по-абстрактни представяния на информацията, води до значително развитие на ИИ (Rashid AB et al., 2024).

Днес изкуственият интелект намира широко приложение в медицината, фармацията, образованието, индустрията и ежедневието.

### **Определение за изкуствен интелект**

Понастоящем няма стандартно определение за ИИ. Липсата на стандартизация произтича от факта, че интелигентните технологии като смартфоните и интелигентните домове се наричат ИИ, точно както автономните технологии (напр. самоуправляващи се автомобили и дронове). Въпреки това е направен опит да се дефинира ИИ като „неестествен обект, който притежава способността и капацитета да отговаря или надхвърля изискванията на задачата, която обикновено изисква човешки умения и способности, като познание, възприятие, разбиране на езика, разсъждение, учене, **планиране и решаване на проблеми**“ (Ofosu-Ampong et al., 2024; Gustafson et al., 2025). ИИ бива разглеждан като дял от

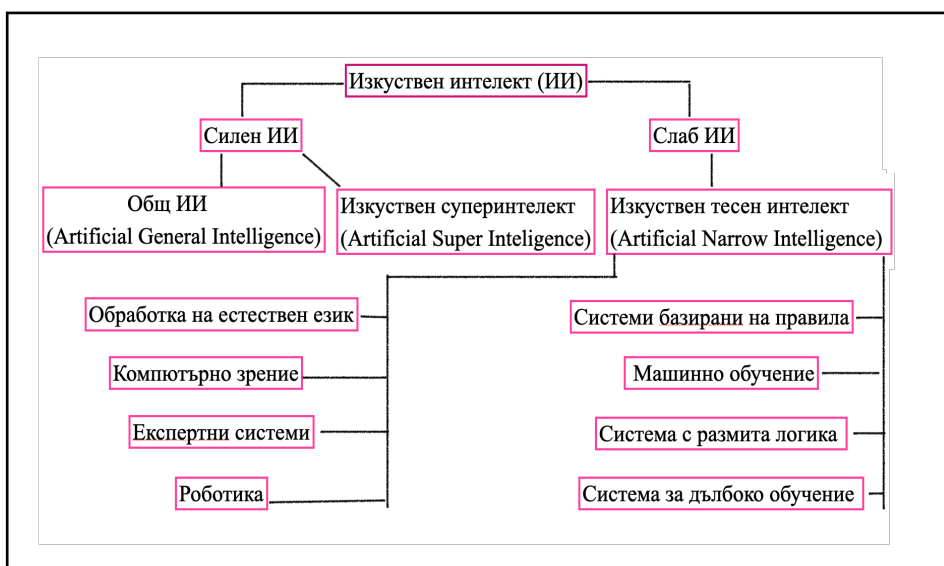
компютърните науки, който реализира способността на машина или компютърна програма да действа като човешки интелект или да възпроизвежда човешкия интелект (Rashid et al., 2024).

### Класификация на изкуствен интелект

Изкуственият интелект е бързо развиваща се, сложна и разнообразна област с различни компоненти и приложения, което прави класификацията на литературата предизвикателство. Предвид широкия спектър и разнообразните подобласти на ИИ, всеки опит за категоризиране на литературата трябва да вземе предвид многото аспекти и сложности, присъщи на тази динамична област (Ofosu-Ampong et al., 2024).

Крайната цел на изследванията в областта на ИИ е да се разработят интелигентни машини, които могат да виждат обкръжението си, да разсъждават, да учат и да действат самостоятелно, за да изпълняват трудни задачи. Класификацията на ИИ не е окончателна и учени от различни сфери могат да имат различни начини за категоризиране. Често отправната точка за разграничаване на различните категории ИИ е на база ниво на интелигентност/способност (какво могат да правят) (Rashid et al., 2024).

Фигура 1 изобразява класификацията на системите с изкуствен интелект в две общи категории: Слаб ИИ и Силен ИИ. Те притежават допълнителните подразделения Изкуствен тесен интелект (ANI), Общ изкуствен интелект (AGI) и Изкуствен суперинтелект (ASI) (Rashid et al., 2024).



Фигура 1. Класификация на различните видове системи изкуствен интелект

Подразделението „Тесен ИИ“ на Слабия ИИ (*Artificial Narrow Intelligence, ANI*) е ИИ, който е създаден за да работи върху една конкретна задача или тесен набор от задачи. Отнася

се до системи с изкуствен интелект, разработени специално за изпълнение на специфични задания в рамките на определена област. Тези системи имат ограничено поле на действие и не могат да мислят или разсъждават извън своите програмни параметри (Rashid AB et al., 2024).

- Система за обработка на естествен език. Тя може да изпълнява конкретни езикови задачи, а не да мисли и разбира като човек във всички области. При него системата е “тясна”, защото работи само с определен тип дейности като например превод от един език на друг, автоматично довършване на текст, извличане на информация от документи и отговаряне на въпроси. В практиката това са системи, които откриват несъответствия в дозировка и противопоказания. Те предупреждават за потенциално опасни комбинации, дублиране на терапия, риск при конкретни пациенти и други медикаментозни проблеми.

- Тесен изкуствен интелект в компютърното зрение е вид ИИ, който е създаден да изпълнява конкретни задачи, свързани с разпознаване и анализ на образи, без да притежава общо човешко мислене, като анализ на рентгенови снимки.

- Тесен изкуствен интелект в машинното обучение е друг подвид ИИ, който е създаден да разпознава закономерности в данни и да взема решения или да прави прогнози по конкретна задача. Алгоритъм, който анализира лабораторни показатели и прогнозира вероятност за диабет, е пример за тесен ИИ в машинното обучение. Също AI-подпомогнатото дистанционно наблюдение на пациенти, което е набор от проследяващи системи, които измерват пулс, кръвно налягане, температура, активност, сатурация и други показатели и сигнализират при отклонения се причисляват към тази категория.

- Роботиката в здравеопазването представлява роботизирана система или софтуерно управлявани устройства за изпълнение на медицински и здравни дейности като роботизирано асистирани операции, при които хирургът управлява инструментите чрез компютърна система.

- Експертите системи от своя страна използват база знания с факти и правила, предварително зададени, и чрез механизъм за логически извод прилага тези правила. Пример тук бива система, която съдържа правила като “**ако** пациентът има температура, кашлица и инфилтрат на рентгенография, **тогава** вероятна е пневмония” или “**ако** има алергия към пеницилини, **тогава** не препоръчвай амоксицилин” и могат да бъдат използвани за подпомагане на клинични решения, предупреждения за противопоказания и проверка на лекарствени взаимодействия.

- Система за размита логика работи с междинни степени, а не с две крайности (да/не). Тя също използва входни данни и предварително зададени правила, които имитират

човешка преценка, но при ситуации на несигурност. Пример тук е оценка на риска при определени стойности на кръвно налягане, пулс, сатурация, за да се определи нисък, умерен или висок риск от ССЗ.

- Система за дълбоко обучение е вид система с изкуствен интелект, която използва многослойни невронни мрежи, за да разпознава сложни зависимости в големи количества данни. Тя „се учи“ от много примери и постепенно открива модели сама, без да е нужно човекът да зададе всички правила предварително.

Силният изкуствен интелект (ИИ) е система способна да разсъждава и мисли като човек и да извършва всякаква интелектуална дейност в широк спектър от задачи на човешко ниво или над него. Силният изкуствен интелект (ИИ) включва няколко подкатегории, две от които са общ изкуствен интелект (ОИИ) и изкуствен суперинтелект. (Rashid et al., 2024) Разликата със слабия ИИ е, че той е създаден за конкретни задачи — например разпознаване на образи, превод, прогнозиране на риск - докато AGI и ASI би трябвало да могат гъвкаво да разсъждават, учат и решават проблеми в много различни контексти. Към март 2026 година няма общоприето доказателство, че такъв вече е наличен и рутинно се прилага. AGI и ASI все още се разглеждат като изследователско предизвикателство, а не като стандартно внедрен инструмент.

## **МЕТОДИ**

### **Дизайн на изследването**

Настоящото пилотно проучване използва анкета с 24 въпроса. Въпросникът бе направен с помощта на Google Forms. Целевата група включваше 55 произволно избрани студенти набрани чрез онлайн разпространение на анкетата, предимно в социални медийни платформи. От участниците се изискваше да се запознаят с целите на изследването, процедурите и мерките за поверителност упоменати във въпросника преди да продължат с основните въпроси на изследването.

### **Метод за събиране на данни**

В анкетата бяха включени секции за честота, цели на употреба, полезност, и удобство за потребителя. Състои се от четири подраздела. Първият подраздел събира обща информация за участниците като възраст и курс на обучение. Вторият подраздел събира информация за опита на участниците с ИИ в образованието и тяхната увереност при използването му. Третият подраздел събира данни за използваните от тях текущи приложения, честотата на използване и ползите, които ИИ им предоставя във

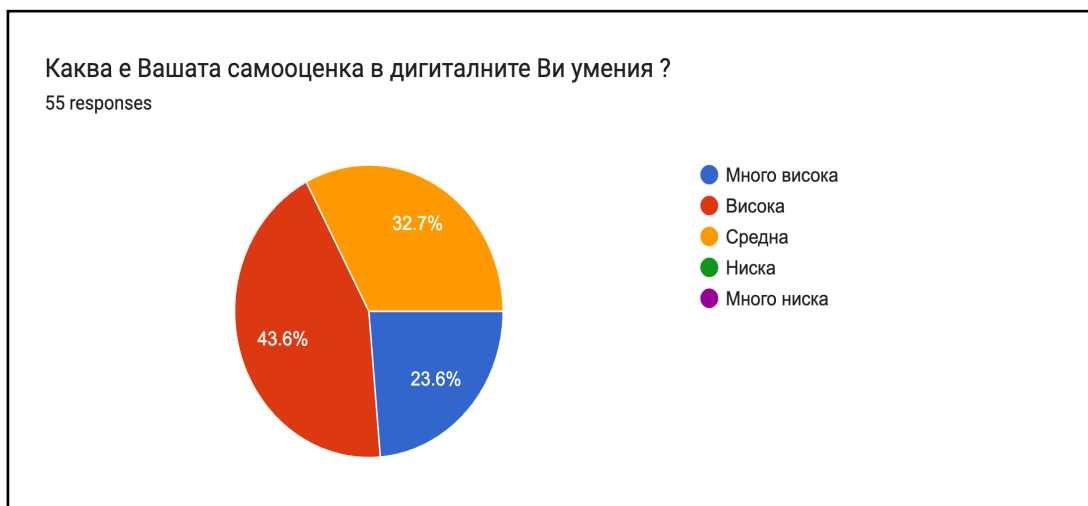
фармацевтичното образование. Последният подраздел събира техните гледни точки и нагласи към тези системи. Фокуса е заострен върху четири измерения: “Осъзнатост”, “Употреба”, “Оценка” и “Етика”. Въпросникът включваше категорични въпроси (multiple choice), въпроси с множествен избор (checkboxes) и 5-степенни Ликертови скали. Разнообразните опции за отговори бяха предвидени с цел по-прецизна оценка на възприятията относно надеждността на инструментите и перспективите за бъдещо внедряване на ИИ във **фармацевтичното образование**. Честотата на употреба и нивото на познание на ИИ в контекста на фармацевтичното обучение и ежедневието също бяха обект на изследване. Въпросникът съдържаше предимно затворени въпроси, допълнени от една отворена позиция предоставяща възможност на студентите да дадат своето мнение по въпрос касаещ нуждата от допълнително обучение. Попълването беше доброволно и анонимно. Анализът се проведе в периода на месец февруари 2026г.

Въпросите бяха подбрани на база предишни проучвания и проучвания в други държави чрез търсене в научна литература. Бяха претърсени бази данни (PubMed, Science Direct, SPRINGER NATURE, Taylor & Francis) за подходящи статии, публикувани в периода 2020 - 2026 г., като ключови термини в този процес бяха “дигитална компетентност”, “генеративен ИИ”, “студенти по фармация” и “езикови модели”. Процесът на подбор на литературните източници протече в три последователни етапа: отстраняване на дублиращите се публикации, скрининг на заглавията и резюметата, както и оценка на пълните текстове на статиите. От анализа бяха изключени публикации, в които използването на изкуствен интелект не е разгледано в контекста на фармацевтичното образование и обучение.

## РЕЗУЛТАТИ

Проучването бе проведено от общо 55 студенти от специалност Фармация. Средната възраст на участниците е 22 години (40%). Анкетата установява, че участниците имат ограничени познания за ИИ и неговите приложения във фармацевтичното образование.

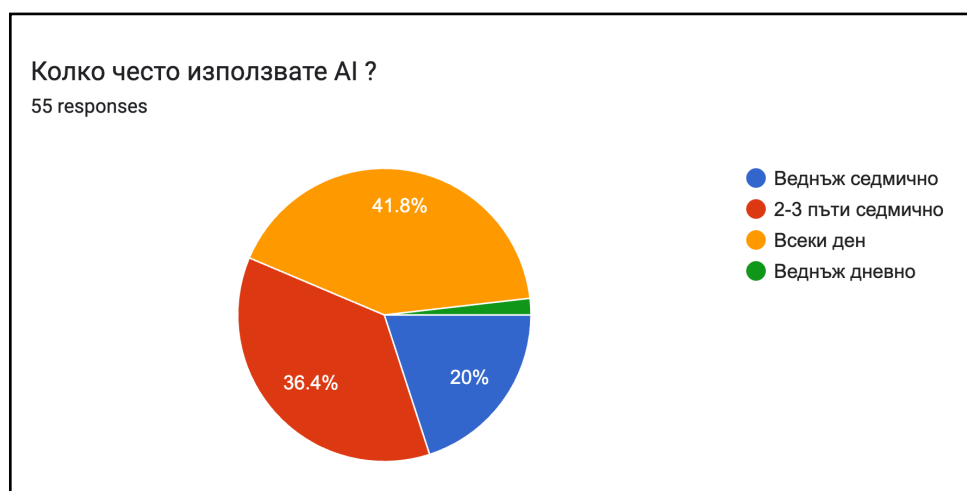
Бе зададен въпрос, с който всеки студент може да определи нивото на дигиталните си компетенции. Резултатите показани на Фигура 2 демонстрират, че част от тях са дали “много висока” (23.6%) оценка за себе си, други са оценили себе си със отговор “средна” (32.7%) компетентност, а най-голяма част, близо половината, са посочили “висока” (43.6%) дигитална грамотност.



Фигура 2. Оценка на всеки един участник относно дигиталните им компетенции.

Най-често използваният инструмент с ИИ е ChatGPT (n=42; 76.4%) следван от Google Bard (Gemini) (n=11; 20%). Други участници са дали отговори като “не използвам” (n=3; 5.5%), а повечето са посочили повече от един инструмент.

Честота на тяхното използване варира от всеки ден (41.8%) до веднъж седмично (20%). Останалата част от възможните отговори са представени на Фигура 3.



Фигура 3. Честота на използване на изкуствен интелект при респондентите.

Бе зададен въпрос, с който да се оточни целта, за която AI е най-често употребяван. Проучването категорично показва склонността към използване на генеративни инструменти с ИИ за академични цели. Водещата академична причина е била “Пояснение на учебен материал/информация/текст“ (79.6%), следвана от “Намиране на информация/отговори относно лекарствени продукти” (53.7%).

Други участници посочват използването на ИИ главно за лични потребности, като основната причина е била “Отговор на въпроси/търсене на информация” (78.2%), а като

второстепенна причина - “Обяснение на неясна информация” (76.4%). Други лични причини, които бяха включени във възможните отговори са “Плануване на почивка, изготвяне на списък за пазаруване”, “Изготвяне на CV”, “Изготвяне на хранителен режим”.

Клинични причини, за които ИИ е бил в помощ на студентите по фармация са на първо място - “Опростяване на сложна тема” (73.1%), на второ място - “Проверка на лекарствени взаимодействия/НЛР” (34.6%), а на трето - “Помощ при разпознаване на симптоматика” (25%).

Сред участниците, които не използват AI, най-често посочваната причина е необходимостта от по-голяма увереност в надеждността на тези инструменти (50%). На второ място се нарежда отговорът, че към момента не изпитват практическа необходимост от използването им (43.3%). По-рядко са отбелязвани причини като академични и етични съображения (13.3%), притеснения, свързани с поверителността (10%), както и липса на достатъчна информираност относно подходящите инструменти (3.3%). Резултати събрани от следващ въпрос касаещ употреба на AI с цел генериране на текст, представян впоследствие като собствено учебно задание, показват, че преобладаващата част от участниците не съобщават за използването му в тази насока. Най-висок е дялът на отговорите „никога“ (38.2%), следван от „рядко“ (34.5%). По-малка част от респондентите са посочили „понякога“ (18.2%), а само единичен дял – „често“ (1.8%).

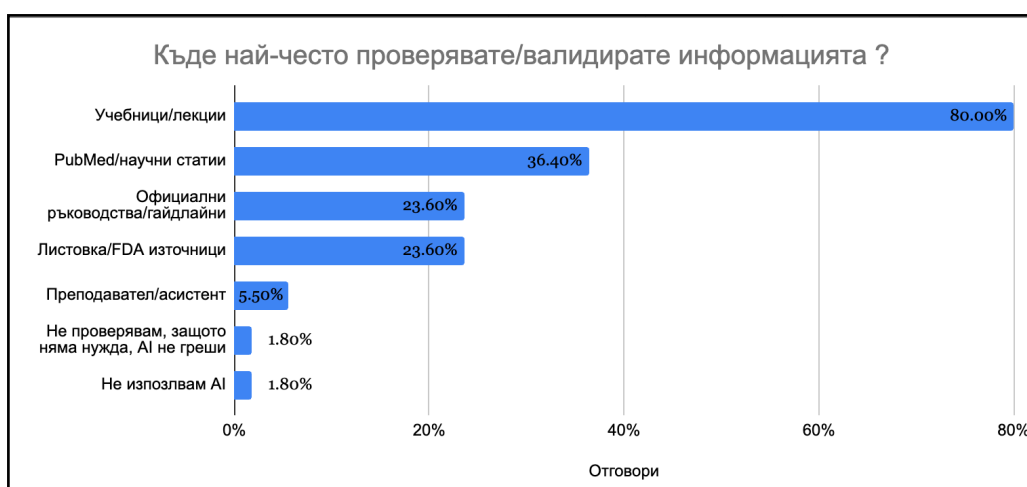
От въпроси с цел проверка на доверието към ИИ резултатите насочват, че повечето участници подхождат критично към информацията генерирана от AI, като я проверяват често (45.5%) или винаги (16.4%). Според някои автори използването на термина „доверие“ в този контекст е неправилно, защото доверието е неразривно свързано с междуличностните отношения между одушевени същества, които изпитват емоции. Доверието, от своя страна, може да бъде разгледано от различни аспекти като “доверие-чувство за зависимост”, “доверие-обяснимост/прозрачност” и “**общо доверие между хората**” (Scherman A et al. 2023).

AI най-често се използва като помощен инструмент за ориентация, структуриране и проверка на информацията, а не за директно възпроизвеждане на готово съдържание (Фигура 4).



Фигура 4. Как студентите процедурат при използване на ИИ с учебна цел.

Най-често студентите проверяват информацията чрез съпоставянето ѝ с лекции и други учебни материали, публикации в реферирани научни списания, надеждни специализирани уебсайтове, официални ръководства и гайдлайни, както и чрез консултация с преподавател. Едва малка част от респондентите посочват, че не извършват допълнителна проверка, тъй като приемат предоставената информация за напълно достоверна. Резултатите са представени схематично на Фигура 5.



Фигура 5. Къде най-често бива проверявана генерираната информация.

Резултати от въпроси зададени, за да се оцени степента на полезност ни показват умерено положително възприятие относно това дали AI спестява време за учене и подготовка. Най-голям дял от участниците са дали средна оценка (3; 30.9%), което показва колебание или умерена полза. В същото време 41.8% от респондентите са дали високи оценки (4 и 5), което подсказва, че за значителна част от анкетираните AI реално улеснява и ускорява учебния процес. Делът на ниските оценки (1 и 2) е 27.3%, което показва, че при част от участниците ефектът не се възприема като съществен. Като цяло AI се възприема

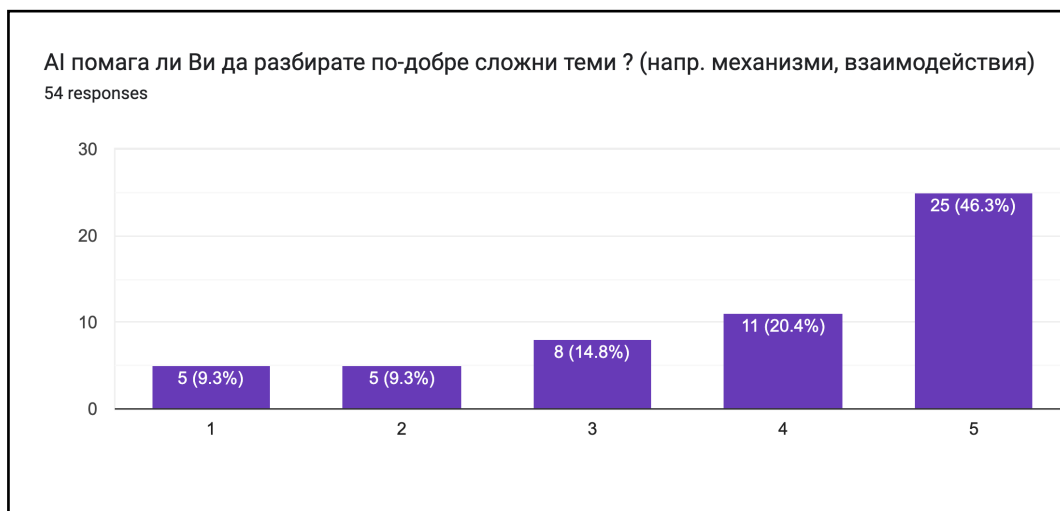
като инструмент, който по-скоро спестява време, но ефектът е умерен, а не категорично изразен (Фигура 6).



Фигура 6. Степен на полезност измерена на база спестяване на време за учене

Наблюдаваме и ясно положително възприятие относно ролята на AI за по-доброто разбиране на сложни теми. Най-голям дял от респондентите са дали максимална оценка 5 (46.3%), а ако съберем положителните оценки 4 и 5, получаваме 36 души от 54, тоест 66.7%. Това означава, че две трети от анкетираните смятат, че AI им помага съществено да разбират по-добре сложни теми, включително механизми и взаимодействия. Делът на ниските оценки (1 и 2) е относително малък – 18.6%, което допълнително подкрепя извода за преобладаваща положителна оценка.

Повечето участници смятат, че AI съществено подпомага разбирането на сложни теми, като преобладават високите оценки и особено максималната оценка 5 (Фигура 7).



Фигура 7. Как ИИ повлиява усвояването на учебния материал от студентите.

Степента на трудност при генериране на точен въпрос и лекотата на отсяване на информация бива оценена отново чрез 5-степенна Ликертова скала, където 1 съответства на „много трудно стигам до отговора, който желая“, а 5 - на „изключително лесно намирам крайния отговор“. (Фигура 8) Резултатите показват умерена положителна тенденция относно лекотата на формулиране на запитване, водещо до желан отговор. Най-голям дял от участниците са дали средни към високи оценки 3 и 4 (61.8%), а общо 50.9% са посочили високи стойности 4 и 5.

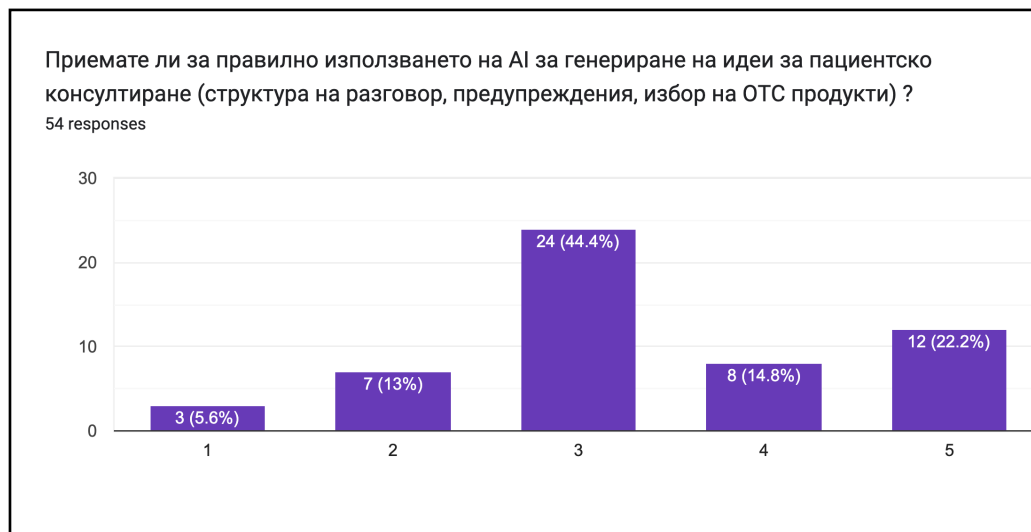


Фигура 8. Степен на трудност при използване на ИИ

Това показва, че за над половината от анкетираните достигането до полезен и ясен краен отговор е сравнително лесно, но не винаги напълно безпроблемно. Същевременно 18.2% са дали ниски оценки, което предполага, че при част от респондентите формулирането на ефективно запитване все още представлява затруднение. Това би означавало, че ефективната комуникация с AI изисква известен опит в задаването на въпроси. Разпределението е концентрирано основно в средните и по-високите стойности на скалата, което показва, че за повечето участници формулирането на ефективно запитване не е крайно трудно, но често изисква известна прецизност и понякога допълнително уточняване.

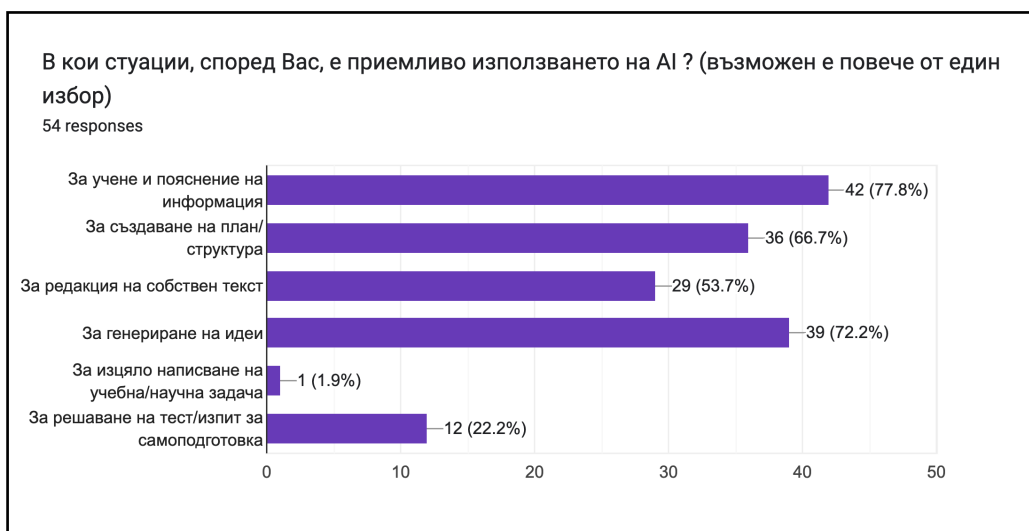
Нагласата на студентите показва умерено положително, но не еднозначно отношение към използването му за генериране на идеи за пациентско консултиране. Най-голям дял от участниците са дали средна оценка 3 (44.4%), което показва колебание или условно приемане. Същевременно 37.0% от респондентите са дали високи оценки 4 и 5, което свидетелства, че значителна част от анкетираните приемат подобно приложение на AI като правилно. Делът на отрицателните оценки 1 и 2 е 18.6%, което показва, че сравнително по-малка група не одобрява използването на AI в този контекст. Участниците приемат

използването на AI за генериране на идеи при пациентско консултиране, но нагласата е предпазлива, тъй като преобладават средните, а не максимално положителните оценки. Това предполага, че AI се възприема по-скоро като помощен инструмент за структуриране на консултирането, отколкото като самостоятелен източник за окончателно **клинично или фармацевтично решение** (Фигура 9).



Фигура 9. Правилно ли е според студентите да се генерира структура на разговор, по която ще се провежда пациентското консултиране.

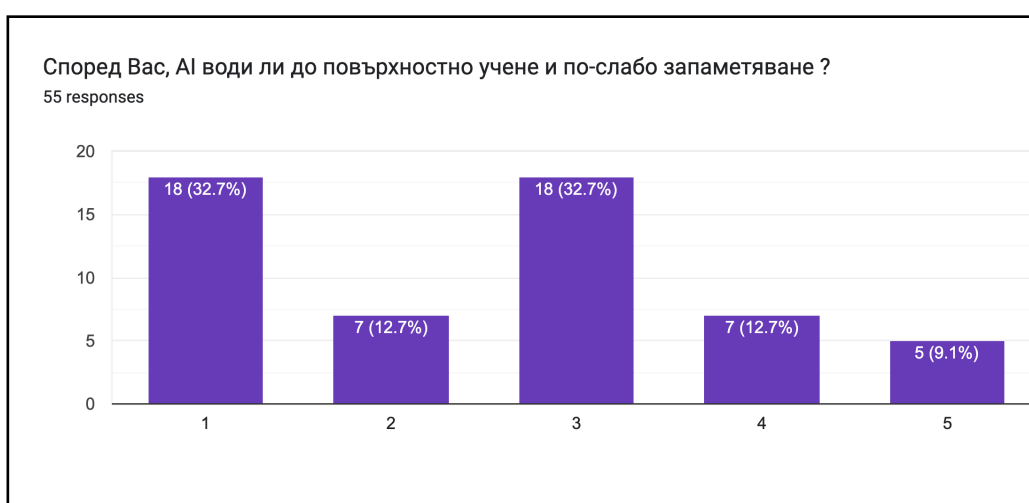
Ситуации, в които според участниците е допустима намесата на ИИ е в дейности с подпомагаш характер, а не като средство, което да замества изцяло личната работа. Най-често са посочени учене и пояснение на информация (77.8%), генериране на идеи (72.2%) и създаване на план/структура (66.7%). Това означава, че AI се възприема най-вече като средство за по-добро разбиране, организиране на мисълта и подпомагане на началните етапи на работа. Над половината участници приемат и използването на AI за редакция на собствен текст (53.7%), което показва, че инструментът се разглежда като допустим при подобряване, а не непременно при създаване на съдържание от нулата. Значително по-ниско е одобрението за използване на AI при решаване на тестове/изпити за самоподготовка (22.2%), а почти липсва приемане на AI за изцяло написване на учебна или научна задача (1.9%). Това показва етична граница в нагласите на анкетираниите. AI е приемлив, когато подпомага учебния процес, но не и когато **замества самостоятелната интелектуална дейност** (Фигура 10).



Фигура 10. Кога е правилно да се използва AI според студентите.

Опасения, които са били открити по време на проучването включват повърхностно учене и по-слабо запаметяване, но не всички участници споделят това мнение.

Скалата за оценяване бива 5-степенна, 1 означава, не пречи на дълготрайната памет”, а 5 - да“, информацията се запаметява по-трудно”. Най-голям дял от респондентите са дали оценка 1 и 3 (по 32.7%), а общо 45.4% са посочили ниски стойности 1 и 2. Това показва преобладаваща склонност към несъгласие с твърдението, че AI има отрицателен ефект върху дълбочината на учене и запаметяването. В същото време значителният дял на средната оценка 3 и наличието на 21.8% високи оценки (4 и 5) показват, че при част от участниците съществуват известни колебания и опасения относно този риск (Фигура 11).



Фигура 11. Мнение на студентите по въпрос за евентуални притеснения и обществени предубеждения.

Преобладаващата част от участниците биха препоръчали AI инструменти на свои колеги, което показва много висока степен на приемане и доверие към инструментите с ИИ, висока удовлетвореност и положителна нагласа към тяхната употреба. 87% от респондентите ги оценяват като практични, полезни и приложими. Едва малка част (13%) не биха ги препоръчали, което свидетелства за негативна нагласа или ненужност в тяхното ежедневие.

Бе зададен въпрос даващ ни яснота върху желанието на студентите за официалната интеграция на AI в обучителните програми. Наблюдаваме 52.8% респонденти отговорили с “да” и 47.2% - с “не”. Има лек превес на положителните отговори, но разликата е малка. Това означава, че участниците не са единодушни относно официалното включване на AI в обучителните програми. Изводът е, че макар мнозина да виждат полза от AI, част от анкетираните вероятно имат резерви, свързани с правилата за използване, етичните граници, качеството и надеждността на информацията, което поражда редица дискусии.

Като заключение може да обобщим, че повечето участници биха препоръчали AI инструменти на свои колеги, но мненията относно официалното им интегриране в обучителните програми остават по-резервирани. Това показва, че AI се приема по-лесно като полезен практически инструмент, отколкото като формално заложен елемент в образователната система.

На финалния въпрос “Какви насоки биха Ви били полезни при работата с AI ?“ по отворените отговорите се открояват няколко основни теми класифицирани в таблица 1. Акцентът пада върху уменията той да бъде използван правилно, критично и отговорно. Сред съдържателните мнения най-често се среща необходимостта от обучение и насоки за правилна употреба на изкуствения интелект (n=15; 45.5%). Съществен дял заемат и отговорите, свързани с проверка на достоверността на информацията, ограничение в прекомерното доверие при автоматично генерирани отговори и способността за ясно формулиране на запитванията (n= 4; 12.1%). Това предполага нужда от кратки обучителни формати, насочени към критична AI грамотност, особено в сфери като фармацията и здравеопазването, където точността на информацията е от ключово значение.

По-рядко респондентите посочват необходимостта той да бъде достъпен безплатно (n=1; 3%). В същото време немалък относителен дял заемат отговорите, при които участниците не посочват конкретна потребност или заявяват, че не се нуждаят от насоки (n=12; 36.4%). Останалите отговори в текстовото поле бяха оценени като невалидни за анализ, тъй като съдържаха единствено препинателни знаци и не предоставяха смислово съдържание.

Таблица 1. Класификация на отговори, получени от респондентите по тема “Полезни насоки”

Тема	Какво включва	брой респонденти	% респонденти
Обучение и насоки за правилна употреба	Нужда от кратко обучение, семинар, указания как ИИ да се използва правилно, Как да се формулират по-конкретни въпроси, избягване на “халюцинации”	15	45.5%
Критично мислене и насоки как да бъде проверена достоверността	Проверка на информацията, недоверие към отговорите, ползване на надеждни източници, да не се разчита напълно на AI	4	12.1%
Достъпност / безплатност	Изискване услугата да не е платена	1	3%
Липса на нужда / липса на конкретен отговор	“Не знам”, “не ми трябва”, “нямам нужда”, “никакви”	12	36.4%

## ДИСКУСИЯ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резултатите до този момент ни довеждат до крайното заключение, че участниците показват положително отношение към системите с ИИ и вярват, че това ще подобри качеството на тяхното образование. Въпреки това високо използване, нито един студент не е получил официално обучение по ИИ. Проучването заключава, че е необходимо да бъдат разработени стратегии за интегриране на ИИ във фармацевтичното образование, за да подобрят учебния процес. Анкетиранияте студенти изразяват интерес към посещение на семинари или обучения, за да разширят знанията си.

Въпреки че развитието на ИИ несъмнено е привлякло вниманието на много хора и е предоставило множество възможности и улеснения, едновременно в професионален и в личен план, мненията по тази тема се различават значително. Малцина считат ИИ за заплаха за човешкия труд и неприкосновеността на личния живот, което поражда опасения относно масовото съкращение на работни места и нарастващите икономически неравенства. Освен това, продължават да съществуват етични опасения относно потенциалната злоупотреба с данни, събрани от изкуствен интелект, от безразсъдни организации. Други перипетии пред, които сме изправени биват академичната нечестност, сложността на внедряването на

системи с ИИ, прекомерно разчитане на ИИ, което може да отслаби растежа на критичното мислене и клиничната преценка, както и липсата на технически умения сред фармацевтичните преподаватели.

В аптеките, компютрите биват използвани в различни области, включително събиране на данни и съхранение на информация. Във фармацевтичното производство биват използвани за оптимизация на дизайна на лекарствена структура при откриването на ЛВ или като ускорители на валидирането на лекарствени цели, а дори и в изграждането на структурно сходство на дадена молекула с активния център в желаното място на действие при тяхното проектиране.

Появата на изкуствен интелект има потенциал да окаже значително влияние върху бъдещето на фармацевтичния сектор. Като например създаване и развитие на програми, задвижвани от изкуствен интелект, които помагат при избора на лекарства въз основа на специфични за пациента данни, платформи за прогнозиране на лекарствени взаимодействия, дигитални платформи, които съхраняват информация за предишните покупки и употреба на лекарства, хранителни добавки и медицински изделия от пациента с цел ефективна проследимост и мониторинг на провежданите медикаментозни и немедикаментозни терапии като по този начин се подпомага установяването на новопоявили се нежелани лекарствени реакции, симптоми и други промени в здравословното състояние на пациента.

Във фармацевтичната практика приложенията на изкуствен интелект, като автоматизирани системи за дозиране, приложения за управление на лекарства и системи за подпомагане на клиничните решения, управлявани от изкуствен интелект, повишават ефективността и точността на грижите за пациентите.

Тъй като използването на изкуствен интелект продължава да се разширява във фармацевтичната практика, е все по-важно да се включи обучението по изкуствен интелект в учебните програми по фармация, за да се гарантира, че бъдещите фармацевти са адекватно оборудвани с необходимите знания и умения. Гореспоменатите възможности за развитие на системите използващи ИИ показват важността от предварително обучение, обогатяване на дигиталната компетентност и целенасочени семинари за коректно структуриране и генериране на въпрос, както и разумно филтриране на данни чрез развитие на критично мислене. “Изкуственият интелект може да бъде интегриран във фармацевтичното образование и чрез симулационно обучение, при което виртуалните пациенти, управлявани от изкуствен интелект, могат да предоставят реалистични сценарии за студентите да практикуват клинични умения” (Risana al. 2024).

## БЛАГОДАРНОСТИ

Изразяваме признателност към академичното ръководство на Факултет “Фармация” - Медицински университет - Плевен за подкрепата при подготовката на настоящата публикация.

## ЛИТЕРАТУРА

- Bu F, Sun H, Li L, et al. (2022) Artificial intelligence-based internet hospital pharmacy services in China: Perspective based on a case study. *Front Pharmacol*, 13:1027808 doi: [10.3389/fphar.2022.1027808](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1027808)
- Carolus A, Koch MJ, Straka S, et al. (2023) MAILS - Meta AI literacy scale: Development and testing of an AI literacy questionnaire based on well-founded competency models and psychological change- and meta-competencies. *Computers in Human Behavior: Artificial Humans*, 1(2):100014 doi: [10.48550/arXiv.2302.09319](https://doi.org/10.48550/arXiv.2302.09319)
- Dai. Y., Chai. C.-S., Lin. P.-Y., et al. (2020) Promoting Students' Well-Being by Developing Their Readiness for the Artificial Intelligence Age. *Sustainability*, 12(16):6597 doi:[10.3390/su12166597](https://doi.org/10.3390/su12166597)
- Gustafson KA, Berman S, Gavaza P, et al. (2025) Pharmacy faculty and students perceptions of artificial intelligence: A National Survey. *Curr Pharm Teach Learn*, 17(6):e102344 doi: [10.1016/j.cptl.2025.102344](https://doi.org/10.1016/j.cptl.2025.102344)
- Makhalef, R.B., Al Maashani, N., Eman, I., Al Mamari, R., Al Lawati, A. Al Lawati, H., (2025). Pharmacy Students' Perceptions and Use of Artificial Intelligence Tools in Oman: A Cross-Sectional Survey. *Cureus*, 17(9):e91757 doi: [10.7759/cureus.91757](https://doi.org/10.7759/cureus.91757)
- Markova E, Yordanova G. (2025) Measuring the general public artificial intelligence attitudes and literacy: Measurement scales validation by national multistage omnibus survey in Bulgaria. *Computers in Human Behavior: Artificial Humans*, 5:100193 doi: [10.1016/j.chbah.2025.100193](https://doi.org/10.1016/j.chbah.2025.100193)
- Morillo-Verdugo R, Solis-Martin C, Marquez-Saavedra E, et al. (2025) Implementation and Evaluation of a Real-Time Prescription Alert System to Optimize Antiretroviral Therapy and Medication Adherence in People Living with HIV. SANPAT PROJECT. *Patient Prefer Adherence*, 19:3493-3508 doi: [10.2147/PPA.S549933](https://doi.org/10.2147/PPA.S549933)
- Mortlock R, Lucas C. (2024) Generative artificial intelligence (Gen-AI) in pharmacy education: Utilization and implications for academic integrity: A scoping review. *Exploratory Research in Clinical and Social Pharmacy*, 15(1):e100481 doi: [10.1016/j.rcsop.2024.100481](https://doi.org/10.1016/j.rcsop.2024.100481)
- Ofosu-Ampong K. (2024) Artificial intelligence research: A review on dominant themes, methods, frameworks and future research directions. *Telematics and Informatics Reports*. 14(8):100127 doi: [10.1016/j.teler.2024.100127](https://doi.org/10.1016/j.teler.2024.100127)
- Rashid AB, Kausik AK. (2024) AI revolutionizing industries worldwide: A comprehensive overview of its diverse applications. *Hybrid Advances*. 7(7):100277 doi:[10.1016/j.hybadv.2024.100277](https://doi.org/10.1016/j.hybadv.2024.100277)
- Risana VU, Shirin A, Purayil RN, et al. (2024) Artificial intelligence and pharmacy education: a survey to assess the knowledge, application, and perspective of B. Pharm. students from India. *Discover Education*, 3(1):e213 doi:[10.1007/s44217-024-00297-2](https://doi.org/10.1007/s44217-024-00297-2)
- Rodríguez, Juan & Moreno-León, Jesús & Román-González, et al. (2021). Evaluation of an Online Intervention to Teach Artificial Intelligence With LearningML to 10-16-Year-Old Students. *In Proceedings of the 52nd ACM Technical Symposium on Computer Science Education (SIGCSE '21)*, 177-183 <https://doi.org/10.1145/3408877.3432393>
- Schepman A, Rodway P. (2023) The General Attitudes towards Artificial Intelligence Scale (GAAIS): Confirmatory Validation and Associations with Personality, Corporate Distrust, and General Trust. *Int J Hum Comput Interact*, 39(8):1-18 doi:[10.1080/10447318.2022.2085400](https://doi.org/10.1080/10447318.2022.2085400)
- Segal G, Segev A, Brom A, et al. (2019) Reducing drug prescription errors and adverse drug events by application of a probabilistic, machine-learning based clinical decision support system in an inpatient setting. *J Am Med Inform Assoc*, 26(12):1560–1565 doi: [10.1093/jamia/ocz135](https://doi.org/10.1093/jamia/ocz135)

Xiaoyu Wan, Xiaofei Zhou, Zaiqiao Ye, et al. (2020) SmileyCluster: supporting accessible machine learning in K-12 scientific discovery. *In Proceedings of the Interaction Design and Children Conference (IDC '20)*, 23–35 doi: [10.1145/3392063.3394440](https://doi.org/10.1145/3392063.3394440)

Yang B, He J, Li Q, et al. (2025) Pre-prescription review system improves prescription safety, efficiency, and cost-effectiveness in pediatric outpatients: a western China study. *Front Pharmacol.*, 16:1576442 doi: [10.3389/fphar.2025.1576442](https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1576442)

### **Информация за контакти**

Йоана Ивайлова Симеонова

Факултет „Фармация“

Медицински университет – Плевен

e-mail: [yoli4376@gmail.com](mailto:yoli4376@gmail.com)

## **Технология на лекарствените форми**

---

---

# РАЗРАБОТВАНЕ НА ЛИПИДНИ НАНОНОСИТЕЛИ ЗА ВЪТРЕКЛЕТЪЧНО ДОСТАВЯНЕ: ЕКСПЕРИМЕНТ И МОЛЕКУЛНО МОДЕЛИРАНЕ

## DEVELOPMENT OF LIPID NANOCARRIERS FOR INTRACELLULAR DELIVERY: EXPERIMENT AND MOLECULAR MODELING

**В. Милева, Г. Маджарова, Х. Цачев**  
**V. Mileva, G. Madjarova, C. Tzachev**

Софийски университет „Св. Климент Охридски“, Факултет по химия и фармация  
Sofia University „St. Kliment Ohridski“, Faculty of Chemistry and Pharmacy

### **ABSTRACT**

**Introduction.** *Solid lipid nanoparticles are emerging as promising carriers for the controlled and targeted delivery of active pharmaceutical ingredients, aiming to improve bioavailability and reduce toxicity.*

**Objective.** *The study is focused on the preparation, experimental characterization, and atomistic molecular mechanical modeling of newly synthesized lipid particles as an innovative dual approach in the development of nanoscale drug-delivery systems.*

**Materials and Methods.** *The phase inversion method was applied, with an assessment of the temperature-dependent properties of surfactants. Physical characterization was performed using dynamic light scattering and transmission electron microscopy. Multiconfigurational Restrained Electrostatic Potential procedure (RESP) was applied for development of parameters for nontrivial structures.*

**Results.** *The obtained nanoparticles exhibit an average hydrodynamic diameter of 30–100 nm, a low polydispersity index, and a stable zeta potential. Microscopic analysis confirms homogeneous oval and ellipsoidal morphologies. RESP-derived charges are presented for non-standard structures of lipid nanoparticles.*

**Conclusion.** *The developed solid lipid nanoparticles possess the characteristics of an efficient, biocompatible, and biodegradable system for intracellular drug delivery, with high potential for significantly reducing the adverse effects associated with conventional therapies.*

**Keywords:** *drug delivery, molecular mechanics, phase inversion temperature, solid lipid nanoparticles, zeta potential*

### **ВЪВЕДЕНИЕ**

Твърдите липидни наночастици (solid lipid nanoparticles, SLN) представляват колоидни лекарствени носители, чиято липидна матрица запазва твърдо агрегатно състояние при стайна и физиологична температура. Разработени са като еволюция и алтернатива на конвенционалните колоидни системи – емулсии, липозоми и полимерни наночастици – с оглед преодоляване на ограниченията, свързани със стабилността и контролираното освобождаване на активните вещества (Müller et al. 2000).

SLN притежават предимно сферична морфология с размери в диапазона 50–1000 nm. За физичното им стабилизиране обикновено се използват едно или повече повърхностноактивни вещества. Липидната матрица позволява включване както на

хидрофилни, така и на хидрофобни активни вещества, като осигурява тяхната защита от химично и биологично разграждане. Специфичният подбор на състава и приложените техники за синтез откриват перспективи пред SLN да получат контролирано, удължено или насочено освобождаване на лекарствените вещества (Yassemi et al. 2020; Müller et al. 2000).

При разработването и синтеза на твърди липидни наночастици се използват високоенергийни и нискоенергийни методи, както и техники, базирани на органични разтворители. Изборът на конкретен метод зависи от физикохимичните свойства на активното вещество, терапевтичното приложение и мащаба на производство (Queiroz and Muehlmann, 2024; German-Cortés et al., 2023). В настоящия експеримент липидните частици са синтезирани посредством метода на температурна фазова инверсия (PIT) (Nguyen and Duong, 2022).

Твърдите липидни наночастици са обект на активни изследвания в широк спектър от терапевтични области на медицината и в козметиката. Те се проучват за терапията на онкологични, инфекциозни (бактериални, вирусни и гъбични), офталмологични, дерматологични, неврологични и ЦНС, кардиоваскуларни, респираторни и метаболитни заболявания, включително диабет, както и в имунологията, генната терапия, ваксинологията и регенеративната медицина. В козметиката и дерматокозметиката SLN се изпитват като носители на анти-ейджинг, фотозащитни, хидратиращи, антиоксидантни и терапевтични носители, включително при акне, атопичен дерматит, за подобряване на оклузивния ефект и хидратацията на кожата или за грижа за косата (Scioli Montoto et al. 2020; Eroğlu et al. 2023).

Настоящото изследване се основава на патентованата технология CellInject™ (Tzachev, 2025). Представлява високоспециализирана система от твърди липидни наночастици за вътреклетъчно доставяне и освобождаване на активни вещества. Целта е да се разкрият молекулните механизми на самосглобяването, структурната организация, стабилността и динамиката на тези липидни наноструктури чрез методи на молекулно моделиране и компютърни симулации, с което да се постигне по-пълна интеграция между теоретичните резултати и експерименталните данни от синтеза и характеризирането на CellInject™.

Атомистичните молекулно-динамични (МД) симулации позволяват теоретичното описание на липидните наночастици на молекулно ниво. Това изисква използването на молекулно-механично силово поле, което може да опише както липидната част, така и използваните активни и помощни вещества. Надеждността на молекулно-динамичните симулации зависи в голяма степен от качеството на параметрите във функциите за потенциалната енергия, използвани в молекулната механика. Съществуват множество автоматизирани сървъри (CHARMM-GUI, SwissParam и др.) за генериране на топология и

параметри за силовите полета, но получените резултати от тези процедури често са недостатъчно акуратни за описание на системи с голяма конформационна свобода. В настоящата работа е използвана мултиконфигурационна RESP (restrained electrostatic potential) процедура (Schauperl et al., 2020) за описание на d- $\alpha$ -токоферил полиетилен гликол сукцинат (TPGS), който е съставна част от получените частици по метода CellInject™.

## **ЦЕЛ**

Основната цел на настоящата публикация е да представи и охарактеризира твърди липидни наночастици с карнаубски восък, получени по патентования метод CellInject™. Допълнително, изследването е насочено към извеждане и валидиране на молекулно-механични параметри за описание на молекулата на TPGS за силовото поле CHARMM36, чрез използване на RESP процедура.

## **МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ**

Липидните наночастици се състоят от карнаубски восък, токотриеноли и d- $\alpha$ -токоферил полиетилен гликол сукцинат (TPGS) и се синтезират по метода на температурната фазова инверсия (PIT).

За извеждането на параметрите на TPGS е проведен конформационен анализ с приложен критерий на Metropolis при температура 293 K и проведени 5000 оптимизации на геометрията. С помощта на Antechamber (AmberTools) е генерирана пълната топологична информация за TPGS. Намерените най-ниско енергетични структури са групирани по структурно подобие по метода на Jarvis-Patrick, като представителните структури от получените клъстери се използват за извеждане на RESP атомни заряди. Електростатичният потенциал (ESP) на всички конформери е пресметнат на квантовохимично ниво (HF/6-31G\*). В RESP процедурата е приложено мултиконформационно осредняване, като за изчисляване на Болцмановите тегла на всяка структура са използвани разликите в свободните енергии спрямо най-стабилния конформер. Използвани са два етапа на процедурата с наложени съответно слаби хиперболични ограничения ( $\alpha=0.0005$ ) върху неводородните атоми и допълнително напасване на зарядите на метиловите и метиленовите групи ( $\alpha=0.001$ ), както и уеднаквяване на зарядите на ротационно еквивалентните водородни атоми.

## **РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ**

В настоящото изследване твърдите липидни наночастици по патентованата технология CellInject™ бяха синтезирани чрез метода на температурно индуцирана фазова инверсия

(PIT) в отсъствие на активно вещество. Получените плацебо варианти послужиха за подробно физикохимично характеризиране и бяха подложени на комплексен анализ чрез динамично светлинно разсейване (DLS), атомно-силова микроскопия (AFM), трансмисионна електронна микроскопия (TEM) и диференциална сканираща калориметрия (DSC).

Размерът и полидисперсността на наночастиците бяха определени с динамично светлинно разсейване. Анализът на шест независими партии плацебо (Таблица 1) показва стойности за индекса на полидисперсност (PDI) в изключително тесния диапазон 0.0045–0.0117. Тези резултати свидетелстват за много тясно разпределение по размер, висока хомогенност на дисперсиите и добра възпроизводимост на синтетичния метод.

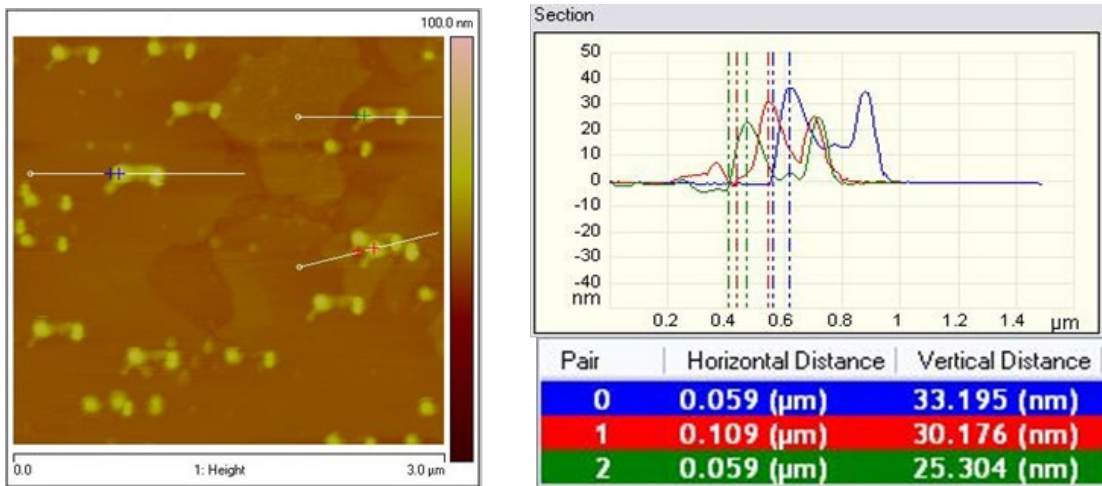
*Таблица 1. Стойности на полидисперсния индекс (PDI) при шест независими партии плацебо.*

<b>CellInject™ Placebo</b>	<b>Temp (°C)</b>	<b>Mean radius (nm)</b>	<b>PDI</b>
1	25	25.4	0.0098
2	25	21.3	0.0117
3	25	22.2	0.0045
4	25	18.5	0.0108
5	25	29.9	0.0067
6	25	22.6	0.0088

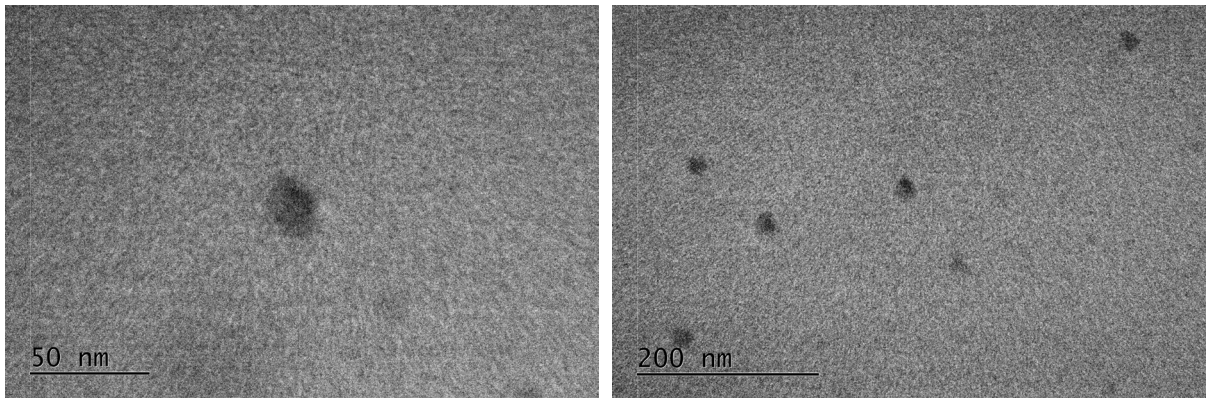
Морфологията и размерът на частиците бяха изследвани допълнително чрез атомно-силова микроскопия (AFM). Получените изображения показват наночастици с анизодиаметрична форма и размери в диапазона 20–35 nm / 50–60 nm (Фигура 1). Дисперсията се състои от отделни, добре дефинирани и несвързани частици с близки размери, което потвърждава тяхната физична стабилност в разтвор.

Данните за морфологията бяха допълнени с трансмисионна електронна микроскопия (TEM) анализи. Изображенията при различни увеличения (скали 50 nm и 200 nm) показват ясно разграничими наночастици с овална форма (Фигура 2).

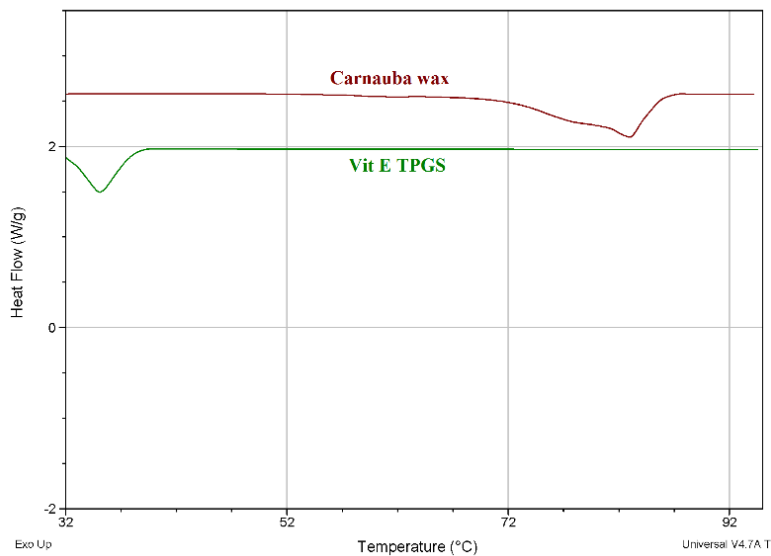
Термичното поведение и структурните характеристики на системата са анализирани допълнително чрез диференциална сканираща калориметрия (DSC) и са представени на фиг. 3 и фиг. 4.



Фигура 1. Микрофотографии, получени чрез атомно-силова микроскопия (AFM) на частици CellInject™, които показват размери на частиците в диапазона 20-35 nm



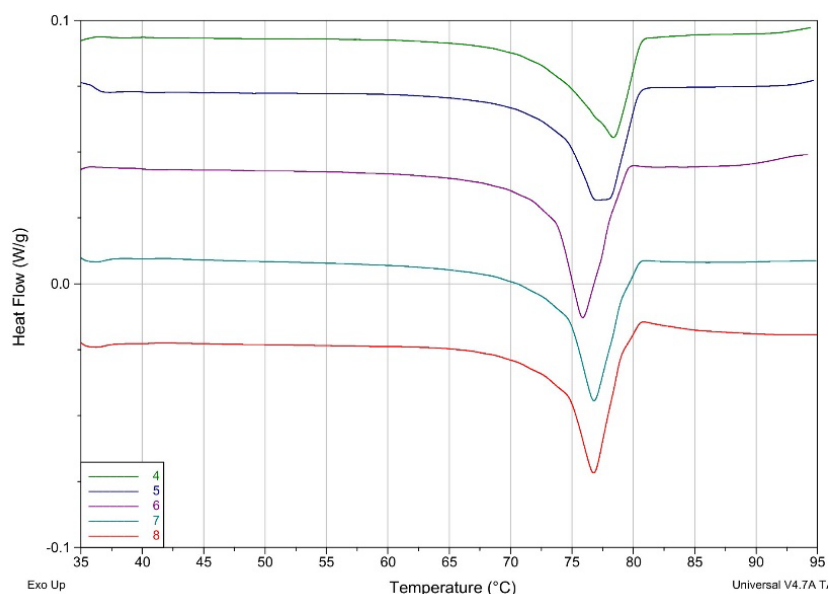
Фигура 2. TEM изображения на получените твърди липидни наночастици (скали 50 nm и 200 nm)



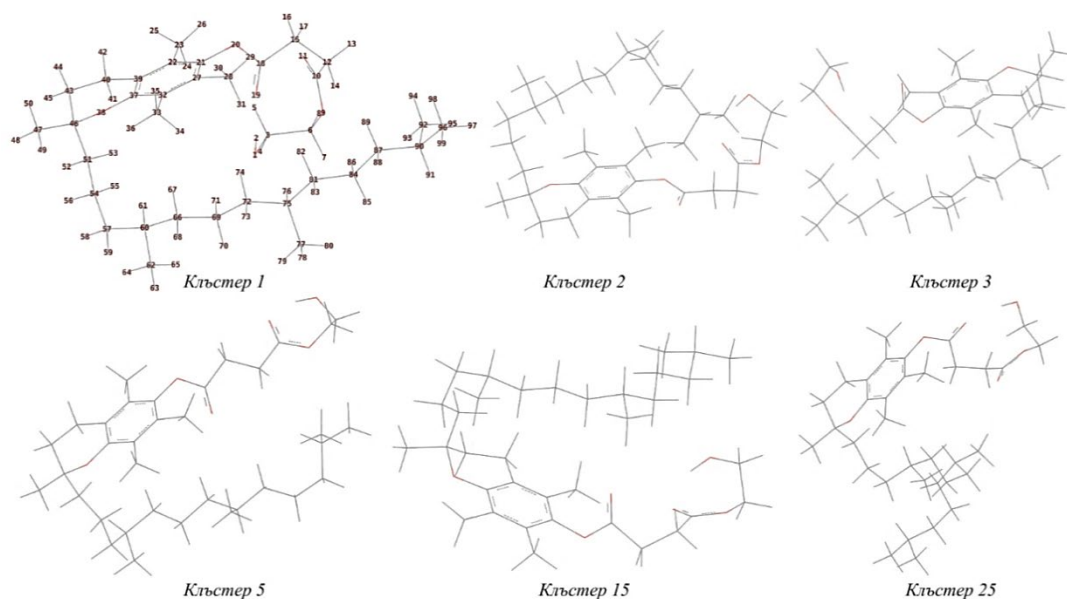
Фигура 3. DSC термограми на карнаубски восък и d-α-токоферил полиетилен гликол сулцинат (TPGS)

Термограмите демонстрират ясно изразено понижение на температурата на топене (75–82 °C) в сравнение с чистия карнаубски восък (~82–85 °C), придружено от намалена енталпия на прехода. Подобно термично поведение е характерно за твърди липидни наночастици, получени по РИТ метода.

Молекулата на TPGS притежава голяма конформационна свобода. Условно структурата може да бъде разделена на три части липофилна глава, свързващ мост и хидрофилна опашка. Дългата и гъвкава верига от полиетилен гликол изграждаща хидрофилната опашка е често срещан фрагмент в молекулно-динамичните симулации и е добре параметризиран в множество силови полета. Липофилният компонент е представен от d- $\alpha$ -токоферол, който съдържа хроманов пръстен и наситена верига, което го прави нестандартен остатък с липсващи данни за молекулно-механично описание. Проведеният конформационен анализ обхваща само липофилната глава и свързващия мост. В резултат от анализа бяха намерени над 100 конформера. Разделянето на структурите по структурно подобие е осъществено чрез критерий, при който средноквадратичното отклонение на разстоянията между двойки атоми е по-малко от праговата стойност 0.15 nm. Клъстерирането на намерените конформери раздели структурите на шест клъстера, чиито представителни структури са показани на фиг. 5. Най-високо заселен е клъстер 1 с 65 структури (20% заселеност). Останалите клъстери са съответно клъстер 2 (40 структури), клъстер 3 (24 структури), клъстер 5 (10 структури), клъстер 15 (7 структури) и клъстер 25 (6 структури).

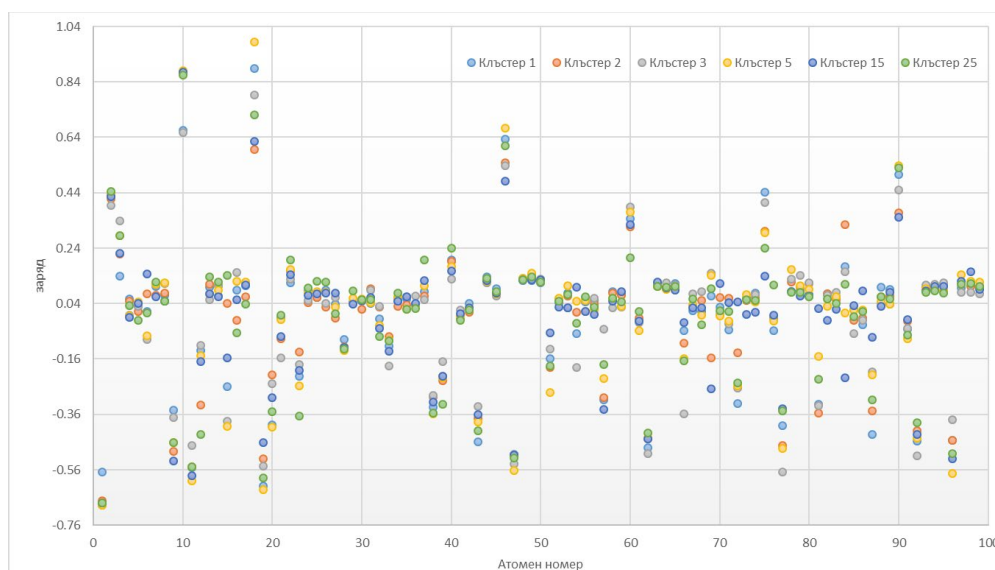


Фигура 4. DSC на CellInject™ дисперсии получени с различни концентрации полисорбат 80 (4-8%)



Фигура 5. Представителни структури на най-заселените клъстери липофилната глава и свързващия мост от структурата на TPGS

Сравнението на зарядите на атомите, получени чрез напасване към квантовомеханичния молекулен електростатичен потенциал, за различните клъстери представени на фиг. 6, ясно показва съществени различия при атоми 3, 18, 19, като например стойностите за атом номер 18 (C-атома от карбоксилната група) варират от 0.598 до 0.985. Наблюдаваните разлики показват, че ако в молекулно-механично описание на системата, не се отчетат всички възможни конформери ще бъдат допуснати съществени грешки в описанието на липофилната част на молекулата. Резултатът от проведената мултиконфигурационна RESP процедура е представен на фиг. 7.



Фигура 6. ESP заряди на атомите на представителните структури от клъстерния анализ на липофилната глава и свързващия мост от структурата на TPGS

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резултатите, получени от приложените аналитични методи, се допълват и дават цялостна физикохимична характеристика на твърдите липидни наночастици, синтезирани по технологията CellInject™. Динамичното светлинно разсейване (DLS) установява формирането на хомогенни нанодисперсии с много нисък полидисперсен индекс, тясно разпределение по размер и висока възпроизводимост между отделните партии. Изображенията от атомно-силова микроскопия (AFM) и трансмисионна електронна микроскопия (TEM) потвърждават наличието на отделни, добре дефинирани наночастици с анизодиаметрична морфология.

[ atoms ]											
O6	OG311	-0.492570	1	H6	HGA3	0.036909	34	H36	HGA2	0.008034	67
H20	HGP1	0.289419	2	H7	HGA3	0.036909	35	H37	HGA2	0.008034	68
C17	CG321	0.061557	3	H8	HGA3	0.036909	36	C26	CG321	-0.026620	69
H18	HGA2	0.068228	4	C3	CG2R61	-0.023986	37	H38	HGA2	0.018448	70
H19	HGA2	0.068228	5	O1	OG3R60	-0.182254	38	H39	HGA2	0.018448	71
C16	CG321	0.013895	6	C4	CG2R61	0.019201	39	C27	CG321	-0.029806	72
H16	HGA2	0.095350	7	C7	CRL2	-0.046409	40	H40	HGA2	-0.001158	73
H17	HGA2	0.095350	8	H1	HGA2	0.039915	41	H41	HGA2	-0.001158	74
O5	OG302	-0.360667	9	H21	HGA2	0.039915	42	C28	CG311	0.058652	75
C15	CG202	0.616100	10	C8	CRL2	-0.083580	43	H42	HGA1	0.004882	76
O4	OG2D1	-0.547062	11	H2	HGA2	0.055227	44	C29	CG331	-0.073226	77
C14	CG321	-0.054509	12	H22	HGA2	0.055227	45	H43	HGA3	0.010965	78
H14	HGA2	0.053775	13	C18	CRL1	0.126665	46	H44	HGA3	0.010965	79
H15	HGA2	0.053775	14	C19	CG331	-0.273005	47	H45	HGA3	0.010965	80
C13	CG321	-0.065393	15	H23	HGA3	0.080706	48	C30	CG321	-0.032407	81
H12	HGA2	0.054314	16	H24	HGA3	0.080706	49	H46	HGA2	0.006089	82
H13	HGA2	0.054314	17	H25	HGA3	0.080706	50	H47	HGA2	0.006089	83
C12	CG202	0.587627	18	C20	CG321	-0.022467	51	C31	CG321	-0.020875	84
O3	OG2D1	-0.400281	19	H26	HGA2	0.035645	52	H48	HGA2	0.020524	85
O2	OG302	-0.295343	20	H27	HGA2	0.035645	53	H49	HGA2	0.020524	86
C6	CG2R61	-0.055507	21	C21	CG321	-0.027395	54	C32	CG321	-0.079294	87
C5	CG2R61	-0.002973	22	H28	HGA2	0.023650	55	H50	HGA2	0.013299	88
C11	CG331	-0.095806	23	H29	HGA2	0.023650	56	H51	HGA2	0.013299	89
H9	HGA3	0.053961	24	C22	CG321	-0.068727	57	C33	CG311	0.106328	90
H10	HGA3	0.053961	25	H30	HGA2	0.017314	58	H52	HGA1	0.010991	91
H11	HGA3	0.053961	26	H31	HGA2	0.017314	59	C35	CG331	-0.129926	92
C1	CG2R61	0.029673	27	C23	CG311	0.042719	60	H56	HGA3	0.023100	93
C9	CG331	-0.042851	28	H32	HGA1	0.002551	61	H57	HGA3	0.023100	94
H3	HGA3	0.033763	29	C24	CG331	-0.107765	62	H58	HGA3	0.023100	95
H4	HGA3	0.033763	30	H33	HGA3	0.022554	63	C34	CG331	-0.122337	96
H5	HGA3	0.033763	31	H34	HGA3	0.022554	64	H53	HGA3	0.025774	97
C2	CG2R61	-0.003108	32	H35	HGA3	0.022554	65	H54	HGA3	0.025774	98
C10	CG331	-0.083437	33	C25	CG321	-0.001178	66	H55	HGA3	0.025774	99

Фигура 7. RESP заряди на липофилната глава и свързващия мост от структурата на TPGS

Диференциалната сканираща калориметрия (DSC) разкрива понижена температура на топене с 3–10 °C спрямо чистия карнаубски восък, както и значително намалена енталпия на прехода. Тези промени отразяват понижена степен на кристалност на липидната матрица, обусловена от наноразмерния ефект, PIT метода и пластифициращото действие на TPGS. Липсата на собствен термичен преход на TPGS доказва неговото пълно интегриране в структурата на наночастиците.

Установените структурни особености създават благоприятни условия за по-високо натоварване с активни вещества и за тяхното стабилизиране в метастабилни полиморфни форми.

Изведените параметри за липофилната глава и свързващия мост от структурата на молекулата на TPGS описват надеждно взаимодействията в системата и позволяват използването им в молекулно-динамични симулации.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Изследването е финансирано по проект КП-06-99/6 от 03.12.2025 от ФНИ и проект ИНТЕРДОК, договор BG05SFPR001-3.004-0004-C01 по процедура BG05SFPR001-3.004 „Подкрепа за развитие на проектна докторантура“ по финансираща програма „Образование“ 2021 - 2027 г., съфинансирана от Европейския съюз към финансираща организация Изпълнителна агенция „Програма за образование“.

Специални благодарности на проф. д-р Анела Иванова (СУ, ФХФ) за ценните дискусии, свързани с проведените молекулно-механични изследвания.

## ЛИТЕРАТУРА

Akanda, M., Mithu, M. S. H., Douroumis, D. (2023). Solid lipid nanoparticles: An effective lipid-based technology for cancer treatment. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 86, 104709. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104709>

Dunn, M., Dymock, L., Hoskins, C. (2025). Solid lipid nanoparticles in pancreatic cancer treatment. *BJC Rep.*, 3(1), 21. <https://doi.org/10.1038/s44276-025-00130-9>

Eroğlu, C., Sinani, G., Ulker, Z. (2023). Current state of lipid nanoparticles (SLN and NLC) for skin applications. *Curr Pharm Des.*, 29(21), 1632–1644. <https://doi.org/10.2174/1381612829666230803111120>

Garg, J., Pathania, K., Sah, S. P., et al. (2022). Nanostructured lipid carriers: a promising drug carrier for targeting brain tumours. *Futur J Pharm Sci*, 8, 25. <https://doi.org/10.1186/s43094-022-00414-8>

German-Cortés, J., Vilar-Hernández, M., Rafael, D., et al. (2023). Solid lipid nanoparticles: Multitasking nano-carriers for cancer treatment. *Pharmaceutics*, 15(3), 831. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030831>

Müller, R. H., Mäder, K., Gohla, S. (2000). Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery – a review of the state of the art. *Eur J Pharm Biopharm.*, 50(1), 161–177. [https://doi.org/10.1016/s0939-6411\(00\)00087-4](https://doi.org/10.1016/s0939-6411(00)00087-4)

Nguyen, T.-T.-L., Duong, V.-A. (2022). Solid lipid nanoparticles. *Encyclopedia*, 2, 952–973. <https://doi.org/10.3390/encyclopedia2020063>

Queiroz, M. C. V., Muehlmann, L. A. (2024). Characteristics and preparation of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers. *Journal of Nanotheranostics*, 5(4), 188–211. <https://doi.org/10.3390/jnt5040012>

Satopathy, M. K., Yen, T. L., Jan, J. S., et al. (2021). Solid Lipid Nanoparticles (SLNs): An advanced drug delivery system targeting brain through BBB. *Pharmaceutics*, 13(8), 1183. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13081183>

Schauperl, M., Nerenberg, P. S., Jang, H., et al. (2020). Non-bonded force field model with advanced restrained electrostatic potential charges (RESP2). *Commun Chem*, 3, 44. <https://doi.org/10.1038/s42004-020-0291-4>

Scioli Montoto, S., Muraca, G., & Ruiz, M. E. (2020). Solid lipid nanoparticles for drug delivery: pharmacological and biopharmaceutical aspects. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 7, 587997. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.587997>

Tzachev, C. (2025). Solid lipid nanoparticle for intracellular release of active substances and method for production the same (U.S. Patent No. 12,409,146). U.S. Patent and Trademark Office.

Yassemi, A., Kashanian, S., Zhaleh, H. (2020). Folic acid receptor-targeted solid lipid nanoparticles to enhance cytotoxicity of letrozole through induction of caspase-3 dependent apoptosis for breast cancer treatment. *Pharm Dev Technol.*, 25(4), 397–407. <https://doi.org/10.1080/10837450.2019.1703739>

### **Информация за контакти:**

✉ Валентина Милева

Софийски университет „Св. Климент Охридски“

Факултет по химия и фармация

e-mail: ohtvm@chem.uni-sofia.bg

# ТВЪРДИ САМОЕМУЛГИРАЩИ ЛЕКАРСТВО-ДОСТАВЯЩИ СИСТЕМИ КАТО ПОДХОД ЗА ПОВИШАВАНЕ НА РАЗТВОРИМОСТТА И IN VITRO ОСВОБОЖДАВАНЕТО НА ИБУПРОФЕН

## SOLID SELF-EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEMS AS A METHOD TO INCREASE THE SOLUBILITY AND IN VITRO RELEASE OF IBUPROFEN

В. Михайлов<sup>1</sup>, В. Петров<sup>1</sup>, Г. Шейтанова<sup>1</sup>, Д. Маркова<sup>1</sup>, С. Титева, Б. Цанков<sup>2</sup>  
V. Mihaylov<sup>1</sup>, V. Petrov<sup>1</sup>, G. Sheytanova<sup>1</sup>, D. Markova<sup>1</sup>, S. Titeva, B. Tzankov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Медицински университет – Плевен, Факултет „Фармация“, Катедра „Фармацевтични науки и социална фармация“

<sup>2</sup> Медицински университет – София, Фармацевтичен факултет, Катедра „Технология на лекарствените средства с биофармация“

<sup>1</sup>Medical University – Pleven, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Sciences and Social Pharmacy

<sup>2</sup>Medical University – Sofia, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology with Biopharmacy

### ABSTRACT

**Introduction.** Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) are isotropic mixtures of oil, surfactant and co-solvent that form mainly O/W emulsions upon contact with gastrointestinal fluids. Potential problems associated with their instability could be circumvented by the preparation of solid SEDDS, combining the increased solubility and bioavailability of liquid systems with the improved physical and chemical stability of solid dosage forms. A potential candidate for inclusion in solid SEDDS is ibuprofen, an NSAID belonging to Class II of the biopharmaceutical classification system, possessing low solubility and high permeability.

**Aim.** The aim of the present study is to evaluate the self-emulsifying properties and release of ibuprofen from solid SEDDS.

**Materials and methods.** Solid SEDDS loaded with ibuprofen are prepared by adsorption of liquid SEDDS onto various solid carriers. The systems are evaluated for their rheological properties, dispersibility, optical transmission and rate and extent of ibuprofen release.

**Results.** The results of the study show preservation of self-emulsifying properties and optical transmission in solid SEDDS compared to liquid ones. Faster release of ibuprofen is achieved and to a higher extent compared to pure substance.

**Conclusion.** Solid SEDDS prove to be an effective method for increasing the solubility and release of poorly soluble drugs, while increasing stability.

**Keywords:** adsorption, dispersibility, ibuprofen, in vitro drug release, SEDDS

### ВЪВЕДЕНИЕ

Самоемулгиращите лекарство-доставящи системи (SEDDS) представляват смес от масло, повърхностноактивно вещество и съразтворител, в която е включено лекарствено вещество. При контакт със стомашно-чревните течности те образуват фини емулсии предимно от вида М/В. Емулсиите, образувани от SEDDS, обикновено достигат размер на капките от 100 до 300 nm, докато самомикроемулгиращите системи (SMEDDS) образуват микроемулсии с по-малки размери на капките под 50 nm. Както SEDDS, така и SMEDDS

постигат увеличаване на разтворимостта, освобождаването и бионаличността на малко разтворими във вода лекарствени вещества (Gursoy and Benita 2004).

Използването на самоемулгиращи системи осигурява няколко механизма за повишаване на бионаличността на лекарства с малка водна разтворимост. Потенциален механизъм е забавяне на стомашния транзит поради наличието на липиди и по този начин увеличаване на времето, достъпно за разтваряне. Ензимната липолиза на липидите в чревния тракт води до образуване на смесени мицели, увеличавайки капацитета за разтваряне в стомашно-чревния тракт. В допълнение, самоемулгиращите системи стимулират лимфния транспорт, намалявайки метаболизма при първо преминаване през черния дроб и по този начин увеличава бионаличността. Мембранната флуидност, отварянето на плътни връзки и инхибирането на Р-глицопротеин и CYP450 също се увеличават от самоемулгиращите системи (Dokania and Joshi 2014).

Въпреки биофармацевтичните си предимства, течните самоемулгиращи системи имат някои технологични ограничения, като ниска физична стабилност, възможно изтичане, трудности при работа и относително кратък срок на годност. Повечето от тези недостатъци могат да бъдат избегнати с използването на твърди самоемулгиращи лекарство-доставящи системи (S-SEDDS). Втвърдяването на самоемулгиращите системи се постига чрез включването им в специфични твърди носители. Този подход може да доведе до подобрена разтворимост, бионаличност и стабилност на малко разтворими лекарствени вещества. В допълнение, твърдите самоемулгиращи системи имат предимства като възможност за постигане на контролирано освобождаване, удължено време на престой в стомаха и подобрен пермеабилитет. Друго голямо предимство на твърдите самоемулгиращи системи е, че те могат лесно да бъдат включени в твърди дозирани лекарствени форми, като гранули, таблетки и капсули, което осигурява по-добри технологични характеристики, повишена физикохимична стабилност и възможност за мащабируемо производство (Maji et al. 2021).

Изборът на твърд носител е ключов за постигане на оптимални характеристики на твърдите самоемулгиращи системи. Идеалният носител трябва да има висок капацитет на натоварване, отлични физични свойства и добри свойства за редиспергиране. Могат да се използват различни водоразтворими и водонеразтворими носители. Водоразтворимите носители, като някои полимери, протеини и полизахаридни материали (декстран, целулозни производни и други), се разтварят лесно във вода и постигат бързо освобождаване на включената течна самоемулгираща система, което води до бързо редиспергиране и емулгиране. За разлика от тях, водонеразтворимите носители, като например материали на базата на микрокристална целулоза и порести материали на базата на силициев диоксид,

притежават добър адсорбционен капацитет с благоприятни технологични свойства, което ги прави особено подходящи за получаване на твърди SEDDS. Порестите носители на основата на силициев диоксид и силикати имат висока порьозност и голяма повърхност и могат да адсорбират големи количества течна фаза, а в някои случаи могат да се използват за постигане на контролиран профил на освобождаване (Baek and Jin 2025).

За получаване на S-SEDDS могат да се използват различни методи за трансформиране на течните самоемулгиращи системи, като например екструзия на стопилка, лиофилизация, разпрашително сушене, адсорбция върху твърди носители и 3D-принтиране. Сред тези методи, адсорбцията върху твърди носители, например материали на основата на силициев диоксид, представлява прост и широко приложим метод за приготвяне на твърди самоемулгиращи системи. Твърдите самоемулгиращи системи обикновено се характеризират с помощта на редица физикохимични методи, включително адсорбционен капацитет, определяне на течачи свойства, диспергируемост, оптична трансмисия и *in vitro* освобождаване на лекарствено вещество (Uttreja et al. 2025).

Ибупрофен (2-(4-(2-метилпропил)фенил)пропанова киселина) е широко използвано нестероидно противовоспалително лекарствено вещество (НСПВС), чиято перорална абсорбция е ограничена от малката му разтворимост във вода. Той е идеален кандидат за включване в твърди самоемулгиращи системи, тъй като има липофилни свойства и принадлежи към клас II на биофармацевтичната класификационна система с малка разтворимост и висок пермеабилитет през клетъчните мембрани, което прави скоростта на разтваряне ограничаваща стъпка в абсорбцията на ибупрофен от стомашно-чревния тракт (Higgins et al. 2001; Potthast et al. 2005; Bushra and Aslam 2010; Mazaleuskaya et al. 2025). Поради тези характеристики, ибупрофен представлява подходящо моделно лекарствено вещество за разработване на течни и твърди самоемулгиращи системи.

## **ЦЕЛ**

Целта на настоящото изследване е да се разработят и характеризират твърди самоемулгиращи лекарство-доставящи системи, натоварени с ибупрофен, приготвени чрез адсорбция на течни системи върху различни твърди носители. Получените системи са допълнително формулирани в гранули, което ще позволи по-лесното им включване в таблетки и капсули.

## **МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ**

### **Материали**

Ибупрофенът е получен от Sigma-Aldrich LTD. Средновежижното (МСТ) масло е получено от FutuNatura Dietary Supplements. Cremophor RH-40, пропилен гликол, етанол и метанол са получени от Sigma-Aldrich LTD. Avicel® PH-101 е получен от Sigma-Aldrich LTD. Aerosil® 200 е получен от Evonik Industries AG. Prosolv® SMCC HD 90, Prosolv® RX 90 и Prosolv® NX 90 CM са получени като дарение от JRS PHARMA GmbH & Co. KG.

### **Адсорбционен капацитет**

Адсорбционният капацитет на адсорбентите се определя чрез прибавяне на излишно количество течни самоемулгиращи системи към 1 g от всеки адсорбент при постоянно хомогенизиране. Получената смес се центрофугира при 3000 rpm в продължение на 20 min, след което неадсорбираното количество течни системи се претегля и адсорбционният капацитет се изчислява по следното уравнение:

$$\text{Адсорбционен капацитет (\%)} = \frac{\text{Маса на адсорбираните течни системи}}{\text{Маса на адсорбента}} \times 100$$

### **Приготвяне на твърди самоемулгиращи системи**

Настоящото изследване използва оптимизирана течна самоемулгираща лекарство-доставяща система от предходно изследване (Mihaylov et al. 2026). На основата на тази система чрез адсорбция върху твърди носители на основата на силициев диоксид са получени твърди самоемулгиращи системи. По този начин са приготвени пет модела твърди самоемулгиращи системи, натоварени с ибупрофен. Течните самоемулгиращи системи се получават чрез разтваряне на ибупрофен в смес от масло, повърхностноактивно вещество и съразтворител с помощта на електромагнитна бъркалка при 40°C, докато се получи бистра и хомогенна течност (Penjuri et al. 2017).

Твърдите самоемулгиращи системи се приготвят в различни съотношения (Таблица 1). По-високото съотношение течни самоемулгиращи системи към адсорбент, използвано при Aerosil® 200, отразява значително по-високата му специфична повърхност и адсорбционен капацитет в сравнение с носителите на базата на микрокристална целулоза. Поради своите характеристики, колоидалният силициев диоксид може да адсорбира по-голямо количество течни самоемулгиращи системи (Uttreja et al. 2025). Течните системи, съдържащи ибупрофен, се добавят на порции към адсорбента при постоянно хомогенизиране (Maji et al. 2021). Получената смес се гранулира през сито с размер на отворите 1 mm и се подлага на сушене при 40°C в продължение на 1 h преди по-нататъшна употреба.

Таблица 1. Състав на натоварените с ибупрофен твърди самоемулгиращи системи

Компонент (g)	Модел 1	Модел 2	Модел 3	Модел 4	Модел 5
Ибупрофен	0.100	0.100	0.100	0.100	0.100
МСТ масло	0.060	0.060	0.060	0.060	0.060
Cremophor RH-40	0.360	0.360	0.360	0.360	0.360
Пропилен гликол	0.180	0.180	0.180	0.180	0.180
Avicel® PH 101	0.700	-	-	-	-
Aerosil® 200	-	0.140	-	-	-
Prosolv® SMCC HD 90	-	-	0.700	-	-
Prosolv® RX 90	-	-	-	0.560	-
Prosolv® NX 90 CM	-	-	-	-	0.560

### Реологични свойства

Реологичните свойства на гранулите са определени чрез изчисляване на индекса на Кар и фактора на Хауснер, като се използват следните уравнения (Nyavanandi et al. 2023):

$$\text{Индекс на Кар} = \frac{\text{Плътност след стръскване} - \text{Насипна плътност}}{\text{Плътност след стръскване}} \times 100$$

$$\text{Фактор на Хауснер} = \frac{\text{Плътност след стръскване}}{\text{Насипна плътност}}$$

$$\text{Насипна плътност} = \frac{\text{Маса (g)}}{\text{Насипен обем (mL)}}$$

$$\text{Плътност след стръскване} = \frac{\text{Маса (g)}}{\text{Плътност след стръскване (mL)}}$$

### Диспергируемост

Една доза от твърдите самоемулгиращи системи, натоварени с ибупрофен, се прибавя към 500 mL пречистена вода при температура  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ , с помощта на електромагнитна бъркалка, въртяща се със 100 rpm. Образованите емулсии се оценяват визуално, като се използва следната скала, според която степени А и Б се считат за оптимални:

- Степен А: Бързо образуване (< 1 min) на бистра или светлосиня наноемулсия;
- Степен Б: Бързо образуване (< 1 min) на по-малко бистра емулсия с по-син цвят;
- Степен В: Образуване на фина млекоподобна емулсия в рамките на 2 min;
- Степен Г: Образуване на непрозрачна, сиво-бяла емулсия за повече от 2 min;
- Степен Д: Ниска или минимална емулсионна способност (Penjuri et al. 2017).

### Съдържание на лекарствено вещество

Количественото съдържание на ибупрофен в твърдите самоемулгиращи системи се определя с помощта на UV-Vis спектрофотометър (Thermo Fisher Scientific Evolution 300 UV-Vis, Waltham, USA), за да се оцени равномерността на натоварването и количественото

съдържание на лекарственото вещество. Една доза от твърдите самоемулгиращи системи, натоварени с ибупрофен, се разтваря в метанол и се анализира с помощта на UV-Vis спектрофотометър при дължина на вълната 222 nm. Изследването се повтаря три пъти и се вземат средни стойности (Penjuri et al. 2017).

### **Оптична трансмисия**

Ефективността на самоемулгиране и бистротата на емулсиите, образувани при диспергиране на твърди самоемулгиращи системи във водна среда, се определят чрез измерване на процента на оптична трансмисия. Количество от твърдите системи, съдържащо 100 mg ибупрофен, се диспергира в 500 mL пречистена вода с помощта на електромагнитна бъркалка при 100 rpm. Абсорбцията се измерва при дължина на вълната 650 nm с помощта на UV-Vis спектрофотометър и се изчислява процента трансмисия. Като празна проба се използва пречистена вода (Penjuri et al. 2017).

### **In vitro освобождаване на ибупрофен**

In vitro освобождаването на ибупрофен от твърди самоемулгиращи системи се определя с помощта на апарат за разтваряне USP тип II с въртяща се лопатка. Използваната среда е 900 mL фосфатен буфер с рН 6.8, температура  $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$  и скорост на въртене на лопатката 50 rpm. Проби от 5 mL се вземат на 10, 20, 30, 45 и 60 min и се добавя същия обем фосфатен буфер, за да се поддържат „sink“ условия. Пробите се филтрират, разреждат и анализират с помощта на UV-Vis спектрофотометър при дължина на вълната 222 nm. Кумулативният процент ибупрофен се изчислява, нанася се графично спрямо времето и се сравнява с профилите, постигнати от 200 mg свободен ибупрофен под формата на прах. Вземат се средните стойности от 3 проби (Sumit et al. 2024).

## **РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ**

### **Адсорбционен капацитет**

Адсорбционният капацитет на използваните твърди носители е посочен в таблица 2. Най-висок адсорбционен капацитет показва колоидалния силициев диоксид (1100%), което се дължи на неговата много голяма специфична повърхност и го прави подходящ носител за разработване на твърди самоемулгиращи системи. Задоволителни резултати показват и ко-процесираните носители (Prosolv®), което се дължи на комбинираната им структура (микрочристална целулоза + колоидален силициев диоксид), която увеличава повърхността и порьозността.

Таблица 2. Адсорбционен капацитет на използваните твърди адсорбенти

Avicel® PH 101	Aerosil® 200	Prosolv® SMCC HD 90	Prosolv® RX 90	Prosolv® NX 90 CM
245.8%	1100%	235.2%	285.8%	301.8%

### Реологични свойства

Резултатите от определянето на реологичните свойства на приготвените твърди самоемулгиращи системи са посочени в таблица 3. Всички изследвани състави показват добри течащи свойства с близки резултати. Най-добри резултати показва модел 3, съдържащ ProsoIv® SMCC HD 90 като твърд адсорбент.

Таблица 3. Резултати от изследване на реологични свойства на твърдите SEDDS

Показател	Модел 1	Модел 2	Модел 3	Модел 4	Модел 5
Индекс на Кар	17.1%	16.7%	15.6%	16.6%	19.9%
Фактор на Хауснер	1.206	1.200	1.184	1.198	1.248

### Диспергируемост

Диспергируемостта на изследваните системи е посочена в таблица 4. Всички изследвани твърди самоемулгиращи системи показват диспергируемост от степен А, образувайки бързо (< 1 min) бистри или леко опалесциращи емулсии, аналогично на течната система. Това показва, че приготвянето на твърди самоемулгиращи системи не оказва отрицателно влияние върху самоемулгиращата способност на системите. Този резултат е особено съществен, тъй като способността да образуват капчици с малки размери е свързано с бързото и пълно освобождаване на лекарствено вещество.

Таблица 4. Диспергируемост и оптична трансмисия на твърди и течни SEDDS

Показател	Модел 1	Модел 2	Модел 3	Модел 4	Модел 5	Течни SEDDS
Диспергируемост	Степен А	Степен А	Степен А	Степен А	Степен А	Степен А
Оптична трансмисия	93.3%	86.7%	97.7%	95.7%	96.6%	97.3%

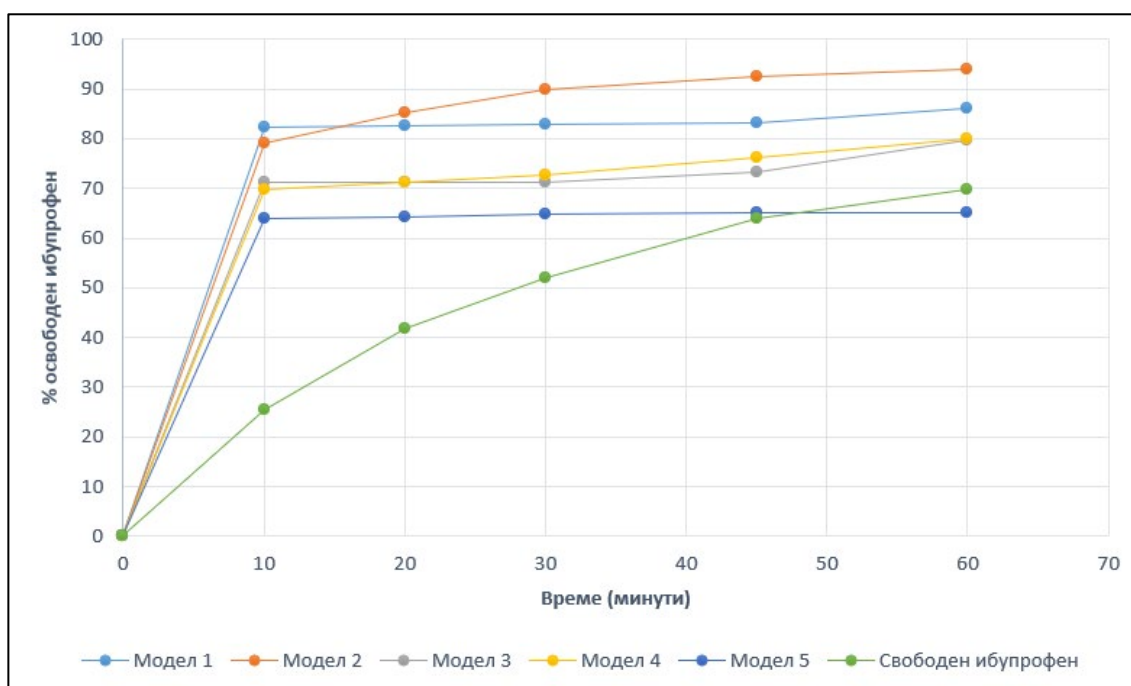
### Оптична трансмисия

Оптичната трансмисия на изследваните модели е посочена в таблица 4. Течните системи показват много висока трансмисия (97.3%), което показва образуването на прозрачни наноемулсии. Сред твърдите системи се наблюдават различия в трансмисията в зависимост от използвания носител – ко-процесираните адсорбенти (ProsoIv®) демонстрират високи стойности, близки и дори леко превишаващи тази на течната система (95.7-97.7%).

Тъй като оптичната трансмисия е индиректен показател за размера на емулсионните капчици, получените резултати показват образуване на микро- и наноемулсии.

### In vitro освобождаване на ибупрофен

In vitro профилите на освобождаване на ибупрофен от твърдите самоемулгиращи системи са показани на фигура 1. Всички модели твърди самоемулгиращи системи показват бързо освобождаване на ибупрофен в рамките на първите 10 min, последвано от по-плавно нарастване на количеството. Всички състави показват значително подобро освобождаване на ибупрофен спрямо референтната лекарствена форма, представляваща ибупрофен под формата на прах, особено в ранните времеви точки. Това се дължи на формирането на фини емулсионни капчици, в което ибупрофенът се намира в солубилизирано състояние. Наблюдава се значително влияние на адсорбента върху скоростта и степента на освобождаване на ибупрофен. Модел 2, съдържащ Aerosil® 200 като адсорбент, показва най-добро представяне с 94% освободен ибупрофен на 60-тата min. Това се дължи на много високата специфична повърхност на силициевия диоксид и по-доброто разпределение на липидната фаза.



Фигура 1. In vitro профили на освобождаване на ибупрофен от S-SEDDS

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Твърдите самоемулгиращи лекарство-доставящи системи се доказват като ефективен метод за повишаване на разтворимостта на малко разтворими във вода лекарствени

вещества. Колоидалният силициев диоксид, включен в модел 2, е перспективен адсорбент за получаване на твърди самоемулгиращи системи, като показва най-висок адсорбционен капацитет (1100%). Този адсорбент осигурява сравнително добри реологични свойства и добра диспергируемост, образувайки опалесциращи емулсии, и висока оптична трансмисия, близка до тази на останалите модели твърди и течни системи. Не се наблюдава влошаване на диспергируемостта и трансмисията от прехода от течни към твърди системи. Значително е подобрен профилът на освобождаване на ибупрофен от системите. Наблюдава се бързо освобождаване (64-82.4%) на 10-тата min при твърдите системи в сравнение с 25.6% при свободния ибупрофен. Най-добри резултати демонстрира модел 2, освобождаващ 94% от включения ибупрофен на 60-тата min.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Настоящото изследване е финансирано като част от научноизследователски проект №3/2024 „Технологични и биофармацевтични проучвания за приготвяне и охарактеризиране на ибупрофен натоварени самоемулгиращи системи (SEDDS)”, финансиран от Медицински университет – Плевен.

## ЛИТЕРАТУРА

Bushra R, Aslam N (2010) An overview of clinical pharmacology of Ibuprofen. *Oman Medical Journal* 25(3): 155-161.

Dokania S, Joshi AK (2014) Self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) – challenges and road ahead. *Drug Delivery* 22(6): 675-690.

Gursoy RN, Benita S (2004) Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 58: 173-182.

Higgins JD, Gilmore TP, Martellucci SA, Bruce RD (2001) Ibuprofen. In: Analytical profiles of drug substances and excipients In: Brittain H.G., editor. *Analytical profiles of drug substances and excipients*, Vol. 27. Academic Press, San Diego-London, 265-330.

Kyungho B, Jin SG (2025) Solidification Materials and Technology for Solid Self-Emulsifying Drug Delivery Systems. *Pharmaceuticals* 18: 1550.

Maji I, Mahajan S, Sriram A, Medtiya P, Vasave R, Khatri DK, Kumar R, Singh SB, Madan J, Singh PK (2021) Solid self emulsifying drug delivery system: Superior mode for oral delivery of hydrophobic cargos. *Journal of Controlled Release* 337: 646-660.

Mazaleuskaya LL, Theken KN, Li Gong, Thorn CF, FitzGerald GA, Altman RB, Klein TE (2015) PharmGKB summary: ibuprofen pathways. *Pharmacogenetics and Genomics* 25(2): 96-106.

Mihaylov V, Petrov V, Sheytanova G, Tzankov B, Titeva S (2026) Development and characterization of Ibuprofen-loaded self-emulsifying drug delivery systems. *Pharmacia* 73: 1-11.

Nyavanandi D, Mandati P, Narala S, Alzahrani A, Kolimi P, Vemula SK, Repka MA (2023) Twin Screw Melt Granulation: A Single Step Approach for Developing Self-Emulsifying Drug Delivery System for Lipophilic Drugs. *Pharmaceutics* 15: 2267.

Penjuri SCB, Damineni S, Ravouru N, Poreddy SR (2017) Self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) of Ibuprofen: formulation, in vitro and in vivo evaluation. *Ceska a Slovenska Farmacie* 66: 23-34.

Potthast H, Dressman JB, Junginger HE, Midha KK, Oeser H, Shah VP, Vogelpoel H, Barends DM (2005) Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Ibuprofen. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 94: 2121-2131.

Sumit T, Radhika V, Pooja T, Mallika T, Zaynab N (2024) Designing a formulation to enhance solubility and dissolution rate. *World Journal of Pharmaceutical Research* 13(22): 667-678.

Uttreja P, Karnik I, Youssef AAA, Narala N, Elkanayati RM, Baisa S, Alshammari ND, Banda S, Vemula SK, Repka MA (2025) Self-Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS): Transition from Liquid to Solid – A Comprehensive Review of Formulation, Characterization, Applications, and Future Trends. *Pharmaceutics* 17: 63.

### **Информация за контакт**

Викторио Веселинов Михайлов

Катедра „Фармацевтични науки и социална фармация“

Факултет „Фармация“

Медицински университет – Плевен

E-mail: viktorio.mihaylov@mu-pleven.bg

**КЛИНИЧНИ НАБЛЮДЕНИЯ ВЪРХУ ЕФЕКТИВНОСТТА НА  
ИНТРАНАЗАЛЕН ЛОРАТАДИН, ДОСТАВЯН ЧРЕЗ ТЕХНОЛОГИЯТА  
I-CAN™ ПРИ ПАЦИЕНТИ С АЛЕРГИЧЕН РИНИТ  
CLINICAL OBSERVATIONS ON THE EFFICACY OF INTRANASAL  
LORATADINE DELIVERED THROUGH I-CAN™ TECHNOLOGY IN  
PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS**

**С. Гайдарова<sup>1,2</sup>, Хр. Цачев<sup>1,2</sup>  
S. Gaydarova<sup>1,2</sup>, С. Tzachev<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Софийски университет „Свети Климент Охридски“, Факултет по химия и фармация

<sup>2</sup>Сдружение за научноизследователска и развойна дейност, София Тех Парк

<sup>1</sup>Sofia University “St. Kliment Ohridski”, Faculty of Chemistry and Pharmacy

<sup>2</sup>Research and Development and Innovation Consortium, Sofia Tech Park

**ABSTRACT**

**Introduction.** Allergic rhinitis is among the most common chronic inflammatory diseases of the upper respiratory tract, characterized by nasal congestion, rhinorrhea, sneezing, itching, and ocular symptoms. To overcome the limitations in the therapy of allergic rhinitis, an innovative drug delivery system based on solid lipid nanoparticles for intracellular drug release – I-CAN™ – has been developed. This technology has been used for the effective delivery of loratadine in a low dose as a nasal spray.

**Aim.** Evaluation of the clinical efficacy and tolerability of intranasal loratadine incorporated in the I-CAN™ system in patients with allergic rhinitis.

**Materials and Methods.** Patients with allergic rhinitis were included in the clinical observation. The applied mucoadhesive nasal spray delivers 50 µg of loratadine in 100 µl per single application. Patients apply two actuations in each nostril as needed, but not more than four times daily. The observation includes two therapeutic periods of 10 days each, separated by a 7-day washout period. Changes in nasal and ocular symptoms are assessed using a visual analog scale.

**Results.** A statistically significant improvement in nasal symptoms was established at the end of the first period and throughout the entire second period.

**Conclusion.** With this therapeutic approach, the symptoms of allergic rhinitis are well controlled, with excellent tolerability and absence of adverse drug reactions. This highlights the therapeutic potential of I-CAN™ in the treatment of rhinitis.

**Keywords:** drug delivery system, I-CAN technology, intranasal delivery, lipid nanoparticles, loratadine

**ВЪВЕДЕНИЕ**

Алергичният ринит е широко разпространено хронично възпалително заболяване на горните дихателни пътища, характеризира се с назална конгестия, ринорея, сърбеж и кихане и често се съпровожда от очни симптоми като дразнене и зачервяване (Bousquet, J. et al., 2019). Заболяването оказва значително влияние върху качеството на живот на пациентите и представлява сериозен социално-медицински проблем (Merkus, F. W. et al., 1998).

Назалният път на приложение предлага редица предимства, включително бързо начало на действие, висока бионаличност и избягване на първоначалния чернодробен метаболизъм.

Тези предимства се дължат на специфичната структура и физиология на носната кухина, която е богато кръвоснабдена, има голяма абсорбционна повърхност и е покрита със защитен мукозен слой. Мукусът, който изгражда мукозния слой, представлява сложна биологична система, изградена от вода, електролити, липиди, ензими и високомолекулни гликопротеини, които формират вискоеластичен гел с двуслойна структура и специфична функция в почистването на носната кухина. Въпреки това, редица физиологични фактори ограничават ефективността на интраназалното лекарствено доставяне.

Един от основните лимитиращи фактори на назалното лекарствено доставяне е мукоцилиарният клирънс, при който мукусът се обновява на всеки 10–15 минути по еволюционно усъвършенстван елеваторен механизъм с цел ефективно изчистване (включително елиминиране) на вдишаните частици (включително приложените лекарства) от носната лигавица. Също така, пропускливостта на носната лигавица е ограничена за молекули с по-голяма молекулна маса от 1000 Da, а наличието на локални ензимни системи допринася за метаболизма и намаляване на бионаличността на лекарствените вещества (Weiner, J. M., 1998). В резултат на физиологичните особености на носната лигавица, при конвенционалните назални спрейове терапевтичният ефект настъпва бързо, но е краткотраен. Това се дължи на факта, че нерезорбираното количество лекарствено вещество се отвежда към назофаринкса чрез мукоцилиарния клирънс и не се задържа достатъчно дълго върху носната лигавица, за да се реализира пълният терапевтичен потенциал (Corren, J. et al., 2005).

Тези ограничения обуславят необходимостта от разработването на нови лекарствени форми, способни да осигурят удължен контакт с носната лигавица и по-ефективно доставяне на активното вещество. Разработването на мукоадхезивни системи с твърди липидни наночастици, представлява съвременен подход, който позволява удължаване на времето на престой върху носната лигавицата, повишаване на бионаличността на лекарствените вещества и намаляване на терапевтичната доза. Новопатентованата технология CellInject™ представлява иновативна система за вътреклетъчно таргетирано доставяне, при която наночастиците навлизат в меките тъкани, демонстрират стабилност в биологични среди и могат да преминават през клетъчните мембрани благодарение на малкия си размер и липофилен характер (EP3820439, 2021, WO2019116062, 2019). Отличителна характеристика на CellInject™ лекарство-доставящата система е използването на мукоадхезивна среда и антиадхезивни липидни наночастици, които имат афинитет към клетките на лигавицата и осъществяват освобождаването на активните вещества изцяло след навлизане в клетките. Тези липидни наночастици са биосъвместими, продуктите от тяхното разграждане са нетоксични и могат да транспортират вещества, които са субстрати на Р-гликопротеиновата

ефлуксна система, като по този начин се преодоляват клетъчните механизми на елиминиране (EP3820439, 2021, WO2019116062, 2019). Освобождането на активното вещество се осъществява единствено вътреклетъчно, в резултат на което ефективността на терапията се повишава драстично.

Лоратадин е антихистамин от второ поколение с доказан противоалергичен ефект, който блокира H1 рецепторите и потиска симптомите на алергичния ринит. Въпреки добрия си профил на безопасност, неговата ниска водна разтворимост и липофилен характер ограничават ефективността му при перорално приложение - BCS клас II, под 40% орална бионаличност (May, J et al., 2017, Sur, D. K., M. L. Plesa, 2015). Интегрирането му в мукоадхезивна наносистема за назално приложение позволява преодоляване на тези ограничения и осигурява по-ефективно и продължително локално освобождение на лекарственото вещество върху носната лигавица, като същевременно изключително ниската ефективна доза не предизвиква нежелани лекарствени реакции.

## **ЦЕЛ**

Целта на настоящото изследване е да се оцени клиничната ефективност и поносимост на интраназално приложен лоратадин, включен в мукоадхезивна I-CAN<sup>TM</sup> система при пациенти с алергичен ринит.

## **МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ**

В клиничното наблюдение са включени амбулаторни пациенти от Клиниката по имунология и алергология към Националния център по заразни и паразитни болести, София, България, диагностицирани с алергичен ринит. Проучването е ретроспективно наблюдателно (неинтервенционално) и е проведено в съответствие с етичните принципи на Декларацията от Хелзинки (ревизирана през октомври 2024 г.), препоръките на ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors, януари 2026 г.) и STROBE guidelines (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology) за докладване на наблюдателни проучвания, при наличието на подписано информирано съгласие от всички участници и пълно спазване на Регламент (ЕС) 2016/679 (GDPR).

Пациентите прилагат терапия с интраназален лоратадин, включен в мукоадхезивна наносистема за вътреклетъчно лекарствено доставяне I-CAN<sup>TM</sup>. Назалният спрей доставя 50 µg лоратадин в обем от 100 µl за една апликация. Пациентите са инструктирани да прилагат по две впръсквания във всяка ноздра при необходимост, но не повече от четири пъти дневно.

Клиничното наблюдение включва два терапевтични периода с продължителност по 10 дни всеки, разделени от 7-дневен период за почистване. Терапията е проведена единствено с изследваната нанولیпидна система, без използване на референтен продукт.

Проследени са основните назални и очни симптоми на алергичния ринит, включително: време за свободно дишане през носа, секреция от носа, сърбеж в носа, кихане, дразнене на очите, зачервяване на очите. За количествена оценка на симптомите е използвана визуално-аналогова скала (Фигура 1). Подобрението на тези симптоми поотделно е дефинирано като първични крайни точка за оценяване на ефективността на терапията. За обработване на получените резултати от картите за оценка на пациентите са използвани непараметрични статистически методи. The Total Nasal Symptom Score (TNSS) е дефиниран като вторична крайна точка за оценка на ефективността от проведената терапия.

ДНЕВНИК НА ПАЦИЕНТА						
№	ПЕРИОД	1	2	3	4	5
Име:			ВЪЗРАСТ:			
ДЕН	0 (начално състояние - преди започване на лечението)	1	2	3	4	5
ДАТА						
ЧАС (ОВЕ) НА ИЗПОЛЗВАНЕ НА СПРЕЯ						
ОБЩ БРОЙ ВИПРЪСКВАНИЯ В ДЕНОНОЩИЕТО						
ВРЕМЕ НА СВОБОДНО ДИШАНЕ ПРЕЗ НОСА СЛЕД ИЗПОЛЗВАНЕ НА СПРЕЯ						
СЕКРЕТ ОТ НОСА*						
СЪРБЕЖ В НОСА *						
ЗАПУШВАНЕ НА НОСА*						
КИХАНЕ*						
ДРАЗНЕНЕ В ОЧИТЕ*						
ЗАЧЕРВЯВАНЕ НА ОЧИТЕ*						
ОТОК НА КЛЕПАЧИТЕ*						
ДРУГИ ОПЛАКВАНИЯ (МОЛЯ ОПИШЕТЕ)*						

\* Оценете с цифри от 0 (чувство на най-голям комфорт) до 100 (максимално проявяване на отделните симптоми)

0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

Лице с  
симптом

Максимално  
проявен симптом

Фигура 1. Дневник на пациента с визуално-аналогова скала.

## РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Резултатите от клиничното наблюдение показват ясно изразено и клинично значимо подобрение във всички проследени симптоми. При пациентите с изразена назална секреция се наблюдава значително намаляване на експресията на симптома още в края на първия период, като част от тях докладват, че ринорееята практически изчезва в първите дни от терапията. Ефектът се запазва дори по време на периода за почистване, което показва положително остатъчно действие. В края на втория период секрецията от носа е редуцирана до приблизително 30% от изходното ниво (Фигура 2).



Фигура 2. Първична крайна точка за ефективност 1: Секреция от носа

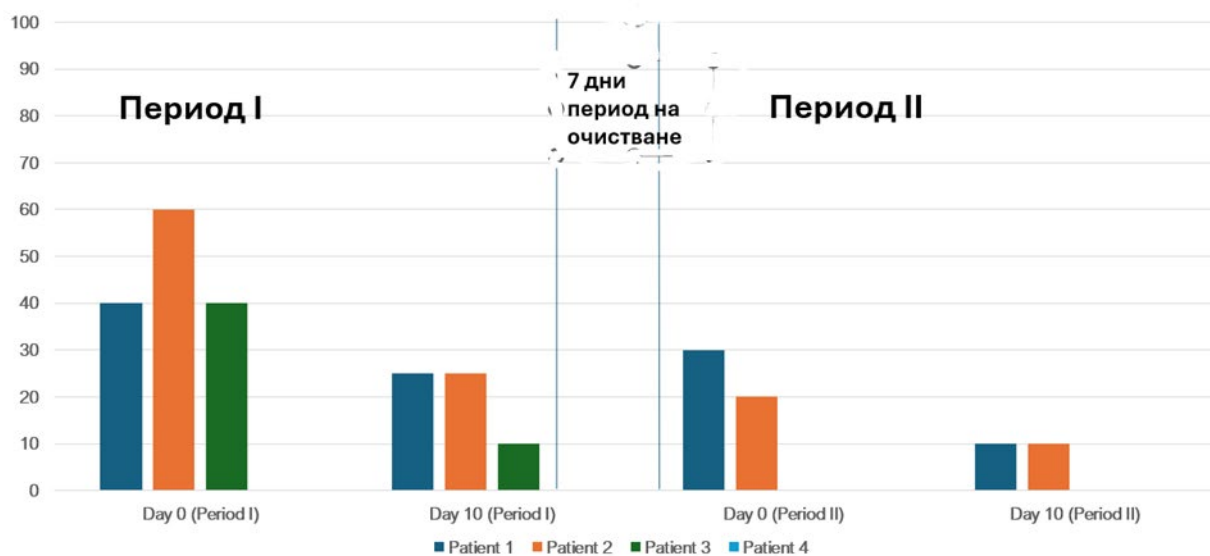
Сърбежът в носа също се подобрява съществено, като при пациентите с тежка симптоматика се наблюдава почти пълно изчезване още през първия период. През втория период стойностите остават ниски, като стабилния и продължителен ефект се потвърждава от отчетената редукция на симптома- над 70% (Фигура 3).



Фигура 3. Първична крайна точка за ефективност 2: Сърбеж в носа

Кихането, като един от основните симптоми на алергичния ринит, намалява значително при пациентите още през първите 10 дни от терапията. Наблюдава се устойчив ефект, който не се повлиява от временното прекъсване на лечението в периода на почистване, като в края на втория период честотата на симптома е намалена с приблизително 80% (Фигура 4).

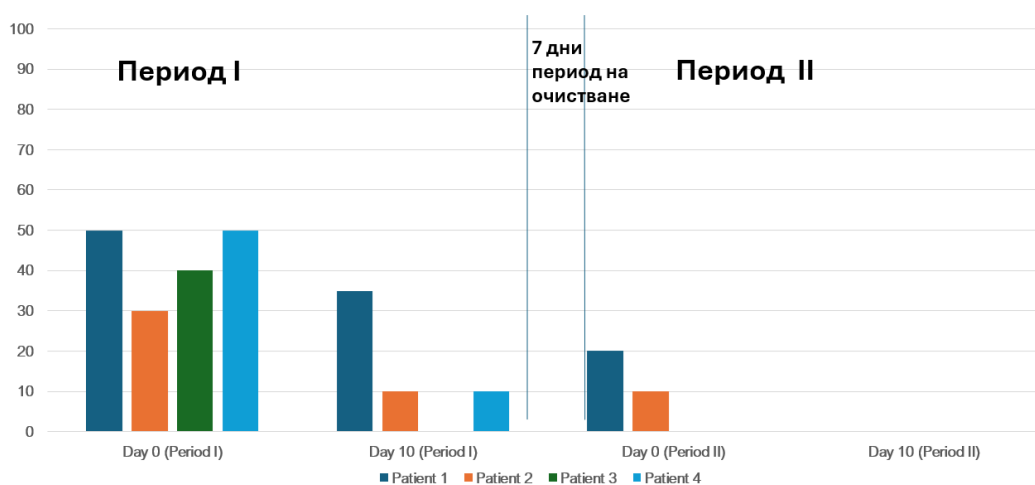
### ПЪРВИЧНА КРАЙНА ТОЧКА ЗА ЕФЕКТИВНОСТ 3: Кихане



Фигура 4. Първична крайна точка за ефективност 3: Кихане

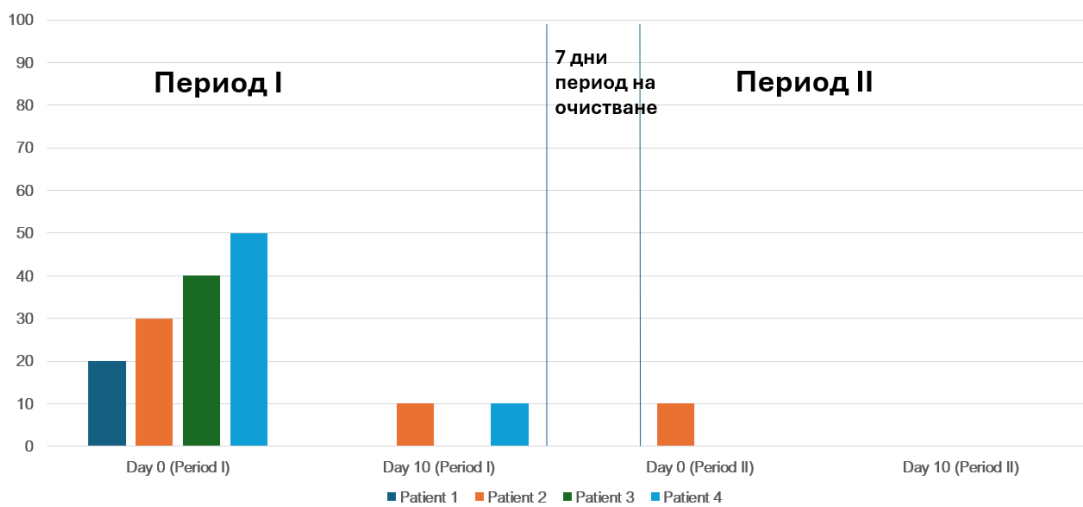
Очните симптоми, които често съпътстват алергичния ринит, също показват съществено подобрение при терапия с интраназален лоратадин, интегриран в разработените твърди липидни наночастици. Дразненето на очите намалява постепенно при всички пациенти, носители на симптомата, и до края на втория период изчезва при всички пациенти. Зачервяването на очите също се редуцира значително, което демонстрира системния ефект на терапията (Фигура 5, Фигура 6).

### ПЪРВИЧНА КРАЙНА ТОЧКА ЗА ЕФЕКТИВНОСТ 4: Дразнене на очите



Фигура 5. Първична крайна точка за ефективност 4: Дразнене на очите

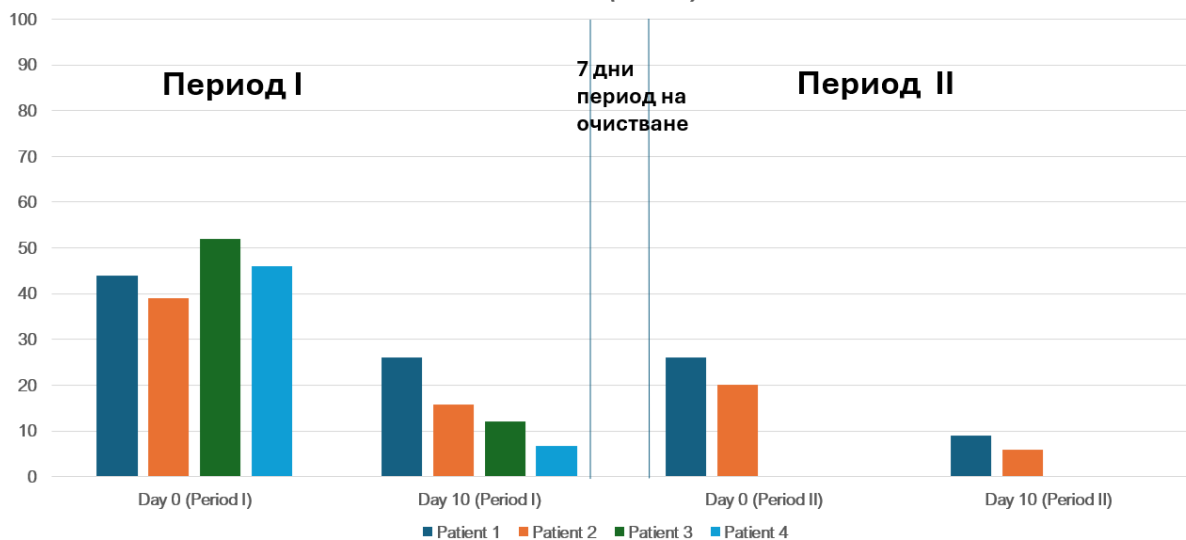
**ПЪРВИЧНА КРАЙНА ТОЧКА ЗА ЕФЕКТИВНОСТ 5: Зачервяване на очите**



*Фигура 6. Първична крайна точка за ефективност 5: Зачервяване на очите*

Общият назален симптоматен индекс (TNSS) се подобрява още в края на първия период, като през втория период се наблюдава практически пълно овладяване на симптомите. Тези резултати потвърждават високата клинична ефективност на терапията (Фигура 7).

**ВТОРИЧНА КРАЙНА ТОЧКА ЗА ЕФЕКТИВНОСТ : TOTAL NASAL SYMPTOM SCORE (TNSS)**



*Фигура 7. Първична крайна точка за ефективност 6: Total nasal symptom score*

Получените резултати демонстрират, че интраназалното приложение на лоратадин, включен в мукоадхезивна система от липидни наночастици I-CAN™, води до клинично значимо подобрение при пациенти със сезонен алергичен ринит. Наблюдава се изразено

редуциране на основните назални и очни симптоми, като ефектът при пациентите настъпва още в края на първия терапевтичен период и се запазва през втория период, включително и по време на периода за очистване при всички пациенти.

Общият назален симптоматен индекс (TNSS) намалява до почти пълно (> 90%) овладяване на проследените симптоми в края на терапевтичната схема и показва устойчивостта на постигнатия клиничен ефект.

Ключов аспект при приложението на такива системи е тяхната безопасност. Предишни наши *in vitro* изследвания с HaCaT клетъчна линия чрез МТТ тест показват липса на цитотоксичност, като не се наблюдава намаляване на клетъчната жизнеспособност дори при по-високи концентрации на липидната фракция (EP3820439, 2021, WO2019116062, 2019). Интересно е, че увеличаването на липидната концентрация дори води до леко повишаване на жизнеспособността, което може да се обясни с потенциален антиоксидантен ефект и хранителни свойства на липидната матрица. *In vivo* проучвания върху заешки модел не установяват патологични изменения в носния епител след 30-дневно приложение, като не се наблюдават различия между третираните и контролните групи. Допълнително, оценката на очната токсичност чрез модифициран Draize тест демонстрира липса на дразнене и практически нулев резултат, което определя високия профил на безопасност на системата (EP3820439, 2021, WO2019116062, 2019).

В клиничното наблюдение не са установени нежелани лекарствени реакции, което съответства на експерименталните данни за безопасност.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Интраназалното приложение на лоратадин чрез I-CAN™ технология представлява ефективен и безопасен терапевтичен подход за лечение на алергичен ринит, който позволява постигане на изразен и продължителен клиничен ефект при добра поносимост. I-CAN™ технологията осигурява удължен контакт с носната лигавица и ефективно вътреклетъчно освобождаване на активното вещество. Това позволява да бъдат преодоляни ограниченията на мукоцилиарния клирънс и по-пълноценно абсорбиране на приложената доза от назалната лигавица. Получените резултати подчертават потенциала на мукоадхезивните наноструктурирани системи като съвременна стратегия за подобряване на лекарственото доставяне.

## **БЛАГОДАРНОСТИ**

Авторите благодарят за част от проведените изследвания на проект с номер КП-06-

99/6 от 03.12.2025 г. към Фонд научни изследвания

Част от дейностите са извършени във връзка с проект No. BG16RFPR002-1.014-0014-C01 „Програма за развитие с бизнес план за Лабораторен комплекс на София Тех Парк“, който се изпълнява по Програма „Научни изследвания, иновации и дигитализация за интелигентна трансформация“, съфинансирана от Европейския съюз, чрез Европейския фонд за регионално развитие.

## ЛИТЕРАТУРА

Bousquet, J., O. Pfaar, A. Togias et al. (2019). 2019 ARIA care pathways for allergen immunotherapy. *Allergy*, 74, 2087–2102.

Corren, J., W. Storms, J. Bernstein et al. (2005). Effectiveness of azelastine nasal spray compared with oral cetirizine in patients with seasonal allergic rhinitis. *Clinical Therapeutics*, 27 (5), 543–555.

May, J. R., W. K. Dolen. (2017). Management of allergic rhinitis: a review for the community pharmacist. *Clinical Therapeutics*, 39 (12), 2410–2419.

Merkus, F. W., J. C. Verhoef, N. G. Schipper, E. Marttin. (1998). Nasal mucociliary clearance as a factor in nasal drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 29 (1-2), 13–38.

Sur, D. K., M. L. Plesa. (2015). Treatment of allergic rhinitis. *American Family Physician*, 92 (11), 985–992.

Weiner, J. M., M. J. Abramson, R. M. Puy. (1998). Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*, 317 (7173), 1624–1629.

EP3820439. (2021). European patent.

WO2019116062. (2019). World Intellectual Property Organization patent.

## Информация за контакти:

Доц. д-р Христо Цачев Цачев

Софийски университет „Св. Климент Охридски“

Факултет по химия и фармация

Катедра: Фармацевтична и приложна органична химия

Email: [ohctct@chem.uni-sofia.bg](mailto:ohctct@chem.uni-sofia.bg) , [christo.tzachev@gmail.com](mailto:christo.tzachev@gmail.com)

## **Фармакотерапия**

---

---

**МикроРНКи: БИОГЕНЕЗА, ФУНКЦИЯ, РОЛЯ КАТО РАННИ  
ДИАГНОСТИЧНИ МАРКЕРИ ЗА ПРЕЕКЛАМПСИЯ И ЦЕЛ НА НОВИ  
ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНИ СТРАТЕГИИ  
MicroRNAs: BIOGENESIS, FUNCTION, ROLE AS EARLY DIAGNOSTIC  
MARKERS FOR PREECLAMPSIA AND TARGET OF NEW  
PHARMACOTHERAPEUTIC STRATEGIES**

**А. Николов<sup>1</sup>, Н. Поповски<sup>2</sup>, Н. Стоянова<sup>2</sup>, В. Рачева<sup>1</sup>  
A. Nikolov<sup>1</sup>, N. Popovski<sup>2</sup>, N. Stoyanova<sup>2</sup>, V. Racheva<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Катедра "Медицинска физика, биофизика, предклинични и клинични науки", Факултет  
„Фармация”, Медицински Университет - Плевен

<sup>2</sup>Клиника по Акушерство и Гинекология, УМБАЛ „Д-р Г.Странски“- Плевен, Катедра по  
Акушерство и Гинекология, Медицински Университет - Плевен

<sup>1</sup>Department of Pre-clinical and Clinical Sciences, Faculty of Pharmacy, Medical University-  
Pleven, Bulgaria

<sup>2</sup>Clinic of Obstetrics and Gynaecology, University Hospital Pleven, Department of Obstetrics and  
Gynaecology, Medical University-Pleven, Pleven, Bulgaria

**ABSTRACT**

**Introduction:** Preeclampsia (PE) is a pregnancy-related hypertensive condition characterized by the new-onset hypertension and proteinuria or organ dysfunction developing after 20 weeks of gestation. PE is a leading cause of morbidity and mortality among mothers and new-borns. Its early detection is critical for successful delivery and prevention of future complications. Currently, there is an increasing activity in studying of predictive and diagnostic markers for PE.

**Objective:** The application of suitable biomarkers would allow correct risk stratification for the early diagnose of PE and punctual use of pharmacotherapeutic regimens.

**Material and Methods:** An expanding number of investigations on biomarkers in PE demonstrate microRNAs (miRNAs) as key regulators in PE, presenting understanding into the molecular pathways underlying impaired placental function and altered maternal adaptation.

**Results:** The current studies highlight the role of miRNAs as promising noninvasive indicators for early diagnosis, prognosis, and risk stratification of PE. The future significance of microRNAs as diagnostic, prognostic indicators for PE, as well as the possibility of potential targets for novel pharmacotherapeutic algorithms through the application of gene therapy on microRNAs, is discussed.

**Conclusion:** Interdisciplinary collaboration between researchers, clinicians, and biopharmaceutical structures is of great importance for translating these molecular discoveries into effective diagnostic and therapeutic practices for this life-threatening complication of pregnancy.

**Key words:** microRNA, biomarker, preeclampsia

**ВЪВЕДЕНИЕ**

Хипертензивните състояния на бременността (ХСБ) са най-често срещаните медицински усложнения, засягащи 5-10% от бременностите по света. Тяхното ранно откриване е критично важно за стратификацията на риска и предотвратяването на по-нататъшните компликации. Хипертонията по време на бременност се класифицира като: (а)

предшестваща (хронична) хипертония; (б) гестационна хипертония; (в) прееклампися; (г) предшестваща хипертония плюс суперпонирана гестационна хипертония с протеинурия; (д) антенатално неклассифицируема хипертония (ACOG, 2019).

Над 2/3 от ХСБ се класифицират като прееклампися (ПЕ). Въпреки, че е едно от най-често срещаните нарушения по време на бременността, патогенезата на ПЕ все още не е напълно проучена. Независимо от интензивното търсене на индикатори за ранно откриване и прогнозиране на ПЕ, клиничната ефикасност на познатите сега маркери е все още неоптимална. Поради факта, че преекламписята е мултифакторно заболяване, идентифицирането на един, лесен за използване, но надежден предиктор за развитието на преекламписята е трудна задача.

Клиницистите се нуждаят по-точни изследвания за ранно откриване и прогнозиране на ХСБ. За да се намалят ХСБ е важно да бъдат идентифицирани жените с висок риск. Въпреки интензивното търсене на маркери за ранно откриване и прогнозиране на ХСБ, клиничната ефикасност на тези маркери е показала ниска прогностична стойност в практиката. Понастоящем съществуват многобройни маркери за ПЕ от различни области на медицината като ангиогенни/антиангиогенни фактори, имунологични маркери, инфламаторни фактори, оксидативни, ендотелни индикатори и др. Въпреки наличието на тези разнообразни групи от параметри, тяхната ефикасност е все още незадоволителна и сравненията са трудни поради хетерогенността между различните изследвания.

Рискът за развитие на прееклампися се влияе както от генетиката на майката, така и от гените на нейния плод. Независимо от това, до настоящият момент не са открити специфичните гени, отговорни за развитието на това хипертензивно състояние на бременността. Генетиката вероятно играе роля при жени, чиято майка, сестра или полусестра, които са имали прееклампися, са изложени на повишен риск да я развият по време на собствената си бременност (Williams et al., 2011).

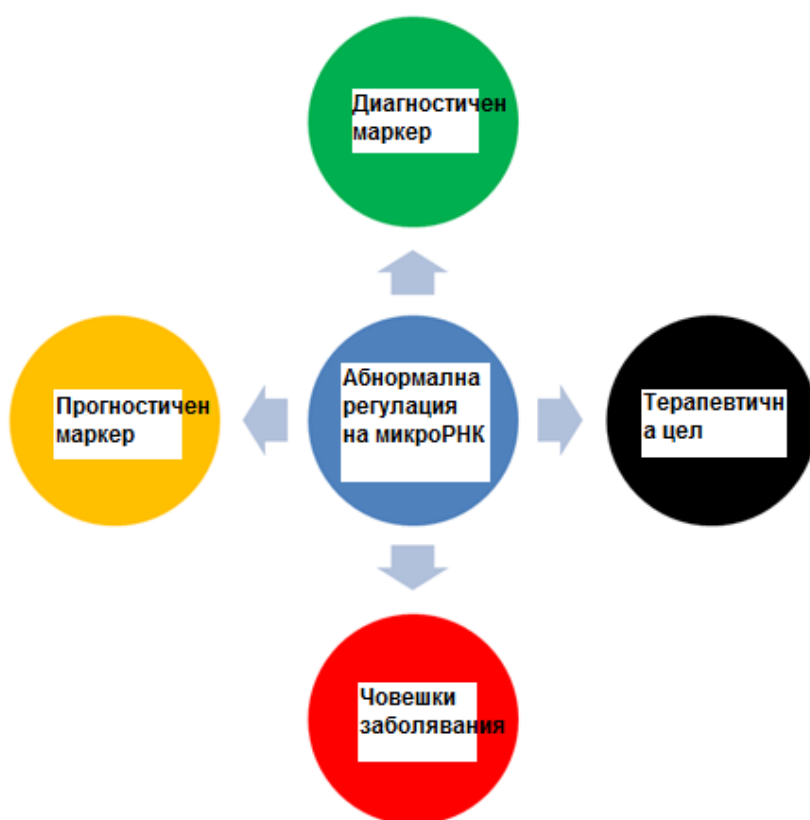
### **Рибонуклеинова киселина (РНК) - нови хоризонти в областта на биомаркерите за ХСБ**

Молекулата на РНК се състои от монозахарид (рибоза), азотна база и остатък от фосфорна киселина. РНК представлява неразклонена, едноверижна полинуклеотидна верига с основна функция копиране на генетичната информация от ДНК (транскрипция) и превеждането ѝ в белтъци (транслация). Традиционно, класификацията на РНК я разделя на три вида в зависимост от предназначението ѝ (Wang and Farhana, 2023): **рРНК** - главна съставка на рибозомите, в които се извършва синтеза на белтъци; **тРНК** - пренася

аминокиселините в тяхната активна форма до рибозомите (Съдържа 75 нуклеотида) и иРНК/мРНК - служи като матрица, по която се осъществява белтъчната синтеза.

### МикроРНКи - структура и функция

МикроРНКи (miRNAs) са къси (18 до 22 нуклеотида) не-кодиращи РНКи функциониращи като пост-транскрипционни генни „заглушители“ (могат да редуцират/инхибират дейността на определени гени) чрез взаимодействие със специфични иРНКи и модулиране на експресионните нива на иРНК. Тези молекули от нов клас са важни регулатори на генната експресия, като са се запазили в еволюцията и се срещат практически почти във всички живи форми (Wakabayashi et al., 2024). Те могат да се свързват с нетранслираните региони (UTRs) на таргетни иРНКи, които участват в регулацията на физиологични и патологични процеси в човешкото тяло. МикроРНКи се срещат в различни биологични материали като кръв, урина, амниотична течност, бронхиален лаваж, цереброспинална течност, плеврална течност, перитонеална течност (Weber et al., 2010) и са представени като полезни диагностични и прогностични биомаркери и предиктори на отговор към лекарства (Vishnoi and Rani, 2017) (Фигура 1).



Фигура 1. Схематично представяне на основните насоки в използването на микроРНК в клиничната практика при човешките заболявания

## **ЦЕЛ**

Налице е спешна необходимост от висококачествени, широкомащабни изследвания на нови биомаркери за ПЕ, за да се подобри диагнозата, прогнозата и терапията на жените с висок риск. Използването на подходящи биомаркери би позволило осъществяването на рисковата стратификация с цел ранно детектиране на хипертензивните нарушения на бременността и прилагане на своевременна терапия.

## **МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ**

Досега са изолирани повече от 2000 микроРНК и активно се проучва тяхната роля в норма и при различни заболявания като рак и сърдечносъдови заболявания (Braunwald, 2013; Kumarswamy and Thum, 2013). Първата микроРНК е открита през 1993г. от Амброс и Ръвкън в малкия (размери от 1мм) нематод *Caenorhabditis elegans* като къса РНК кодирана от генът *lin-4*, способен пост-транскрипционно да регулира експресията на *lin-14* иРНК (Bhaskaran and Mohan, 2014). Оттогава, научните граници в областта на miRNAs изследванията са се разширили неимоверно.

### **Откриване на микроРНКи**

Амброс и Ръвкън спечелват Нобелова награда за физиология и медицина през 2024 г. за откриването на микроРНК (Yu and Wang, 2024). Тяхното революционно откритие разкрива напълно нов принцип на генна регулация, който се оказва от съществено значение за многоклетъчните организми, в това число и хората. МикроРНК се оказват от основно значение за развитието и функционирането на организмите (Lee et al., 1993).

### **Гените *lin-4* и *lin-14***

Предмет на работата на Амброс и Ръвкън е проучването на малък кръгъл червей *C. elegans* с дължина 1 милиметър. Фокус на техният интерес са гени, които контролират времето на активиране на различни генетични програми, като гарантират, че различните клетъчни типове се развиват в точното време. „Те изследват два мутантни щама червей - *lin-4* и *lin-14*, които показват дефекти във времето на активиране на генетичните програми по време на развитието. Авторите искат да идентифицират мутиралите гени и да разберат тяхната функция“ (Shang et al., 2023).

### **Нов принцип на генна регулация**

В процеса на изследователската си дейност двамата откриват неочаквани резултати. В

крайна сметка те демонстрират нов принцип на генна регулация, който се осъществява от непознат дотогава вид РНК - микроРНК. „Първоначално техните резултати не привличат вниманието на научната общност, като необичайният механизъм на miRNA генна регулация е смятан по-скоро за специфичен на *C. elegans*, която вероятно няма отношение към хората“ (Bhaskaran and Mohan, 2014).

### **Идентифицирана е втора микроРНК, кодирана от let-7**

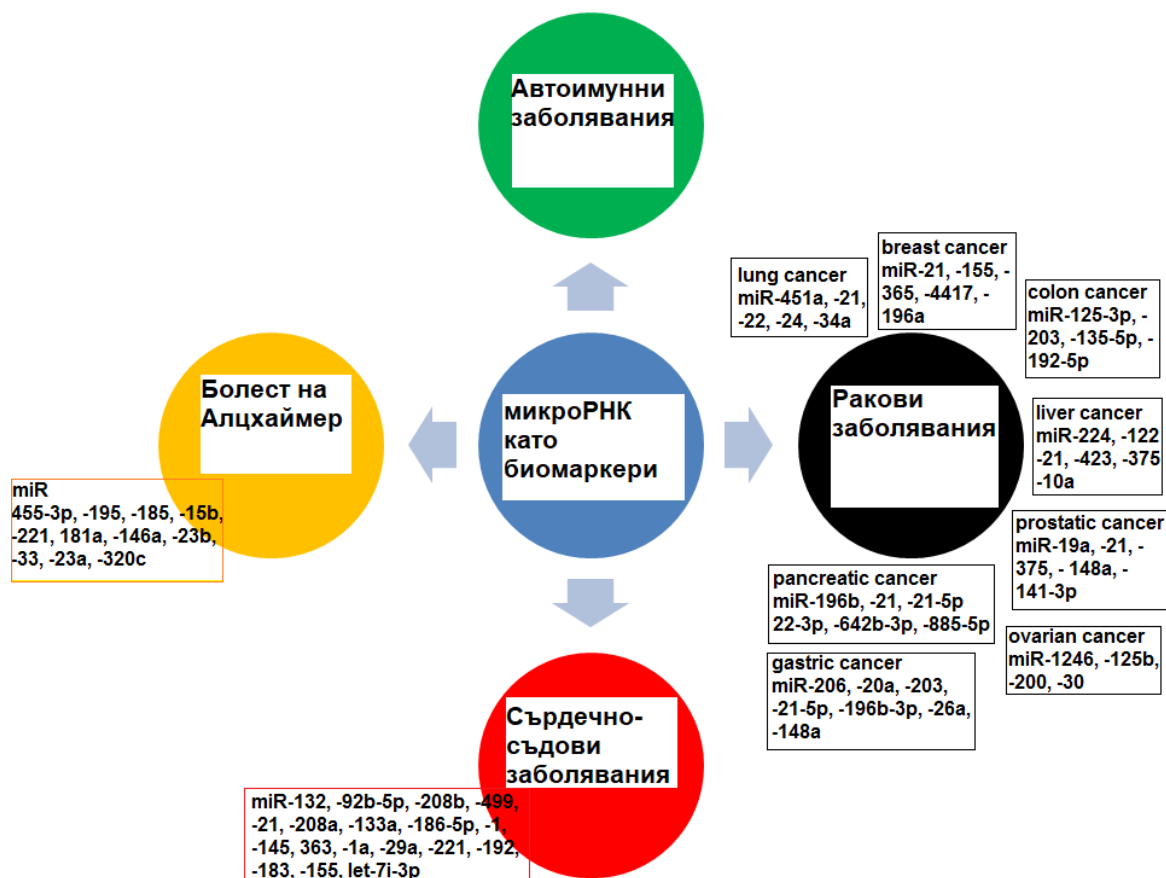
Въпреки съобщаването на тези нови данни, първоначално тяхното значение изглежда подценено. Това схващане се променя през 2000 г., когато изследователската група на Ръвкън публикува друго откритие. „Идентифицирана е втора микроРНК, кодирана от let-7. Той регулира експресията на lin-41 генът, чрез таргетиране на неговата иРНК, което представлява точно същият регулаторен механизъм на lin-4.“ (Bhaskaran and Mohan, 2014). За разлика от lin-4, let-7 генът е много стабилен и се намира в организми от животинското царство започвайки от морските таралежи и стигайки до човека. През следващите години са идентифицирани стотици различни микроРНК и днес е известно, че при хората има повече от хиляда гена за различни микроРНК и че генната регулация чрез микроРНК е универсална сред многоклетъчните организми.

### **МикроРНК - регулаторни РНКи в норма и патология**

Откриването на miRNA отваря нови хоризонти в областта на молекулярната биология и медицината. Сега е известно, че miRNA са мощни регулатори на различни клетъчни процеси и са свързани с множество заболявания. Всъщност miRNA, играят ролята на регулаторни РНКи и имат огромно значение за протичането на жизнените процеси на организма в норма и патология. „От генетичните изследвания е известно, че клетките и тъканите не се развиват нормално без микроРНК. Нормалната регулация на генната активност е от изключително голямо значение за правилното осъществяване на всички клетъчни функции“ (Bhaskaran and Mohan, 2014). Абнормалната регулация от страна на микроРНК може да доведе до сериозни заболявания като развитие на рак, автоимунни болести, сърдечносъдови заболявания и др. (O'Brien et al., 2018).

### **РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ**

Понастоящем ясно са демонстрирани диагностичните и предиктивните свойства на miRNAs като биомаркери за различни заболявания (Wu et al., 2021) (Фигура 2).



Фигура 2. Графична илюстрация, представяща ролята на микроРНК като диагностични и прогностични биомаркери при разнообразни заболявания

Все повече проучвания показват, че циркуляционните нива на специфични микроРНКи могат да бъдат полезни като биомаркери за диагноза и прогноза на ПЕ (Oancea et al., 2025). Нещо повече, те могат да бъдат и потенциални фармако-терапевтични цели за това състояние. Скорошни изследвания демонстрират, че нарушената експресия на определени miRNAs в плацентарната тъкан и майчиното кръвообращение, могат да бъдат свързани с ХСБ (Gerede et al., 2025). Това може да отвори нови възможности и начини за диагностиката на ХСБ, посредством способността на микроРНК да бъдат открити в циркуляцията (Kolkova et al., 2021). Към настоящият момент съществуват данни за следните microRNAs като потенциални кандидати за нови индикатори за диагноза, прогноза и мониториране на прееклампсия:

- **miR-29b**- Биомаркер за тежестта на ПЕ (Giannubilo et al., 2024). Доказано е, че при жени с ПЕ miR-29b е повишена.
- **miR-17, miR-363**- Биомаркери за риск, начало и тежест на ПЕ. miR-17 е upregulated при индивиди с ПЕ, в сравнение с жени с нормална бременност (Cretoiu et al., 2016). Тези miR са предложени като възможни индикатори за диагностициране на ПЕ.

- **miR-155-5p**- Изследванията показват повишени концентрации на miR-155-5p при пациенти с прееклампсия в сравнение с нормотензивни бременности (Hornakova et al., 2020). Тези открития показват miR-155-5p като прогностичен биомаркер измерен в майчина плазма чрез qRT-PCR или next-generation sequencing.

- **miR-125b**- Изследванията показват значително повишаване на miR-125b в ранна бременност сред бременни жени, които впоследствие развиват прееклампсия. Тези резултати демонстрират, че miR-125b инхибира цитотрофобластната инвазия; възможен предиктивен маркер и бъдеща терапевтична цел (Giannubilo et al., 2024).

- **miR-31/155**- е от съществено значение за TNF- $\alpha$ -индуцираното увреждане на функцията на ендотелните прогениторни клетки. miR-31/155 играе важна роля в индуцираното от възпаление съдова дисфункция при ПЕ (Kim et al., 2020).

- **miR-20a/20b** - аберантно повишена регулация в плацентата при прееклампсия (Wang et al., 2014).

- **miR-181a-5p**- В своето проучване авторите (Zheng et al., 2022) изследват нивата на miR-181a-5p в плазмата на жени с ПЕ в сравнение с жени с нормотензивни бременности и установяват повишени концентрации на miR-181a-5p при пациенти с тежка ПЕ. miR-181a-5p е свързана с нежелани събития при пациенти с тежка ПЕ.

- **miR206**- Диагностичен биомаркер за ПЕ (Li et al., 2020).

- **miR-517, miR-526**- Прогностичен биомаркер за ПЕ (Karadzov and Joksić, 2025).

- **miR-210**- Майчините плазмени нива на miR-210, който се свързва с плацентарна хипоксия, се повишават значимо седмици преди началото на симптомите (Wu et al., 2012).

- **miR-21**- ключов биомаркер, който увеличава диагностичните способности поради неговата корелация с възпалението и плацентарната дисфункция (Oancea et al., 2025).

- **miR-210 and miR-155**- Проучванията показват, че циркулиращите miRNAs свързани с ПЕ, като miR-210 и miR-155, могат да бъдат открити преди изявата на клиничните симптоми, най-подходящото време да се осъществи miRNA тестване би било в първи и рано във втори триместър (преди 20 г.с.). Ранното тестване би подобрило рисковата стратификация, като би направило въвеждането на превантивни мерки, например ниско-дозова аспиринова профилактика, което дава най-добри резултати, когато се запоне преди 16 седмици (Giannubilo et al., 2024).

- **miR-21-5p** - понижените нива на циркулиращия miR-21 са свързани с прееклампсия (Dong et al., 2019).

- **miR-16-5p**- свързани с прогресията на ПЕ (Yuan et al., 2020).

• **miR-214**- Изследванията показват, че miR-214 е свързана с ПЕ. miR-214 също показва завишение при жени с ПЕ (Oancea et al., 2025; Giannubilo et al., 2024) (Фигура 3).



Фигура 3. Концептуална диаграма представяща специфични микроРНКи, които могат да бъдат използвани като потенциални биомаркери за диагноза и прогноза на преекламписия

### Ограничения в приложението на МикроРНК като биомаркери за ПЕ

Все още съществуват някои противоречия относно връзката на серумните/плазмените микроРНК нива и съответната тъкан. Кинетиката на циркулиращите МикроРНКи може да бъде повлияна от други заболявания, възраст и др. Ето защо оценката на динамичните промени в серумните микроРНКи при различните индивиди може също да бъде важна за точността на детекцията. Цената и постоянството са недостатъци за рутинна клинична на микроРНК базираната диагностика. Нужни са още проучвания за преценка на цена/полза отношението на интегрирането на микроРНК профилирането в съществуващите пренатални скринингови програми (Purnomo et al., 2025). По-ползена и терапевтично подходяща стратегия може да бъде предложена от приспособени панели, които се концентрират на няколко микроРНКи свързани с ПЕ, за получаването на важна диагностична и предиктивна информация (Seyhan, 2024).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преeklampсията е усложнение на бременността, което се проявява не само с артериална хипертония, но и често с ограничаване на растежа на плода. Въпреки активното търсене на биомаркери за ПЕ, клиничната ефикасност на тези индикатори показва ниска прогностична стойност. Все още не е открит един биомаркер, предсказващ ПЕ. Съществува нужда от разработването на нови предиктори за преeklampсия. През последните години по-доброто разбиране на молекулярните механизми, които лежат в основата на преeklampсията, насочва към няколко потенциални области на изследвания.

Настоящите данни показват, че miRNAs играят съществена роля в патофизиологията на ПЕ и в този аспект те могат да бъдат използвани в бъдеще като потенциални диагностични и прогностични биомаркери а също така и като фармако-терапевтични цели. Въпреки това, малко вероятно е един miRNA маркер да се окаже точнопрогностичен; по-реалистична е комбинацията от няколко микроРНКи с анамнеза и рисковите фактори заедно с доплерово изследване на маточна артерия при съответните рискови групи. Комбинираният модел би показал много по-добри резултати отколкото приложението на един биомаркер.

## ЛИТЕРАТУРА

- ACOG (2019) ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 133(1), 1.
- Ambros V., Bartel B., Bartel D.P., et al. (2003). A uniform system for micro-RNA annotation. *RNA* 9, 277–279.
- Bhaskaran M., Mohan M. (2014). MicroRNAs: history, biogenesis, and their evolving role in animal development and disease. *Vet. Pathol.* 51(4), 759–774.
- Braunwald E. (2013). Research advances in heart failure: a compendium. *Circ. Res.* 113(6), 633–645.
- Cretoiu D., Xu J., Xiao J., et al. (2016). Circulating MicroRNAs as Potential Molecular Biomarkers in Pathophysiological Evolution of Pregnancy. *Dis Markers* 2016, 3851054.
- Dong K., Zhang X., Ma L., et al. (2019). Downregulations of circulating miR-31 and miR-21 are associated with preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 17, 59–63.
- Gallo M., Wright D., Casanova C., Campanero M., Nicolaidis K. (2016). Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 19–24 weeks' gestation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 214(5), 6191–6197.
- Gerede A., Stavros S., Danavasi M., et al. (2025). MicroRNAs in Preeclampsia: Bridging Diagnosis and Treatment. *J. Clin. Med.* 14(6), 2003.
- Giannubilo S.R., Cecati M., Marzioni D., et al. (2024). Circulating miRNAs and Preeclampsia: From Implantation to Epigenetics. *Int. J. Mol. Sci.* 25(3), 1418.
- Hornakova A., Kolkova Z., Holubekova V., et al. (2020). Diagnostic Potential of MicroRNAs as Biomarkers in the Detection of Preeclampsia. *Genet. Test Mol. Biomarkers* 24(6), 321–327.
- Karadzov Orlic N., Joksić I. (2025). Preeclampsia pathogenesis and prediction - where are we now: the focus on the role of galectins and miRNAs. *Hypertens. Pregnancy* 44(1), 2470626.
- Kim J.H., Kim J.Y., Park M., et al. (2020). NF-κB-dependent miR-31/155 biogenesis is essential for TNF-α-induced impairment of endothelial progenitor cell function. *Exp. Mol. Med.* 52(8), 1298–1309.

- KolKova Z., Holubekova V., Grendar M., et al. (2021). Association of Circulating miRNA Expression with Preeclampsia, Its Onset, and Severity. *Diagnostics* 11(3), 476.
- Kumarswamy R., Thum T. (2013). Non-coding RNAs in cardiac remodeling and heart failure. *Circ. Res.* 113, 676–689.
- Li H., Ouyang Y., Sadovsky E., et al. (2020). Unique microRNA Signals in Plasma Exosomes from Pregnancies Complicated by Preeclampsia. *Hypertension* 75(3), 762–771.
- Lee R.C., Feinbaum R.L., Ambros V. (1993). The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 75, 843–854.
- O'Brien J., Hayder H., Zayed Y., et al. (2018). Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Front. Endocrinol.* 9, 402.
- Oancea M., Mihiu D., Braicu C., et al. (2025). MicroRNAs in Preeclampsia: An Overview of Biomarkers and Potential Therapeutic Targets. *Int. J. Mol. Sci.* 26(12), 5607.
- Purnomo H.D., Permatadewi C.O., Hutami H.T., et al. (2025). Diagnostic Value of microRNA Signatures for Early and Non-Invasive Detection of Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Appl. Sci.* 15, 2111.
- Shang R.F., Lee S., Senavirathne G., et al. (2023). microRNAs in action: biogenesis, function and regulation. *Nat. Rev. Genet.* 24(12), 816–833.
- Seyhan A.A. (2024). Trials and Tribulations of MicroRNA Therapeutics. *Int. J. Mol. Sci.* 25, 1469.
- Vishnoi A., Rani S. (2017). MiRNA biogenesis and regulation of diseases: an overview. *Methods Mol. Biol.* 1509, 1–1.
- Wakabayashi I., Marumo M., Ekawa K., et al. (2024). Differences in serum and plasma levels of microRNAs and their time-course changes after blood collection. *Pract. Lab. Med.* 39, e00376.
- Wang D., Farhana A. (2023). Biochemistry, RNA Structure. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.
- Wang Y., Zhang Y., Wang H., et al. (2014). Aberrantly up-regulated miR-20a in pre-eclamptic placenta compromised the proliferative and invasive behaviors of trophoblast cells by targeting forkhead box protein A1. *Int. J. Biol. Sci.* 10(9), 973–982.
- Weber J.A., Baxter D.H., Zhang S., et al. (2010). The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin. Chem.* 56(11), 1733–1741.
- Wu L., Zhou H., Lin H., et al. (2012). Circulating microRNAs are elevated in plasma from severe preeclamptic pregnancies. *Reproduction* 143(3), 389–397.
- Wu Y., Li Q., Zhang R., et al. (2021). Circulating microRNAs: Biomarkers of disease. *Clin. Chim. Acta* 516, 46–54.
- Williams P.J., Broughton Pipkin F. (2011). The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 25(4), 405–417.
- Yu J., Wang F. (2024). MicroRNAs: discovery, breakthrough, and innovation. *Blood Sci.* 6(4), e00210.
- Zheng Y., Wang L., Niu F., et al. (2022). MMP-9 and miR-181a-5p in serum and placenta are associated with adverse outcomes of patients with severe preeclampsia and their infants. *J. Hum. Hypertens.* 36, 1072–1077.

### **Информация за контакти:**

Аспарух Г. Николов

Катедра "Медицинска физика, биофизика, предклинични и клинични науки"

Факултет „Фармация“

Медицински Университет- Плевен

e-mail: [a\\_nicoloff@yahoo.com](mailto:a_nicoloff@yahoo.com)

# ФАРМАКО-МЕТАБОЛИТЕН МОНИТОРИНГ: РОЛЯТА НА АЛБУМИН, ПРЕАЛБУМИН И ТРАНСФЕРИН В ОПТИМИЗИРАНЕТО НА ТЕРАПЕВТИЧНИЯ ОТГОВОР ПРИ ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ PHARMACO-METABOLIC MONITORING: THE ROLE OF ALBUMIN, PREALBUMIN, AND TRANSFERRIN IN OPTIMIZING THERAPEUTIC RESPONSE IN OVARIAN CARCINOMA

В. Овчарова-Рачева<sup>1</sup>, В. Рачева<sup>2</sup>  
V. Ovcharova-Racheva<sup>1</sup>, V. Racheva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>УМБАЛ „Света Марина“ - Плевен, Клиника по онкология

<sup>2</sup> Катедра Медицинска физика, биофизика, предклинични и клинични науки, Факултет „Фармация“, Медицински университет – Плевен; УМБАЛ „Света Марина“ - Плевен, Клинична лаборатория

<sup>1</sup> University Hospital "St. Marina" Pleven, Oncology Clinic

<sup>2</sup> Department of Medical Physics, Biophysics, Preclinical and Clinical Sciences, Faculty of Pharmacy, MU – Pleven, University Hospital "St. Marina" Pleven, Clinical Laboratory

## ABSTRACT

**Introduction:** Ovarian carcinoma is characterized by a significant systemic metabolic response that influences therapeutic success and drug tolerability. Albumin, prealbumin and transferrin – negative acute phase proteins – play a key role in the distribution, binding and elimination of cytostatics and can serve as indicators of pharmaco-metabolic risk.

**Objective:** To assess the importance of the dynamics of albumin, prealbumin, transferrin and the Prealbumin/Albumin (P/A ratio) ratio as tools for optimizing and personalizing the therapeutic response in ovarian carcinoma.

**Materials and methods:** The study included 60 women with histologically proven ovarian carcinoma, divided by clinical stages (I–III). Serum levels of albumin, prealbumin and transferrin were determined by standardized laboratory methods. P/A ratio was calculated. Descriptive and comparative statistical analysis was performed.

**Results:** The results showed a progressive decrease of the three proteins with disease progression. Albumin decreased from 40.6 g/l in stage I to 31.2 g/l in stage III, while prealbumin showed an earlier and more pronounced decline (0.25 → 0.13 g/l). Transferrin in stage III decreased to 1.98 g/l. P/A ratio decreased from 0.0062 to 0.0041, reflecting increased metabolic stress and risk of cachexia.

**Conclusion:** Dynamic monitoring of these three proteins and the P/A ratio helps personalize therapy and prevent drug toxicity in patients with ovarian cancer.

**Keywords:** Ovarian cancer, prealbumin, albumin, transferrin, Prealbumin/Albumin ratio

## ВЪВЕДЕНИЕ

Карциномът на яйчниците остава едно от най-предизвикателните онкологични заболявания поради своята асимптоматична еволюция и късно диагностициране. Комплексният метаболитен отговор на организма към туморния процес играе значителна роля за прогнозата и терапевтичния успех. Основно място в този процес заема промяната в синтеза на някои транспортни протеини, причинена от системното възпаление и туморно-индуцираните метаболитни промени.

Протеините албумин, преалбумин и трансферин не са просто показатели за храненето, а фактори, определящи разпределението и елиминирането на лекарствата.

Те са отрицателни острофазови белтъци. Изпълняват важни функции като поддържане на онкотичното налягане, транспортиране на хормони, витамини и екзогенни субстанции (лекарства), както и регулация на желязния метаболизъм. При наличие на неопластичен процес, проинфламаторни цитокини като интерлевкин-6 (IL-6) подтискат тяхната продукция и повишават синтеза на позитивни протеини на острата фаза (като CRP), подхранвайки туморния растеж (Torti and Torti, 2013).

Серумният албумин се използва като маркер за хранителен статус и прогнозен фактор за преживяемост (Gupta and Lis, 2010). Поради неговия дълъг полуживот (около 20 дни) и големия извънсъдов резерв, понякога той не успява да отрази ранните метаболитни промени в началните стадии на заболяването.

Преалбуминът притежава значително по-кратък полуживот (едва 2 дни) и малък серумен пул, което го прави високочувствителен индикатор за остри промени в протеиновия баланс и ранен маркер за недохранване при пациентки с овариален карцином (Yim et al., 2016).

Промените в концентрацията на трансферина отразяват не само хранителния резерв, но и нарушенията в желязния метаболизъм. Те често са дефинирани като „анемия на хроничното заболяване“, която допълнително усложнява терапевтичния отговор при онкологично болни пациенти (Masciò et al., 2015). Промяната в концентрацията на трансферина отразява функционалния желязен дефицит и хроничното изтощение на организма при напреднал неопластичен процес (Arnhold, 2025).

В съвременната диагностика особено внимание заслужава комбинираният показател Prealbumin/Albumin ratio (P/A ratio). Това съотношение показва интензитета на метаболитния стрес и позволява да се разграничи остро възпаление от хроничното недохранване. То предоставя информация за скоростта на протеиновия разпад и системната възпалителна реакция, която често предхожда промените в общото състояние на пациента. Този индекс може да се използва и като ранен предиктор за настъпваща кахексия и позволява да се идентифицират пациентки със „скрита малнутриция“.

Проследяването на тези протеини е изключително важно за персонализиране на терапията. Много цитостатици се транспортират в свързано състояние и затова хипоалбуминемията и пониженият преалбумин водят до повишаване на свободната фракция на тези лекарства. Това е свързано с повишена честота на нежелани лекарствени реакции и хематологична токсичност (Ataseven et al., 2015).

## ЦЕЛ

Целта на това проучване е да докажем, че проследяването на промените в концентрациите на албумин, преалбумин и трансферин и P/A ratio в различните стадии на овариален карцином осигурява по-прецизна оценка на терапевтичния отговор и подчертава необходимостта от интегриран фармако-метаболически мониторинг. Определянето на лабораторните критерии, които предхождат клиничната изява на кахексия и определят фармакокинетичния риск, би могло да послужи за персонализиране на терапевтичния подход.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Обект на настоящото проучване са 60 пациентки с хистологично доказан овариален карцином, хоспитализирани и лекувани в Клиниката по гинекология на УМБАЛ „Света Марина“ – Плевен през 2020 г. Измерени са нивата на три транспортни протеина (албумин, преалбумин и трансферин) и е изчислен индексът P/A ratio. Измерванията са проведени в Клинична лаборатория на УМБАЛ „Света Марина“ на биохимичен анализатор AU480 чрез стандартизирани имунотурбидиметрични и спектрофотометрични методи. За прецизиране на метаболитната оценка беше калкулиран P/A ratio (Prealbumin/Albumin) – лабораторен индекс за определяне интензитета на протеиновия разпад.

## РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Проведеният сравнителен анализ на трите протеина при пациентки с овариален карцином показва тенденция към прогресивно влошаване на хранителния и метаболитен статус успоредно с напредването на клиничния стадий на заболяването.

Резултатите на средните стойности на албумина, преалбумина и трансферина в трите изследвани групи са обобщени в Таблица 1.

Таблица 1. Сравнителен протеинов профил по стадии.

Показател	Референтни стойности	I стадий n =19	II стадий n=19	III стадий n=22
Albumin g/l	<b>35-52</b>	40.6	37.05	31.2
Prealbumin g/l	<b>0.20-0.40</b>	0.25	0.16	0.13
Transferrin g/l	<b>2.0-3.6</b>	2.64	2.26	1.98

В I стадий средните стойности на албумина (40.6 g/l) останаха в рамките на референтните граници, но нивата на преалбумин при 21% от пациентките (n=4) са под или на границата от 0.20 g/l. Това подчертава по-високата чувствителност на преалбумина като

ранен маркер и доказва, че самостоятелното изследване на серумен албумин като маркер за нутритивен риск не е достатъчно информативно. От фармацевтична гледна точка, това означава, че голяма част от пациентките започват своята терапия със „скрита малнутриция“, която остава недиагностицирана чрез стандартните биохимични панели.

Във II стадий установихме значителен спад на преалбумина с 36% (0.16 g/l), докато албуминът продължава да бъде в референтния ранг (37.05 g/l). Този „преалбуминов срив“ сигнализира за началото на отрицателен азотен баланс преди клиничната поява на хипоалбуминемия.

В III стадий стойностите и на трите показателя са извън референтните граници. Албуминът спадна до 31.2 g/l (23% общ спад спрямо I стадий), което е свързано с повишен риск от нарушено онкотично налягане и асцит. Това има огромна роля върху фармакокинетиката на цитостатици като паклитаксел и платинови деривати, които се характеризират с висока степен на свързване със серумните протеини. Понижената свързваща способност на серума води до повишаване на свободната (активна) фракция на лекарството, което обяснява по-високата честота на миелосупресия и нефротоксичност при тези пациентки.

Нивата на трансферин в III стадий достигнаха 1.98 g/L, доказвайки изчерпан транспортен капацитет и тежък възпалителен процес, което отразява характерната за онкологичните заболявания пренастройка на желязния метаболизъм.

Ниските нива на трансферин, съчетани с хипоалбуминемия, показват подтиснат белтъчен синтез в черния дроб. Това ограничава ефективността на пероралната желязозаместваща терапия и налага включването на интравенозни вливания.

В научната литература съотношението P/A Ratio (Преалбумин g/l / Албумин g/l) се използва, за да се види „остротата“ на процеса.

➤ **Нормално съотношение:** Около 0.005 - 0.006

➤ **Cut-off:** P/A ratio под 0.005 се приема за критичен праг за активен хиперметаболизъм и тъканен разпад.

Таблица 2. P/A Ratio (Преалбумин g/l / Албумин g/l) по стадии.

Показател	Нормално съотношение	I стадий n =19	II стадий n=19	III стадий n=22
P/A Ratio	0.005 - 0.006	0.006	0.0043	0.0041

В нашето изследване изчисленото P/A ratio показва съществено понижаване: от 0.0062 в I стадий до 0.0041 в III стадий (Таблица 2). Стойностите под прага от 0.005 в напредналите

стадии потвърждават засилването на системния възпалителен отговор и метаболитния срив, водещ до онкологична кахексия.

Мониторингът на P/A ratio може да се използва като надежден маркер за предвиждане на токсични ефекти и за своевременна корекция на дозовия режим. Употребата на P/A ratio като рутинен маркер би позволило персонализиране на поддържащата терапия и подобряване на качеството на живот на пациентките.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Резултатите от настоящото проучване показват, че мониторирането на измерваните от нас протеини е чувствителен маркер за оценка на метаболитния риск при овариален карцином.

**Преалбуминът като ранен маркер:** Установеното понижаване на преалбумина още в I и II стадий (срив от 36% до 0.16 g/l) доказва неговата роля на „ранна предупредителна система“. Той идентифицира пациентки със субклинично недохранване, когато албуминът все още се намира в референтни граници.

**P/A ratio като прогностичен инструмент:** Прогресивното понижаване на съотношението преалбумин/албумин (от 0.0062 до 0.0041) служи като обективен показател за тежестта на метаболитния срив. Този индекс може успешно да се прилага за скрининг на пациентки с висок риск от системна токсичност.

**Фармакотерапевтична безопасност:** Дефицитът на транспортни протеини, който е най-значителен в III стадий, пряко застрашава терапевтичния отговор. Пониженият капацитет за свързване на цитостатиците налага по-стриктен мониторинг на нежеланите лекарствени реакции и прецизиране на дозовите режими при пациентки с хипоалбуминемия и нисък трансферин.

**Клинични препоръки:** Предлагаме включването на трите протеина (албумин, преалбумин, трансферин) и P/A ratio в рутинния биохимичен панел при онкогинекологични пациентки. Навременната хранителна и антиоксидантна терапия във втори стадий би повишила поносимостта към лечението и би ограничила развитието на тежка кахексия.

## **БЛАГОДАРНОСТИ**

Този проект е финансиран от Медицински университет – Плевен чрез изследователски проект D1/2020 и подкрепен от УМБАЛ „Света Марина“ Плевен.

## ЛИТЕРАТУРА

Arnhold J. (2025). Oxidant-based cytotoxic agents during aging: from disturbed energy metabolism to chronic inflammation and disease progression. *Biomolecules*. 15(4):547.

Ataseven B, du Bois A, Reinthaller A et al. (2015). Pre-operative serum albumin is associated with post-operative complication rate and overall survival in patients with epithelial ovarian cancer undergoing cytoreductive surgery. *Gynecol Oncol*. 138(3):560-5. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.07.005. Epub 2015 Jul 8. PMID: 26163893.

Gupta D, Lis CG. (2010). Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J*. 9:69. doi: 10.1186/1475-2891-9-69. PMID: 21176210; PMCID: PMC3019132.

Macciò A, Madeddu C, Gramignano G et al. (2015). The role of inflammation, iron, and nutritional status in cancer-related anemia: results of a large, prospective, observational study. *haematologica*.100(1):124.

Torti SV, Torti FM (2013). Iron and cancer: more ore to be mined. *Nat Rev Cancer*. 13(5):342-55. doi: 10.1038/nrc3495. Epub 2013 Apr 18. PMID: 23594855; PMCID: PMC4036554.

Yim, G. W., Eoh, K. J., et al. (2016). Malnutrition Identified by the Nutritional Risk Index and Poor Prognosis in Advanced Epithelial Ovarian Carcinoma. *Nutrition and Cancer*, 68(5), 772–779. <https://doi.org/10.1080/01635581.2016.1159702>

## Информация за контакти:

гл. ас. Д-р Валерия Рачева, д.м.

Катедра „Медицинска физика, биофизика, предклинични и клинични науки“,

УМБАЛ „Света Марина“ Плевен, Клинична лаборатория

e-mail: v\_ra4eva22@abv.bg

# ИБРУТИНИБ – ИНХИБИТОР НА ТИРОЗИН КИНАЗАТА НА БРУТОН И РЕДОКС-МОДУЛАТОР ПРИ ХРОНИЧНА ЛИМФОЦИТНА ЛЕВКЕМИЯ IBRUTINIB – BRUTON'S TYROSINE KINASE INHIBITOR AND REDOX MODULATOR IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

В. Върбанова<sup>1</sup>, М. Александрова<sup>1</sup>, В. Попова<sup>2</sup>  
V. Varbanova<sup>1</sup>, M. Alexandrova<sup>1</sup>, V. Popova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Сектор „Медицинска физика и биофизика“, Медицински университет – Плевен

<sup>2</sup>Клиника по хематология, УМБАЛ „Д-р Г. Странски“, катедра "Нефрология, хематология и гастроентерология", Медицински университет – Плевен

<sup>1</sup> Department of Medical Physics and Biophysics, MU – Pleven

<sup>2</sup> Clinic of Hematology, UMHAT “Dr. G. Stranski”, Department of Nephrology, Hematology and Gastroenterology”, MU – Pleven

## ABSTRACT

**Introduction:** Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a hematologic malignancy characterized by the monoclonal expansion of dysfunctional B-lymphocytes. Targeted therapies, such as Bruton's tyrosine kinase inhibitors, disrupt key survival pathways while also influencing cellular redox homeostasis.

**Objective:** To evaluate the effect of ibrutinib treatment on markers of oxidative stress in patients with CLL.

**Materials and Methods:** A review was conducted of scientific publications in English indexed in PubMed, Scopus, and Google Scholar, analyzing the effect of ibrutinib therapy on oxidative stress levels in CLL.

**Results:** Ibrutinib treatment increases intracellular reactive oxygen species (ROS) levels in leukemic lymphocytes and reduces cellular reducing capacity, as indicated by decreased total and reduced glutathione. Sustained ROS elevation is associated with adaptive cellular responses that may promote drug resistance. Moreover, increased oxidative stress contributes to platelet dysfunction and impaired neutrophil activity, potentially leading to treatment-related complications.

**Conclusion:** Ibrutinib induces changes in the redox homeostasis of CLL cells. Combined strategies aimed at modulating cellular redox status could enhance the therapeutic effect and limit the development of resistance.

**Key words:** CLL, ibrutinib, oxidative stress, targeted therapy

## ВЪВЕДЕНИЕ

Хроничната лимфоцитна левкемия (CLL) е най-разпространеният тип левкемия сред възрастни пациенти, особено над 65-годишна възраст. CLL представлява нелечимо лимфопролиферативно заболяване, характеризиращо се с хетерогенна клинична изява и променлив ход на протичане (Mukkamalla et al., 2026). Натрупаните литературни данни показват, че въвеждането на таргетни терапии при CLL води до значително по-добри клинични резултати в сравнение с конвенционалната химиотерапия, включително при пациенти с неблагоприятна прогноза (Ahn and Brown, 2021).

Ибрутиниб (IBR) е първият утвърден ковалентен инхибитор на тирозин киназата на Брутон (ВТК) – ключов протеин, участващ в сигналните пътища, регулиращи растежа и преживяемостта на левкемичните (CLL) клетки (Chowdhury et al., 2019). Данни от клинични проучвания сочат по-висока ефикасност и по-добра поносимост на IBR като терапия от първа линия при пациенти с CLL в сравнение със стандартната химиотерапия (Huang et al., 2022). Освен това, лечението с IBR демонстрира значително подобрене както в преживяемостта без прогресия на заболяването, така и в общата преживяемост в редица клинични изследвания (George et al., 2020). Нещо повече, наблюдават се също така благоприятни терапевтични резултати при пациенти с високорискови геномни аберации (Vázquez and Aloyz, 2018). Независимо от тези предимства, при част от пациентите, лекувани с IBR, се регистрират нежелани лекарствени реакции, включително развитие на терапевтична резистентност (Schmid and Hobeika 2024).

Известно е, че CLL-клетките са адаптирани да преживяват в условия на персистиращ оксидативен стрес (OS), но ефектът от терапията с IBR върху OS нивата остава недостатъчно изяснен (Nie et al., 2022). Сложността на този въпрос се обуславя от множеството механизми, свързани с генерирането на активни форми на кислорода (ROS), както и от способността на клетките да се адаптират към оксидативния стрес, което прави интерпретацията на резултатите сложна и нееднозначна (Galicia-Vazquez and Aloyz, 2018).

Цел на настоящото проучване е да се оцени ролята на ибрутиниб като потенциален редокс-модулятор в патофизиологията и развитието на терапевтична резистентност при хронична лимфоцитна левкемия.

## **МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ**

Извършен е преглед на статии на английски език, достъпни в базите данни Scopus, PubMed и Google Scholar. Търсенето бе осъществено по следните ключови думи: „оксидативен стрес“, „хронична лимфоцитна левкемия“, „ибрутиниб“, „тирозин киназа на Брутон“, „сигнализация на В-клетъчен рецептор“, „активни форми на кислорода“.

Критериите за включване на публикации в проучването, формулирани съгласно неговата цел, са както следва: (1) статии, изследващи влиянието на ибрутиниб върху нивата на маркери на оксидативен стрес при лекувани пациенти с CLL; (2) оригинални проучвания, наративни и систематични обзори и мета-анализи; (3) материали, публикувани на английски език в реферирани и индексирани списания в периода 2010-2025 година (15 години).

## ИБРУТИНИБ КАТО ТАРГЕТНА ТЕРАПИЯ ПРИ ХРОНИЧНА ЛИМФОЦИТНА ЛЕВКЕМИЯ

Хроничната лимфоцитна левкемия се характеризира с експанзия и натрупване на зрели, но функционално неактивни В-лимфоцити във вторичните лимфоидни органи, костния мозък и периферната кръв (Ponader et al., 2012). Установено е, че ключова роля за прогресията на заболяването играе взаимодействието между CLL-клетките и туморната микросреда (ТМС) в лимфоидните тъкани (Cerreto et al., 2023). Клетките на ТМС, включително стромални клетки, Т-лимфоцити и макрофаги, имат съществен принос в патогенезата на CLL, като участват във формирането на т.нар. пролиферативни центрове в лимфните възли и костния мозък. Тези микрониши възникват в резултат на взаимодействието между CLL-клетките и ТМС и осигуряват условия за тяхното насочване, задържане и преживяемост чрез предоставяне на ключови сигнални стимули (Burger and Chiorazzi, 2013).

Централен механизъм, медиращ взаимодействието между левкемичните клетки и ТМС, е сигнализацията на В-клетъчния рецептор (BCR) (Kluckova et al., 2022). BCR представлява трансмембранен протеинов комплекс, който е свръхекспресиран в CLL-клетките и може да инициира както антиген-зависима, така и антиген-независима сигнализация (Dühren et al., 2012; Schmid and Hobeika, 2024).

Важен аспект на BCR сигнализацията е редокс-регулацията на сигналния път. След стимулация на BCR се генерират активни форми на кислорода, включително водороден пероксид ( $H_2O_2$ ), чрез активиране на NADPH оксидази.  $H_2O_2$  модулира сигнализацията предимно чрез окисление и инактивиране на протеин тирозин фосфатази, което води до натрупване на фосфорилирани сигнални молекули и усиление на сигналния поток. По този начин се формира положителна обратна връзка, която потенцира BCR-медираната сигнализация (Tanner et al., 2011).

Ключов компонент в този сигнален път е тирозин киназата на Брутон (ВТК). ВТК-медираната сигнализация включва няколко основни процеса:

- активиране на класическия път на ядрения фактор капа-бета (NF- $\kappa$ B), който е от съществено значение за клетъчното оцеляване (Guldenpfennig et al., 2023);
- регулация на клетъчния цикъл и диференциацията на В-клетките;
- осигуряване на антиапоптозни сигнали, които потискат програмираната смърт на CLL-клетките (Pal et al., 2018; Huse et al., 2022; Apontov et al., 2023).

Поради централната си роля в патогенезата на заболяването, ВТК представлява ключова терапевтична мишена при CLL. Неговото инхибиране води до потискане на пролиферацията и индуциране на апоптоза в левкемичните клетки.

Ибрутиниб е първият клинично въведен инхибитор на ВТК (от 2014 г.), който се свързва ковалентно и необратимо с цистеиновия остатък C481, като по този начин блокира активирането на сигнални пътища, включително NF-κB (Reiff et al., 2018).

Освен директното потискане на BCR сигнализацията, ибрутиниб нарушава критичните взаимодействия между CLL-клетките и тяхната микросреда. Той намалява адхезията и хемотаксиса на левкемичните клетки и индуцира тяхната мобилизация от защитените ниши към периферната кръв (de Rooij et al., 2012; Ponader et al., 2012).

Едновременно с това се наблюдава понижаване на нивата на антиапоптозните протеини, като Mcl-1 (Myeloid Cell Leukemia 1), което повишава чувствителността на CLL-клетките към програмирана клетъчна смърт (Cervantes-Gomez et al., 2015; Chen and Chiorazzi, 2023).

За разлика от солидните тумори, CLL-клетките използват окислителното фосфолиране като източник на енергия, а не повишена аеробна гликолиза (Nie et al., 2022). Затова се предполага се, че те се адаптират към по-високи нива на OS чрез повишаване активността на стрес-чувствителната хемооксигеназа-1, изпълняваща функциите на антиоксидант и медиатор на митохондриалната биогенеза (Nie et al., 2022).

## **РОЛЯ НА АКТИВНИТЕ ФОРМИ НА КИСЛОРОДА ПРИ ЛЕЧЕНИЕ С ИБРУТИНИБ**

Нарастващ брой публикации в научната литература показват, че оксидативният стрес играе съществена роля в патофизиологията на хроничната лимфоцитна левкемия (Nie et al., 2022). Оксидативният стрес представлява състояние на дисбаланс между генерирането на активни форми на кислорода и способността на антиоксидантната система на защита да неутрализира или възстановява причинените от тях увреждания (Liu et al., 2020).

Един от ключовите механизми, чрез които ибрутиниб упражнява своето терапевтично действие, е свързан с модулиране на вътреклетъчните нива на свободни радикали и активни форми на кислорода. В случая ROS проявяват двойствена роля. От една страна, те могат да индуцират апоптоза чрез модулиране на сигнални пътища, включително NF-κB. От друга страна, хронично повишените нива на ROS могат да активират адаптивни клетъчни механизми, които да предизвикат развитието на лекарствена резистентност (Zhou et al, 2020).

Установено е, че при достигане на цитотоксични нива на ROS, клетките активират програмирана клетъчна смърт, докато при по-ниски, сублетални концентрации се инициират механизми за клетъчно оцеляване и адаптация, включително засилване на антиоксидантната система на защита (Linley et al., 2015).

### **Нарушаване на редокс хомеостазата**

Макар NF-κB да е известен основно като регулатор на възпалителните процеси, неговото активиране е тясно свързано и с поддържането на редокс хомеостазата чрез контрол върху експресията на ензими, участващи в детоксикацията на ROS (Singh et al., 2023).

Инхибирането на сигналния път на NF-κB от ибрутиниб води до съществено нарушение на клетъчния редокс баланс (Saleh et al., 2017). При физиологични условия NF-κB регулира транскрипцията на редица антиоксидантни ензими, включително супероксиддисмутаза, като по този начин подпомага неутрализирането на ROS (Maffei et al., 2024). Следователно, неговото потискане компрометира антиоксидантната система на защита и прави клетките по-уязвими към натрупването на ROS.

Трябва да се отбележи, че наблюдаваното понижаване на нивата на общия и редуцирания глутатион (GSH) в CLL-клетките при лечение с ибрутиниб показва, че повишеният оксидативен стрес може да бъде резултат не само от увеличено генериране на ROS, но и от нарушен синтез или регенерация на глутатиона (Vázquez and Aloyz, 2018). Това подчертава значението на компрометираната антиоксидантна система като допълнителен механизъм за натрупване на ROS (Romo-González et al., 2022).

В допълнение, потискането на ядрения фактор, свързан с еритроид 2 (Nrf2) от ибрутиниб повишава чувствителността на CLL-клетките към фероптоза – форма на клетъчна смърт, асоциирана с натрупване на железни йони и липидна пероксидация (Liu et al, 2023).

Индуцираният от ибрутиниб оксидативен стрес води също до инхибиране на ключови протеин тирозин фосфатази, като PTPN6 (нерецепторна протеин-тирозин фосфатаза тип 6) и INPP5D (инозитол-5-фосфатаза D). Тяхната инактивация допринася за усилване на ROS-медираното увреждане и може да създаде допълнителна положителна обратна връзка, водеща до още по-голямо натрупване на реактивни кислородни форми в левкемичните клетки (Vázquez and Aloyz, 2018).

## **Ибрутиниб и лекарствена резистентност**

### ***Придобита лекарствена резистентност***

Персистиращата активация на сигналния път на BCR създава условия за наличието на хронично повишени нива на ROS и развитие на оксидативен стрес, който може да благоприятства натрупването на генетични мутации по време на лечението (Gruessner et al., 2025). Описани са мутации в гените, кодиращи BTK и PLC $\gamma$ 2, които са свързани с развитие на резистентност към ибрутиниб (Vázquez and Aloyz, 2018). Най-често срещаният механизъм включва точкова мутация в позиция C481S на BTK, която нарушава ковалентното свързване на ибрутиниб с ензима и води до намалена терапевтична ефективност (Blomberg et al. 2025).

### ***Характеристики на резистентните CLL-клетки***

Резистентните CLL-клетки се характеризират със специфични метаболитни адаптации, включително засилено митохондриално дишане и повишена зависимост от антиоксидантни механизми. Тези клетки често поддържат високи нива на редуциран глутатион (GSH) и ензими като супероксид дисмутаза, глутатион пероксидаза, тиоредоксиновата система и хем-оксигеназа-1, които ограничават токсичните ефекти на ROS (Pagano et al. 2022).

При сравнение между чувствителни и резистентни към ибрутиниб клетки се наблюдават различия в техния редокс метаболизъм (Vázquez and Aloyz, 2018). Докато нивата на GSH могат да показват сходни тенденции на промяна, съотношенията на редокс коензимите се различават съществено: при резистентните клетки съотношението NADH/NAD<sup>+</sup> остава относително непроменено, докато NADPH/NADP<sup>+</sup> се увеличава; при чувствителните клетки се наблюдава обратната тенденция (Vázquez and Aloyz, 2018). Тези данни показват, че резистентните клетки пренастройват своя редокс баланс чрез натрупване на NADPH и активиране на алтернативни пътища за клетъчно оцеляване, без задължително да се увеличава разграждането на глутамин до метаболити като глутамат, аспартат, лактат или въглероден диоксид (Vázquez and Aloyz, 2018). Всичко това подчертава ролята на оксидативния статус като активен регулатор на клетъчния отговор към терапията с ибрутиниб.

### ***Преодоляване на лекарствената резистентност***

Съвременни проучвания сочат, че стратегии, насочени към допълнително повишаване на вътреклетъчните нива на ROS над цитотоксичен праг, могат да претоварят антиоксидантните защитни механизми на резистентните клетки и да възстановят тяхната чувствителност към ибрутиниб (Vázquez and Aloyz, 2018). В този контекст, комбинирани терапевтични подходи, които индуцират както BCR-зависима, така и ROS-медирана

апоптоза, могат да доведат до синергичен ефект и да повишат ефективността на лечението. По този начин се откриват перспективи за разработване на нови терапевтични стратегии, насочени към метаболитната и редокс уязвимост на CLL-клетките (Vangarandu et al., 2017).

## **Тромбоцитна дисфункция и ROS**

### ***Повишени нива на ROS в тромбоцитите***

Лечението с ибрутиниб е свързано с повишени нива на ROS в тромбоцитите на пациенти с CLL в сравнение с нелекувани контроли (Popov et al., 2020). Едновременно с това, инхибирането на ВТК от лекарството нарушава калциевата сигнализация, което води до дефектна активация на тромбоцитите и намален агрегиращ капацитет (Bacik et al., 2022). Тези промени допринасят за развитието на тромбоцитна дисфункция и повишен риск от хеморагични усложнения (Shatzel et al., 2015).

### ***Биофизични промени в тромбоцитите***

Повишените нива на ROS индуцират биофизични промени в тромбоцитите, включително увеличена мембранна флуидност и понижен мембранен потенциал на покой. Тези изменения водят до допълнително влошаване на тромбоцитната функция и нарушена хемостаза (Popov et al., 2020).

## **Неутрофилна дисфункция и инфекции**

Неутрофилите при CLL често проявяват функционални нарушения, обусловени от туморната микросреда, включително намалена фагоцитоза, нарушен хемотаксис и повишено образуване на неутрофилни извънклетъчни капани (Risnik et al., 2017; Wachowska et al., 2021).

Терапията с ибрутиниб допълнително потиска продукцията на ROS от неутрофилите, както и тяхната фагоцитна и микробицидна активност. Такива промени компрометират врождения имунен отговор и повишават податливостта на организма към инфекции, особено към опортюнистични патогени като *Aspergillus fumigatus* (Blez et al., 2019; Risnik et al., 2017). В резултат се увеличава рискът от тежки инфекции, включително инвазивна аспергилоза.

Понижена микробицидна активност на неутрофилите се наблюдава дори при нормален или повишен брой левкоцити, което подчертава функционалния, а не количествения характер на имунния дефицит (Blez et al., 2019; Risnik et al., 2020).

In vivo проучвания показват, че при пациенти с рецидивираща или рефрактерна CLL, лекувани с ибрутиниб, се наблюдава временно намаляване на плазмените нива на IL-8, потискане на респираторния взрив и намалена дегранулация на неутрофилите (Prezzo et al., 2019). Тези ефекти допълнително отслабват противомикробната защита, особено в ранните стадии на лечението.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Чрез увеличаване на вътреклетъчните ROS и потискане на основни антиоксидантни пътища (Nrf2, тиоредоксинова система, GSH), ибрутиниб демонстрира терапевтично предимство, базирано на оксидативната уязвимост на малигнените клетки. Тези данни разкриват допълнителен аспект от неговия фармакологичен профил и го характеризира като медикамент с двойно действие - инхибиторно и редокс-модулиращо. Разглеждането на ибрутиниб като редокс модулатор не само обяснява неговата висока ефикасност, но и предоставя основа за по-задълбочено изясняване на механизмите на лекарствена резистентност, както и за разработването на бъдещи комбинирани терапии, насочени към редокс особеностите на туморните клетки.

## ЛИТЕРАТУРА

- Ahn IE and Brown JR. (2021). Targeting Bruton's Tyrosine Kinase in CLL. *Front. Immunol.* 12:687458. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.687458>
- Back V, Asgari A, Franczak A, et al. (2022). Inhibition of platelet aggregation by activation of platelet intermediate conductance Ca<sup>2+</sup>-activated potassium channels, *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2022;11:2587-2600. <https://doi.org/10.1111/jth.15827>
- Balakrishnan K, Gandhi V. (2012). Protein kinases: emerging therapeutic targets in chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Investig Drugs.* 2012;21(4):409-423. <https://doi.org/10.1517/13543784.2012.668526>
- Blez D, Blaize M, Soussain C, et al. (2019). Ibrutinib induces multiple functional defects in the neutrophil response against *Aspergillus fumigatus*. *Haematologica.* 2019;104:1203–13. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.219220>
- Blombery P, Chatzikonstantinou T, Gerousi M, et al. (2025). Resistance to targeted therapies in chronic lymphocytic leukemia: Current status and perspectives for clinical and diagnostic practice. *Leukemia* . 2025;39:2049–2060 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41375-025-02662-y>
- Burger JA, Chiorazzi N. (2013). B cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Trends Immunol.* 2013;34(12):592-601. <https://doi.org/10.1016/j.it.2013.07.002>
- Cerreto M, Foà R, Natoni A. (2023). The Role of the Microenvironment and Cell Adhesion Molecules in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancers (Basel).* 2023;15(21):5160. <https://doi.org/10.3390/cancers15215160>
- Cervantes-Gomez E, Lamothe B, Wierda WG, et al. (2015). Pharmacodynamic and in vitro analysis of ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia cells. *Clin Cancer Res.* 2015;21(9):2022-2032. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2354>

Chen LS, Bose P, Cruz ND, et al. (2018). A pilot study of lower doses of ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2018;132(21):2249-2259. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-860593>

Chen S-S, Chiorazzi N. (2023). Functional consequences of inhibition of Bruton's tyrosine kinase by ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol*. 2023;41(S1):119-128. <https://doi.org/10.1002/hon.3144>

Chowdhury S, Singh A, Edwin N, et al. (2019). Ibrutinib in Combination with Venetoclax Decreases Mitochondrial Bioenergetics through the Impaired BTK, AKT and AMPK/SIRT/PGC-1 $\alpha$  Signaling Pathway in CLL. *Blood*. 2019;282. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-127562>

de Rooij MFM, Kuil A, Geest CR, et al. (2012). The clinically active BTK inhibitor PCI-32765 targets B-cell receptor- and chemokine-controlled adhesion and migration in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2012;119(11):2590-2594. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-11-390989>

Dühren von Minden M, Übelhart R, Schneider D, et al. (2012). Chronic lymphocytic leukaemia is driven by antigen-independent cell-autonomous signalling. *Nature*. 2012;489(7415):309-12. <https://doi.org/10.1038/nature11309>

George B, Mullick Chowdhury S, Hart A, et al. (2020). Ibrutinib Resistance Mechanisms and Treatment Strategies for B-Cell Lymphomas. *Cancers*. 2020; 12(5):1328. <https://doi.org/10.3390/cancers12051328>

Gruessner C, Wiestner A, Sun C. (2025). Resistance mechanisms and approach to chronic lymphocytic leukemia after BTK inhibitor therapy. *Leuk Lymphoma*. 2025;66(7):1176-1188. <https://doi.org/10.1080/10428194.2025.2466101>

Guldenpfennig C, Teixeira E, Daniels M. (2023). NF- $\kappa$ B's contribution to B cell fate decisions. *Front Immunol*. 2023;14:1214095. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1214095>

Huang Q, Deering KL, Harshaw Q, et al. (2022). Real-world Clinical Outcomes of First-Line Ibrutinib or Chemoimmunotherapy in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia by Risk Status. *Adv Ther*. 2022;39(7):3292-3307. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01991-5>

Kluckova K, Clear A., D'Avola, et al. (2022). B-cell Receptor Signaling Induced Metabolic Alterations in Chronic Lymphocytic Leukemia Can Be Partially Bypassed by TP53 Abnormalities. *HemaSphere*. 2022; 6(6):722. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000722>

Linley A, Valle-Argos B, Steele AJ, et al. (2015). Higher levels of reactive oxygen species are associated with anergy in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2015;100(7):265-8. <https://doi.org/10.3324/haematol.2014.120824>

Liu S, Liu J, Wang Y, Deng F, Deng Z. (2020). Oxidative Stress: Signaling Pathways, Biological Functions, and Disease. *MedComm*. 2020;6(7):70268. <https://doi.org/10.1002/mco2.70268>

Maffei R, Fiorkari S, Martinelli S, et al. (2015). Ibrutinib effectively targets B-cell receptor signaling and exhibits antileukemic activity in chronic lymphocytic leukemia cells. *Blood*. 2015;126(23):2540. <https://doi.org/10.1182/blood.2015.12.2540>

Mukkamalla SKR, Taneja A, Malipeddi D, et al. (2026) Chronic Lymphocytic Leukemia. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. 2026. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470433/>

Nie Y, Yun X, Zhang Y, et al. (2022). Targeting metabolic reprogramming in chronic lymphocytic leukemia. *Exp Hematol Oncol*. 2022;11:39 <https://doi.org/10.1186/s40164-022-00292-z>

Pagano MA, Frezzato F, Visentin A, et al. (2022). Trentin L, Brunati AM. Protein Phosphorylation and Redox Status: An as Yet Elusive Dyad in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancers (Basel)*. 2022;14(19):4881. <https://doi.org/10.3390/cancers14194881>

Ponader S, Chen SS, Buggy JJ, et al. (2012). The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 thwarts chronic lymphocytic leukemia cell proliferation and survival in antitumor microenvironments. *Blood*. 2012;119(5):1182-1189. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-10-386417>

Popov VM, Matei CO, Omer M, et al. (2020). Effects of Ibrutinib on biophysical parameters of platelet in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Am J Blood Res.* 2020;10(6):311-319. [www.AJBlood.us/ISSN:2160-1992/AJBR0121691](http://www.AJBlood.us/ISSN:2160-1992/AJBR0121691)

Prezzo A., F. Cavaliere M, Bilotta C., et al. (2019). Ibrutinib-based therapy impaired neutrophils microbicidal activity in patients with chronic lymphocytic leukemia during the early phases of treatment. *Leukemia Research.* 2019;106233:i145-2126. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2019.106233>.

Reiff SD, Muhowski EM, Guinn D, et al. (2018). Noncovalent inhibition of C481S Bruton tyrosine kinase by GDC-0853: a new treatment strategy for ibrutinib-resistant CLL. *Blood.* 2018;132(10):1039-1049. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-10-809020>

Risnik D, Elías E, Keitelman I, et al. (2020). ‘The effect of ibrutinib on neutrophil and  $\gamma\delta$  T cell functions. *Leukemia & Lymphoma.* 2020; 61(10):2409–2418. <https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1753043>

Risnik D, Podaza E, Almejun MB, et al. (2017). Revisiting the role of interleukin-8 in chronic lymphocytic leukemia. *Sci Rep.* 2017;7:15714. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15953-x>

Romo-González M, Ijurko C and Hernández-Hernández Á. (2022). Reactive Oxygen Species and Metabolism in Leukemia: A Dangerous Liaison. *Front. Immunol.* 2020;13:889875. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.889875>

Saleh LM, Wang W, Herman SEM, et al. (2017). Ibrutinib downregulates a subset of NF- $\kappa$ B-regulated genes that are important for chronic lymphocytic leukemia cell survival. *Leukemia.* 2017;31(7):1540-1547. <https://doi.org/10.1038/leu.2016.348>

Schmid VK, Hobeika E.(2024). B cell receptor signaling and associated pathways in the pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. *Front Oncol.* 2024;14:1339620. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1339620>

Shatzel JJ, Olson SR, Tao DL et al. (2015). Ibrutinib-associated bleeding: pathogenesis, treatment, and risk reduction strategies. *J Thromb Haemost.* 2015;38(1):42–49. <https://doi.org/10.1111/jth.13651>

Singh L, Atilano S, Chwa M, et al. (2023). Personalized’ Cybrids to Identify Drugs/Agents That Can Regulate Chronic Lymphoblastic Leukemia Mitochondrial Dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023;24(13):11025. <https://doi.org/10.3390/ijms241311025>

Tanner JJ, Parsons ZD, Cummings AH et al. (2011). Redox Regulation of Protein Tyrosine Phosphatases: Structural and Chemical Aspects. *Antioxidants & Redox Signaling.* 2011;15(1):77-97. <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3611>

Vangapandu H, Havranek O, Balakrishnan B, et al. (2017) B-cell Receptor Signaling Regulates Metabolism in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Mol Cancer Res.* 2017;15 (12):1692–1703.

Vázquez G and Aloyz R. (2018). Ibrutinib Resistance Is Reduced by an Inhibitor of Fatty Acid Oxidation in Primary CLL Lymphocytes. *Front. Oncol.* 2018;12(4):411. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00411>

Wachowska M, Wojciechowska A, Muchowicz A, et al. (2021) The Role of Neutrophils in the Pathogenesis of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Int J Mol Sci.* 2021;23(1):365. <https://doi.org/10.3390/ijms23010365>

Zhou H, Hu P, Yan X, et al. (2020). Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia: Clinical Applications, Drug Resistance, and Prospects. *OncoTargets and Therapy.* 2020;13, 4877–4892. <https://doi.org/10.2147/OTT.S249586>

### **Информация за контакти:**

В. Върбанова

Сектор „Медицинска физика и биофизика“, Медицински университет – Плевен

e-mail: viki\_varbanova@abv.bg

**ПРОТЕИНОВ ПРОФИЛ И ЛЕКАРСТВЕНА ЕКСПОЗИЦИЯ:  
ЛАБОРАТОРНИ КРИТЕРИИ ЗА ИНДИВИДУАЛИЗИРАНО ДОЗИРАНЕ  
ПРИ ОВАРИАЛЕН КАРЦИНОМ  
PROTEIN PROFILE AND DRUG EXPOSURE: LABORATORY CRITERIA  
FOR INDIVIDUALIZED DOSING IN OVARIAN CARCINOMA**

**Д. Йовова<sup>1</sup>, В. Рачева<sup>2</sup>  
D. Yovova<sup>1</sup>, V. Racheva<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Факултет Фармация, Медицински университет – Плевен

<sup>2</sup> Катедра Медицинска физика, биофизика, предклинични и клинични науки, Факултет Фармация, Медицински университет – Плевен; УМБАЛ „Света Марина“ Плевен- Клинична лаборатория,

<sup>1</sup> Faculty of Pharmacy, Medical University – Pleven

<sup>2</sup> Department of Medical Physics, Biophysics, Preclinical and Clinical Sciences, Faculty of Pharmacy, Medical University – Pleven; University Hospital "St. Marina" Pleven - Clinical Laboratory

**ABSTRACT**

**Introduction:** Ovarian carcinoma is among the most lethal gynecological malignancies, due to late diagnosis, aggressive course and limited possibilities for early prognosis. In parallel with the established tumor markers, interest in serum proteins as potential biomarkers for tumor activity, inflammation, nutritional status and tolerance to antitumor therapy is growing.

**Objective:** The aim of the present study is to analyze the changes in the concentrations of certain proteins in women with ovarian carcinoma and to discuss their importance for the clinical-pharmaceutical approach and the individualization of drug therapy.

**Material and methods:** The study included 60 women with histologically proven ovarian carcinoma, treated at the Gynecology Clinic of the University Hospital "St. Marina" - Pleven. The changes in the concentrations of specific proteins and their importance for optimizing drug therapy and preventing toxicity were analyzed.

**Results:** The results showed increased levels of CA-125,  $\beta_2$ -microglobulin and fibrinogen, as well as decreased levels of albumin, prealbumin, transferrin and apoA1 lipoprotein. The changes identified reflect an active tumor process, systemic inflammation and impaired nutritional status.

**Conclusion:** The protein profile is essential for assessing pharmacokinetic and therapeutic risk and can assist the clinical pharmacist in personalizing antitumor therapy and preventing adverse drug reactions.

**Keywords:** Ovarian carcinoma; serum proteins; albumin; clinical pharmacy; individualized therapy; biomarkers

**ВЪВЕДЕНИЕ**

Карциномът на яйчниците е третият най-често срещан гинекологичен рак в световен мащаб (Sung et al., 2021). Често се диагностицира в късен етап, което го прави най-смъртоносният гинекологичен рак. Неговата прогноза обикновено е лоша, с 5-годишна преживяемост 36 % и 17% за пациенти съответно в III и IV стадий (Baldwin et al., 2012). Овариалният карцином представлява сериозно предизвикателство не само поради късното

диагностициране и агресивното протичане, но и поради необходимостта от комплексна терапия (Torre et al., 2015).

За диагностицирането и прогнозата на това коварно заболяване, освен утвърдените туморни маркери, нараства интересът към протеините като потенциални индикатори за системния отговор на организма, туморната активност и поносимостта към лечението (McMillan, 2013).

Съвременната онкологична фармакотерапия включва лекарствени средства с тесен терапевтичен индекс, висока токсичност и голяма зависимост от индивидуалните характеристики на пациента. Успехът на химиотерапията зависи не само от цитотоксичния потенциал на лекарствата, но и от индивидуалния протеомен профил на пациента. Ето защо серумните и плазмените белтъци придобиват ключово значение като фактори, влияещи върху лекарствения ефект (Darwish et al., 2023).

В последните години клиничната фармация заема все по-важно място в мултидисциплинарния екип, като акцентът се поставя върху индивидуализирането на фармакотерапията, терапевтичния мониторинг и превенцията на нежелани лекарствени реакции (Bond and Raehl, 2007).

### **Белтъците като фармакологични модификатори**

Протеините в човешкия организъм изпълняват няколко ключови фармакологични функции:

- ✓ Транспорт и свързване на лекарствени вещества.
- ✓ Контрол на свободната лекарствена фракция.
- ✓ Влияние върху обема, разпределението и изчистването от лекарството.
- ✓ Индиректно отражение на възпаление и хранителен статус.

При онкологични пациенти тези параметри често са променени, което води до отклонения в нивата на лекарството в кръвта, въпреки приема на стандартни дози.

### **Албумин - централен фармакокинетичен фактор**

Основният серумен белтък, отговорен за свързването на множество противотуморни лекарствени средства, включително таксани и платинови производни (Gupta and Lis, 2010).

Понижените нива на албумин при пациенти с овариални тумори водят до:

- ✓ Увеличаване на свободната, фармакологично активна фракция на лекарствата.
- ✓ Повишен риск от лекарствена токсичност.

- ✓ По-голяма вариабилност в терапевтичния отговор.

От гледна точка на клиничната фармация, албуминът може да се разглежда като биомаркер за сигурността на лекарствената терапия - сигнал за това колко предвидимо ще действа лекарството в тялото, дали неговият път в тялото е нестабилен. (Gupta and Lis, 2010).

### **Преалбумин и трансферин - маркери за поносимостта на терапията**

Преалбуминът и трансферинът са чувствителни показатели за хранителните запаси на организма и транспорта на желязо (Tosner et al., 1988). Във фармакологичен аспект :

- ✓ Понижените им нива корелират с намалена поносимост към химиотерапия.
- ✓ Могат да служат като индикатори за повишен риск от нежелани лекарствени реакции.
- ✓ Подпомагат решението за по-интензивен терапевтичен мониторинг.

### **Бета 2 микроглобулин - фармакодинамичен и имунологичен маркер**

Индикатор за имунна активация и скорост на обновяване на клетките (Shenkin, 2006). Повишените му нива при овариален карцином отразяват активен туморен процес и хронично възпаление. Фармакологично това състояние често е свързано с:

- ✓ По-нисък терапевтичен отговор.
- ✓ Необходимост от по-агресивни терапевтични режими.
- ✓ Повишен риск от лекарствена токсичност.

### **Фибриноген - оценка на лекарствения риск**

Фибриногенът като положителен острофазов белтък е повишен при хронично възпаление и неопластични процеси (Polterauer et al., 2009). При пациенти с овариални тумори това има значение за :

- ✓ Повишен риск от тромбоемболични усложнения.
- ✓ Избора и дозировката на антикоагулантната терапия и съчетаването и с химиотерапевтични средства.

От фармацевтична гледна точка фибриногенът може да се разглежда като маркер за терапевтичен риск (Polterauer et al., 2009).

### **АпоА1ЛП - фармакометаболичен аспект**

Той е ключов компонент на HDL и има противовъзпалителни свойства (Darwish, 2023). Той се разглежда като допълващ фармакологичен биомаркер (Darwish et al., 2023). Понижените му нива при онкологични пациенти се свързват с:

- ✓ Нарушен липиден транспорт.
- ✓ Засилен възпалителен отговор.
- ✓ Неблагоприятна прогноза.

## **ЦЕЛ**

Да се анализират промените в концентрациите на някои белтъци при жени с овариален карцином и да се обсъди тяхното значение за клинично - фармацевтичния подход и индивидуализирането на лекарствената терапия. Да се подчертае ролята на фармацевта в интерпретацията на тези данни.

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ**

Направихме ретроспективно проучване, което обхваща 60 жени с хистологично доказан овариален карцином, лекувани в Гинекологична клиника на УМБАЛ „Света Марина“ Плевен в периода 01.2020г.-11.2020г. Изследвани са следните лабораторни показатели: СА-125, албумин, преалбумин, трансферин, фибриноген, апоА1липопротеин и  $\beta$ 2-микроглобулин. Анализът е проведен чрез стандартизирани лабораторни методи в Клинична лаборатория на УМБАЛ „Света Марина“ Плевен, а резултатите са обработени със статистически методи за описателен и сравнителен анализ.

## **РЕЗУЛТАТИ**

При изследваните пациентки се установиха повишени нива на СА-125,  $\beta$ 2-микроглобулин и фибриноген и понижени стойности на албумин, преалбумин, трансферин и апоА1липопротеин (Табл. 1). Тези промени отразяват наличието на туморна активност, възпалителен отговор и нарушения в хранителния статус.

## **ОБСЪЖДАНЕ И КЛИНИЧНО-ФАРМАКОЛОГИЧНА ИНТЕРПРЕТАЦИЯ**

Намалените нива на албумин имат пряко значение за фармакокинетиката на редица протеин-свързани противотуморни лекарства, като повишават свободната им фракция и риска от токсичност дори при стандартни дози (Ulldemolins et al., 2011). Паклитаксел се свързва интензивно с албумина и киселия  $\alpha$ 1-гликопротеин (Sonnichsen et al., 1994). При нива на албумин  $< 30$  g/L се наблюдава значително покачване на свободната фракция на лекарството. Това е свързано с повишена миелотоксичност и тежка неутропения, налагаща

редукция на дозата или отлагане на следващия цикъл. Затова албуминът трябва да се отчита при фармацевтичния анализ и клиничният фармацевт да го прилага като инструмент за прецизиране на терапията.

*Таблица 1. Средна стойност на протеините при жени с овариален карцином. Средна стойност на протеините при жени с овариален карцином и прагови величини и референтен ранг според производителите на китовите реактиви на изследваните количествени показатели*

Показател	Референтна / cut off	Mean
CA125	< 35 IU/mL	640.70 IU/mL
Albumin	35-52 g/L	34.04 g/L
Prealbumin	0.2 – 0.4 g/L	0.18 g/L
Transferrin	2 – 3.6 g/L	1.95 g/L
$\beta_2$ микроглобулин	< 2.4 mg/L	2.69 mg/L/2.69 mg/L
АпоА1 липопротеин	> 1.4 g/L	1.32 g/L
Fibrinogen	2.0-4.0 g/L	4.12 g/L

Повишеният фибриноген е индикатор за системно възпаление (повишени IL-1 и IL-6) и хиперкоагулационен статус, което е от значение при комбиниране на противотуморна и антикоагулантна терапия (Khorana et al., 2022).

Системното възпаление, индикирано от високия фибриноген и цитокиновата активност подтикат експресията на Цитохром P450 в черния дроб – основният ензим за метаболизма на таксаните (Lalla et al., 2010). Това може да доведе до функционално понижаване на техния метаболизъм дори при нормални нива на трансминазите (ASAT/ALAT), създавайки риск от неочаквана токсичност.

Намалените нива на преалбумин в изследваната група сигнализират за ранен метаболитен стрес. Пациенти с нисък преалбумин показват по-лоша поносимост към поддържащата терапия и по-чести нежелани лекарствени реакции, което изисква ранна хранителна подкрепа, координирана от фармацевта (Alexandre et al., 2003).

Промените в трансферина са свързани с анемичен синдром, който може да повлияе поносимостта към химиотерапията (Ludwig and Fritz, 1998).

АпоА1 липопротеин допълва оценката на системния отговор и прогностичния профил на пациентите (Zamanian-Daryoush and DiDonato, 2015).

$\beta_2$ -микроглобулинът е маркер за туморната активност, но е и ранен маркер за нефротоксичност. Той отразява състоянието на тубулната резорбция. Високите му базови нива при пациенти, лекувани с Цисплатина са сигнал за риск от остра бъбречна недостатъчност, тъй като тя индуцира тубулно увреждане (Tibúrcio et al., 2018).

## **Ролята на клиничния фармацевт**

От клинично-фармацевтична гледна точка тези лабораторни показатели могат да подпомогнат индивидуализирането на терапията, ранното разпознаване на рискови пациенти и оптимизирането на лекарственото лечение (Hepler and Strand, 1990).

Протеините са основни фактори на разпределението, свързването и елиминирането на лекарствата. Разбирането на тези взаимодействия позволява преход от общите схеми на лечение към персонализирано дозиране.

Използването на протеиновия профил позволява на фармацевта да валидира дозите на лекарства с тесен терапевтичен индекс и да профилактира нежелани лекарствени реакции.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Протеиновият профил е динамично огледало на метаболитния капацитет. Овариалният карцином е свързан със значими промени в белтъчния профил. Тези промени имат потенциално значение за фармакотерапията и могат да бъдат използвани като допълнителен инструмент в клинично-фармацевтичния подход (McMillan, 2013).

Включването на лабораторни данни в работата на клиничния фармацевт допринася за по-безопасна и ефективна индивидуализирана терапия. Сътрудничеството между лабораторията и клиничния фармацевт е изключително важно за безопасността на онкологично болните пациенти.

## **БЛАГОДАРНОСТИ**

Този проект е финансиран от Медицински университет – Плевен чрез изследователски проект D1/2020 и подкрепен от УМБАЛ „Света Марина“ Плевен.

## **ЛИТЕРАТУРА**

Alexandre J, Gross-Goupil M, Falissard B et al. (2003). Evaluation of the nutritional and inflammatory status in cancer patients for the risk assessment of severe haematological toxicity following chemotherapy. *Annals of Oncology*. 14(1):36-41.

Baldwin LA, Huang B, Miller RW et al. (2012). Ten-year relative survival for epithelial ovarian cancer. *Obstetrics & Gynecology*. 120(3):612-8.

Bond CA, Raehl CL.(2007). Clinical pharmacy services, pharmacy staffing, and hospital mortality rates. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 27(4):481-93.

Darwish NM, Al-Hail MK, Mohamed Y et al. (2023). The role of apolipoproteins in the commonest cancers: a review. *Cancers*. 15(23):5565.

Gupta D, Lis CG. (2010). Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. *Nutrition journal*. 9(1):69.

Hepler CD, Strand LM. (1990). Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *American journal of hospital pharmacy*. 47(3):533-43.

Khorana AA, Mackman N, Falanga A et al. (2022). Cancer-associated venous thromboembolism. *Nat Rev Dis Primers*. 8(1):11. doi: 10.1038/s41572-022-00336-y. PMID: 35177631.

Lalla RV, Pilbeam CC, Walsh SJ et al. (2010). Role of the cyclooxygenase pathway in chemotherapy-induced oral mucositis: a pilot study. *Supportive Care in Cancer*. 18(1):95-103.

Ludwig H, Fritz E. (1998). Anemia in cancer patients. *Semin Oncol*. 25(3 Suppl 7):2-6. PMID: 9671322.

McMillan DC (2013). The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. *Cancer treatment reviews*. 39(5):534-40.

Polterauer S, Seebacher V, Hefler-Frischmuth K et al. (2009). Fibrinogen plasma levels are an independent prognostic parameter in patients with cervical cancer. *American journal of obstetrics and gynecology*. 200(6):647-e1.

Shenkin A (2006). Serum prealbumin: is it a marker of nutritional status or of risk of malnutrition?. *Clinical chemistry*. 52(12):2177-9.

Sonnichsen DS, Relling MV (1994). Clinical pharmacokinetics of paclitaxel. *Clinical pharmacokinetics*. 27(4):256-69.

Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 71(3):209-49.

Tibúrcio, F. R., Rodrigues, K. E. de S. Et al. (2018). Glomerular Hyperfiltration and  $\beta$ -2 Microglobulin As Biomarkers of Incipient Renal Dysfunction in Cancer Survivors. *Future Science OA*, 4(8). <https://doi.org/10.4155/fsoa-2018-0045>

Torre LA, Bray F, Siegel RL et al. (2015). Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*. 65(2):87-108.

Tosner J, Krejsek J, Louda B (1988). Serum prealbumin, transferrin and alpha-1-acid glycoprotein in patients with gynecological carcinomas. *Neoplasma*. 35(4):403-11. PMID: 3141823.

Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J et al. (2011). The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet*. 50(2):99-110. doi: 10.2165/11539220-000000000-00000. PMID: 21142293.

Zamanian-Daryoush M, DiDonato JA. (2015). Apolipoprotein AI and cancer. *Frontiers in pharmacology*. 6:265.

### **Информация за контакти:**

гл. ас. д-р Валерия Рачева, д.м.

МУ Плевен, ФФ, Катедра „Медицинска физика, биофизика, предклинични и клинични науки“, УМБАЛ „Света Марина“ Плевен, Клинична лаборатория

e-mail: v\_ra4eva22@abv.bg

**АМИЛИН – СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ.  
АМИЛИНОВИ АНАЛОЗИ-НОВИ ТЕРАПЕВТИЧНИ ВЪЗМОЖНОСТИ  
ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2 И ЗАТЛЪСТЯВАНЕ.  
AMYLIN - STRUCTURE AND FUNCTIONS.  
AMYLIN ANALOGUES - NEW THERAPEUTIC POSSIBILITIES IN THE  
TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND OBESITY.**

**Н. Колева<sup>1</sup>, Б. Динков<sup>1,2</sup>, Е. Цолова<sup>1</sup>  
N. Koleva<sup>1</sup>, B. Dinkov<sup>1,2</sup>, E. Tsolova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Катедра „Фармакология и токсикология“, Медицински университет-Плевен

<sup>2</sup>Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Д-р Георги Странски“-Плевен

<sup>1</sup>Department of Pharmacology and Toxicology, Medical University of Pleven

<sup>2</sup>Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, University Hospital “Dr. Georgi Stranski”,  
Pleven

**ABSTRACT**

*Amylin (islet amyloid polypeptide, IAPP) is a hormone co-secreted with insulin by pancreatic  $\beta$ -cells and is involved in the regulation of glucose and energy homeostasis. Under pathological conditions, human amylin shows a tendency toward amyloidogenesis, which is associated with the progression of type 2 diabetes mellitus (T2D).*

***Aim:** To present the physiological effects of amylin, the mechanisms of amyloidogenesis, and the therapeutic potential of amylin analogs for the treatment of T2D and obesity.*

***Materials and Methods:** A literature review was conducted using the PubMed database and clinical trial registries, covering the structure and amino acid sequence of amylin, the molecular mechanisms of amyloid aggregation, and the pharmacological characteristics of established and novel amylin analogs.*

***Results:** Amylin reduces postprandial glycemia by delaying gastric emptying, suppressing glucagon secretion, and centrally regulating appetite. Amyloidogenesis is highly dependent on the amino acid sequence, particularly in the 23–29 region. The administration of amylin analogs achieves good glycemic control and significant body weight reduction through interaction with three types of amylin receptors expressed in the central nervous system and peripheral tissues.*

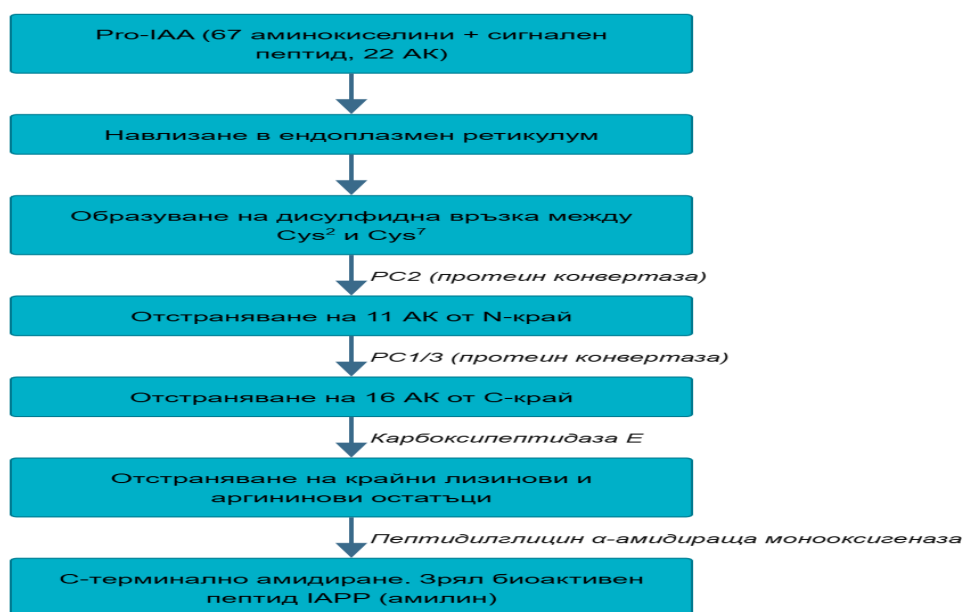
***Conclusion:** Amylin analogs are promising therapeutic agents for improving glycemic control and achieving sustained body weight reduction in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity.*

***Keywords:** amylin, amylin analogs, diabetes, obesity*

**ВЪВЕДЕНИЕ**

Захарният диабет тип 2 (ЗДТ2) и затлъстяването представляват глобален медицински и обществен проблем с нарастваща честота и значима заболяемост и смъртност (Sun et al., 2023). Патофизиологията на диабет тип 2 включва инсулинова резистентност, хронична хипергликемия, нарушена регулация на енергийния баланс и прогресивна  $\beta$ -клетъчна дисфункция (Jurgens et al., 2011). В тази връзка нарастващ интерес предизвикват пептидни хормони, съвместно секретирани с инсулин, сред които е амилинът (Boyle et al., 2022).

Амилиният, известен още като островен амилоиден полипептид (IAPP) е пептиден хормон, ко-секретиран с инсулин от  $\beta$ -клетките на панкреаса. Състои се от 37 аминокиселини. Прекурсорът му проамилин (pro-IAPP), съдържа 67 аминокиселини и включва 22-аминокиселинен сигнален пептид. Pro-IAPP претърпява посттранслационни модификации, включително протеазно разцепване, за да се образува биологично активен амилин (Higam et al., 2000; Marzban et al., 2005). Превръщането на проамилин в амилин е представено на фигура 1 и включва протеолитична обработка и отстраняване на N- и С-терминални остатъци чрез действието на протеин конвертаза PC2 и PC1/3.



Фигура 1. Превръщане на проамилин в амилин

## ФАРМАКОДИНАМИКА И ФИЗИОЛОГИЧНИ ФУНКЦИИ НА АМИЛИНА

Амилиният е важен физиологичен фактор в регулацията на глюкозната и енергийната хомеостаза. Инсулинът и амилинът понижават кръвната глюкоза. Инсулинът стимулира постпрандиалната глюкозна утилизация в скелетната мускулатура и мастната тъкан, потиска чернодробната глюкозна продукция, инхибира липолизата и стимулира липогенезата, повишава синтеза на протеини и регулира електролитния транспорт на йони между екстра- и интрацелуларното пространство. Амилиният забавя изпразването на стомаха и притока на хранителни вещества в тънките черва, оттук и навлизането на глюкоза в кръвообращението (Wickbom et al., 2008). Понижава нивата на кръвна глюкоза постпрандиално, като по паракринен механизъм инхибира секрецията на глюкагон от алфа клетките на панкреаса. Участва в контрола на енергийния баланс, намалява приема на храна, като

създава усещане за ситост. Физиологичните му ефекти са медиранни посредством три типа амилинови рецептори, експресирани в *area postrema*, каудалния мозък, някои хипоталамични ядра в ЦНС, а също и в периферните тъкани.

Амилиновите рецептори принадлежат към фамилията на калцитонин-подобните рецептори и представляват G-протеин свързани мембранни рецептори. Те са хетеродимери, съставени от калцитониново ядро (CTR) и един от трите RAMP протеина, модифициращи активността и определящи съответния рецепторен подтип - AMY1R, AMY2R и AMY3R. Проучвания при мишки с нокаут на гени, кодиращи различни подтипове RAMP протеини показват, че отделните RAMP подтипове медираат специфични физиологични ефекти. Например RAMP1 е свързан с липидната мобилизация от мастната тъкан, а RAMP3 участва в регулацията на хранителния прием и глюкозната хомеостаза (Coester et al., 2020; Fernandes-Santos et al., 2013).

Амилинът преминава кръвно-мозъчната бариера и в аркуатното ядро на хипоталамуса активира POMC и потиска NPY-невроните, като по този начин индуцира анорексигенен ефект и намалява хранителния прием (Coester et al., 2020).

Амилинът стимулира производството на IL-6 селективно от хипоталамусната микроглия, което подобрява лептиновата сигнализация и лептиновата чувствителност. При хора със затлъстяване е налице лептинова резистентност. В експериментални модели при мишки с IL-6 нокаут е установено отслабено лептиново сигнализиране (Voccia et al., 2020; Liberini et al., 2016; Mielicki-Baase, 2016).

Друга физиологична функция на амилина е участието му в регулацията на водно-електролитния баланс. Амилинът индуцира натриуреза, като увеличава екскрецията на натрий чрез централен ангиотензин-зависим механизъм (Mathai et al., 2005).

При пациенти със захарен диабет тип 2, както и при котки със захарен диабет, е установено, че амилинът проявява склонност към агрегация в панкреатичните острови чрез процес на амилоидогенеза (Wickbom et al., 2008). Емпирични наблюдения показват, че човешкият IAPP има изразена склонност към амилоидогенеза, докато IAPP при плъхове не проявява такава.

Аминокиселинната последователност на амилина при хора и плъхове се различава в шест позиции, като пет от тях са локализирани между позиции 23 и 29, което определя този регион като ключов фактор за амилоидогенезата (Westermarck et al., 1990).

Склонността към амилоидогенеза представлява съществено предизвикателство при разработването на амилинови аналози с терапевтично приложение (Wickbom et al., 2008).

## АМИЛИН И АМИЛОИДОГЕНЕЗА

Човешкият амилин съществува в три конформационни форми – мономери, олигомери и фибрили. Неразтворимите островни амилоидни отлагания представляват агрегати от неправилно нагънати амилинови олигомери с  $\beta$ -листова фибриларна структура.

Мономерната форма на амилина допринася за хомеостазата на глюкозата и липидите, но при определени условия е склонна към неправилно нагъване и формиране на токсични олигомери. Такива условия са кисело рН, намалена активност на шаперонови протеини (HSP) и състояния на хронична хипергликемия (Chien et al., 2011).

Вътреклетъчните проапоптотични ефекти се медиират от навлизане на токсични амилинови олигомери в цитозола на  $\beta$ -клетките, което води до увреждане на митохондриалната мембрана, индуциране на оксидативен стрес и повишено образуване на реактивни кислородни видове (ROS) (Singh et al., 2018).

Извънклетъчни механизми на токсичност са индуциране на експресията на Fas-лиганд, активиране на Fas-медиирания апоптотичен път и повишаване на активността на RAGE рецептора (receptor for advanced glycation end products). При инхибиране на взаимодействието между амилин и RAGE рецептора се удължава преживяемостта на  $\beta$ -клетките (Abedini et al., 2018).

Друг важен механизъм, чрез който агрегацията на амилин може да индуцира  $\beta$ -клетъчна смърт, е активирането на инфламазомата. Инфламазомата представлява мултипротеинов комплекс на вродената имунна система, който участва в продукцията на възпалителни цитокини, включително интерлевкин- $1\beta$  (IL- $1\beta$ ). Свърхпроизводството на IL- $1\beta$ , индуцирано от агрегирането на амилин, се разглежда като допълнителен механизъм, водещ до  $\beta$ -клетъчна апоптоза (Westwell-Roper et al., 2013).

При хомеостатични условия неправилно нагънатите протеини се транспортират към убиквитин-протеазомната система за разграждане, като по този начин се предотвратяват протеиновата агрегация и амилоидогенеза. Намалената активност на убиквитин-протеазомната система се свързва с натрупване на неправилно нагънати протеини, индуциране на  $\beta$ -клетъчна апоптоза и развитие на инсулинова резистентност (Raleigh et al., 2017). Въпреки че човешкият амилин е силно амилоидогенен, при здрави индивиди обикновено не се образуват токсични амилоидни отлагания поради механизми, които все още са в процес на активно изследване (Westermarck et al., 1990).

## ВРЪЗКА МЕЖДУ ТИПА ДИАБЕТ, ПРОДУКЦИЯТА НА АМИЛИН И АМИЛОИДОГЕННОСТТА

Захарният диабет тип 1 се характеризира с автоимунно-медирано разрушаване на  $\beta$ -клетките, свързано с образуване на автоантитела срещу островни антигени и Т-клетъчно-медираны цитотоксични реакции, които се развиват години преди клиничната изява на заболяването. При изследвани пациенти концентрацията на островния амилоиден полипептид в кръвната плазма не корелира с нивата на С-пептид, което предполага, че концентрацията на IAPP се повишава транзиторно и може да доведе до амилоидогенеза и  $\beta$ -клетъчна смърт. В резултат на разрушаването на  $\beta$ -клетките,  $\beta$ -клетъчно-специфични протеини могат да придобият характеристиките на автоантигени. В този контекст се предполага, че образуването на токсични амилоидни олигомери може да участва в патогенезата на захарния диабет тип 1 (Westermarck et al., 2017).

При захарен диабет тип 2 образуването на токсични IAPP олигомери се разглежда като вторичен механизъм на  $\beta$ -клетъчна смърт, развиващ се в условия на инсулинова резистентност и  $\beta$ -клетъчен секреторен дефект. Счита се, че хипергликемията при декомпенсиран захарен диабет индуцира  $\beta$ -клетъчна глюкотоксичност и стимулира свръхекспресията на проамилин 1-48 и амилин 1-37, което може да доведе до формиране на токсични олигомери и инициране на апоптоза чрез различни механизми (Mazzini et al., 2024). Подобен механизъм се предполага и при гестационен диабет – глюкозостимулираният синтез на амилин е повишен по време на бременността, а агрегацията на човешкия IAPP може да повиши риска от развитие на ЗДТ2 в по-късен етап от живота при жени с анамнеза за гестационен диабет (Boyle et al., 2022; Gurlo et al., 2019).

Хипергликемията, диетата с високо съдържание на мазнини и нискостепенното хронично възпаление могат да създадат условия за инициране на амилоидогенеза (Zhang et al., 2016). *In vitro* и *in vivo* изследвания показват, че човешкият биологично активен амилин 1-37 и проамилин 1-48 притежават сходна склонност към образуване на токсични амилоидни агрегати, както и идентична биологична активност (Mazzini et al., 2024).

Сравнителният анализ между човешкия IAPP и IAPP при плъхове разкрива, че различията в аминокиселинния състав са концентрирани предимно в централния участък на пептида (позиции 23–29), което подкрепя тезата за ключовата роля на този регион в определянето на амилоидогенния потенциал. Установено е също, че добавянето на различни функционални групи към N-края не води до промяна в биоактивността. Тези структурни особености са в основата на разработването на амилинови аналози, насочени към по-добър гликемичен контрол, трайна и клинично значима редукция на телесното тегло и корекция на

дислипидемията при пациенти със захарен диабет тип 2 и затлъстяване (Bower and Nay, 2016).

### **АМИЛИНОВИ АНАЛОЗИ**

Pramlintide е първият одобрен амилинов аналог. Той се различава от човешкия амилин само по три аминокиселини – в позиции 25, 28 и 29, съответните остатъци са субституирани с пролин с цел минимизиране на склонността към амилоидогенеза. Pramlintide е одобрен от FDA и се прилага при пациенти със захарен диабет тип 1 и тип 2 като допълнение към инсулиновото лечение. Приложението му позволява редукция на инсулиновата доза с до 50% и подобрение на гликемията чрез понижаване на постпрандиалните нива на глюкоза (Табл. 1). Подобно на ендогенния амилин, pramlintide не потиска глюкагоновата секреция в условия на хипогликемия, като по този начин запазва глюкагон-медириания контрарегулаторен отговор – ключов защитен механизъм срещу тежка хипогликемия. Прилага се подкожно три пъти дневно преди всяко основно хранене поради краткия си плазмен полуживот. Най-честата нежелана реакция е гадене, което е дозозависимо и обикновено отшумява в рамките на първите седмици от лечението. Pramlintide и инсулин се поставят с отделни инжекционни писалки, тъй като включването им във фиксирана комбинация за едновременно приложение е нестабилно (Pramlintide (Monograph), 2025; Ryan et al., 2005). Възможен подход за създаване на такава комбинация е използването на инхибитори на инсулин-разграждащите ензими (IDE), които метаболизират както инсулин, така и амилин (Maianti et al., 2014).

Въпреки многобройните ползи при пациенти на инсулиново лечение, фармакокинетичните характеристики на pramlintide и умереният му ефект върху редукцията на телесно тегло, доведоха до разработването на двойно действащи калцитонин и амилин-рецепторни агонисти (DACRA). DACRA представляват нов клас амилинови аналози с подобрен фармакокинетичен профил, по-голяма ефективност при редукция на телесна маса и контрол на гликемията (Larsen et al., 2020). Предклинични проучвания показват, че при нокаут на калцитониновия рецептор DACRA губят ефективността си, наблюдава се нарушен глюкозен толеранс и повишение на серумните липиди, което подчертава ключовата роля на рецептора за действието на DACRA. Обратно, при нокаут на самия калцитонин се наблюдава подобрение на гликемичния контрол, по-ниска глюкоза на гладно и благоприятен липиден профил (Bartelt et al., 2017). Това показва, че DACRA упражнява ефекта си чрез рецептора независимо от естествения му лиганд. Първият известен DACRA е калцитонинът, получен от сьомга (sCT), който проявява афинитет както към калцитониновия, така и към амилиновите рецептори. Davalintide е друг представител на DACRA, споделящ 49% от аминокиселинната последователност на ендогенния амилин и значителна част от последователността на sCT, като

неговата спирална вторична структура осигурява по-бавна дисоциация от рецепторите и съответно по-дълготраен ефект. *Davalintide* значително подобрява гликемичния контрол, понижава кръвната глюкоза на гладно и води до редукция на телесното тегло чрез потискане на апетита (Larsen et al., 2020).

КВР-089 е нов двоен агонист на амилиновия и калцитониновия рецептор (DACCRA), който показва значителни ползи, свързани с редукция на телесно тегло и подобряване на метаболитния профил при животински модели на затлъстяване. Приложението на КВР-089 води до селективно намаляване на мастната тъкан, включително в мускулите и черния дроб, което предполага потенциален терапевтичен ефект при метаболитно-асоцирана мастна чернодробна болест. Подобреният глюкозен толеранс се медира чрез комплексни механизми, които включват активация на амилиновите и калцитониновите рецептори, повишаване на инсулиновата чувствителност чрез увеличено мускулно-специфично глюкозно усвояване и забавяне на стомашното изпразване. Ефектът върху апетита се реализира посредством множество централни и периферни механизми – КВР-089 активира пропиомеланокортиновите (POMC) неврони в *nucleus arcuatus* на хипоталамуса и повлиява хранителните предпочитания в предклинични проучвания върху животински модели (Gydesen et al., 2017). В комбинация с GLP-1 рецепторния агонист лираглутид, КВР-089 проявява комплементарни ефекти, водещи до по-изразена редукция на телесното тегло и по-силно потискане на апетита в сравнение с монотерапията с всеки от двата агента поотделно (Larsen et al., 2020).

*Cagrilintide* е дългодействащ амилинов аналог, структурно базиран на човешкия амилин и стабилизиран чрез солев мост (мутации 14E и 17R). Субституциите с пролин в позиции 25, 28 и 29 минимизират склонността към образуване на фибрили и  $\beta$ -листове, а добавянето на C20 мастна киселина към N-края удължава плазмения полуживот чрез свързване с плазмените албумини. *Cagrilintide* активира амилиновите рецептори в *nucleus arcuatus* и *area postrema*, което води до трайна редукция на телесна маса и подобряване на липидния профил. В 26-седмично клинично изпитване кагрилинтид, приложен в доза 4,5 mg веднъж седмично, води до 10,8% редукция на теглото, спрямо 3% в плацебо групата и 9% при приложение на *liraglutide* (D'Ascanio et al., 2024). *Cagrilintide* е включен във фиксирана комбинация с GLP-1 рецепторния агонист *semaglutide* (*CagriSema*), прилаган подкожно веднъж седмично. Комбинацията постига синергичен ефект върху гликемичния контрол и редукцията на телесна маса, като в трета фаза на клинични изпитвания при пациенти с наднормено тегло или затлъстяване води до 20,4% намаление на телесното тегло, спрямо 11,5% при кагрилинтид 2,4 mg, 14,9% при семаглутид 2,4 mg и 3% при плацебо (Garvey et al., 2025; Nordisk A/S, 2024). Основните предимства на *CagriSema* включват значително по-голяма редукция на телесното

тегло, подобрен гликемичен контрол, благоприятни промени в сърдечно-съдовите рискови фактори (артериално налягане, липиден профил), с нисък риск от хипогликемия. Най-честите нежелани реакции са гастроинтестинални (гадене, диария, запек), които са преходни и с лека до умерена тежест (Kruse et al., 2021).

МЕТ-233i е ултрадългодействащ амилинов аналог, разработен за лечение на затлъстяване, който е преминал фаза 1 клинично изпитване. Благодарение на структурни модификации, включително аминокиселинната замяна p.Met233Ile, МЕТ-233i демонстрира изключително дълъг плазмен полуживот (~19 дни), което позволява месечно дозиране. Данните от ранни клинични проучвания показват дозозависима и клинично значима редукция на телесна маса при благоприятен профил на поносимост. МЕТ-233i се разглежда и като обещаващ компонент на бъдещи комбинирани терапии, включително с GLP-1 рецепторни агонисти, с цел постигане на по-изразени и устойчиви ефекти върху телесното тегло (Metsera, 2021).

Таблица 1. Ефект на амилинови аналози върху телесна маса и гликемичен контрол

АНАЛОГ	ФАЗА НА ПРОУЧВАНЕ	ЕФЕКТИ ВЪРХУ ТТ	ГЛИКЕМИЧЕН КОНТРОЛ
Pramlintide	Одобрен	Умерена редукция на ТТ	Подобрение
CagriSema	Фаза-3	Значителна редукция на ТТ с 22,7%	Подобрение
Davalintide	Фаза-2	Умерена редукция на ТТ	Подобрение
МЕТ-233	Фаза1	До ~8.4% редукция	Очаквано подобрение
NN-1213	Предклинична	Силна редукция на ТТ (животински м-ли)	Очаквано подобрение
КВР-089	Предклинична	Дозозависима редукция на ТТ	Очаквано подобрение
Eloralintide	Фаза2	Дозозависима редукция на ТТ	Подобрение

Eloralintide (LY3841136) е селективен, дългодействащ агонист на амилиновия рецептор тип AMY1R, разработен за приложение веднъж седмично при лечение на затлъстяване. За разлика от неселективните амилинови аналози, високата му селективност към AMY1R подтип осигурява по-предвидим фармакологичен профил и намалява нежеланите ефекти, медиранни от калцитониновия рецептор. Молекулата е в клинична фаза 2 на изпитване и показва дозозависима редукция на телесното тегло при пациенти с наднормено тегло или затлъстяване (Billings et al., 2025).

NN1213 е селективен амилинов агонист, насочен предимно към амилиновите рецептори в area postrema и nucl. arcuatus, който в предклинични проучвания показва

потискане на апетита по дозозависим начин. Оформя се като надеждна терапия за трайна и ефективна загуба на телесна маса (Dahl et al.,2024).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Натрупаните до момента данни показват, че амилиновите аналози представляват ефективни, перспективни и безопасни терапевтични средства, способни да постигнат значима редукция на телесното тегло и подобряване на глюкозната хомеостаза при пациенти със захарен диабет тип 2 и затлъстяване. Резултатите от текущите клинични изпитвания ще допринесат за по-задълбочено разбиране на клиничната фармакология и терапевтичния потенциал на амилина и неговите аналози.

## ЛИТЕРАТУРА

Abedini, A., P. Cao, A. Plesner et al. (2018). RAGE binds preamyloid IAPP intermediates and mediates pancreatic  $\beta$ -cell proteotoxicity. *Journal of Clinical Investigation*, 128 (2), 682–698.

Bartelt, A., A. Jeschke, B. Müller et al. (2017). Differential effects of Calca-derived peptides in male mice with diet-induced obesity. *PLoS One*, 12 (6), e0180547.

Boccia, L., S. Gamakharia, B. Coester et al. (2020). Amylin brain circuitry. *Peptides*, 132, 170366.

Bower, R.L., D.L. Hay. (2016). Amylin structure–function relationships and receptor pharmacology: implications for amylin mimetic drug development. *British Journal of Pharmacology*, 173 (12), 1883–1898.

Boyle, C.N., Y. Zheng, T.A. Lutz. (2022). Mediators of amylin action in metabolic control. *Journal of Clinical Medicine*, 11, 2207.

Billings, L.K., S. Hsia, H. Bays et al. (2025). Eloralintide, a selective amylin receptor agonist for the treatment of obesity: a 48-week phase 2, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 406 (10520), 2631–2643.

Chien, V., J.F. Aitken, S. Zhang et al. (2011). The chaperone proteins HSP70, HSP40/DnaJ and GRP78/BiP suppress misfolding and formation of  $\beta$ -sheet-containing aggregates by human amylin. *Biochemical Journal*, 435 (1), 61–70.

Coester, B., C. Koester-Hegmann, T.A. Lutz et al. (2020). Amylin/Calcitonin receptor-mediated signaling in POMC neurons influences energy balance and locomotor activity in chow-fed male mice. *Diabetes*, 69, 1110–1125.

Coester, B., S.W. Pence, S. Arrigoni et al. (2020). RAMP1 and RAMP3 differentially control amylin's effects on food intake, glucose and energy balance in male and female mice. *Neuroscience*, 447, 74–93.

D'Ascanio, A.M., J.A. Mullally, W.H. Frishman. (2024). Cagrilintide: a long-acting amylin analog for the treatment of obesity. *Cardiology in Review*, 32 (1), 83–90.

Dahl, K., K. Raun, J.L. Hansen et al. (2024). NN1213 – a potent, long-acting, and selective analog of human amylin. *Journal of Medicinal Chemistry*, 67 (14), 11688–11700.

Fernandes-Santos, C., Z. Zhang, D.A. Morgan et al. (2013). Amylin acts in the central nervous system to increase sympathetic nerve activity. *Endocrinology*, 154, 2481–2488.

Garvey, W. T., M. Blüher, C. K. Osorto Contreras et al. (2025). Coadministered cagrilintide and semaglutide in adults with overweight or obesity. *New England Journal of Medicine*, 393 (7), 635–647.

- Gurlo, T., S. Kim, A.E. Butler et al. (2019). Pregnancy in human IAPP transgenic mice recapitulates beta-cell stress in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 62 (6), 1000–1010.
- Gydesen, S., S.T. Hjuler, Z. Freving et al. (2017). A novel dual amylin and calcitonin receptor agonist, KBP-089, induces weight loss through a reduction in fat mass. *British Journal of Pharmacology*, 174, 591–602.
- Higham, C.E., R.L. Hull, L. Lawrie et al. (2000). Processing of synthetic pro-islet amyloid polypeptide (proIAPP) by recombinant prohormone convertase enzymes PC2 and PC3 in vitro. *European Journal of Biochemistry*, 267 (16), 4998–5004.
- Jurgens, C.A., M.N. Toukatly, C.L. Fligner et al. (2011).  $\beta$ -cell loss and  $\beta$ -cell apoptosis in human type 2 diabetes are related to islet amyloid deposition. *American Journal of Pathology*, 178 (6), 2632–2640.
- Kailasam, M.T., R.J. Parmer, E.A. Tyrell et al. (2000). Circulating amylin in human essential hypertension. *Journal of Hypertension*, 18 (11), 1611–1620.
- Kruse, T., J.L. Hansen, K. Dahl et al. (2021). Development of cagrilintide, a long-acting amylin analogue. *Journal of Medicinal Chemistry*, 64 (15), 11183–11194.
- Larsen, A.T., N. Sonne, K.V. Andreassen et al. (2020). The calcitonin receptor plays a major role in glucose regulation as a function of dual amylin and calcitonin receptor agonist therapy. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 374 (1), 74–83.
- Larsen, A.T., S. Gydesen, N. Sonne et al. (2020). The dual amylin and calcitonin receptor agonist KBP-089 and the GLP-1 receptor agonist liraglutide act complementarily on body weight reduction. *BMC Endocrine Disorders*, 20, 178.
- Liberini, C.G., C.N. Boyle, C. Cifani et al. (2016). Amylin receptor components and the leptin receptor are co-expressed in single rat area postrema neurons. *European Journal of Neuroscience*, 43, 653–661.
- Maianti, J.P., A. McFedries, Z.H. Foda et al. (2014). Anti-diabetic activity of insulin-degrading enzyme inhibitors mediated by multiple hormones. *Nature*, 511, 94–98.
- Marzban, L., G. Soukhatcheva, C.B. Verchere. (2005). Role of carboxypeptidase E in processing of pro-islet amyloid polypeptide in  $\beta$ -cells. *Endocrinology*, 146 (4), 1808–1817.
- Mathai, M.L., L.A. Sosa Leon, C.N. May et al. (2005). Amylin induces natriuresis by a central angiotensin-dependent mechanism. *Regulatory Peptides*, 130 (1–2), 91–96.
- Mazzini, G., C. Le Foll, C.N. Boyle et al. (2024). The processing intermediate of human amylin, pro-amylin (1–48), has in vivo and in vitro bioactivity. *Biophysical Chemistry*, 308, 107201.
- Metsera. (2021). MET-233i achieves 8.4% weight loss in Phase 1 trial, enabling first monthly amylin-GLP-1 combination. <https://www.metsera.com/news/met-233i-phase-1-results>. Accessed 11 February 2026.
- Mietlicki-Baase, E.G. (2016). Amylin-mediated control of glycemia, energy balance, and cognition. *Physiology & Behavior*, 162, 130–140.
- Nordisk, A/S. (2024). CagriSema demonstrates superior weight loss in adults with obesity or overweight in the REDEFINE 1 trial. GlobeNewswire. <https://www.globenewswire.com>. Accessed 11 February 2026.
- Raleigh, D., X. Zhang, B. Hastoy et al. (2017). The  $\beta$ -cell assassin: IAPP cytotoxicity. *Journal of Molecular Endocrinology*, 59 (3), R121–R140.
- Ryan, G.J., L.J. Jobe, R. Martin. (2005). Pramlintide in the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clinical Therapeutics*, 27 (10), 1500–1512.
- Pramlintide (Monograph). (2025). *Drugs.com*. <https://www.drugs.com/monograph/pramlintide.html>. Accessed 11 February 2026.
- Singh, S., D. Chatterjee Bhowmick, S. Pany et al. (2018). Apoptosis signal regulating kinase-1 and NADPH oxidase mediate human amylin-evoked redox stress and apoptosis in pancreatic beta-cells. *Biochimica et Biophysica Acta – Biomembranes*, 1860 (9), 1721–1733.

Sun, H., P. Saeedi, S. Karuranga et al. (2023). IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 204, 110945.

Westermarck, L., L. Krogvold, K. Dahl-Jørgensen et al. (2017). Islet amyloid in recent-onset type 1 diabetes – the DiViD study. *Upsala Journal of Medical Sciences*, 122, 201–203.

Westermarck, P., U. Engström, K.H. Johnson et al. (1990). Islet amyloid polypeptide: pinpointing amino acid residues linked to amyloid fibril formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 87 (13), 5036–5040.

Westwell-Roper, C., A. Dunne, M.L. Kim et al. (2013). Activating the NLRP3 inflammasome using the amyloidogenic peptide IAPP. *Methods in Molecular Biology*, 1040, 9–18.

Wickbom, J., M.K. Herrington, J. Permert et al. (2008). Gastric emptying in response to IAPP and CCK in rats with subdiaphragmatic afferent vagotomy. *Regulatory Peptides*, 148, 21–25.

Zhang, X.X., Y.H. Pan, Y.M. Huang, H.L. Zhao. (2016). Neuroendocrine hormone amylin in diabetes. *World Journal of Diabetes*, 7 (9), 189–197.

**Информация за контакти:**

Маг. фарм. Николинка Колева

Катедра „Фармакология и токсикология“

Факултет „Фармация“

Медицински университет – Плевен

e-mail: ninast.1975@abv.bg

# МЕТФОРМИН: НОВИ ПЕРСПЕКТИВИ ОТВЪД ГЛИКЕМИЧНИЯ КОНТРОЛ

## METFORMIN: NEW PERSPECTIVES BEYOND GLYCEMIC CONTROL

П. Панайотова<sup>1</sup>, Б. Динков<sup>1,2</sup>, Г. Тотева<sup>3</sup>  
P. Panayotova<sup>1</sup>, B. Dinkov<sup>1,2</sup>, G. Toteva<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Катедра „Фармакология и Токсикология“, Факултет „Фармация“, Медицински университет – Плевен, България

<sup>2</sup>Клиниката по „Ендокринология и болести на обмяната“ към УМБАЛ “д-р Г. Странски” – Плевен, България

<sup>3</sup>Вивариум, Медицински университет – Плевен, България

<sup>1</sup>Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Medical University – Pleven, Bulgaria

<sup>2</sup>Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases at the University Hospital “Dr. G. Stranski” – Pleven, Bulgaria

<sup>3</sup>Vivarium, Medical University – Pleven, Bulgaria

### ABSTRACT

**Aim:** *This study aimed to evaluate the effect of metformin on glycemic control parameters, metabolic markers and pancreatic histology changes in experimental model of type 2 diabetes mellitus.*

**Materials and Methods:** *Seventy-two male Wistar rats were used. Type 2 diabetes mellitus was induced by a four-week high-fat diet followed by a low-dose streptozotocin injection. Animals were divided into a metformin-treated group, an untreated diabetic group, and a control group on standard diet. Animals were sacrificed at week 4, 12 and 28 after diabetes induction. Serum glucose, lipids, insulin and glycation end-products were measured by ELISA. Insulin resistance, beta-cell function and adiposity index were calculated. Pancreas histology was performed.*

**Results:** *Metformin significantly reduced blood glucose in the treated compared to the untreated diabetic group at week 12 and 28, with higher insulin levels observed in the treated group. Treatment reduced glycation end-products and triglycerides, while insulin resistance and beta-cell function indices indicated improved insulin sensitivity and beta-cell function. Histology of pancreas in metformin treated group showed evidence of regeneration.*

**Conclusion:** *Metformin improves glycemic control, lipid metabolism, insulin levels and glycation end-products; its effect on beta-cell function warrants further investigation.*

**Keywords:** *advanced glycation end-products, glycemic control, metformin, regeneration, type 2 diabetes mellitus*

### ВЪВЕДЕНИЕ

Разпространението на захарния диабет (ЗД) се е увеличило значително през последните две десетилетия и ще бъде един от основните световни здравни проблеми в близките години. Захарния диабет е свързан с широк спектър от остри и дългосрочни усложнения, допринасящи съществено за глобалната заболеваемост и смъртност (Forbes and Cooper 2013). Хипергликемията е основният патогенен механизъм, водещ до активиране на различни метаболитни пътища, включително полиолния път, протеин киназа С и синтеза на

крайни продукти на гликиране (AGEs) (Park et al. 2019; Mengstie et al. 2022). AGEs са разнородни вещества, образувани чрез неензимни взаимодействия между редуциращи захари и протеини, липиди или нуклеинови киселини – процес, известен като гликиране (Perrone et al. 2020). AGEs могат да бъдат екзогенни или формирани ендогенно в организма (Vadakedath and Kandi 2018). Ендогенните AGEs се образуват предимно чрез реакцията на Millard, при която алдехидните групи на редуциращи захари като глюкоза (Glu), фруктоза и рибоза участват в поредица от неензимни реакции с крайни аминогрупи на протеини, нуклеинови киселини и фосфолипиди, което води до създаването на реактивни карбонилни междинни продукти (Fishman et al. 2018). При физиологични условия гликирането е спонтанен и бавен процес, докато при хронична хипергликемия AGEs се образуват по-бързо и се натрупват в кръвообращението и тъканите (Ahmad et al. 2014; Vadakedath and Kandi 2018). Натрупването им в извънклетъчния матрикс е свързано с диабетни усложнения като микро- и макроангиопатии, ретинопатия и хронично бъбречно заболяване (Koska et al. 2018). AGEs упражняват патогенното си действие чрез свързване с рецептора RAGE, активирайки провъзпалителни сигнални каскади, включващи NF $\kappa$ B, MAPKs и JNK. Тези пътища модулират експресията на провъзпалителни цитокини, хемокини, растежни фактори, адхезионни молекули и протеини на извънклетъчния матрикс (Kuzan 2021). Гликирането и оксидативният стрес са взаимозависими процеси, AGEs стимулират образуването на реактивни кислородни видове и нарушават ендогенните антиоксидантни системи, допринасяйки за развитието на диабетни усложнения чрез рецепторно-медиирани сигнални каскади и структурни промени в извънклетъчната матрица чрез образуване на кръстосани връзки (Singh et al. 2014). За изучаване на механизмите на метаболитна дисрегулация, диабетни усложнения и ефекти на метформин се използват различни експериментални модели. Предвид значително по-високата глобална разпространеност на ЗД2, в настоящото проучване е използван хроничен модел при плъхове, комбиниращ диета с високо съдържание на мазнини и ниска доза стрептозотоцин, подходящ за възпроизвеждането на двата ключови белега на захарен диабет тип 2: инсулинова резистентност и прогресивно намаление на инсулиновата секреция от  $\beta$ -клетките на панкреатичните острови (Skovso 2014; Brito et al. 2025).

## **ЦЕЛ**

Това проучване имаше за цел да оцени ефекта на метформин върху параметрите на гликемичния контрол, метаболитните маркери и хистологичните промените в панкреас чрез индуциране на захарен диабет с ниски дози стрептозотоцин при плъхове Wistar.

## МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Използвани са общо 72 мъжки плъха Wistar (на възраст 10-12 седмици; начално телесно тегло 180-220 г). Животните бяха отглеждани при контролирани условия на околната среда (температура 20-24 °C, относителна влажност 55%±10%, 12-часов светъл/12-часов тъмен цикъл) със свободен достъп до стандартна храна и вода. След четириседмичен период на адаптация животните бяха разпределени произволно в три групи: контролна (К, n=24), диабетна (Д, n=24) и на лечение (М, n=24). На 4-та, 12-та и 28-та седмица след индуцирането на диабета осем животни от всяка група бяха жертвани за вземане на проби. Проучването беше проведено в съответствие с националното законодателство и институционалните политики, съобразено с международните стандарти за грижа и използване на опитни животни (Европейска директива 2010/63/ЕС). Експерименталният протокол е прегледан и одобрен от Българската агенция по безопасност на храните (Протокол № 444/06.10.2025 г.). Контролната група беше на стандартна диета за гризачи през цялото проучване. Останалите две групи бяха поставени на диета с високо съдържание на мазнини (HFD), осигуряваща 43% от общия енергиен прием, приготвена чрез добавяне на свинска мас към стандартната храна. След 4 седмици на HFD, животните бяха оставени без храна за 12 часа и впоследствие беше индуциран диабет чрез интраперитонеална инжекция на стрептозотцин в доза 35 mg/kg телесно тегло, пряко разтворен в 0,1 М цитратен буфер (pH 4,5). На 7-ия ден след инжекцията животните с нива на кръвна глюкоза на гладно >12 mmol/L бяха приети за диабетни. Контролните животни бяха получили еквивалентен обем цитратен буфер и са останали на стандартна диета. Началната доза на метформин беше 300 мг/кг и след това увеличена на 400 мг/кг. На 4-та, 12-та и 28-та седмица след индуцирането на диабета 8 плъха от всяка група бяха анестезирани и кръвни проби бяха взети чрез пункция на сърцето. Пробите бяха центрофугирани при 3000 rpm за 15 минути при 4°C, а серумът беше съхраняван при -20°C до последващия анализ. Следните метаболитни параметри бяха оценени с автоматизиран биохимичен анализатор (Roche Hitachi C-311): кръвна глюкоза чрез ензимен хексокиназен UV тест, общ холестерол, триглицериди, липопротеини с ниска плътност (LDL-C) и липопротеини с висока плътност (HDL-C), липопротеини с много ниска плътност (VLDL-C), бяха изчислени по формулата на Фридуалд:  $VLDL-C = TG/5$ , а фруктозамин чрез колориметричен метод.

Серумните нива на инсулин (INS), метилглиоксал (MGO) и крайни продукти на гликиране (AGEs) бяха количествено определени чрез търговски ELISA китове според инструкциите на производителите. Бяха определени по формули следните индекси:  $HOMA-IR = Ln$  (Инсулин на гладно ( $\mu U/mL$ )  $\times$  Глюкоза на гладно ( $mmol/L$ )) / 22,5;  $HOMA-\beta = (20 \times$

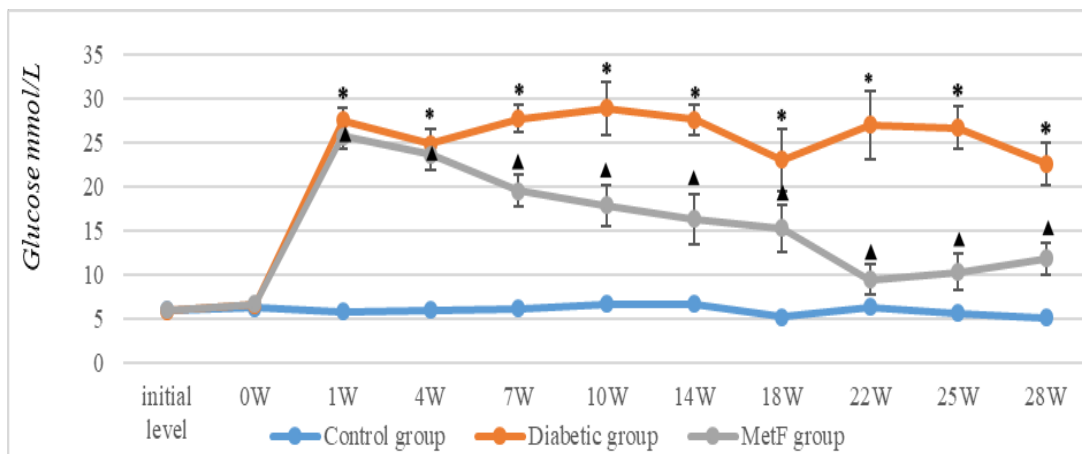
Инсулин на гладно ( $\mu\text{U/mL}$ ) / (Глюкоза на гладно ( $\text{mmol/L}$ ) – 3,5);  $\text{TyG} = \text{Ln}$  (Триглицериди ( $\text{mg/dL}$ )  $\times$  Глюкоза на гладно ( $\text{mg/dL}$ )) / 2

Беше извършена хистологична оценка на панкреасна тъкан чрез светлинна микроскопия. Тъканните фрагменти, фиксирани във формалин, бяха залети в парафинови блокове. Срези с дебелина 5 микрометра бяха оцветени с хематоксилин/еозин.

Статистическият анализ беше извършен с Statgraphics Centurion 18 и Microsoft Excel 2010. Данните са представени като средна стойност  $\pm$  стандартна грешка на средната стойност (Mean $\pm$ SEM). За анализ на различията между групите беше използван еднофакторен дисперсионен анализ (ANOVA) с post hoc тест на Бонферони, както и t-тест на Стюdent за сравнения по двойки. Стойност на  $p < 0,05$  е считана за статистически значима.

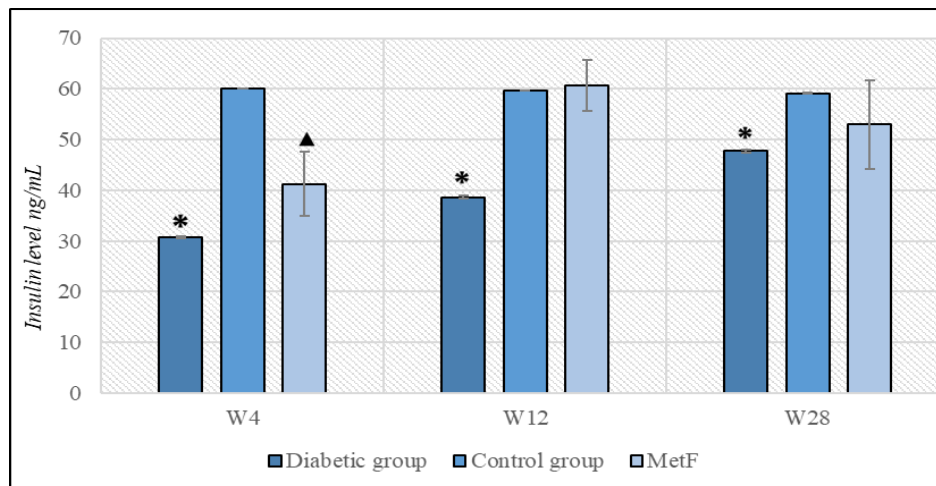
## РЕЗУЛТАТИ

Данните, представени на фигура 1., показват че серумните нива на кръвната глюкоза в контролната група са останали близо до базовите стойности, без статистически значими разлики през целия експериментален период. В диабетната група, след четириседмичен режим на диета с високо съдържание на мазнини, нивата на кръвната захар на гладно са се увеличили от  $5,92 \pm 1,2$  до  $6,83 \pm 1,05$   $\text{mmol/L}$ , въпреки че промяната не е достигнала статистическа значимост. През целия период на проучването в тази група персистираще значима хипергликемия. В групата на лечение беше наблюдавано плавно понижаване на серумната глюкоза, с най - ниски стойности измерени на 22 седмица.



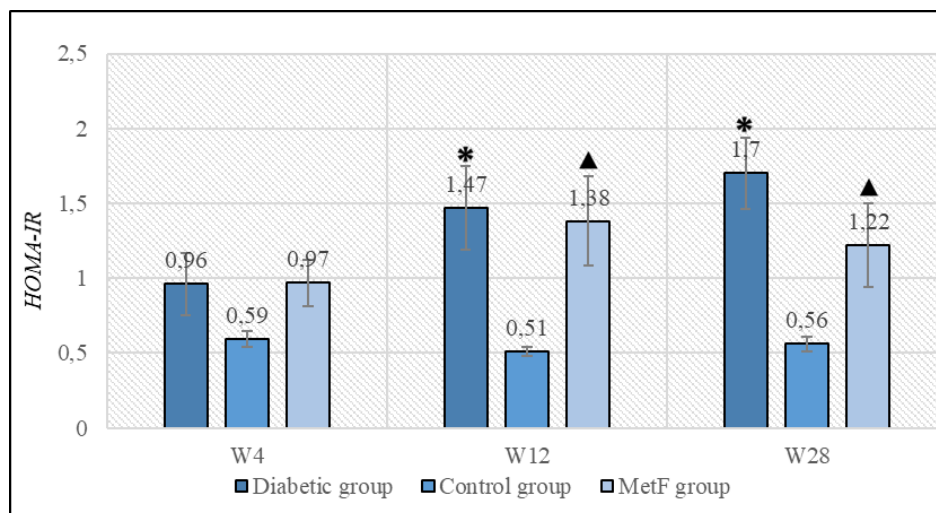
Фигура 1. Динамика на кръвната глюкоза при диабетна ( $n=8$ ), контролна ( $n=8$ ) и метформинова група ( $n=8$ ). Стойностите са представени като средна стойност  $\pm$  СГС. Статистически значими разлики между групите: \*  $p \leq 0.001$ ; \*\*  $p \leq 0.0001$ . Съкращения: W - седмица, 0W - след диета, преди инжектиране на STZ.

В диабетната група е регистрирана по-ниска серумна концентрация на инсулин на 4-та седмица след инжекцията със стрептозотоцин, която се е запазила през целия период на проучването (Фиг. 2). Серумното ниво на инсулин в метформиновата група е намалено през 4-та седмица, но на 12-та и 28-ма седмица достига стойности граничещи с тези в контролната група със статистическа значима разлики спрямо диабетната група.



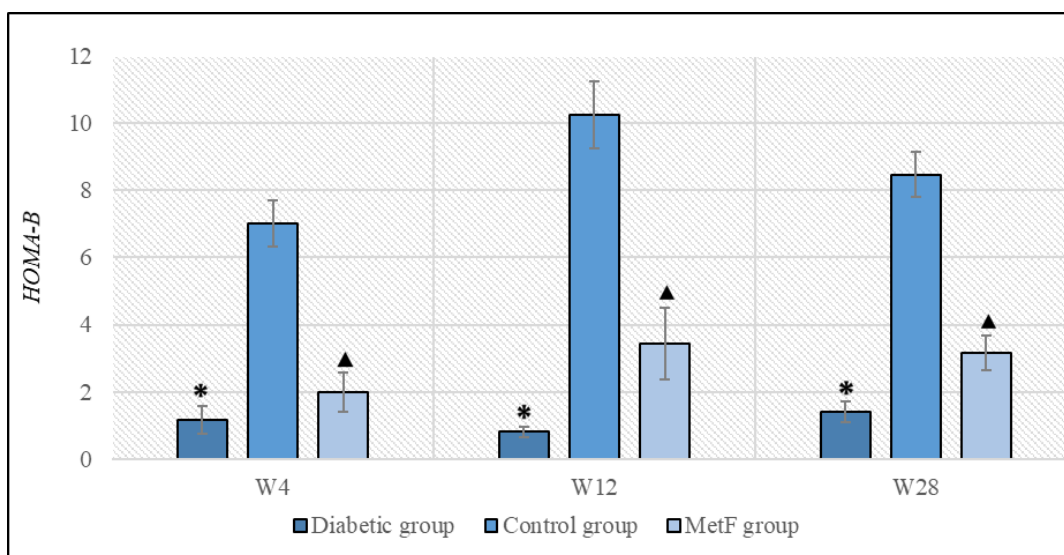
Фигура 2. Динамика на серумното ниво на инсулин при диабетна ( $n=8$ ), контролна ( $n=8$ ) и метформинова група ( $n=8$ ) Стойностите са представени като средна стойност  $\pm$  СГС. Статистически значими разлики между групите: \*  $p<0.05$ ; \*\*  $p\leq 0.001$ . Съкращения:  $W$  - седмица след инжектиране на STZ.

НОМА-IR индексът, известен маркер за инсулинова резистентност, показва възходяща тенденция в хода на експеримента при диабетната група, статистически значима разлика е установена за този показател на 12-та и 28-ма седмица. В метформиновата група се наблюдава понижаване на НОМА-IR, но не и пълно нормализиране.



Фигура 3. НОМА-IR на диабетна, контролна и метформинова група. Стойностите са представени като средна стойност  $\pm$  СГС. Статистически значими разлики между групите: \*\* $p\leq 0.001$ . Съкращения:  $W$  - седмица след инжектиране на STZ.

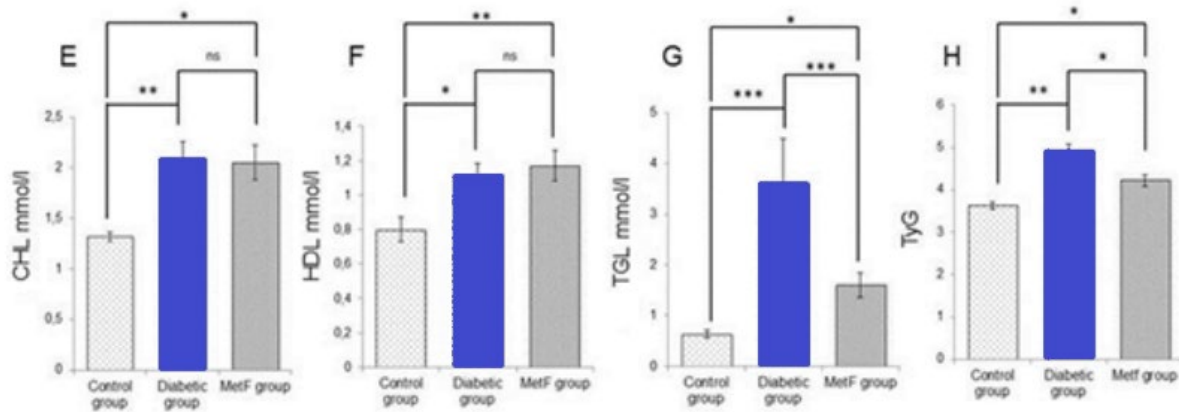
Стойностите на НОМА- $\beta$  индекса са значително по-ниски в диабетната група в сравнение с контролната група на всички изследвани времеви точки, което указва нарушена  $\beta$ -клетъчна функция. В групата на лечение се наблюдава понижаване на 12-та и 28-та седмица. Метформинът значимо подобрява  $\beta$ -клетъчната функция (НОМА- $\beta$ ) и редуцира инсулиновата резистентност (НОМА-IR) в сравнение с нелекуваната група, въпреки че не достига стойностите на контролата — което потвърждава частично възстановяване на  $\beta$ -клетъчната функция.



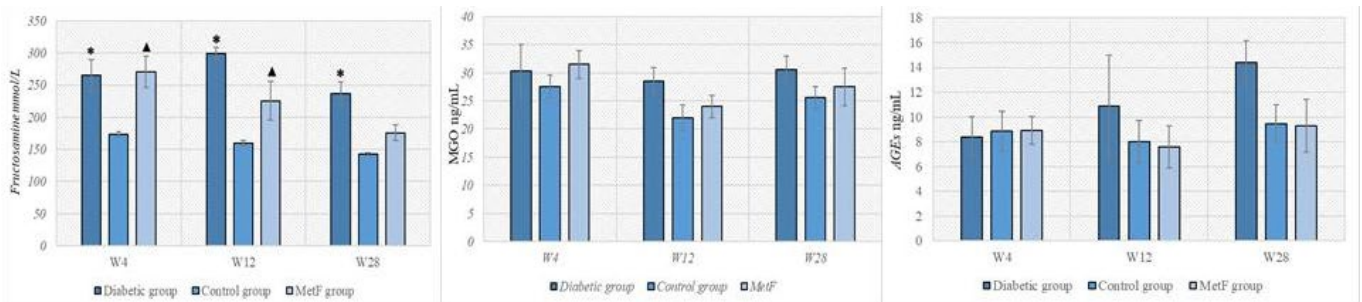
Фигура 4. НОМА- $\beta$  на диабетна, контролна и метформинова група. Стойностите са представени като средна стойност  $\pm$  СГС. Статистически значими разлики между групите: \*\* $p \leq 0.001$ ; \*\*\* $p < 0.0001$ . Съкращения: W - седмица след инжектиране на STZ.

Данните от фигура 5. показват, че диабетният модел води до комплексна дислипидемия - повишени общ холестерол, VLDL, триглицериди и TuG индекс, персистиращи през целия експериментален период. Метформинът упражнява най-изразен ефект върху триглицеридите и TuG индекса, като ги редуцира значимо, докато влиянието му върху общия холестерол и HDL е по-умерено. Това е в съответствие с известния механизъм на действие на метформина - подобряване на инсулиновата чувствителност и редукция на чернодробната липогенеза.

Трите маркера заедно очертават прогресиращо гликиране при нелекувания диабетен модел: фруктозаминът отразява краткосрочния гликемичен стрес, докато AGEs документират дългосрочното тъканно увреждане (фиг. 6). Метформинът редуцира и двата показателя, като ефектът е най-изразен на W28. MGO не показва значими разлики между групите, което го определя като по-малко чувствителен маркер в този модел. В таблица 1 е представено сравнение в хистологичната находка в трите групи: контролна, диабетна и лекувана с метформин.



Фигура 5. CHL, HDL, TGL TYG на контролна, диабетна и метформинова група. Стойностите са представени като средна стойност  $\pm$  СГС. Статистически значими разлики между групите:  $**p \leq 0.001$ ;  $***p < 0.0001$



Фигура 6. Fructosamine, MGO и AGEs на диабетна, контролна и метформинова група. Стойностите са представени като средна стойност  $\pm$  СГС. Статистически значими разлики между групите:  $**p \leq 0.001$ ;  $***p < 0.0001$ . Съкращения: W - седмица след инжектиране на STZ.

Таблица 1. Хистологичен анализ — H&E оцветяване. Увеличение x 200

	Контрола	Метформин	Диабет
Параметър		Пролиферация	Редукция
Размер на острова	Нормален	Липсва	Намален
Клетъчна морфология	Зряла, нормална	Малка, незряла	Вакуолизирана
Граници	Ясни	Неясни	Частично запазени
Модел на наредба	Компактен	Трабекуларен	Дезорганизиран
Васкуларизация	Нормална	Намалена	Намалена
Стадий	Нормален	Ранна регенерация	Увреждане

## ОБСЪЖДАНЕ

Разпространението на ЗД2 нараства глобално, а хипергликемията активира ключови патогенни механизми, включително синтеза на AGEs, което обуславя развитието на диабетни усложнения (Park et al. 2019; Mengstie et al. 2022). В настоящото проучване е използван хроничен модел при плъхове Wistar, комбиниращ HFD и ниска доза STZ (35 mg/kg), който възпроизвежда двата ключови белега на ЗД2 - инсулинова резистентност и прогресивно намаление на  $\beta$ -клетъчната секреция (Skovso 2014; Brito et al. 2025). Прегледът на различни проучвания потвърди надеждността на модела, осигуряващ стабилни метаболитни, хистологични и оксидативни промени, сходни с тези при ЗД тип 2 при хора (Skovso 2014; Brito et al. 2025).

Серумните нива на кръвната глюкоза в контролната група са останали в норма през целия експериментален период. В диабетната група е установена персистираща хипергликемия над 22 mmol/L до 28-а седмица, потвърждаваща стабилността на индуцирания хипергликемичен статус. Метформинът осигурява плавно понижение на глюкозата с най-ниски стойности на 22-ра седмица. Персистиращо ниските серумни нива на инсулин в диабетната група, заедно с намаления НОМА- $\beta$  индекс, доказват нарушена  $\beta$ -клетъчна функция - в съответствие с данни от комбинирани HFD/ниска-доза STZ модели (A-Elgadir et al. 2024; Andonova et al. 2023; Omidì et al. 2019). В метформиновата групата инсулинът на 12-та и 28-ма седмица достига стойности, гранични с контролата, а НОМА- $\beta$  се подобрява значимо в сравнение с нелекуваната група, което потвърждава частично възстановяване на  $\beta$ -клетъчната функция. Прогресивното повишение на НОМА-IR в диабетната група е статистически значимо на 12-та и 28-ма седмица и отразява развитието на инсулинова резистентност (Antunes et al. 2016; Chao et al. 2018), а паралелното повишение на TyG индекса подкрепя неговата приложимост при оценка на метаболитните нарушения в експериментални модели (Mohd Nor et al. 2016). Метформинът редуцира НОМА-IR, без пълно нормализиране.

Диабетният модел води до комплексна дислипидемия - повишени общ холестерол, VLDL, TG и TyG индекс, персистиращи през целия период. Тези находки са в съответствие с хипотезата за "двойния цикъл" на Al-Mrabeih (2020), според която инсулиновата резистентност обуславя повишени TG нива и чернодробна стеатоза, нарушаващи инсулиновата сигнализация и  $\beta$ -клетъчната функция. LDL не показва значими промени, а диабетната групата демонстрира по-високи HDL нива на 28-ма седмица - резултат, съответстващ на Gheibi (2017), интерпретиран с оглед на специфичния HDL-доминиращ липопротеинов профил при плъховете (Olivero-David et al. 2011). Метформинът упражнява

най-изразен ефект върху TG и TuG индекса, редуцирайки ги значимо, което съответства на известния му механизъм на действие - подобряване на инсулиновата чувствителност и потискане на чернодробната липогенеза (Fujita et al. 2010).

По отношение на продуктите на гликирането, трите маркера очертават прогресиращо гликиране при нелекувания диабетен модел. Фруктозамина е статистически значимо по-висок на 4-та седмица, с пик на 12-та и персистиране до края, отразявайки краткосрочния гликемичен стрес и нарушения гликемичен контрол (Armbruster 1987; Selvin et al. 2014). AGEs са сравними с контролите на 4-та седмица, повишени на 12-та и значимо по-високи на 28-ма седмица ( $p < 0,05$ ), документирайки дългосрочното тъканно увреждане. AGEs взаимодействат с RAGE, активирайки провъзпалителни каскади и нарушавайки инсулиновата сигнализация (Erusalimsky 2021; Song et al. 2021), а образуването на кръстосани връзки в извънклетъчния матрикс допринася за съдовата ригидност (Schalkwijk et al. 2023). MGO не показва статистически значими разлики между групите, което го определя като по-малко чувствителен маркер в използвания модел, въпреки установената му роля в диабетните микроангиопатии (Schalkwijk and Stehouwer 2020; Rabbani and Ahn 2019). Метформинът редуцира фруктозамина и AGEs, като ефектът е най-изразен на 28-ма седмица.

Хистологичните находки потвърждават прогресивни деструктивни изменения в панкреаса на диабетната група — вакуолизация, ядрен полиморфизъм, огнищна некроза и мононуклеарна инфилтрация, характерни за напреднала островна атрофия (Akbarzadeh et al. 2007; Abunasef et al. 2014). При метформиновата група е установена  $\beta$ -клетъчна неогенеза с малки островоподобни клъстери. Въпреки че метформинът не регенерира директно  $\beta$ -клетките, той ги предпазва от апоптоза, подобрява инсулиновата чувствителност и редуцира оксидативния стрес (Zhou et al. 2024).

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В заключение, метформинът демонстрира многопластов протективен ефект — подобрява гликемичния контрол, редуцира инсулиновата резистентност, нормализира липидния профил и намалява маркерите на гликирането, като същевременно стимулира  $\beta$ -клетъчната регенерация.. Продуктите на гликирането са не само индикатори на нарушения въглехидратен метаболизъм, но и активни патогенни фактори в развитието на диабетните усложнения.

## **БЛАГОДАРНОСТИ**

Това проучване е финансирано от изследователски проект № 21/2024, МУ-Плевен.

## ЛИТЕРАТУРА

Abunasef, S.K., Amin, H.A., Abdel-Hamid, G.A. (2014) A histological and immunohistochemical study of beta cells in streptozotocin diabetic rats treated with caffeine. *Folia Histochemica et Cytobiologica* 52(1): 42–50. doi: 10.5603/FHC.2014.0005.

A-Elgadir, T.M., Shati, A.A., Alqahtani, S.A., et al. (2024) Mesenchymal stem cells improve cardiac function in diabetic rats by reducing cardiac injury biomarkers and downregulating JAK/STAT/iNOS and iNOS/Apoptosis signaling pathways. *Molecular and Cellular Endocrinology* 591: 112280. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2024.112280>.

Ahmad, S., Khan, M.S., Akhter, F., et al. (2014) Glycooxidation of biological macromolecules: a critical approach to halt the menace of glycation. *Glycobiology* 24(11): 979–990. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwu057>.

Akbarzadeh, A., Norouzzian, D., Mehrabi, M.R., et al. (2007) Induction of diabetes by Streptozotocin in rats. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 22(2): 60–64. doi: 10.1007/BF02913315.

Al-Mrabeh, A. (2020) Pathogenesis and remission of type 2 diabetes: what has the twin cycle hypothesis taught us? *Cardiovascular Endocrinology & Metabolism* 9(4): 132–142. doi: 10.1097/XCE.0000000000000201.

Andonova, M., Dzhelebov, P., Trifonova, K., et al. (2023) Metabolic markers associated with progression of type 2 diabetes induced by high-fat diet and single low dose streptozotocin in rats. *Veterinary Sciences* 10(7): 431. <https://doi.org/10.3390/vetsci10070431>.

Antunes, L.C., Elkfury, J.L., Jornada, M.N., Foletto, K.C., Bertoluci, M.C. (2016) Validation of HOMA-IR in a model of insulin-resistance induced by a high-fat diet in Wistar rats. *Archives of Endocrinology and Metabolism* 60: 138–142. <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000169>.

Armbruster, D.A. (1987) Fructosamine: structure, analysis, and clinical usefulness. *Clinical Chemistry* 33(12): 2153–2163. <https://doi.org/10.1093/clinchem/33.12.2153>.

Arnes, L., Hill, J.T., Gross, S., Magnuson, M.A., Sussel, L. (2012) Ghrelin expression in the mouse pancreas defines a unique multipotent progenitor population. *PLoS One* 7(12): e52026. doi: 10.1371/journal.pone.0052026.

Bando, M., Iwakura, H., Ariyasu, H., et al. (2013) Overexpression of intraislet ghrelin enhances  $\beta$ -cell proliferation after streptozotocin-induced  $\beta$ -cell injury in mice. *American Journal of Physiology — Endocrinology and Metabolism* 305(1): E140–E148. doi: 10.1152/ajpendo.00112.2013.

Bocanegra, A., Bastida, S., Benedí, J., et al. (2009) Effect of seaweed and cholesterol-enriched diets on postprandial lipoproteinaemia in rats. *British Journal of Nutrition* 102(12): 1728–1739. <https://doi.org/10.1017/S000711450999105X>.

Brito, A.K., Mendes, A.V., Timah Acha, B., et al. (2025) Experimental models of type 2 diabetes mellitus induced by combining hyperlipidemic diet (HFD) and streptozotocin administration in rats: an integrative review. *Biomedicines* 13(5): 1158. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13051158>.

Chao, P.C., Li, Y., Chang, C.H., Shieh, J.P., Cheng, J.T., Cheng, K.C. (2018) Investigation of insulin resistance in the popularly used four rat models of type-2 diabetes. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 101: 155–161. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.02.084>.

Erusalimsky, J.D. (2021) The use of the soluble receptor for advanced glycation-end products (sRAGE) as a potential biomarker of disease risk and adverse outcomes. *Redox Biology* 42: 101958.

Fishman SL, Sonmez H, Basman C, Singh V, Poretzky L (2018) The role of advanced glycation end-products in the development of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus: a review. *Molecular Medicine* 24(1): 59. <https://doi.org/10.1186/s10020-018-0060-3>

- Forbes, J.M., Cooper, M.E. (2013) Mechanisms of diabetic complications. *Physiological Reviews* 93(1): 137–188. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2011>.
- Fujita, Y., Hosokawa, M., Fujimoto, S., et al. (2010) Metformin suppresses hepatic gluconeogenesis and lowers fasting blood glucose levels through reactive nitrogen species in mice. *Diabetologia* 53(7): 1472–1481. doi: 10.1007/s00125-010-1729-5.
- Gheibi, S., Kashfi, K., Ghasemi, A. (2017) A practical guide for induction of type-2 diabetes in rat: incorporating a high-fat diet and streptozotocin. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 95: 605–613. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.08.098>.
- Guz, Y., Nasir, I., Teitelman, G. (2001) Regeneration of pancreatic beta cells from intra-islet precursor cells in an experimental model of diabetes. *Endocrinology* 142(11): 4956–4968. doi: 10.1210/endo.142.11.8501.
- Koska, J., Saremi, A., Howell, S., et al. (2018) Advanced glycation end products, oxidation products, and incident cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 41(3): 570–576. <https://doi.org/10.2337/dc17-1740>.
- Kuzan, A. (2021) Toxicity of advanced glycation end products (Review). *Biomedical Reports* 14(5): 46. <https://doi.org/10.3892/br.2021.1422>.
- Mengstie, M.A., Chekol Abebe, E., Behaile Teklemariam, A., et al. (2022) Endogenous advanced glycation end products in the pathogenesis of chronic diabetic complications. *Frontiers in Molecular Biosciences* 9: 1002710. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.1002710>.
- Mohd Nor, N.S., Lee, S., Bacha, F., Tfayli, H., Arslanian, S. (2016) Triglyceride glucose index as a surrogate measure of insulin sensitivity in obese adolescents with normoglycemia, prediabetes, and type 2 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes* 17(6): 458–465. <https://doi.org/10.1111/pedi.12303>.
- Olivero-David, R., Schultz-Moreira, A., Vázquez-Velasco, M., et al. (2011) Effects of Nori and Wakame-enriched meats with or without supplementary cholesterol on arylesterase activity, lipaemia and lipoproteinaemia in growing Wistar rats. *British Journal of Nutrition* 106(10): 1476–1486. doi: 10.1017/S000711451100198X.
- Omidi, H., Khorram, S., Mesgari, M., Asghari-Jafarabadi, M., Tarighat-Esfanjani, A. (2019) The effects of natural nano-sized clinoptilolite and *Nigella sativa* supplementation on blood glucose and lipid profile in rats with type 2 diabetes mellitus. *Progress in Nutrition* 21: 147–153. <https://doi.org/10.23751/pn.v21i1-S.5833>.
- Park, S., Kang, H.J., Jeon, J.H., Kim, M.J., Lee, I.K. (2019) Recent advances in the pathogenesis of microvascular complications in diabetes. *Archives of Pharmacal Research* 42(3): 252–262. <https://doi.org/10.1007/s12272-019-01130-3>.
- Perrone, A., Giovino, A., Benny, J., Martinelli, F. (2020) Advanced glycation end products (AGEs): biochemistry, signaling, analytical methods, and epigenetic effects. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2020: 3818196. DOI: 10.1155/2020/3818196.
- Rabbani, G., Ahn, S.N. (2019) Structure, enzymatic activities, glycation and therapeutic potential of human serum albumin: a natural cargo. *International Journal of Biological Macromolecules* 123: 979–990. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.11.053>.
- Santos-López, J.A., Garcimartín, A., Bastida, S., et al. (2018) Lipoprotein profile in aged rats fed chia oil- or hydroxytyrosol-enriched pork in high cholesterol/high saturated fat diets. *Nutrients* 10(12): 1830. <https://doi.org/10.3390/nu10121830>.
- Schalkwijk, C.G., Stehouwer, C.D. (2020) Methylglyoxal, a highly reactive dicarbonyl compound, in diabetes, its vascular complications, and other age-related diseases. *Physiological Reviews* 100(1): 407–461. <https://doi.org/10.1152/physrev.00001.2019>.
- Selvin, E., Rawlings, A.M., Grams, M., et al. (2014) Fructosamine and glycated albumin for risk stratification and prediction of incident diabetes and microvascular complications: a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2(4): 279–288. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70199-2.

Singh, R., Barden, A., Mori, T., Beilin, L. (2014) Advanced glycation end products: a review. *Diabetologia* 44: 129–146.

Skovsø, S. (2014) Modeling type 2 diabetes in rats using high-fat diet and streptozotocin. *Journal of Diabetes Investigation* 5(4): 349–358. <https://doi.org/10.1111/jdi.12235>.

Song, Q., Liu, J., Dong, L., Wang, X., Zhang, X. (2021) Novel advances in inhibiting advanced glycation end product formation using natural compounds. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 140: 111750. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111750>.

Vadakedath, S., Kandi, V. (2018) Role of advanced glycation end products (AGE) in health and disease: an overview. *Biochemistry & Physiology: Open Access* 7: 246. <https://doi.org/10.4172/2168-9652.1000246>.

Zhou, X., Zhou, J., Ban, Q., Zhang, M., Ban, B. (2024) Effects of metformin on the glucose regulation, lipid levels and gut microbiota in high-fat diet with streptozotocin induced type 2 diabetes mellitus rats. *Endocrine* 86(1): 163–172. doi: 10.1007/s12020-024-03843-y

Zhang X, Scheijen JL, Stehouwer CD, Wouters K, Schalkwijk CG (2023) Increased methylglyoxal formation in plasma and tissues during a glucose tolerance test is derived from exogenous glucose. *Clinical Science* 137(8): 697-706. <https://doi.org/10.1042/CS20220753>

### **Информация за контакти**

Д-р Пламена Панайотова,  
катедра „Фармакология и токсикология”  
Медицински университет-Плевен  
e-mail: pam969@abv.bg

# КАЛПАИН-2 И ТРОПОНИН: ПАТОГЕНЕТИЧНА ВЗАИМОВРЪЗКА И ТЕРАПЕВТИЧЕН ПОТЕНЦИАЛ ПРИ КОРОНАРНА АРТЕРИАЛНА БОЛЕСТ

## CALPAIN-2 AND TROPONIN: PATHOGENETIC RELATIONSHIP AND THERAPEUTIC POTENTIAL IN CORONARY ARTERY DISEASE

А. Борисова<sup>1</sup>, А. Блажев<sup>2</sup>, К. Господинов<sup>3</sup>, А. Григорян<sup>1</sup>  
A. Borisova<sup>1</sup>, A. Blazhev<sup>2</sup>, K. Gospodinov<sup>3</sup>, A. Grigoryan

<sup>1</sup>Медицински университет – Плевен, Катедра „Физиология и патофизиология“, Факултет по медицина

<sup>2</sup>Медицински университет – Плевен, Катедра „Биомедицински науки“, Факултет по ветеринарна медицина

<sup>3</sup>Медицински университет – Плевен, Катедра по кардиология, пулмология и ендокринология, Факултет по медицина

<sup>1</sup>Medical University – Pleven, Department of Physiology and Pathophysiology, Faculty of Medicine

<sup>2</sup>Medical University – Pleven, Department of Biomedical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine

<sup>3</sup>Medical University – Pleven, Department of Cardiology, Pulmonology and Endocrinology, Faculty of Medicine

### ABSTRACT

**Introduction:** Troponin is a key biomarker of myocardial destruction in coronary artery disease (CAD). A significant role in this process is played by the calcium-dependent protease calpain-2, which is activated during ischemia. It mediates the proteolytic degradation of the troponin complex, establishing a close pathogenetic correlation between the two markers.

**Objective:** To analyze the association between serum levels of calpain-2 and troponin in patients with acute and chronic CAD.

**Materials and Methods:** The study included 46 patients with acute and chronic CAD and 13 healthy controls. Serum concentrations of calpain-2 were determined via ELISA, and troponin levels were measured immunochromatographically. Statistical analysis was performed using GraphPad Prism software.

**Results:** Calpain-2 levels were significantly higher in patients with acute CAD (Mdn = 0.6100 ng/mL, n = 23) compared to the control group (Mdn = 0.2300 ng/mL, n = 23),  $U = 0$ ,  $z = -5.81$ ,  $p < .001$ ,  $r = .86$ , as well as in patients with chronic CAD (Mdn = 0.5400 ng/mL, n = 23) compared to controls (Mdn = 0.2300 ng/mL, n = 23),  $U = 0$ ,  $z = -5.81$ ,  $p < .001$ ,  $r = .86$ . Additionally, calpain-2 levels were significantly higher in acute CAD compared to chronic CAD,  $U = 130.5$ ,  $z = -3.01$ ,  $p = .0027$ ,  $r = .44$ .

**Conclusion:** The data support the involvement of calpain-2 in the mechanisms of myocardial injury in CAD and highlight its potential as a therapeutic target.

**Keywords:** calpain-2, coronary artery disease, troponin

### ВЪВЕДЕНИЕ

Коронарната артериална болест (КАБ) остава водеща причина за заболяемост и смъртност в световен мащаб (GBD 2023 Collaborators, 2025). Сърдечният тропонин е структурен протеин в контрактилния апарат на кардиомиоцитите, състоящ се от три субединици: тропонин С, I и Т. Тропонин I и Т имат сърдечно-специфични изоформи, които се освобождават в циркулацията при увреждане на миокардните клетки. Приблизително 4-

5% от тропонина се намира в цитозола, а останалата част е свързана със саркомера, което обяснява бифазното освобождаване при остър миокарден инфаркт - първоначален бърз пик от цитозолния тропонин, последван от по-бавно продължително освобождаване от разграждащия се контрактилен апарат (Michailovich Chaulin, 2022, Ragusa, Masotti et al., 2023).

Калпаините са семейство вътреклетъчни калций-зависими цистеинови протеази, които играят критична роля в регулацията на клетъчните процеси чрез ограничена протеолиза на своите субстрати. Калпаин-2 се характеризира със специфична доменна структура, която изисква милимолярни концентрации на калциеви йони за своето активиране (Campbell and Davies, 2012). При условия на миокардна исхемия, настъпващият калциев дисбаланс води до патологично свръхактивиране на ензима. Дисрегулацията на калпаиновата система е ключов фактор в патогенезата на дегенеративните съдови заболявания, тъй като неконтролираната протеолиза компрометира интегритета на съдовата стена и сърдечния мускул (Miyazaki and Miyazaki, 2018).

Патогенетичната връзка между сърдечния тропонин и калпаин-2 при КАБ се основава на калций-зависимото активиране на калпаин-2, което инициира каскада от протеолитични процеси в кардиомиоцитите по време на исхемия и реперфузия. Калпаин-2 медира протеолитичното разцепване на тропониновия комплекс, като засяга NH<sub>2</sub>-терминалния домен на тропонин Т и С-терминалния домен на тропонин I. Тази протеолитична модификация води до промени в имунореактивността на молекулите и улеснява тяхното освобождаване от саркомера в циркулацията, което представлява ключов механизъм за повишаване на серумните нива при остър миокарден инфаркт (Mahmud, Zahran et al., 2019, Zhang, Feng et al., 2011).

## **ЦЕЛ**

Целта на настоящото проучване е да се сравнят серумните нива на калпаин-2 при пациенти с остра и хронична коронарна артериална болест и да се анализира тяхната връзка със сърдечния тропонин.

## **МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ**

### **Изследвана популация и дизайн на проучването**

Проучването е одобрено от Комисията по етика на научноизследователската работа към МУ-Плевен. Всички участници бяха подробно информирани за целите на изследването и

от тях бе получено писмено информирано съгласие. Изследваната популация включва лица на възраст между 20 и 70 години, разпределени в следните групи:

Група I: 23 пациенти хоспитализирани в Клиника по кардиология към УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ – Плевен с остра форма на КАБ.

Група II: 23 пациенти с хронична форма на КАБ, лекувани в същата клиника.

Група III: 13 клинично здрави лица, служещи за контролна група.

Общият брой на включените в проучването участници е 59.

### **Имунологичен анализ**

Имунологичните изследвания са проведени в имунологичната лаборатория на сектор "Биология" при Медицински университет – Плевен. Измерването на серумните нива на калпаин-2 е използван комерсиален кит за ELISA на търговски кит (Assay Genie ELISA Kits, кат. № HUF101843).

Нивата на сърдечен тропонин са определени чрез имунохроматографски метод при постъпването на пациентите в клиниката по кардиология на УМБАЛ „Д-р Георги Странски“. Съгласно референтните стойности на клиничната лаборатория на УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ – Плевен, стойности на сърдечен тропонин под 0.014 ng/mL се приемат за нормални при здрави индивиди.

### **Статистически анализ**

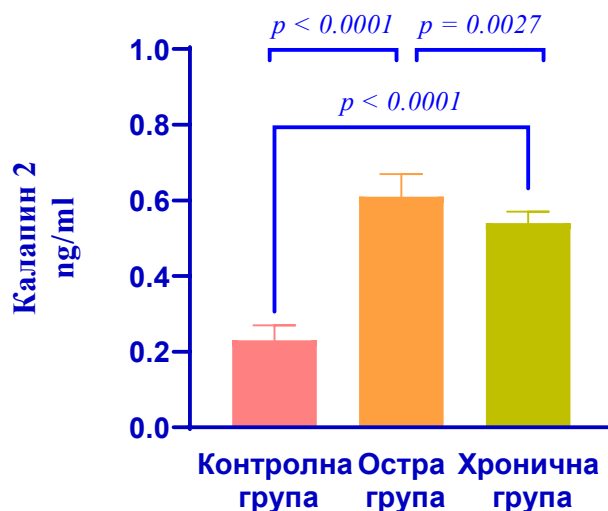
Всички статистически анализи са извършени с помощта на GraphPad Prism (version 8, GraphPad Software, San Diego, CA, USA). Разпределението на непрекъснатите променливи е оценено чрез тест за нормалност (Shapiro–Wilk). Тъй като повечето променливи не следват нормално разпределение, са приложени непараметрични статистически методи. Непрекъснатите данни са представени като медиана и интерквартилен ранг (IQR). Категорийните променливи са представени като брой. Сравненията между две независими групи са извършени с помощта на теста на Mann–Whitney U. Стойност на  $p < 0.05$  се приема за статистически значима.

## **РЕЗУЛТАТИ**

Сравнение на серумните нива на калпаин-2 между групите с остра КАБ, хронична КАБ и контролната група.

Проучването установява, че концентрациите на калпаин-2 са статистически значимо повишени при пациенти с остра КАБ (Mdn = 0.6100 ng/mL, n = 23) в сравнение както с

контролната група (Mdn = 0.2300 ng/mL, n = 23),  $U = 0$ ,  $z = -5.81$ ,  $p < .001$ ,  $r = .86$ , така и с пациентите с хронична КАБ (Mdn = 0.5400 ng/mL, n = 23),  $U = 130.5$ ,  $z = -3.01$ ,  $p = .0027$ ,  $r = .44$ . Също така, нивата на калпаин-2 са значително по-високи при пациенти с хронична КАБ в сравнение с контролната група (Mdn = 0.5400 ng/mL, n = 23 срещу Mdn = 0.2300 ng/mL, n = 23),  $U = 0$ ,  $z = -5.81$ ,  $p < .001$ ,  $r = .86$  (Фигура 1).



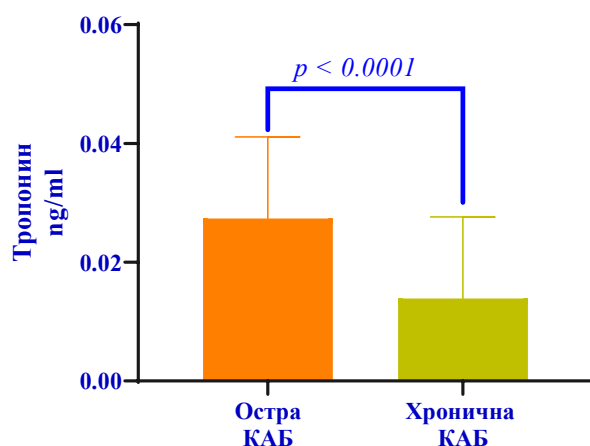
Фигура 1. Серумни концентрации на калпаин-2 при пациенти с остра КАБ и хронична КАБ в сравнение с контролната група. Данните са представени като медиани и интерквартилен ранг (IQR), статистическа значимост е приета при  $p < 0.05$ .

#### Сравнение на серумните нива на тропонин между групите с остра КАБ и хронична КАБ.

Резултатите от проучването показват, че концентрациите на тропонин са статистически значимо по-високи при пациенти с остра КАБ (Mdn = 0.024 ng/mL, n = 23) в сравнение с пациентите с хронична КАБ (Mdn = 0.009 ng/mL, n = 23),  $U = 91.5$ ,  $z = -3.80$ ,  $p < .001$ ,  $r = .56$  (Фигура 2).

## ДИСКУСИЯ

Калпаините се активират при повишени вътреклетъчни концентрации на калций, характерни за исхемията и реперфузията (Campbell and Davies, 2012). Калциевото претоварване, съчетано с оксидативен стрес и митохондриална дисфункция, води до неконтролирана протеолитична активност, насочена към структурни, цитоскелетни и митохондриални протеини. Калпаините разцепват специфични домени на тропонин I и T, което улеснява освобождаването им в циркулацията (Hartley and Bassiouni, 2023, Li, Thompson et al., 2022).



Фигура 2. Серумни концентрации на тропонин при пациенти с остра КАБ и хронична КАБ. Данните са представени като медиани и интерквартилен ранг (IQR), статистическа значимост е приета при  $p < 0.05$ .

В контекста на клиничната диагностика, въпреки че сърдечният тропонин остава златен стандарт за диагностика на остро миокардно увреждане, неговата диагностична стойност при хронични форми на коронарната артериална болест е ограничена (Park, Gaze et al., 2017, Raber, McCarthy et al., 2021). Това налага търсенето на допълнителни биомаркери, отразяващи персистиращите патофизиологични процеси, като в този аспект калпаин-2 може да предостави информация за активната протеолитична и ремоделираща активност в съдовата стена.

В нашето проучване, медианните стойности в групата с хронична коронарна болест остават значително повишени в сравнение с контролната група ( $p < 0.05$ ). Това показва, че калпаин-2 остава активен и при хроничната фаза на заболяването. Персистиращата му активация вероятно е свързана с хроничен оксидативен стрес, нискостепенно възпаление и продължителна ендотелна дисфункция – основни характеристики на атеросклерозата (Libby, 2021, Miyazaki, Koya et al., 2013). В тези условия калпаин-2 може да участва в ремоделирането на съдовата стена чрез деградация на цитоскелетни и матриксни протеини, както и в индукцията на апоптоза в ендотелни и гладкомускулни клетки. Допълнително, калпаиновата активация е свързана с повишена активност на матриксни металопроотеинази и отслабване на фиброзната капсула на плаката, което увеличава риска от плакова нестабилност и руптура (Miyazaki and Miyazaki, 2018, Newby, 2016).

Нараства интересът към калпаините като потенциална терапевтична мишена. Експериментални данни показват, че инхибирането на калпаиновата активност може да

ограничи миокардното увреждане при исхемично-реперфузионен синдром, което открива нови перспективи за таргетирана терапия (Hartley and Bassiouni, 2023). В този контекст настоящите резултати допълнително подкрепят необходимостта от бъдещи клинични проучвания в тази насока.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повишените нива на калпаин-2 при хронична КАБ не отразяват само остатъчна активност, а персистиращи патологични процеси в съдовата стена. По този начин калпаин-2 може да се разглежда както като маркер за остра миокардна увреда, така и като индикатор за хронично съдово ремоделиране и повишен риск от бъдещи коронарни събития. От патофизиологична гледна точка, резултатите подкрепят концепцията за калпаин-зависима протеолитична каскада, която свързва калциевото претоварване със структурното разрушаване на саркомера и съдовата стена. Това позиционира калпаин-2 като потенциална терапевтична мишена при коронарната артериална болест.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Проучването (проект № 25/2024) е финансирано от Медицински университет – Плевен, България.

## ЛИТЕРАТУРА

- Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks 2023 Collaborators. (2025). Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors in 204 Countries and Territories, 1990-2023. *J Am Coll Cardiol*, 86 (22), 2167-243. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.08.015>
- Campbell RL, Davies PL. (2012). Structure-function relationships in calpains. *The Biochemical journal*, 447 (3), 335-51. <https://doi.org/10.1042/bj20120921>
- Hartley B, Bassiouni W. (2023). The roles of intracellular proteolysis in cardiac ischemia-reperfusion injury. 118 (1), 38. <https://doi.org/10.1007/s00395-023-01007-z>
- L Li, Thompson J, Hu Y, Lesnefsky EJ, Willard B, Chen Q. (2022). Calpain-mediated protein targets in cardiac mitochondria following ischemia-reperfusion. *Scientific reports*, 12 (1), 138. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03947-9>
- Libby P. (2021). The changing landscape of atherosclerosis. *Nature*, 592 (7855), 524-33.
- Z Mahmud, Zahran S, Liu PB, Reiz B, Chan BYH, Roczowski A, et al. (2019). Structure and proteolytic susceptibility of the inhibitory C-terminal tail of cardiac troponin I. *Biochimica et biophysica acta General subjects*, 1863 (4), 661-71. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2019.01.008>
- Chaulin A Michailovich. (2022). Current Understanding of Cardiac Troponins Metabolism: A Narrative Review. *Current medicinal chemistry*, 29 (41), 6247-75. <https://doi.org/10.2174/0929867329666220610200409>
- Miyazaki T, Koya T, Kigawa Y, Oguchi T, Lei X-F, Kim-Kaneyama J-r, et al. (2013). Calpain and atherosclerosis. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 20 (3), 228-37.

Miyazaki T, Miyazaki A. (2018). Dysregulation of Calpain Proteolytic Systems Underlies Degenerative Vascular Disorders. *J Atheroscler Thromb*, 25 (1), 1-15. <https://doi.org/10.5551/jat.RV17008>

Newby AC. (2016). Metalloproteinase production from macrophages - a perfect storm leading to atherosclerotic plaque rupture and myocardial infarction. *Experimental physiology*, 101 (11), 1327-37. <https://doi.org/10.1113/ep085567>

Park KC, Gaze DC, Collinson PO, Marber MS. (2017). Cardiac troponins: from myocardial infarction to chronic disease. *Cardiovascular research*, 113 (14), 1708-18. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx183>

Raber I, McCarthy CP, Januzzi JL, Jr. (2021). A Test in Context: Interpretation of High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays in Different Clinical Settings. *J Am Coll Cardiol*, 77 (10), 1357-67. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.011>

Ragusa R, Masotti S, Musetti V, Rocchiccioli S, Prontera C, Perrone M, et al. (2023). Cardiac troponins: Mechanisms of release and role in healthy and diseased subjects. 49 (2), 351-64. <https://doi.org/10.1002/biof.1925>

Zhang Z, Feng HZ, Jin JP. (2011). Structure of the NH2-terminal variable region of cardiac troponin T determines its sensitivity to restrictive cleavage in pathophysiological adaptation. *Archives of biochemistry and biophysics*, 515 (1-2), 37-45. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2011.08.013>

#### **Информация за контакти:**

Адемира Борисова

Катедра „Физиология и патофизиология“

Факултет по медицина

Медицински университет – Плевен

e-mail: ademira94@gmail.com

# ЕФЕКТ ОТ ПРИЕМА НА ПРОБИОТИЧНИ ДОБАВКИ ВЪРХУ ЧРЕВНИЯ МИКРОБИОМ И ЗДРАВЕТО НА КЪРМАЧЕТО EFFECT OF PROBIOTIC SUPPLEMENTATION ON THE INTESTINAL MICROBIOME AND INFANT HEALTH

В. Недкова-Миланова<sup>1</sup>, Н. Коларова-Янева<sup>2</sup>, М. Карчева<sup>3</sup>  
V. Nedkova-Milanova<sup>1</sup>, N. Kolarova-Yaneva<sup>2</sup>, M. Karcheva<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Катедра „Обща медицина, съдебна медицина и деонтология“, Медицински университет-Плевен

<sup>2</sup> Катедра "Социални и фармацевтични грижи", Медицински университет-Плевен

<sup>3</sup> Катедра „Инфекциозни болести, епидемиология, паразитология и тропическа медицина“, Медицински университет-Плевен

<sup>1</sup> Department of „General Medicine, Forensic Medicine and Deontology“, Medical University-Pleven

<sup>2</sup> Department of „Social and Pharmaceutical Care“, Medical University-Pleven

<sup>3</sup> Department of „Infectious Diseases, Epidemiology, Parasitology and Tropical Medicine“, Medical University-Pleven

## ABSTRACT

**Introduction:** Probiotics are live microorganisms that, in adequate quantities, have a beneficial effect on human health. They are applied as part of a comprehensive strategy in the prevention and/or treatment of a number of diseases.

**The aim** of this review was to summarize the effect of probiotic supplementation on the intestinal microbiome and infant health.

**Materials and methods:** A systematic review of the scientific literature was performed by searching the electronic databases PubMed, Web of Science and Scopus. Publications related to the influence of probiotics on intestinal colonization and health indicators in infancy were selected.

**Results:** The main factors that influence early intestinal colonization were presented - mode of delivery, gestational age, type of feeding (breastfeeding or formula) and the use of antibiotics. The use of probiotics is associated with a reduced risk of infectious diarrhea and antibiotic-associated diarrhea, a lower incidence of infant colic, as well as a beneficial effect on body weight regulation in early childhood.

**Conclusion:** Probiotic supplements regulate the intestinal microbiome of the infant and can be used to improve its health.

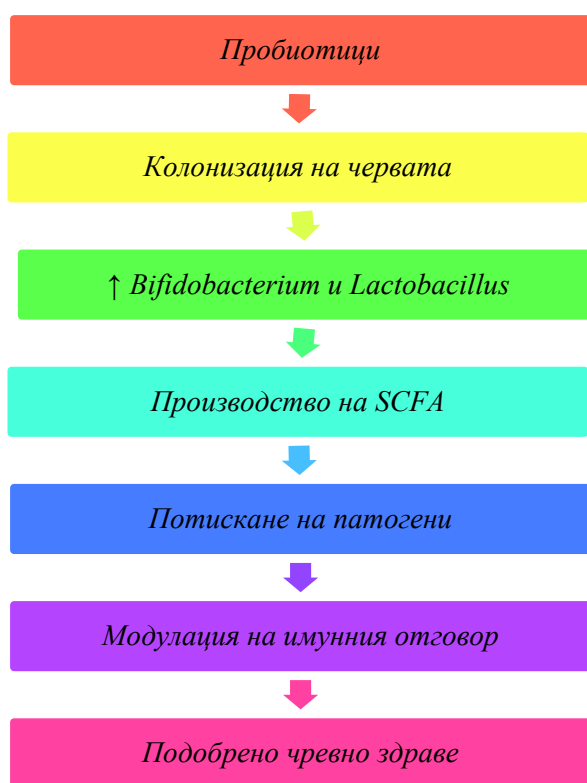
**Keywords:** infants, microbiome, probiotics

## ВЪВЕДЕНИЕ

Чревният микробиом представлява съвкупност от бактерии, вируси, гъбички и други микроорганизми, които обитават гастроинтестиналния тракт на човека (Underwood, 2019). В ранния период от живота чревната микробиота претърпява динамични промени, които оказват съществено влияние върху бъдещото здраве на индивида. Основните фактори, влияещи върху ранната чревна колонизация, са начин на раждане, гестационната възраст, тип хранене (кърмене или адаптирано мляко) и употребата на антибиотици. Редица изследвания показват, че нарушенията в развитието на микробиома през първите месеци

могат да бъдат свързани с повишен риск от алергии, затлъстяване, автоимунни заболявания и метаболитни нарушения в по-късна възраст (Coates et al., 2025).

През последните десетилетия се наблюдава нарастващ интерес към използването на пробиотици като средство за подпомагане на развитието на здравословна микробиота при кърмачета. Пробиотиците представляват живи микроорганизми, които в адекватни количества оказват благоприятен ефект върху здравето на човека (Gibson et al., 2017). Най-често използваните пробиотични бактерии принадлежат към родовете *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Saccharomyces* (Freedman et al., 2018). Пробиотичните добавки се прилагат като част от комплексната стратегия при профилактика и/или лечение на редица заболявания (Фигура 1).



Фигура 1. Механизъм на действие на пробиотиците

Клинични проучвания показват, че приемът на пробиотични добавки при кърмачета може да увеличи полезните бактерии като *Bifidobacterium*, може да се намали честотата на потенциално патогенни бактерии, да се подпомогне развитието на имунната система и да се намали риска от алергии и атопичен дерматит при кърмачета (Milani et al., 2017). Балансираното производство на късоверижни мастни киселини, SCFA (бутират, ацетат, пропионат) подтиска възпалението. Установено е, че приемът на пробиотици е свързан с

намалена честота на колики, подобрен чревен комфорт и по-добра регулация на телесното тегло в ранна възраст (Arrieta et al., 2014).

## ЦЕЛ

Целта на настоящият обзор беше да обобщи ефекта на пробиотични добавки върху чревния микробиом и здравето на кърмачето.

## МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Представена е литературна справка чрез търсене в електронните бази данни PubMed, Web of Science и Scopus за периода 2016г. - 2025г., като бяха използвани ключови думи „пробиотици“, „кърмачета“, „микробиом“ в българската и английската литература. Бяха подбрани публикации, свързани с влиянието на пробиотиците върху чревната колонизация и здравните показатели в кърмаческа възраст.

Критерии за включване в проучването:

- Изследвания при кърмачета до 12 месечна възраст;
- Публикации, разглеждащи ефекта на пробиотиците върху чревното здраве, имунната система или стомашно-чревните нарушения;
- Научни статии, публикувани през последните години в рецензирани медицински списания в българската и в английската литература.

Анализираните данни бяха обобщени по следните категории: влияние върху детски колики, профилактика на диария, подкрепа на имунната система и ефект върху чревната микробиота.

## РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

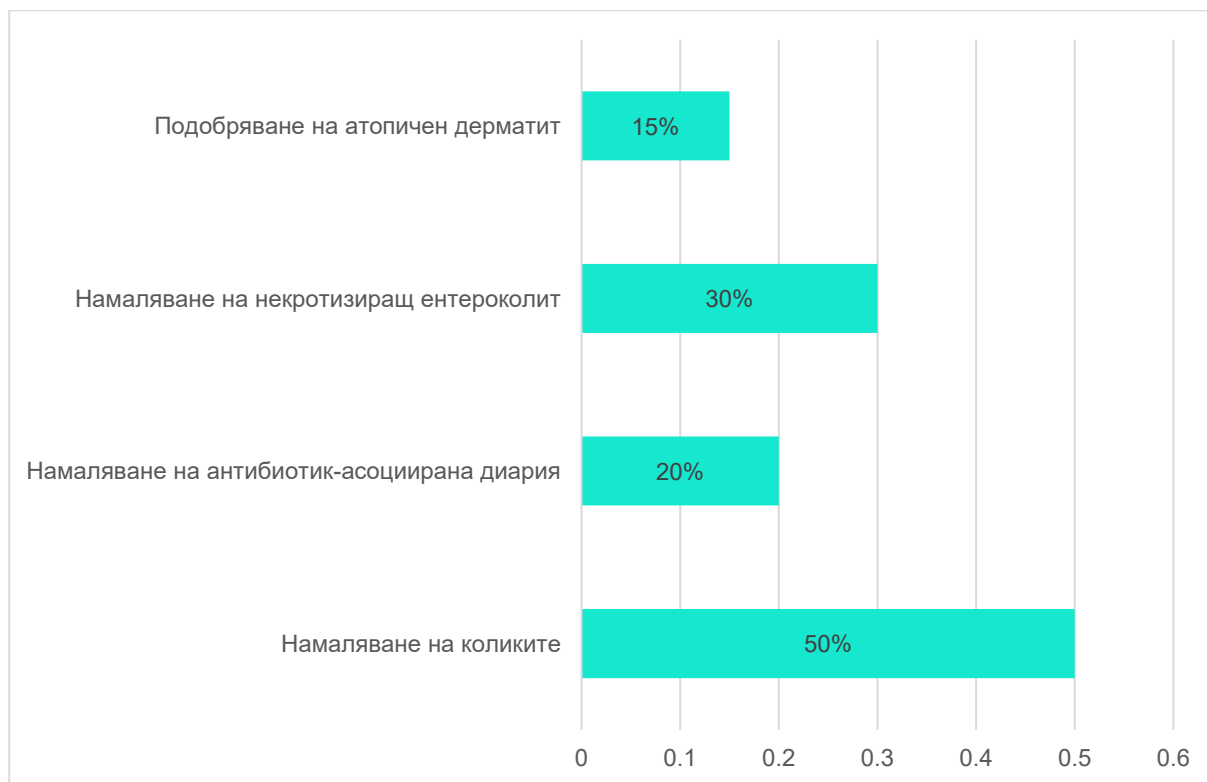
Бяха анализирани около 35 публикации, като в настоящият обзор са включени 14 източника, представящи изследвания, проведени в САЩ, Великобритания, Канада, Нидерландия, Италия, Испания, Франция, Германия, Швейцария, Китай. Възрастта на включените деца в проучването беше от 0 до 12 месечна възраст, на изключително кърмене (n=1) или хранени с адаптирано мляко (n=13). Резултатите от различни публикации, включени в нашия обзорен преглед показва, че употребата на пробиотици при кърмачета повишава относителният дял на полезни бактерии като *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, които понижават рН в червата, произвеждат късоверижни мастни киселини и подтискат растежа на патогенни бактерии (Таблица 1).

Приложението на пробиотици при кърмачета е свързано с намален риск от инфекциозна диария и антибиотик-асоциирана диария, по-ниска честота на колики, както и благоприятно въздействие върху регулацията на телесното тегло в ранна възраст.

Таблица 1. Клинични проучвания за приложение на пробиотици при кърмачета

Автор	Година	Щам	N	Основни резултати
Radke M et al.	2017	Bifidobacterium	413	По-малко колики, регургитация и запек
Escribano J et al.	2018	Bifidobacterium	341	Намаляване на диаричните изхождания, по-добро наддаване на тегло
Maldonado J et al.	2019	Lactobacillus - Bifidobacterium	189	По-малко колики, регургитация, по-добро наддаване на тегло
Chi C et al.	2020	Lactobacillus - Bifidobacterium	97	По-малко колики, по-добро наддаване на тегло
Vatanen T et al.	2022	Bifidobacterium	74	По-малко инфекции, подобрена чревна микробиота

Наличните данни показват, че определени пробиотични щамове могат да бъдат ефективни при специфични клинични състояния. Някои щамове от родовете *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* показват по-добра ефективност в сравнение с други, но ефектът варира в зависимост от използвания щам, дозата и характеристиките на популацията. Установено е, че пробиотиците имат превантивен ефект при диария, хранителна алергия и употреба на антибиотици. Ранното приложение на пробиотици при кърмачета значително подобрява клиничната симптоматика. Bruzzese et al., 2016, Freedman et al., 2018 и Lukasik et al., 2022 установяват, че прилагането на пробиотици при деца с диария намалява продължителността на диарията, облекчава симптомите, намалява продължителността на хоспитализациите и увеличава броя на оздравелите деца (Фигура 2).



Фигура 2. Клинично подобрение при проведени проучвания с прилагане на пробиотични добавки

Некротизиращият ентероколит е многофакторно заболяване, засягащо предимно кърмачета, родени с много ниско тегло ( $\leq 1500$  g), с честота 7% и в 20%-30% от случаите води до смърт. Проучване на Amir Ali Mahtoobipour et al., 2024 г. установява, че предписването на пробиотици при новородени с ниско тегло оказва благоприятен ефект върху поносимостта към кърмене, наддаването на тегло и намалява честотата на некротизиращ ентероколит (Таблица 2). Основните наблюдения в това проучване са, че пробиотиците оказват влияние върху симптомите на колики, подобряват чревната микробиота и намаляват честотата на некротизиращ ентероколит.

Таблица 2. Демографска характеристика на проучваните участници

		Placebo N=59	Пробиотик N=58
Пол, N (%)	Момчета	36 / 61%	25 / 43%
	Момичета	23 / 39%	33 / 57%
Начин на раждане	Per vias naturalis	12 / 20%	4 / 7%
	Sectio cesarea	47 / 80%	54 / 93%
Тегло при раждане (g)		1277.3	1267.9

Практическите препоръки на ESPGHAN и WHO за употреба на пробиотици включва тяхното приложение с конкретна цел, в зависимост от състоянието на кърмачето (Таблица 3). Допуска се употребата на пробиотични добавки в зависимост от състоянието на детето, като се избягва рутинното им приложение при всички кърмачета. Преди започване на пробиотична терапия се препоръчва консултация с педиатър. Продължителността на приема обикновено варира от 2 до 8 седмици, в зависимост от щама и клиничния ефект. ESPGHAN и WHO подчертават, че кърменето е златен стандарт, осигуряващ естествени пробиотици и биоактивни фактори, а използваните пробиотици не трябва да заменят, а да допълват оптималното хранене.

Таблица 3. Практически препоръки на ESPGHAN и WHO за употреба на пробиотични добавки

Организация	Препоръка за приложение на пробиотици
ESPGHAN	допуска използване на няколко конкретни щама като адювантна терапия
WHO	не препоръчва рутинна употреба

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пробиотиците заемат все по-важно място в съвременните подходи за поддържане на здравето при кърмачета, допринасят за балансиране на чревната микробиота и намаляване на някои често срещани неразположения. Правилният подбор на пробиотични добавки, съобразени с индивидуалните нужди на детето, оказват благоприятен ефект при определени състояния като колики, диария и дисбаланс на чревната микрофлора. Продължаващите научни проучвания играят ключова роля за изясняване на ефективността, безопасността и дългосрочното въздействие на пробиотиците в ранното детско развитие.

## ЛИТЕРАТУРА

Arrieta MC, Stiemsma LT, Amenyogbe N et al. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Front Immunol.* 2014; 5:427.

Bruzzese E, Fedele M, Bruzzese D, Viscovo S et al. Randomised clinical trial: A *Lactobacillus GG* and micronutrient – containing mixture is effective in reducing nosocomial infections in children vs. placebo. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* 2016;44(6):568-575.

Coates N, John D, Jordan S et al. The Impact of Probiotic supplementation on the Development of the infant Gut microbiota: An Exploratory Follow-up of Randomised Controlled Trial. *Microorganisms*. 2025;13(5):984.

Chen C, Liu P, Xiao L et al. Probiotics for treating acute diarrhea in children: an evidence synthesis. *Front Pediatr* 2026 Jan 12;13:1722257.

Chi C, Xue Y, Liu R et al. Effects of a formula with a probiotic Bifidobacterium lactis Supplement on the gut microbiota of low birth weight infants. *Eur. J. Nutr.* 2020, 59, 1493–1503.

Escribano J, Ferré N, Gispert-Llaurado M et al. Bifidobacterium longum subsp infantis CECT7210-supplemented formula reduces diarrhea in healthy infants: A randomized controlled trial. *Pediatr. Res.* 2018, 83, 1120–1128.

Freedman S, Williamson-Urquhart S, Farion K et al. Multicenter Trial of a Combination Probiotic for Children with Gastroenteritis. *The New Englan Journal of Medicine*. 2018;379(21):2015-2026.

Gibson G, Hutkins R, Sanders M et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepat.* 2017;14(8):491-502.

Lukasik J, Dierlckx T, Besseling-van der Vaart et al. Multispecies Probiotic for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatrics*. 2022;176(9):860-866.

Mahboobipour A, Bitaraf A, Mohammadi P et al. Effects of synbiotics on necrotizing enterocolitis and full enteral feeding in very low birth weight infants: A double-blind, randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(37): e39647.

Maldonado J, Gil-Campos M, Maldonado-Lobón JA et al. Evaluation of the safety, tolerance and efficacy of 1-year consumption of infant formula supplemented with Lactobacillus fermentum CECT5716 Lc40 or Bifidobacterium breve CECT7263: A randomized controlled trial. *BMC Pediatr*. 2019, 19, 361.

Milani C, Duranti S, Bottacini F, et al. The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and health implications. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2017;81(4): e00036-17.

Radke M, Picaud JC, Loui A et al. Starter formula enriched in prebiotics and probiotics ensures normal growth of infants and promotes gut health: A randomized clinical trial. *Pediatr. Res.* 2017, 81, 622–631.

Underwood MA. Probiotics and the prevention of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 2019;54(3):405-412.

Vatanen T, Jalbar K, Ruohtula T et al. Mobile genetic elements from the maternal microbiome shape infant gut microbial assembly and metabolism. *Cell*. 2022; 185:4921-4936.

**Адрес за кореспонденция:**

Д-р Ваня Недкова-Миланова  
Медицински университет – Плевен  
Сектор „Обща медицина“  
e-mail: vania\_milanova@yahoo.com

# ПЕРОРАЛНО ПРИЛАГАНИ ЛЕКАРСТВА ПРИ СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ И ЧРЕВНА МИКРОБИОТА – ВЪЗМОЖНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОСЛЕДСТВИЯ ORALLY ADMINISTERED DRUGS IN HEART FAILURE AND THE GUT MICROBIOTA – POTENTIAL INTERACTIONS AND THERAPEUTIC IMPLICATIONS

Г. Кръстева<sup>1</sup>, Б. Динков<sup>1</sup>, Е. Цолова<sup>1</sup>, Й. Николова<sup>2</sup>  
G. Krasteva<sup>1</sup>, B. Dinkov, E. Tsolova, I. Nikolova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Катедра по фармакология и токсикология, Факултет по фармация, МУ-Плевен,

<sup>1</sup>Катедра по пропедевтика на вътрешните болести, Факултет по медицина, МУ-Плевен

<sup>1</sup>Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Medical University – Pleven,

<sup>2</sup>Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Medical University – Pleven

## ABSTRACT

**Introduction:** Optimization of therapy in heart failure (HF) using drugs that control neurohormonal activation (RAS inhibitors, beta-blockers) and agents with novel mechanisms of action (neprilysin inhibitors, SGLT2 inhibitors) has not sufficiently reduced morbidity and mortality. This has intensified interest in factors modifying the therapeutic response, such as the gut microbiota.

**Aim:** To analyze data from experimental and clinical studies on drug–microbiota interactions in HF.

**Materials and Methods:** Literature review of recent experimental and clinical studies was conducted.

**Results:** The “gut–heart axis“ involves bidirectional interactions. In HF, ischemia, congestion, and increased intestinal permeability promote dysbiosis. Microorganisms produce enzymes and metabolites that affect drug metabolism, absorption, and therapeutic efficacy. A well-known example is reduced digoxin activity due to its inactivation by *Eggerthella lenta*. **In turn, pharmacological therapies can modulate the composition and functional profile of the gut microbiota.** ACE inhibitors enhance beneficial bacteria (e.g., *Bifidobacterium*, *Akkermansia*), suppress pathogenic genera (*Enterobacter*, *Klebsiella*), and increase short-chain fatty acids (SCFAs)-producing microbiota. Beta-blockers may decrease microbial diversity. SGLT2 inhibitors increase bacteria such as *Akkermansia*, which produce SCFAs with protective effects on the intestinal barrier and cardiovascular system.

**Conclusion:** Drug–gut microbiota interactions may represent an important component of personalized therapeutic strategies in HF, although current evidence remains limited and requires confirmation in well-designed clinical studies.

**Keywords:** heart failure, gut microbiota, “gut-heart axis”, drug interactions

## ВЪВЕДЕНИЕ

Човешкият микробиом е сравнително ново и бързо разширяващо се поле за медицински изследвания, което привлича значителен научен интерес. Нарастващите през последните години данни показват, че промените в състава на чревната микробиота са свързани с възникването и прогресията на кардиоваскуларните патологии – атеросклероза, хипертония, коронарна артериална болест и в частност - на сърдечната недостатъчност (СН),

където се наблюдават сложни взаимовръзки между метаболитни, възпалителни и имунологични механизми (Luru et al., 2023).

СН представлява крайна фаза на различни сърдечни заболявания и се характеризира със сериозни структурни и функционални нарушения (Epelde, 2025). Въпреки оптимизацията на терапията чрез лекарства, овладяващи неврохормоналната активация (инхибитори на РАС, бета-блокери) и лекарства с нови механизми на действие (неприлизинови инхибитори, SGLT2 инхибитори) заболяемостта и смъртността остават високи (Paraskevaïdis et al., 2024). Това насочва вниманието към различни фактори, които могат да модифицират терапевтичния отговор, сред които значимо място заема чревната микробиота. Трилиони микроорганизми обитават чревния лумен, формирайки комплексен орган, който играе ключова роля в бариерния чревен интегритет, метаболитната хомеостаза и инфламаторния отговор. Тази система осъществява постоянна молекулна и функционална комуникация със сърцето, известна като ос „черва - сърце“, както и с други органи. При СН исхемията, конгестията и повишената чревна пропускливост създават условия за развитие на дисбиоза, която от своя страна може да модифицира взаимодействията с прилаганите лекарства (Rab et al., 2025).

## **ЦЕЛ**

Този обзор проследява и анализира данните за комплексната двупосочна връзка между кардиоваскуларната фармакотерапия и чревната микробиота с фокус върху възможностите за по-успешно терапевтично управление на сърдечната недостатъчност и в контекста на прецизната, персонализирана медицина.

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ**

Проучването представлява обзор на актуални публикации от периода 2020-2026 г., включващи експериментални и клинични изследвания. Фокусът е поставен върху перорално прилаганите медикаменти поради директния им контакт с чревната среда и широкото им приложение в клиничната практика. Данните относно парентерално прилагани лекарствени средства са ограничени. Значителна част от наличните доказателства все още произхождат от експериментални модели. Избраният кратък времеви интервал е отражение на нарастващата интензивност на изследванията в тази област.

## РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Оста „черва – сърце“ се реализира чрез двустранни, двупосочни взаимодействия. Микроорганизмите отделят ензими, токсини и други вещества, които могат да повлияят метаболизма, резорбцията, бионаличността и ефекта на лекарствата, както и профила на техните нежелани реакции. От своя страна, лекарствата могат да индуцират промени в състава и функционалната активност на чревната микробиота. Класически пример за такова взаимодействие е редуцираният ефект на дигоксина вследствие на микробна инактивация в червата. Около 10% от пациентите имат специфичен щам от *Eggerthella lenta*, който превръща дигоксина в неактивен метаболит (дихидродигоксин), намалявайки неговата ефективност. Потискането на този процес чрез прием на антибиотици или диета, богата на аргинин може да повиши плазмените нива на лекарството до риск от токсичност. Идентифициран е генът, кодиращ високата ензимна активност и може да бъде използван като предиктивен микробен биомаркер за дигоксиновата инактивация (Dharmarathne et al., 2024).

Чревните микроорганизми произвеждат множество биоактивни метаболити. Сред тях ключови за сърдечно-съдовата патология са триметиламин-N-оксид (ТМАО), късоверижните мастни киселини (SCFAs) и вторичните жлъчни киселини (SBAs) (Yu et al., 2025). ТМАО се получава в червата при метаболизма на холин и карнитин, съдържащи се в храната (яйца, риба, червено месо). Повишените нива на ТМАО се асоциират с възпаление, ендотелна дисфункция, атерогенеза и повишен риск от неблагоприятни сърдечно-съдови събития (инфаркт, инсулт, сърдечна смърт) (Wei et al., 2023). SCFAs – ацетат, бутират, пропионат са продукти от ферментацията на несмилаеми фибри от храната. Те са едни от най-добре охарактеризираните микробни метаболити с протективни ефекти - противовъзпалително и имуномодулиращо действие, подобряване на метаболитната хомеостаза, поддържане на чревния бариерен интегритет (Paraskevaïdis et al., 2024). Някои бактерии в червата играят ключова роля в ензимната модификация на първичните жлъчни киселини (BAs) до вторични. Освен в резорбцията на масти и мастно-разтворими витамини, SBAs участват в различни метаболитни и сигнални пътища чрез взаимодействие с два вида рецептори – FXR (фарнезоиден X рецептор) и TGR5 (Takeda G-протеин свързан рецептор 5). Те модулират метаболизма на глюкозата и холестерола. Проявяват антиинфламаторни свойства чрез инхибиране на инфламаторни цитокини (TNF $\alpha$  и IL-6) и съдействат за интегритета на чревната лигавица. В експеримент експресията на FXR ограничава реперфузионните увреждания в исхемичната зона при инфаркт на миокарда (Rab et al., 2025, Orjichukwu, 2025).

Актуалните данни показват, че около една четвърт от използваните неантибиотични лекарствени средства повлияват структурата и разнообразието на чревната микробиота. Сърдечно-съдовите лекарства са сред най-проучваните в това направление (Stejner et al., 2021). Според съвременните препоръки за лечение на хронична сърдечна недостатъчност (XCH) с намалена фракция на изтласкване се прилагат ACE инхибитори (ACEIs)/AT1-рецепторни блокери (AT1Bs), ARNI (ангиотензин рецепторен блокер/неприлизинов инхибитор), бета-блокери (BB), минералкортикоидни антагонисти (MRA), инхибитори на натриево-глюкозния котранспортер 2 (SGLT2) и при необходимост - бримкови диуретици. Без строга препоръчителност тази терапия може да се прилага и в случаите на слабо редуцирана или запазена фракция на изтласкване.

*Инхибитори на ренин-ангиотензиновата система:* Повишената активност на ренин-ангиотензиновата система (РАС) при XCH води до структурно ремоделиране и нарушения на сърдечните функции. Инхибиторите на РАС играят ключова роля в терапевтичното менажиране на този процес. Доказано е, че подобно на сърцето, съдовете и други органи чревният тракт притежава собствена локална (тъканна) РАС, която регулира чревното кръвообръщение, възпалението, пропускливостта на чревния епител (Koro, 2023). С термина „gut-RAS axis” е описана двупосочната връзка между локалната РАС и чревната микробиота – актуален термин в модерната кардиометаболитна наука (Jaworska et al., 2021). Основен медиатор в тази ос е ACE2 – ключов ензим в алтернативната („добрата“) РАС, представена от ACE2/AT-(1-7)/ Mas-рецептор и ключов опонент и балансър на класическата РАС, представена от AT-II/ACE/AT1R. Хроничната свръхактивност на последната е свързана с възпаление, оксидативен стрес, повишена чревна пропускливост, намален растеж на полезни бактерии (Qi et al., 2026). ACEIs и AT1Bs намаляват активността на класическата РАС и относително повишават участието на алтернативната. По тези и други механизми те увеличават растежа на полезни аероби (*Bifidobacterium*, *Akkermansia*) и ограничават растежа на патогенните (*Enterobacter*, *Klebsiella*); повишават нивата на бактерии, продуциращи късоверижни мастни киселини (SCFAs) - *Bacteroides*, *Odoribacter*; подобряват микробното разнообразие. Терапията с ACEIs/AT1Bs е свързана със значими промени в микробния и фекалния метаболитом (Jhuma et al., 2026). Измерени са повишени нива на инозитол, ацетат, пропионат и бутират, които могат да подобрят чревната бариера, инсулиновата чувствителност, вазодилатацията, сърдечните функции. От друга страна чревните микроорганизми могат метаболитно да модифицират ефектите на естерните форми на ACE инхибиторите (pro-drugs), каквито са повечето от тях (еналаприл, рамиприл, периндоприл и др.) с изключение на каптоприл и лизиноприл. Предварителното активизиране в чревния тракт

от микробните естерази обикновено е съпроводено с редуция на хипотензивния и др. ефекти (Wang et al., 2025). Интериндивидуалните различия в микробиотата биха могли поне отчасти да обяснят вариабилността на терапевтичния отговор от тези лекарства.

*Бета блокери:* При СН с намалена фракция на изтласкване е налице повишена симпатикова активност, което определя необходимостта от приложение на бета-блокери. Те модулират активността на симпатиковата нервна система, оказват антистресово действие и намаляват общата смъртност. Симпатиковата инервация обхваща всички органи в човешкото тяло, в това число и чревния тракт, където участва в регулацията на моториката, секрецията, имунните процеси. Симпатиковата свръх активност поражда възпаление, каквото е характерно и за сърдечната недостатъчност. При червата то е свързано с повишена пропускливост за вредни метаболити, които допълнително въздействат върху сърцето. Малко са наблюденията – експериментални и особено клинични относно взаимодействието на бета-блокерите с чревната микробиота, но те сочат към възможно намалено разнообразие и неблагоприятни промени в бактериалния състав (изчерпване на *Akkermansia muciniphila*, компрометиране активността на *Eggerthella lenta*) при дългосрочно третиране (Paraskevaïdis et al., 2024). Интересно е, че в експеримент комбинираното прилагане с диуретици, ACEIs или аспирин провокира растеж на бутират-продуциращи микроорганизми, носещи сърдечно-съдови ползи. Експериментални модели, фокусирани върху метаболизма показват, че някои микробни видове могат да повлияят фармакокинетиката на бета-блокерите и да компрометират ефекта им (Rab et al., 2025).

*Неприлизинови инхибитори (ARNI – Sacubitril/Valsartan):* Малко са все още опитите за изследване взаимодействието на комбинацията сакубитрил/валсартан с чревната микробиота. Резултатите са от модели на животни и се оценяват като предварителни. При експериментален диабет на мишки се отчита редуциране на вредните бактерии като *Escherichia* и *Shigella* и пролиферация на такива с полезни свойства като *Lactobacillus* и *Bacteroides*, произвеждащи SCFAs (Rab et al., 2025).

*SGLT2 инхибитори:* Инхибиторите на натриево-глюкозния котранспортер 2 (Empagliflozin, Dapagliflozin) са сравнително нов клас медикаменти, които намират широко приложение при СН независимо от наличието на захарен диабет. Освен добре установените им кардиопротективни и нефропротективни ефекти, нараства интересът към тяхното въздействие върху чревната микробиота. Предполага се, че SGLT2 инхибиторите повлияват микробиотата индиректно чрез подобряване на глюкозната хомеостаза, редуция на системното възпаление и промени в енергийния метаболизъм. Някои експериментални и клинични проучвания показват увеличение на относителния дял на *Akkermansia muciniphila* и

други SCFA-продуциращи бактерии, което се асоциира с подобряване на чревния бариерен интегритет и намаляване на ендотоксемията. Наблюдава се също редукция на проинфламаторни микробни метаболити като ТМАО, което може да допринася за благоприятните сърдечно-съдови ефекти на тази група лекарства. Наличните данни са все още ограничени и изискват потвърждение в допълнителни клинични проучвания (Packer et al., 2020; Afsar et al., 2024).

*Минералкортикоидни рецепторни антагонисти:* MRA (спиронолактон, еплеренон) изпълняват важна роля в лечението на ХСН поради тяхното антиинфламаторно и антифиброзиращо действие. Връзката им с чревната микробиота е обект на изследване като възможен елемент в тяхната активност. Експериментални данни сочат, че спиронолактон увеличава растежа на бактериални видове, произвеждащи SCFAs, възстановява отношението *Firmicutes/Bacteroidetes*, редуцира системното възпаление и подпомага поддържането на еубиоза. Предполага се, че генерираните микробни метаболити са важни за поддържане на сърдечното здраве (Gonzales-Corea et al., 2023; Rab et al., 2025).

*Диуретици:* Данните относно въздействието на диуретиците върху чревната микробиота при СН са ограничени, като повечето доказателства произлизат от експериментални модели и индиректни клинични наблюдения. Бримковите диуретици (фуросемид, торасемид) заемат централно място в симптоматичното лечение на сърдечната недостатъчност чрез редукция на обемното натоварване и конгестията, но могат да окажат неблагоприятно влияние върху чревната микробиота чрез промени в чревната перфузия и електролитния баланс. Налице са данни, че фуросемид може да доведе до редукция на полезни бактериални родове, като *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, както и до понижена продукция на SCFAs. Промените в чревната среда и микробния състав могат да повлияят фармакокинетиката и терапевтичната ефективност на диуретиците, което потенциално допринася за развитието на диуретична резистентност (Dharmarathne et al., 2024; Paraskevoidis et al., 2024).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарастващият обем от научни доказателства очертава взаимодействията между пероралните лекарства и чревната микробиота като съществен, но все още недостатъчно интегриран компонент от терапията на сърдечната недостатъчност. Двупосочният характер на тези взаимодействия има потенциал да обясни част от интериндивидуалната вариабилност в терапевтичния отговор. Въпреки значителния напредък, наличните доказателства остават хетерогенни и в значителна степен базирани на експериментални модели, което налага

провеждането на добре контролирани клинични проучвания с по-голям обхват (Zhaot et al., 2023; Epelde, 2025). С развитието на фармакомикробиомиката и задълбочаване на разбирането за оста „черва–сърце“ се създават предпоставки за внедряване на персонализирани терапевтични подходи, включително микробиом-насочени интервенции, с цел оптимизиране на лечението и подобряване на прогнозата при сърдечната недостатъчност.

#### ЛИТЕРАТУРА:

- Afsar B, et al. (2024). The impact of sodium glucose cotransporter inhibitors on gut microbiota: a scoping review. *J Diabetes Metab Disord.*, 23(1):497–508.
- Bhargava S, et al. (2023). Homeostasis in the gut microbiota in chronic kidney diseases. *Toxins*, 14:648.
- Dharmarathne G, et al. (2024). The bidirectional relationship between cardiovascular medications and oral and gut microbiome health: a comprehensive review. *Microorganisms*, 12:2246.
- Epelde F. (2025). The role of the gut microbiota in heart failure: pathophysiological insights and future perspectives. *Medicina*, 61(4):720.
- Gonzales Corea C, et al. (2023). Mineralocorticoid receptor blockade improved gut microbiota dysbiosis by reducing gut sympathetic tone in spontaneously hypertensive rats. *Biomed Pharmacother*, 158:114149.
- Jaworska K, et al. (2021). Gut microbiota and renin–angiotensin system: a complex interplay at local and systemic levels.. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.*, 321(4):G355-G366.
- Jhuma TA, Jang T. (2026). Crosstalk between gut microbiota and the renin–angiotensin system in hypertension. *Curr Opin Physiol.* 47:100892.
- Koro G, Shibata. (2023). Association between the gut microbiome and the renin–angiotensin–aldosterone system: a possible link via the activation of the immune system. *Hypertens Res*, 46:2315–231.
- Lupu V, et al. (2023). The implication of the gut microbiota in heart failure. *Cells*, 12(8):1158.
- Orjichukwu C. (2025). Microbiome and heart failure: a comprehensive review of gut health and microbiota-derived metabolites in heart failure progression. *Med Sci (Basel)*, 13(4):302.
- Packer M, et al. (2020). Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*, 383:1413–1424.
- Paraskevaidis I, et al. (2024). Oral cardiac drug–gut microbiota interaction in chronic heart failure patients: an emerging association. *Int J Mol Sci*, 25:1716.
- Rab A, et al. (2025). Microbiome-associated drug response variability in heart failure treatment. *Preprints*.. DOI:[10.20944/preprints202509.0793.v1](https://doi.org/10.20944/preprints202509.0793.v1)
- Qi Y, et al. (2026). ACE2 expression by colonic epithelial cells is associated with viral infection, immunity, and energy metabolism. *Sci Rep*, 16:5738.
- Stejner EH, et al. (2021). Role of the gut microbiome in cardiovascular drug response: the potential for clinical application. *Pharmacotherapy*, 41(2):165–176.
- Wang EM, et al. (2025). Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: impact on the gut microbiome—a systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 16:1685424.
- Wei Y, et al. (2023). The interaction of gut microbiota and heart failure with preserved ejection fraction: from mechanisms to potential therapy. *Biomedicines*, 11(5):1305.

Yu J, et al. (2025). Role of gut microbiota and derived metabolites in cardiovascular diseases. *iScience*, 28:113247.

Zhao Q, et al. (2023). Drug–microbiota interactions: an emerging priority for precision medicine. *Signal Transduct Target Ther*, 8:386.

**Информация за контакти:**

д-р Генка Кръстева

МУ -Плевен, ФФ

Катедра „Фармакология и токсикология“

e-mail: [krusteva\\_med@abv.bg](mailto:krusteva_med@abv.bg)

# КОЛКО ЧЕСТО РАБОТЯТ БЪЛГАРСКИТЕ ОБЩОПРАКТИКУВАЩИ ЛЕКАРИ С АНТИДЕПРЕСАНТИ? HOW OFTEN DO BULGARIAN GENERAL PRACTITIONERS WORK WITH ANTIDEPRESSANTS

Е.Тумбева<sup>1</sup>, Цв.Валентинова<sup>1</sup>, Л.Тумбев<sup>2</sup>  
E. Tumbeva<sup>1</sup>, Ts. Valentinova<sup>1</sup>, L. Tumbev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Катедра „ Обща медицина, съдебна медицина и деонтология“, Факултет Обществено  
здраве, Медицински Университет-Плевен

<sup>2</sup>Държавна психиатрична болница-Ловеч

<sup>1</sup>Department of General Medicine, Forensic Medicine and Deontology, Faculty of Public Health,  
Medical University – Pleven, Bulgaria

<sup>2</sup>State Psychiatric Hospital – Lovech

## ABSTRACT

*Depression is the most common mental disorder which, in addition to being a medical problem for the patient, has psychological, social, and sometimes economic consequences for both the individual and society. The use of antidepressants is of interest to the pharmaceutical industry due to their widespread and long-term use.*

*The aim of the study is to determine the behavior of general practitioners (GPs) and the therapy applied in patients with a depressive episode.*

***Materials and Methods:** Between July and December 2022, an individual survey study was conducted among 306 general practitioners (GPs) working in practices across the country. The respondents were randomly selected after obtaining approval from the Ethics Committee at the Medical University – Pleven. The data were processed using the specialized statistical software SPSS 22.*

***Results:** According to 41.3% of the surveyed family physicians, more than half of the patients with established depressive symptoms require medication therapy. A total of 86.3% of respondents have prescribed initial therapy, with 74.1% selecting antidepressants as the first-line treatment, 45.2% preferring benzodiazepines, and 37.8% of general practitioners (more often women) indicating homeopathic products as their first choice.*

***Conclusion:** General practitioners (GPs) are often the first healthcare professionals to whom patients with depressive symptoms turn. The preferred first-line treatment is antidepressants which do not require a special prescribing protocol. A global increase in the use of antidepressants has been observed. In Bulgaria, however, their use remains relatively lower compared to other European countries.*

***Keywords:** antidepressants, depression, general practitioner*

## ВЪВЕДЕНИЕ

Депресията е едно от най-често срещаните психични разстройства, повлияващи ежедневието на пациента и качеството му на живот (Milanova, 2010). Освен чисто медицинския проблем за пациента, депресията е съпроводена с множество психични и социални аспекти за него и обществото /икономически/ (Наков, 2021). Честотата ѝ на разпространение в Първичната медицинска помощ /ПМП/ е около 10% (Marinov, 2013).

Социалната значимост на депресията се определя от нейното широко разпространение, сериозното влияние върху качеството на живот, икономическите загуби и повишения риск от суицид. Поради това депресията представлява важен медицински и социален проблем, изискващ комплексен подход за профилактика, ранна диагностика и лечение (Hinkov et al, 2016-2017).

Световното потребление на антидепресанти се е увеличило драстично през последните две десетилетия, като най-голям ръст се отчита в Европа. В наблюдението са включени 18 европейски страни. За период от 20 години /2000-2020г/ Организацията за икономическо сътрудничество и развитие /ОИСР/ констатира, че консумацията на антидепресанти се е увеличила 2,5 пъти.

Според проучване на американския фармацевтичен пазар 75% от антидепресантите се назначават именно в ПМП, а в Австралия около 86% от тях се предписват от общопрактикуващи лекари, а не от специалисти по психиатрия (Yanatma, 2023).

## **ЦЕЛ**

Целта на проучването е да се установи поведението на Общопрактикуващите лекари /ОПЛ/ и прилаганата терапия при пациенти с депресивен епизод /ДЕ/.

## **МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ**

За набиране на първична информация беше използван методът на пряка индивидуална анонимна анкета чрез използване на платформата Google forms. Проведено бе емпирично социологическо проучване на което се отзоваха 306 ОПЛ от осем региона на България- Пловдив, Варна, Русе, Плевен, Стара Загора, Габрово, Велико Търново и Ловеч в периода юли-декември 2022 година. Шест от анкетирания лекари не са имали пациенти с депресивен епизод в практиката си. Останалите 300 ОПЛ са имали пациенти с поне един епизод и техните отговори бяха обработени статистически. Обработката на получените при изследването данни е извършена със специализиран софтуерен статистически пакет SPSS 22. По данни на НСИ към декември 2022 година общият брой на Общопрактикуващи лекари в страната е бил 3854. Това означава, че респондентите в проучването представляват около 8% от общия брой лични лекари в България и изследването може да се смята за представително. Проучването е извършено при спазване принципа на автономност, на етичните норми и правила на поведение и след получено разрешение от Комисията по Етика на научноизследователската дейност на Медицински университет-Плевен-Протокол/ Решение

№680 КЕНИД. Материалът е събран във връзка с изпълнение на Проект № D5 стартирал 2022 година, финансиран от Медицински университет-Плевен.

От получените резултати при статистическата обработка на данните от анкетираните лекари става ясно, че съотношението жени/мъже е 2,4:1 в полза на практикуващите лекари-жени, което кореспондира с преобладаването на женския пол в тази професия в страната. Преобладават лекарите с по-продължителен трудов стаж, предвид високата средна възраст на работещите медици в първичната здравна помощ. От респондентите по-голяма част-73% , работят в градски условия и в индивидуални практики-80%. Близко 90% от анкетираните лекари са с призната специалност по обща медицина, а 3,7% специализират към момента на правещане на проучването. Над 50% от лекарите, включили се в анкетното проучване, са с повече от една призната специалност. Структурата на изследваните ОПЛ е представена на табл.1.

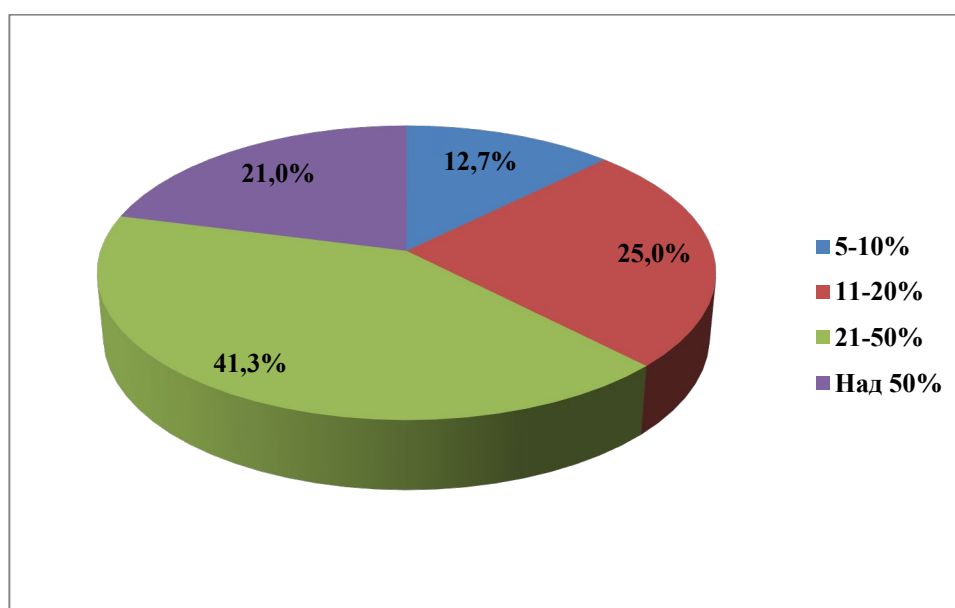
*Таблица 1. Социо-демографски характеристики на участващите в изследването ОПЛ*

<b>Признак</b>	<b>Брой</b>	<b>Относителен дял(%)</b>
<i>Пол:</i>		
Мъже	89	29,7%
Жени	211	70,3%
<i>Възраст:</i>		
Под 50 г.	68	22,7%
51-60 г.	84	28,0%
Над 60 г.	64	21,3%
Без отговор	84	28,0%
<i>Години професионален стаж:</i>		
Под 20 г.	42	14,0%
20-30 г.	95	31,7%
Над 30 г.	163	54,3%
<i>Брой жители на населеното място, в което работи практиката:</i>		
Под 5000	43	14,3%
5000-20 000	30	10,0%
20 001-100 000	79	26,3%
Над 1000 000	148	49,3%
<i>Район на работа:</i>		
Градски условия	219	73,0%
Селска здравна служба	28	9,3%
Смесен тип	53	17,7%
<i>Вид практика:</i>		
Групова практика	58	19,3%
Индивидуална практика	242	80,7%

## **РЕЗУЛТАТИ**

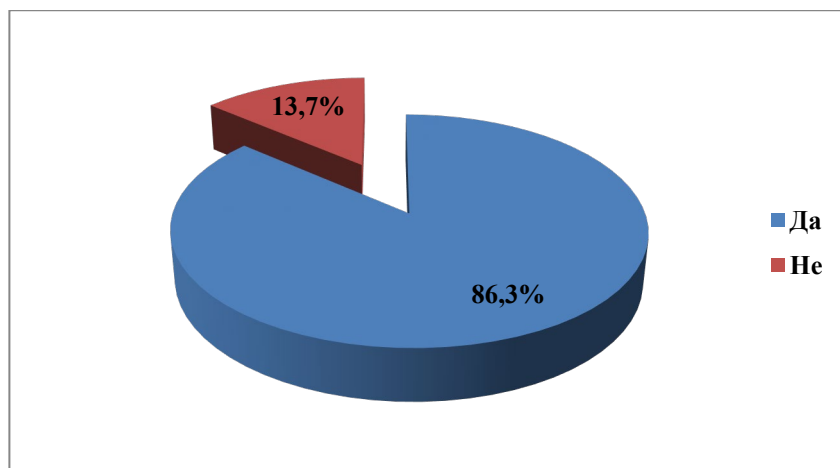
При поставяне на диагноза депресивен епизод 41,3% (n=124) от лекарите, участващи в проучването смятат, че пациентите се нуждаят от задължителна медикаментозна терапия. Интересна зависимост се наблюдава между нуждата на пациентите с депресивен епизод от

медикаментозно лечение и демографските характеристики на лекарите, отговорили положително. Отчетлива връзка се наблюдава по пол ( $p=0.0001$ ). Фамилните лекари мъже (53,9%), в сравнение с жените общопрактикуващи лекари (36,0%) смятат, че при диагностицирана депресивна симптоматика у пациента, задължително трябва да има назначена медикаментозна терапия. Два пъти по-убедени, че пациентите се нуждаят от задължително лечение са лекарите, работещи в индивидуални практики-45,9%, в сравнение с колегите си, работещи в групови практики-22,4% ( $p=0,002$ ). Фамилните лекари, работещи в селските райони-67,9% са по-убедени в сравнение с колегите си в градски условия-37,4%, че трябва да подкрепят своите пациенти медикаментозно. Най-вероятно ОПЛ, работещи в групови практики, в по-големи населени места, са по-спокойни за пациентите си, и са по-склонни да имат изчаквателно поведение при установяване на депресивна симптоматика.



Фиг. 1. Какъв процент от пациентите с депресивен епизод се нуждаят от медикаментозно лечение?

След това попитахме нашите респонденти дали са назначавали първична терапия на пациенти с депресивна симптоматика и кои лекарствени продукти са средство на първи избор. Положителен отговор за назначаване на първична терапия са дали 86,3% ( $n=259$ ). Разпределението на отговорите е представено на фиг.2. Мъжете ОПЛ са по-уврени и по-сигурни при назначаване на първична терапия-93,3%, в сравнение със своите колежки. Жените ОПЛ са по-плахи в това отношение-83,4% ( $p=0,02$ ). Общопрактикуващите лекари обслужващи 500 и по-малко пациенти са близо 3 пъти по-предпазливи и склонни да изчакват с назначаването на първична терапия при депресивно разстройство ( $p=0,01$ ).



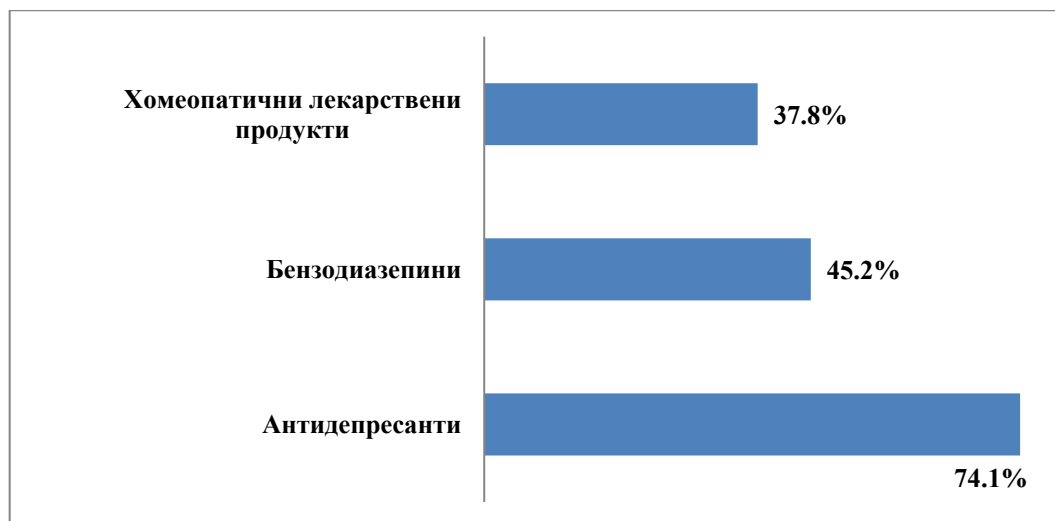
Фиг. 2. Назначавали ли сте първична терапия на пациенти с депресивен епизод?

Особен интерес се наблюдава при избора на лекарствено средство при пациенти с депресивна симптоматика- фиг.3. Най-предпочитани за първична терапия са посочени антидепресантите – 74,1% от отговорите на нашите респонденти.

Второто място е за бензодиазепините – 45,2%. При работа с бензодиазепини по-уверени са мъжете ОПЛ-56,6%( $p=0,011$ ), лекарите във възрастова група над 60 години ( $p=0,032$ ) и с по-продължителен трудов стаж - над 30 години (50,3% ).

Най-рядко се прибегва до групата на хомеопатичните продукти – в 37,8% от случаите. В тази група преобладават жените ( $p=0,021$ ) и лекарите с призната специалност по педиатрия ( $p=0,0001$ ).

Отчита се факта, че по-склонни да работят с антидепресанти са ОПЛ, които работят в градски условия -75,4% и в смесен тип практики - 81,8%, в сравнение с практиките обслужващи селските региони - 50,0% ( $p=0,012$ ). ОПЛ работещи в по-големи практики с над 2000 пациенти в листата си предпочитат да работят с антидепресанти ( $p=0,0001$ ). Лекарите които имат освен призната специалност по обща медицина ( $p=0,043$ ) и втора по вътрешни болести ( $p=0,003$ ) или педиатрия ( $p=0,041$ ) се чувстват по уверени и работят по-често с антидепресанти.



Фиг.3. Назначавани групи продукти за първична терапия от ОПЛ

## ОБСЪЖДАНЕ

Анализът на научните данни в световните бази показват, че общопрактикуващите лекари заемат ключова роля в диагностиката и лечението на депресивните разстройства и често работят с антидепресанти, предвид високата честота на разпространение в първичната медицинска помощ (Ayala-Escudero et al, 2021) . ОПЛ имат необходимите знания за основните групи лекарствени продукти, включвани в терапевтичните схеми за лечение на депресия (Duric, 2019). Фамилните лекари у нас се чувстват уверени при диагностицирането на ДЕ. Над 50% от анкетираните лекари, смятат, че диагностицираните пациенти с депресия се нуждаят от задължително медикаментозно лечение, като около 90% от тях са назначавали терапия. Мъжете и жените общопрактикуващи лекари работят еднакво добре с групата на антидепресантите. Фамилните лекари с по-големи практики, работещи в градски условия са по-склонни да назначават антидепресанти на пациентите си с депресивна симптоматика. Мъжете ОПЛ са по-смели от колежките си при назначаване на бензодиазепини, докато жените са по-склонни да работят с хомеопатични продукти. Добрата комуникация, сътрудничество и координация във функционалния екип между общопрактикуващ лекар и психиатър предоставя възможност за комплексно и мултидисциплинарно обслужване на пациентите.

В обобщение на получените резултати през погледа на българския общопрактикуващ лекар върху повишеното използване на антидепресанти влияние оказват следните фактори:

- Антидепресантите имат широк терапевтичен обхват на приложение- депресивни и тревожни разстройства, паник-атаки, безсъние, обесивно-компулсивни разстройства, хронична болка и др ( Bogowicz et al., 2021) .

- Налице е широко разпространение на депресивните и тревожни разстройства сред населението и в Първичната медицинска помощ (Anderson, Haddad, 2020).
- Пациентът се обръща за помощ първо към своя общопрактикуващ лекар и негово е първото медицинско решение
- Органичен е достъпа до специалист по психиатрия, свързан с ограничените ресурси на практиките на ОПЛ (Thornicroft, 2017).
- Депресивните разстройства често имат хроничен ход на протичане и изискват дългосрочно проследяване (Verhaak, 2019).
- При множество соматични заболявания /ендокринни, белодробни, кардиологични/ пациентите често развиват депресивна симптоматика. ОПЛ следи основното заболяване и в такива случаи може да прилага комплексно медицинско решение (Kennedy, 2013).

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Депресията е глобално бреме, за което плаща пациентът, семейството и обществото. В страните от Европейския съюз и по света се наблюдава повишено използване на антидепресанти, свързано с повишаване честотата на депресивните и тревожни разстройства (Gautam et al, 2017). Особено отчетлива тенденция за повишена употреба се наблюдава в страните от ЕС-Швеция, Дания, Финландия и Полша, но България все още остава с относително ниско ниво на употреба (Yanatma, 2023).

Общопрактикуващите лекари са първия контакт на пациента със здравната система на страната, първият специалист към когото се обръща при оплаквания от безсъние, тревожност, тъга и именно поради този факт ОПЛ е основен участник в лечението на депресивните разстройства (Moore et al, 2009) . Значителен процент от антидепресантите се назначават именно в първичната медицинска помощ (Davidson, 2010). Честото им използване се обуславя от високата честота на разпространение, ограничен ресурс за консултация със психиатър и не на последно място широкия спектър от насоки и показания за употреба на тези лекарствени продукти (Arroll et al, 2016) .

Предпочитано средство на избор при депресивните състояния са антидепресантите. Лекарствената група на антидепресантите не изисква специален протокол при назначаване, т.е имат улеснен режим на назначаване. Фармацевтичната индустрия има икономически интереси към антидепресантите, т.к от една страна честотата на тревожните и депресивни разстройства нараства особено отчетливо по време и след Ковид-пандемията, от друга страна това води до повишено използване, приемат се дългосрочно. Всички тези факти осигуряват техния стабилен пазар.

## ЛИТЕРАТУРА

- Anderson, I. M., Haddad, P. M. (2020). Managing antidepressant discontinuation symptoms. *Advances in Psychiatric Treatment*, 26(3), 143–152.
- Arroll B, Chin WY, Martis W et al. (2016) Antidepressants for treatment of depression in primary care: a systematic review and meta-analysis *Prim Health Care*. 2016 Dec;8(4):325-334.
- Ayala-Escudero A, Hernández-Rincón EH, Avella-Pérez LP. et al (2021) Rol del médico de familia en la prevención primaria y secundaria de la depresión en el adulto mayor [Family physician's role in the primary and secondary prevention and in the treatment of depression in the elderly]. *Semergen*. 2021 Mar;47(2):114-121. Spanish.
- Bogowicz P, Curtis HJ, Walker AJ.(2021) Trends and variation in antidepressant prescribing in English primary care: a retrospective longitudinal study. *BJGP Open*. 2021;5(4)
- Davidson JR.(2010) Major depressive disorder treatment guidelines in America and Europe. *J Clin Psychiatry*. 2010;71 Suppl E1:e04. doi: 10.4088/JCP.9058se1c.04gry. PMID: 20371031.
- Duric P, Harhaji S, O'May F. et al (2019) General practitioners' views towards diagnosing and treating depression in five southeastern European countries. *Early Interv Psychiatry*. 2019 Oct;13(5):1155-1164.
- Gautam S, Jain A, Gautam M, et al. (2017) Clinical Practice Guidelines for the management of Depression. *Indian J Psychiatry*. 2017;59(Suppl 1):S34-S50.
- Hinkov Hr., Dimitrov Pl., Zarkov Z. et al. (2016-2017) Natsionalno predstavitelno epidemiologichno prouchvane na chestite psihichni razstroystva v Bulgaria, *Epibul 2, 2016-2017g.*. Sotsialna meditsina 2017;1(1):21-23.
- Kennedy SH.(2013) A review of antidepressant therapy in primary care: current practices and future directions. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2013;15(2)
- Marinov P. (2013) Aspekti na efektivnata skringova diagnostika na Depresivnite i trevozhni razstroystva v Obshtata meditsinska praktika v Bulgaria. MU-Varna, 35-70.
- Milanova V.(2010) Depresia v obshtata praktika. Sotsialna znachimost i klinichni simptomi. MU-Sofia, *Nauka farmakologia*; 2010:1(1):38-41.
- Moore, M.V., Yuen, H.M., Dunn, N. (2009). Explaining the rise in antidepressant prescribing: a descriptive study using the general practice research database. *The BMJ*, 339.
- Nakov V. (2021) *Depresia*, Medinfo, 2021:6:62-64.
- Thornicroft G, Chatterji S, Evans-Lacko S, et al. (2017) Undertreatment of people with major depressive disorder in 21 countries. *Br J Psychiatry*. 2017 Feb;210(2):119-124.
- Thornicroft, G., et al. (2017). Undertreatment of people with major depressive disorder in primary care. *The Lancet Psychiatry*, 4(1), 67–75.
- Verhaak PFM, de Beurs D, Spreeuwenberg P.(2019) What proportion of initially prescribed antidepressants is still being prescribed chronically after 5 years in general practice? A longitudinal cohort analysis. *BMJ Open*. 2019 Feb 5;9(2)
- Yanatma, S. (2023, September 9). Europe's mental health crisis in data: Which country uses the most antidepressants? *Euronews*. <https://www.euronews.com/health/2023/09/09/europes-mental-health-crisis-in-data-which-country-uses-the-most-antidepressants>

### Адрес за контакти:

Д-р Елка Тумбева, д.м.  
Медицински Университет-Плевен  
Сектор „Обща медицина“  
e-mail : e.tumbeva@abv.bg

**ФАРМАКОЛОГИЧНИ ОСОБЕНОСТИ НА CDK 4/6 ИНХИБИТОРИТЕ,  
ИЗПОЛЗВАНИ В МЕТАСТАТИЧЕН АСПЕКТ ПРИ HR+/HER2- РАК НА  
ГЪРДАТА**  
**PHARMACOLOGICAL FEATURES OF THE CDK 4/6 INHIBITOR USED IN  
METASTATIC HR+/HER2- BREAST CANCER**

**Ив. Иванова<sup>1,2</sup>**  
**Iv. Ivanova<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>УМБАЛ „Д-р Г. Странски” Плевен, Отделение по медицинска онкология

<sup>2</sup>Медицински университет – Плевен, Факултет „Обществено здраве”, Катедра „Социална медицина и здравен мениджмънт”

<sup>1</sup>UMHAT “Dr Georgi Stranski” Pleven, Department of Medical oncology

<sup>2</sup>Medical University-Pleven, Faculty of "Public Health", Department of "Social Medicine and Health Management"

**ABSTRACT**

**Introduction:** Cyclin-dependent kinase 4 and 6 (CDK 4/6) inhibitors have improved therapeutic options and prognosis in patients with metastatic hormone receptor positive (HR+), HER2 negative (HER2-) breast cancer by overcoming resistance to monoendocrine therapy.

**Objective:** The aim of this review is to examine the preclinical and pharmacological differences between the individual CDK4/6 inhibitors approved in clinical practice and to identify the distinct subgroups of breast cancer patients who will benefit more from a particular CDK 4/6 inhibitor.

**Materials and Methods:** The three approved CDK4/6 inhibitors - palbociclib, ribociclib and abemaciclib - were reviewed.

**Results:** The drugs Palbociclib, Ribociclib and Abemaciclib have a similar mechanism of action related to the inhibition of CDK4/6. There are differences related to their pharmacological features, which determine their respective use in certain subgroups of individuals - premenopausal patients, patients with brain metastase, with visceral and/or bone-metastatic disease. The safety profile of the different CDK 4/6 inhibitors is outlined.

**Conclusion:** The use of CDK4/6 inhibitors in combination with endocrine therapy has demonstrated benefit in patients with HR+/HER2-negative metastatic breast cancer. Further studies are needed to better understand the specific biomarkers that may predict benefit from each of the approved CDK4/6 inhibitors.

**Keywords:** Abemaciclib, cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors (CDK4/6), metastatic breast cancer, Palbociclib, Ribociclib,

**ВЪВЕДЕНИЕ**

Навлизането на инхибиторите на циклин-зависимата киназа 4 и 6 (CDK 4/6) в ежедневната онкологична практика промени терапевтичния алгоритъм при пациенти с метастатичен рак на млечната жлеза с хормон рецептор позитивен (HR+) и негативен за рецептор 2 на човешкия епидермален растежен фактор (HER2-) биологичен подтип. Одобрените лекарствени молекули са три: палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб, които се комбинират с ендокринна терапия въз основа на резултатите от рандомизираните

клинични изпитвания фаза III - PALOMA (Palbociclib), MONALEESA (Ribociclib) и MONARCH (Abemaciclib) (Fin et al., 2016), (Turner et al., 2018), (Hortobagyi et al., 2016), (Johnston et al., 2019), (Tripathy et al., 2018), (Sledge et al., 2017). Тези три медикамента значително подобряват преживяемостта без прогресия (PFS), когато се комбинират с ендокринна терапия, в сравнение с приложение на моноендокринна терапия.

Независимо от сравнимите резултати от трите медикамента по отношение на метастатичния HR-позитивен рак на гърдата в комбинация с ендокринна терапия, съществуват разлики между тези молекули по отношение на тяхната фармакология, разпределение в централната нервна система (ЦНС), нежелани лекарствени реакции. В настоящия обзор ще се разгледат предклиничните и биологичните различия между трите одобрени CDK 4/6 инхибитора, въз основа на които могат да се селектират подгрупите пациенти с полза от конкретен медикамент.

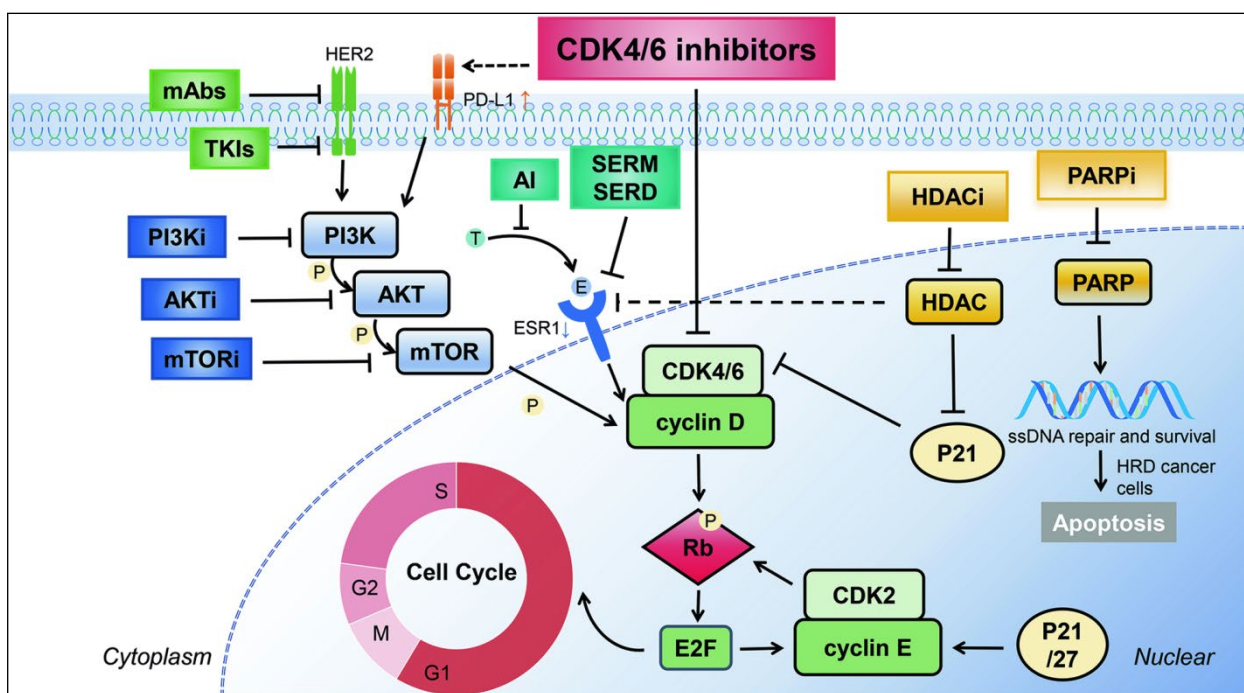
### **Роля на CDK 4/6 инхибиторите в регулацията на клетъчния цикъл**

Циклините и циклин-зависимите кинази са от изключително значение за регулирането на фазите на клетъчния цикъл - G1, S, G2 и M фази, и следователно играят важна роля в контролирането на преходите от една фаза в друга. CDK (циклин-зависимите кинази) са серин/треонин кинази, които се регулират чрез взаимодействията си с циклини и CDK инхибитори. Активността на CDK често е нарушена в туморните клетки, което е предпоставка за използване на CDK4/6 инхибиторите като противотуморни средства. В нормалните човешки клетки се съдържат 20 циклин-зависими кинази и 29 циклина. CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK6 и CDK7 регулират директно преминаването от една в друга фаза от клетъчния цикъл и клетъчното делене, докато CDK 7-11 медиат генната транскрипция, свързана с клетъчното делене (Ding et al., 2020).

Митогенни сигнали от рецепторни тирозин кинази и низходящи сигнални събития като RAS, фосфатидилинозитол 3-киназа (PI3K), митоген-активирана протеин киназа (MAPK), таргета на рапамицин (mTOR) и хормонални рецептори (естрогенен рецептор, прогестеронов рецептор и андрогенен рецептор) задвижват прогресията на клетките от G0 или G1 фаза в S фаза чрез CDK4 или CDK6 комплекс. CDK4 и CDK6 се свързват предимно с циклини D-тип (циклин D1, циклин D2 и циклин D3), за да образуват циклин-CDK комплекси, които регулират прогресията в клетъчния цикъл чрез фосфорилиране на туморния супресорен протеин наречен ретинобластом (Rb) (George et al., 2021) (*фигура 1*). Фосфорилирането на Rb нарушава свързването на Rb с транскрипционните фактори E2F, освобождавайки E2F и подпомагайки прогресията на клетката през клетъчния цикъл чрез експресията на гени като циклин E (George et al., 2021). CDK4/6 инхибиторите блокират прехода на клетъчния цикъл

от G1 към S, като инхибират киназната активност на CDK/циклиновия комплекс и по този начин предотвратяват фосфорилирането на Rb протеина, което е ключов етап в прогресията в клетъчния цикъл. RB1 трябва да не е нарушен, за да могат СКD4/6 инхибиторите да повлияят на прогресията на клетъчния цикъл, а RB1-мутантните онкологични заболявания са резистентни на СКD4/6 инхибитори. При HR+ рак на гърдата, те действат синергично с ендокринни партньори като тамоксифен, LH-RH агонисти, ароматазни инхибитори, фулвестрант (Fin et al., 2016), (Turner et al., 2018), (Hortobagyi et al., 2016), (Sledge et al., 2017).

Независимо от сходството на одобрените CDK4/6 инхибитори, съществуват различия между тези молекули, включително разлики в селективността на субстрата и фармакодинамиката, които могат да обяснят разликите, наблюдавани в определени клинични условия и следователно различната ефективност и поносимост при определени подгрупи пациенти.



Фигура 1. Механизъм на действие на CDK 4/6 инхибиторите

### Фармакологични разлики на CDK4/6 инхибиторите Палбоциклиб, Рибоциклиб, Абемациклиб

Въпреки че CDK4/6 инхибиторите имат сходен механизъм на действие, те имат някои фармакологични различия. Палбоциклиб и Рибоциклиб се характеризират с по-голяма липофилност в сравнение с Абемациклиб (Marra and Curigliano, 2019). Абемациклиб формира водородна връзка с АТФ с каталитичен остатък, който е често срещан сред много

кинази. Това не се среща при Палбоциклиб и Рибоциклиб. Друга разлика в свързването на Абемациклиб е, че той прикрепя два флуорни атома в задната част на АТФ-свързващия домейн, докато Палбоциклиб и Рибоциклиб имат много по-големи заместители (диметил-амино групата на Рибоциклиб; метилкетонът при Палбоциклиб), които може да са по-трудни за приспособяване в други кинази (Chen et al., 2016). Тези разлики могат да медирират селективността на инхибитора с кинази извън таргетните молекули, като например други CDK инхибитори (Chen et al., 2016). Забелязва се, че комплексът CDK-6-Abemaciclib има водна молекула, свързваща остатъка от хистидин-100 на мястото на свързване и лиганда, което не се среща при Палбоциклиб и Рибоциклиб (Chen et al., 2016). Хистидин-100 се открива само в CDK 4/6 и връзката позволява киназна селективност (Chen et al., 2016).

И трите одобрили CDK4/6 инхибитора се метаболизират в черния дроб от цитохром P450 3A4 (CYP3A4). Палбоциклиб се метаболизира както от CYP3A4, така и от сулфотрансферазния ензим (SULT2A1). Дозата на палбоциклиб трябва да се намали до допустимите 75 mg дневно, ако е необходима едновременна употреба със силен CYP3A4 инхибитор. Не се изисква корекция на дозата при леко или умерено чернодробно увреждане (класове А и В по Child-Pugh), за който и да е от CDK4/6 инхибиторите. Въпреки това, при тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) се препоръчва редуция на дозата и за трите медикамента; Палбоциклиб трябва да се намали до 75 mg дневна доза, абемациклиб трябва да се прилага в доза 200 mg дневно (а не два пъти дневно), а Рибоциклиб трябва да се намали до 400 mg дневно ((Marra and Curigliano, 2019), (Palbociclib for Breast cancer, 2018).

Не се изисква корекция на дозата на CDK-4/6 инхибиторите при нарушена бъбречна функция. (Chapell et al., 2019).

В клинично проучване фаза 1 за бионаличността на Палбоциклиб, приемът на храна умерено увеличава абсорбцията на лекарството и намалява вариабилността в серумната концентрация на медикамента с течение на времето, определена от площта под кривата (Ruiz-Garcia et al., 2017). Не е доказано, че храната повлиява бионаличността на Рибоциклиб и Абемациклиб.

Средният полуживот на Палбоциклиб е 29 (+/- 5) часа, на Рибоциклиб е 32 часа, а на Абемациклиб е 18,3 часа. Палбоциклиб и Рибоциклиб имат по-дълъг полуживот от Абемациклиб и поради това се прилагат веднъж дневно. Абемациклиб се нуждае от двукратно дневно приложение (Таблица 1). Разликата в схемите на дозиране на лекарствата влияе върху серумните плазмени концентрации. По-дългият, > 24-часов полуживот на Палбоциклиб и Рибоциклиб, в комбинация с ежедневното дозиране, може да доведе до

натрупване. В резултат на това Палбоциклиб и Рибоциклиб имат едноседмична (7 дневна пауза) пауза между отделните цикли.

Таблица 1. Фармакологични особености на CDK 4/6 инхибиторите

CDK4/6 инхибитор	Палбоциклиб	Рибоциклиб	Абемациклиб
Полуживот	29 (+/-5) часа	32 часа	18,3 часа
Метаболизиране	Чернодробна	Чернодробна	Чернодробна
Спиране на клетъчния цикъл - фази	G1 фаза	Фаза G1	G1, G2 фаза
Селективност към CDK	CDK4 и CDK6	CDK4 и CDK6	CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK 9, CDK14, CDKs16-18
Дозироване	125 мг веднъж дневно в продължение на 21 дни, последвани от 7 дни пауза	600 мг веднъж дневно в продължение на 21 дни, 7 дни пауза	150 мг два пъти дневно непрекъснато
Миелосупресия	++	++	+
Гастро-интестинална токсичност	+	+	++
Пневмонит	+ (рядко)	+ (рядко)	+ (рядко)

### Селективност на CDK4/6 инхибиторите към циклин-зависимите кинази

И трите лекарства инхибират активността на CDK4 и CDK6 киназите, но Абемациклиб инхибира и множество други кинази. Палбоциклиб има подобна ефикасност срещу циклин D1/CDK4 и циклин D2/CDK6. Абемациклиб и Рибоциклиб имат по-голяма ефективност срещу CDK4, отколкото срещу CDK6 (Tripathy et al., 2017). Абемациклиб е 14 пъти по-мошен срещу CDK4, отколкото срещу CDK6 (Corona and Generali, 2018). Абемациклиб има пет пъти по-голяма ефективност срещу CDK4, отколкото Палбоциклиб или Рибоциклиб (George et al., 2021). За разлика от Палбоциклиб и Рибоциклиб, е доказано, че Абемациклиб инхибира *in vivo* CDK1, CDK2, CDK5, CDK9, CDK14, CDKs16-18, GSK3 $\alpha/\beta$ , SAMKII $\gamma/\delta$  и PIM1 киназите (Wells et al., 2020). Абемациклиб е 10 до 100 пъти по-слаб срещу CDK2 и CDK1, отколкото CDK4/6 (Hafner et al., 2019).

CDK4/6 инхибиторите индуцират блокирането на клетъчния цикъл във фаза G1, което води до инхибиране на растежа. Предклиничните модели на Абемациклиб обаче показват, че той може да индуцира смърт и регресия на туморните клетки, а не само спиране на клетъчния цикъл. Въз основа на тези резултати се смята, че Абемациклиб има допълнителни механизми на действие, освен самото спиране на клетъчния цикъл в G1 фазата.

Установено е, че Абемациклиб причинява клетъчен арест в G2 фаза, както и в G1 фаза поради инхибирането на CDK 1 и CDK2, които са необходими за преминаването през S фазата и митозата на клетките (Hafner et al., 2019). Това кара клетките да се натрупват в G2 фаза, съответстващо на арест на клетъчния цикъл, независим от CDK4/6, което не се наблюдава при Палбоциклиб и Рибоциклиб (Hafner et al., 2019).

Доказано е, че Абемациклиб е 5,5 пъти по-мощен при индуциране на цитостаза в сравнение с Палбоциклиб, въз основа на стойностите на GR50 (дозата, необходима за намаляване на клетъчния растеж с 50%). При по-високи дози Абемациклиб е цитотоксичен, дори при липса на Rb. Rb-независимите ефекти на Абемациклиб предполагат, че той действа върху други таргети освен CDK4/6. Палбоциклиб и Рибоциклиб причиняват цитостаза или спиране на клетъчния цикъл при всички дозови нива. Не е наблюдавана цитотоксичност при нито едно от лекарствата (Hafner et al., 2019).

Туморните клетки се адаптират към инхибирането на CDK4/6 чрез развиване на механизми на резистентност, включително придобити мутации в RB1 (George et al., 2021). Адаптираните към Палбоциклиб клетки са резистентни към Рибоциклиб, но те реагират на приложение на Абемациклиб т.е. още едно доказателство, че клиничната активност на Абемациклиб може да се дължи отчасти на други мишени, освен CDK4/6 (Hafner et al., 2019).

### **Дозирание и токсичен профил на CDK4/6 инхибиторите**

Както се спомена CDK 4/6 попадат в две категории въз основа на техния профил на токсичност и схемите на дозирание (Knudsen et al., 2017). Палбоциклиб и Рибоциклиб имат полуживот >24 часа и се дозират веднъж дневно. Абемациклиб има по-кратък полуживот и се дозира два пъти дневно. Поради миелосупресивните им ефекти, Палбоциклиб и Рибоциклиб се приемат продължение на 21 дни, последвани от едноседмична пауза, за да се даде възможност за възстановяване на броя на неутрофилите при пациентите. Абемациклиб се дозира непрекъснато без пауза и е свързан с по-ниска честота и по-слаба костно-мозъчна супресия в сравнение с другите медикаменти (*Таблица 1*).

Въпреки че и трите медикамента са със сходен механизъм на действие, те имат различни профили на токсичност. Различните таргети на тези лекарства са отговорни за различната дозолIMITИРАЩА токсичност при всеки от тях (US Food and Drug Administration, 2019). Някои от най-характерните странични ефекти на медикаментите са следните: неутропения, левкопения и астено-адинамия за Палбоциклиб; неутропения, повишен креатинин, хипонатриемия, удължаване на QTc интервала, кожна токсичност за Рибоциклиб; диария и умора за Абемациклиб.

И трите медикамента имат докладвани редки, но сериозни случаи на пневмонит. Пневмонит е докладван при 9 (2,0%) и 17 (5,2%) пациенти, лекувани с Абемациклиб, съответно в проучванията MONARCH 2 и 3, с  $\leq 1\%$  от случаите степен  $\geq 3$  (Rugo et al., 2021).

Костномозъчната токсичност, свързана с Абемациклиб, не е толкова тежка, колкото костномозъчната токсичност, свързана с Палбоциклиб или Рибоциклиб. Палбоциклиб и Рибоциклиб имат по-високи нива на хематологична токсичност, предимно неутропения. Въпреки че рискът от неутропения е по-висок, рискът от фебрилна неутропения е малък (Costa et al., 2017). В обобщени анализ на безопасността на трите рандомизирани проучвания фаза II и III на Палбоциклиб, нивата на неутропения от степен III и IV са 55,3% и 10,1% в изпитваната група (Dieras et al., 2019). Сравнително малко пациенти са развили фебрилна неутропения (1%), а честотата на трайно преустановяване на лечението, свързано с неутропения, е била ниска (0,7%) (Dieras et al., 2019). В обобщения анализ на безопасността на Ribociclib в трите проучвания (MONALEESA-2, MONALEESA-3 и MONALEESA-7), неутропенията и левкопенията са най-честата причина за нежелано събитие от степен 3/4 (Tripathy et al., 2019). В обобщения анализ на MONARCH 2 и MONARCH 3, честотата на неутропения от степен 3 и степен 4, свързана с Абемациклиб, е съответно 22,9% и 2,5% (Rugo et al., 2021). Редукцията на дозата поради неутропения е 10-13% при всички пациенти, лекувани с Абемациклиб, а прекратяването на приема е 1-3% (Rugo et al., 2021).

По отношение на гастроинтестиналната токсичност, Палбоциклиб и Рибоциклиб имат слабо изразена стомашно-чревна токсичност, за разлика от Абемациклиб, който има сериозна стомашно-чревна токсичност, изразяваща се в гадене, повръщане и диария. В анализа на безопасността на MONARCH-2 и MONARCH-3, диарията е най-често съобщаваната нежелана реакция, срещаща се при 85% от пациентите (Rugo et al., 2021). 10-13% от пациентите съобщават за диария степен 3 и нито един пациент не съобщава за диария степен  $\geq 4$  (Rugo et al., 2021). Медианата на времето до поява на диария от всяка степен е 6 дни в MONARCH 2 и 8 дни в MONARCH 3 (Rugo et al., 2021). Високите нива на клинично значима диария са наблюдавани в първите цикли на MONARCH-2 и MONARCH-3, с намаляваща честота в следващите цикли (Rugo et al., 2021). Намаляване на дозата поради диария е наблюдавано при 13-19% от пациентите, а прекъсване на лечението поради диария е наблюдавано съответно при 2,3% до 2,9% в MONARCH 2 и MONARCH 3 (Rugo et al., 2021).

В систематичен преглед, оценяващ токсичността на трите одобрени лекарства, е отбелязано, че Рибоциклиб има по-високи нива на чернодробна токсичност (George et al., 2021). Тези странични ефекти са дозозависими и обратими при спиране на лекарството

(George et al., 2021). В обобщен анализ на безопасността на MONALEESA-2, MONALEESA-3 и MONALEESA-7 е отбелязано, че Рибоциклиб има повишение на ALT и AST от всякаква степен при 13,8% и 12,7% от пациентите (Tripathy et al., 2019). В обобщения анализ за безопасност на проучванията MONARCH-2 и MONARCH-3, честотата на повишение на ALT и AST от всякаква степен е съответно 15,1% и 14,2% (Rugo et al., 2021).

В обобщения анализ за безопасност на MONALEESA 2, 3 и 7, 69 пациенти (n=1065) в лекуваната група са имали удължен QT интервал в сравнение с 13 пациенти (n=818) в плацебо групата (Tripathy et al., 2019). Коригиран QT интервал (QTcF) >480 ms се наблюдава при 5% от пациентите в лекуваната група в сравнение с 1% от пациентите в контролното рамо (Tripathy et al., 2019). Предвид риска от удължаване на QTc интервала, Рибоциклиб се препоръчва само при пациенти с QTcF <450 ms. Препоръчва се ЕКГ на изходно ниво за пациенти, приемащи рибоциклиб, в началото на лечението, на 14-ия ден от цикъл 1 и на 1-вия ден от цикъл 2. Доказано е, че Палбоциклиб няма клинично значим ефект върху удължаването на QTc интервала (Durairaj et al., 2018). Удължаването на QT интервала не е съобщено като нежелано събитие в обобщения анализ на MONARCH 2 и MONARCH 3 (Rugo et al., 2021).

### **Специфична за ЦНС ефикасност**

Пациентите с метастази в централна нервна система (ЦНС) при карцином на млечната жлеза често имат ограничени възможности за лечение поради липсата или слабото проникване през кръвно-ликворната бариера от повечето медикаменти. Предклиничните модели показват, че Палбоциклиб и Рибоциклиб може да имат слабо проникване през ЦНС, докато Абемациклиб може да е в състояние да преминава ефективно през кръвно-ликворната-бариера.

Установено е, че Абемациклиб преминава през кръвно-ликворната-бариера в ксенотрансплантационни модели (George et al., 2021). В проучване, което разглежда проникването на Абемациклиб и Палбоциклиб в миши ксенотрансплантационни модели през кръвно-ликворната-бариера, е наблюдавано, че Абемациклиб има по-добро проникване в централната нервна система в сравнение с Палбоциклиб (George et al., 2021). Концентрацията на Абемациклиб в цереброспиналната течност варира от 2,2 до 14,7 nmol/L, което е откъд константата на дисоциация на комбинацията CDK4/циклин D1 и е близко до плазмените концентрации на несвързаното вещество (Dash et al., 2016). Често срещан механизъм, чрез който се предотвратява проникването на лекарства през кръвно-мозъчната бариера, е чрез ефлуксните транспортери на АТФ-свързващата система. Ендотелните клетки, които образуват кръвно-мозъчната бариера, ограничават преминаването на разтворените

вещества в мозъка, освен чрез пасивна дифузия или транспорт чрез поемане. Тази бариера е подсилена и от ефлуксни помпи, които активно транспортират субстрати извън мозъка. Такива транспортери включват Р-гликопротеин (Р-gp) и протеин на резистентност към рак на гърдата (BCRP) (George et al., 2021). In vitro някои анализи показват, че Палбоциклиб е субстрат както на Р-gp, така и на BCRP, а рибоциклиб е субстрат на Р-gp, което ограничава способността им да проникват през кръвно-мозъчната бариера (Martinez-Chavez et al., 2019). За разлика от това, Абемациклиб е едновременно субстрат и инхибитор на Р-gp и BCRP субстрат, следователно ефективността на ефлукса е по-малка от наблюдаваната при Палбоциклиб (George et al., 2021). Tolaney и съавтори съобщават за нерандомизирано клинично проучване фаза II, което оценява ролята на Абемациклиб при пациенти с мозъчни или лептоменингеални метастази, вторични на HR+ метастатичен рак на гърдата (Tolaney et al., 2020). Проучването показва интракраниална клинична полза от 24% в силно предварително лекувана HR+, HER2- кохорта пациенти (Tolaney et al., 2020). При пациенти с лептоменингеално заболяване е наблюдавана медиана на PFS от 5,9 месеца. Абемациклиб и неговите активни метаболити са наблюдавани в тъканите с мозъчни метастази (Tolaney et al., 2020). Това е едно от първите проучвания, които демонстрират полза за ЦНС от Абемациклиб.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приложението на CDK4/6 инхибиторите в клиничната практика демонстрира подобрене в PFS и OS, когато те се използват в комбинация с ендокринна терапия при пациенти с HR+/HER2-негативен метастатичен рак на гърдата. Въпреки че, всички те инхибират CDK4/6, има разлики в специфичността на таргетирането, схемите на дозиране, проникването в ЦНС и токсичността между тези лекарствени средства, които медицинските специалисти може да трябва да вземат предвид преди започване на терапия.

Необходими са допълнителни изследвания, за да се разберат по-добре специфичните тъканни и/или серумни биомаркери, които могат да предскажат ползата от всеки от одобрените CDK4/6 инхибитори за съответната субпопулация пациенти.

## ЛИТЕРАТУРА

Chappell, JC., Turner, PK., Pak, YA., Bacon, J., Chiang, AY., Royalty, J., et al. (2019). Abemaciclib Inhibits Renal Tubular Secretion Without Changing Glomerular Filtration Rate. *Clin Pharmacol Ther* 105(5):1187–95. 10.1002/cpt.1296

- Chen, P., Lee, NV., Hu, W., Xu, M., Ferre, RA., Lam, H., et al. (2016). Spectrum and Degree of CDK Drug Interactions Predicts Clinical Performance. *Mol Cancer Ther* 15(10):2273–81. 10.1158/1535-7163.MCT-16-0300
- Corona, SP., Generali, D. (2018). Abemaciclib: A CDK4/6 Inhibitor for the Treatment of HR+/HER2-advanced Breast Cancer. *Drug Design Dev Ther* 12:321–30. 10.2147/DDDT.S137783
- Costa, R., Costa, RB., Talamantes, SM., Helenowski, I., Peterson, J., Kaplan, J., et al. (2017). Meta-Analysis of Selected Toxicity Endpoints of CDK4/6 Inhibitors: Palbociclib and Ribociclib. *Breast* 35:1–7. 10.1016/j.breast.2017.05.016
- Dash, P., Goel, V., Talwar, V., Doval, DC., Raina, S., Goya, P., et al. (2016). Study of Efficacy and Safety of Modified Adjuvant Intraperitoneal Chemotherapy Regimen in Carcinoma Ovary. *Indian J Cancer* 53(4):607–11. 10.4103/ijc.IJC\_13\_17
- Dieras, V., Rugo, HS., Schnell, P., Gelmon, K., Cristofanilli, M., Loi, S., et al. (2019). Long-Term Pooled Safety Analysis of Palbociclib in Combination With Endocrine Therapy for HR+/HER2- Advanced Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 111(4):419–30. 10.1093/jnci/
- Ding, L., Cao, JQ., Lin, W., Chen, H., Xiong, XH., Ao, HS., et al. (2020). The Roles of Cyclin-Dependent Kinases in Cell-Cycle Progression and Therapeutic Strategies in Human Breast Cancer. *Int J Mol Sci* 21(6):1960. 10.3390/ijms21061960
- Durairaj, C., Ruiz-Garcia, A., Gauthier, ER., Huang, X., Lu, DR., Hoffman, JT., et al. (2018). Palbociclib has No Clinically Relevant Effect on the QTc Interval in Patients With Advanced Breast Cancer. *Anti Cancer Drugs* 29(3):271–80. 10.1097/CAD.0000000000000589
- Finn, RS., Martin, M., Rugo, HS., Jones, S., Im, SA., Gelmon, K., et al. (2016). Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *New Engl J Med* 375(20):1925–36. 10.1056/NEJMoa1607303
- George MA, Qureshi S, Omene C, Toppmeyer DL, Ganesan S. Clinical and Pharmacologic Differences of CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer. *Front Oncol.* 2021 Jul 12;11:693104. doi: 10.3389/fonc.2021.693104. PMID: 34327137; PMCID: PMC8313476.
- Hafner, M., Mills, CE., Subramanian, K., Chen, C., Chung, M., Boswell, SA., et al. (2019). Multiomics Profiling Establishes the Polypharmacology of FDA-Approved Cdk4/6 Inhibitors and the Potential for Differential Clinical Activity. *Cell Chem Biol* 26(8):1067–1080 e8. 10.1016/j.chembiol.2019.05.005
- Hortobagyi, GN., Stemmer, SM., Burris, HA., Yap, YS., Sonke, GS., Paluch-Shimon, S., et al. (2016). Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *New Engl J Med* 375(18):1738–48. 10.1056/NEJMoa1609709
- Johnston, S., Martin, M., Di Leo, A., Im, SA., Awada, A., Forrester, T., et al. (2019). MONARCH 3 Final PFS: A Randomized Study of Abemaciclib as Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *NPJ Breast Cancer* 5:5. 10.1038/s41523-018-0097-z
- Knudsen, ES., Hutcheso, J., Vail, P., Witkiewicz, AK. (2017). Biological Specificity of CDK4/6 Inhibitors: Dose Response Relationship, In Vivo Signaling, and Composite Response Signature. *Oncotarget* 8(27):43678–91. 10.18632/oncotarget.18435
- Marra, A., Curigliano, G. (2019). Are All Cyclin-Dependent Kinases 4/6 Inhibitors Created Equal? *NPJ Breast Cancer* 5:27. 10.1038/s41523-019-0121-y
- Martinez-Chavez, A., Van Hoppe, S., Rosing, H., Lebre, MC., Tibben, M., Beijnen, JH., et al. (2019). P-Glycoprotein Limits Ribociclib Brain Exposure and CYP3A4 Restricts Its Oral Bioavailability. *Mol Pharm* 16(9):3842–52. 10.1021/acs.molpharmaceut.9b00475
- Palbociclib for Breast Cancer. *Aust Prescr* (2018). 41(4):127–8. 10.18773/austprescr.2018.029
- Rugo, HS., Huober, J., Garcia-Saenz, JA., Masuda, N., Sohn, JH., Andre, V., et al. (2021). Management of Abemaciclib-Associated Adverse Events in Patients With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Safety Analysis of MONARCH 2 and MONARCH 3. *Oncologist* 26(3):e522. 10.1002/onco.13691

Ruiz-Garcia, A., Plotka, A., O'gorman, M., Wang, DD. (2017). Effect of Food on the Bioavailability of Palbociclib. *Cancer Chemother Pharmacol* 79(3):527–33. 10.1007/s00280-017-3246-4

Sledge, GW., Toi, M., Neven, P., Sohn, J., Inoue, K., Pivot, X., et al. (2017). Monarch 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2-Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol* 35(25):2875.

Tolaney, SM., Sahebjam, S., Le Rhun, E., Bachelot, T., Kabos, P., Awada, A., et al. (2020). A Phase II Study of Abemaciclib in Patients With Brain Metastases Secondary to Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 26(20):5310–9. 10.1158/1078-0432.CCR-20-1764

Tripathy, D., Bardia, A., Sellers, WR. (2017). Ribociclib (Lee011): Mechanism of Action and Clinical Impact of This Selective Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor in Various Solid Tumors. *Clin Cancer Res* 23(13):3251–62. 10.1158/1078-0432.CCR-16-3157

Tripathy, D., Hortobagyi, GN., Chan, A., Im, SA., Chia, S., Yardley, D., et al. (2019). Pooled Safety Analysis of First-Line Ribociclib (RIB) Plus Endocrine Therapy (ET) in HR1/HER2-advanced Breast Cancer (ABC). *Ann Oncol* 30:iii53. 10.1093/annonc/mdz100.017

Tripathy, D., Im, SA., Colleoni, M., Franke, F., Bardia, A., Harbeck, N., et al. (2018). Ribociclib Plus Endocrine Therapy for Premenopausal Women With Hormone-Receptor-Positive, Advanced Breast Cancer (MONALEESA-7): A Randomised Phase 3 Trial. *Lancet Oncol* 19(7):904–15. 10.1016/S1470-2045(18)30292-4

Turner, NC., Slamon, DJ., Ro, J., Bondarenko, I., Im, SA., Masuda, N., et al. (2018). Overall Survival With Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *New Engl J Med* 379(20):1926–36. 10.1056/NEJMoa1810527

US Food and Drug Administration. (2019). FDA Warns About Rare But Severe Lung Inflammation With Ibrance K., and Verzenio for Breast Cancer. Available at: <http://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-severe-lung-inflammation-ibrance-kisqali-and-verzenio-breast-cancer> (Accessed May 18, 2021).

Wells, CI., Vasta, JD., Corona, CR., Wilkinson, J., Zimprich, CA., Ingold, MR., et al. (2020). Quantifying CDK Inhibitor Selectivity in Live Cells. *Nat Commun* 11(1):2743. 10.1038/s41467-020-16559-0

#### **Данни за контакти:**

Д-р Ивелина Димитрова Иванова  
Медицински университет – Плевен  
Факултет „Обществено здраве“  
Катедра „Социална медицина и здравен мениджмънт“  
e-mail: dr\_ivelina\_ivanova@abv.bg

## **Фармацевтична практика**

---

---

# ЕТИЧЕСКИ ИЗМЕРЕНИЯ НА КРИЗАТА С ТАЛИДОМИДА: С КАКВО ДА ВНИМАВАМЕ ДНЕС ETHICAL DIMENSIONS OF THE THALIDOMIDE CRISIS: WHAT TO WATCH OUT FOR TODAY

Ат. Анов

At. Anov

Медицински Университет – Плевен, катедра „Управление на здравните грижи,  
Медицинска етика и Информационни технологии“  
Medical University – Pleven, Department of Health Care Management, Medical Ethics and  
Information Technologies

## ABSTRACT

**Introduction:** *The thalidomide crisis unfolded in the 1950s and 1960s. It is considered as one of the biggest catastrophes in the history of pharmaceuticals, resulting in the birth of thousands of severely disabled children around the world. What moral problems did this crisis create? What do they look like today?*

*The aim of the report is to analyze the ethical dimensions of the thalidomide crisis, focusing on failures in the development of new drugs, regulatory oversight, corporate responsibility, post-marketing surveillance. The gist is reducing the time spent on scientific research on the negative effects and what this problem looks like at a time seeking quick scientific results.*

**Materials and methods:** *Literary Review and Philosophical Reflection.*

**Results and Discussion:** *The thalidomide crisis brings to the fore key ethical issues such as inadequate preclinical safety testing, aggressive marketing (prioritizing profit over safety), corporate resistance to recognition of harm, and fragmented regulatory systems that have failed to protect vulnerable populations. Due to the reduction in study time, the thalidomide crisis is changing pharmaceutical practice.*

**Conclusion:** *The science of the XXI century is evolving rapidly, chasing higher practical and financial results. If it limits the time for safety tests, the thalidomide crisis would be repeated.*

**Key words:** *crisis, pharmaceutical ethics, safety, science, thalidomide.*

## ВЪВЕДЕНИЕ

Кризата с препарата талидомид се развива през 50-те и 60-те години на ХХ в. Тя е една от най-големите катастрофи в историята на фармацевцията, която води до раждането на хиляди деца с тежки увреждания по целия свят. Тази трагедия е пример за ирония в науката, тъй като талидомидът е препарат, който е бил забранен за употреба след доказване на факта, че той е причина за ужасяващите дефекти у новородените деца и въпреки това той се връща на фармацевтичния пазар, за да помага за справянето със състояния като проказа и някои видове рак. Талидомидът е рекламиран и продаван предимно като седатив, но също така е предлаган и като средство за лечение на сутрешно гадене при бременни жени. Рекламните кампании поставят силен акцент върху това, че препаратът е „безопасен“, но след значителна съпротива от страна на компанията производител науката успява да докаже, че талидомидът

е причина за една от най-опустошителните катастрофи на общественото здраве и фармацията през втората половина на XX век (Ridings, 2013). Трагедията разкрива фундаментални провали от етическа гледна точка в следните области: научните изследвания на нови препарати; корпоративно управление; регулаторен надзор и медицинската практика. Повече от шест десетилетия по-късно уроците, които фармацевтичната професия научи от кризата с талидомида продължават да оформят фармацевтичното разбиране за клинични проучвания за разработване на нови препарати, развитието на регулаторните политики и етическите рамки, които оформят фармацевтичната индустрия (Lader, 1974). Въпреки това, първата четвърт на XXI век се характеризира с безпрецедентна скорост по отношение на научните иновации, глобалното разработване на лекарствени продукти и все по-голям натиск за бърз достъп до пазара на фармацевтични услуги. Това налага да се запитаме още веднъж какви морални проблеми създаде кризата с талидомида и как изглеждат те днес?

Чрез разбирането на етическите пропуски, които охарактеризират тази катастрофа, можем по-добре да оценим както мерките за защита, които са въведени оттогава на сам, така и различните форми на уязвимост в настоящите фармацевтични системи и общество. Трагедията с талидомида е поучителна история, която има своята значимост за първата половина на XXI век.

## **ЦЕЛ**

Целта на доклада е да анализира етическите измерения на кризата с талидомида като обръща внимание на провалите в разработването на нови медикаменти, регулаторния надзор, корпоративната отговорност, постмаркетинговите наблюдения. Основният фокус на текста е върху намаляването на времето за провеждане на научното проучване за негативни ефекти от употребата на препарата. На второ място ще се разгледа как изглежда този проблем във време стремящо се към бързи научни резултати.

## **МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ**

Литературен обзор и философска рефлексия.

## **РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ**

Трагедията с талидомида засяга целия свят. Хиляди да са родени с вродени дефекти, свързани с употребата на талидомид от бременни жени в края на 50-те и началото на 60-те години по целия свят. Лекарството е било разпространявано и използвано в поне 46 държави по света, което го превръща в причина за международна катастрофа (Lader, 1974).

В кризата с талидомида на преден план излизат ключови етически проблеми като: неадекватни предклинични тестове за безопасност на новия препарат, провеждане на агресивен маркетинг, който поставя печалбата за производителя пред безопасността на обществото, съпротива на компанията производител срещу това да признае вина и да поеме отговорност за действията си, фрагментирани регулаторни системи, които не са успели да защитят уязвимите групи от населението. Поради това, че времето за провеждане на тестове за безопасност на новия препарат е намалено, талидомида променя съществено фармацевтичната практика.

Дефекти на новородените деца, свързани с употребата на талидомид по време на бременността на майките им, напр. фокомилия, създава отличителен клиничен модел (отличителна характеристика), който позволява разпознаване на тератогенните ефекти на новия препарат. Въпреки това, пълният обхват на трагедията отива отвъд аномалиите на крайниците и включва дефекти на ушите, очите, сърцето, бъбреците, стомашно-чревната система, опорно-двигателната система и други (Santos, 2018; Toteva and Totev, 2020).

Забелязват се значителни разлики в броя на докладваните случаи на засечени вродени дефекти у децата свързани с употребата на талидомид от майката по време на бременността. Причина за това е разликата в маркетинга, който се провежда в различните страни, регулациите за одобрение на нови фармацевтични препарати и времето за оттегляне на талидомида от пазарната мрежа. Според изследване на J. E. Ridings, най-много случаи има в Германия, а в Съединените Американски Щати документираните случаи са малко поради това, че Администрацията по храните и лекарствата не дава разрешение препаратът да се рекламира и продава (Lader, 1974). Смъртността причинена от дефектите от употребата на талидомида е голяма. Въпреки това, все още има оцелели, които са на етап на развитие „възрастен“ и носят бремето на тази трагедия на раменете си (Ridings, 2013).

При проучване на литературата по разглежданите проблеми не се намериха данни за България. Вероятни причини за това са, че по време на случването на трагедията България е част от Източния блок. Това прави достъпът до българския пазар по-труден. Дори да е имало случаи, то най-вероятно те не са отразявани адекватно поради политически натиск в здравната система и/или нежелание на хората да покажат трагедията поради обществена стигматизация. От историческа гледна точка, липсата на точни и верни данни за това дали талидомида е бил продаван и употребяван на територията на България е празнина, която би било добре да бъде попълнена.

### **Научна и изследователска етика: провал в неадекватното тестване**

Най-фундаменталният провал от етическа гледна точка, който е в основата на кризата с талидомида, е липсата на строги, систематични тестове за токсичност преди „лекарството чудо“ да достигне широка човешка употреба (Daemmrich, 2004; Lader, 1974). Този пропуск отразява липса в научните стандарти и етическото мислене за безопасността на лекарствата в средата на XX в. Препаратът успява да стигне до пазара поради няколко причини. Първо, липса на достатъчно проучвания върху животни, включително и върху животински видове с близък метаболизъм до този на човека, относно това как употребата на препарата ще се отрази на фетуса (Daemmrich, 2004; Ridings, 2013). Второ, не се обръща достатъчно внимание на хроничните ефекти, като например периферна невропатия (Daemmrich, 2004; Santos, 2018). На трето място следва да се отбележи това, че не са се провеждали изследвания за дали съставните вещества на препарата ще успеят да преминат през плацентата и ако успеят, как те се натрупват у фетуса (Ridings, 2013). Етическата чувствителност се засилва от факта, че към момента на разработването на талидомида и неговото разпространение е имало действащи етически стандарти за експерименти с човешки същества. Това са Нюрнбергски кодекс 1947 г. и Декларация от Хелзинки, чиято първа версия е приета 1964 година. Абстрахирайки се от факта, че Декларацията от Хелзинки е приета докато кризата се развива и следователно нейните принципи още не са достигнали до изследователите, Нюрнбергския кодекс е действащ документ, който дава указания как да се експериментира върху човешки същества като поставя силен акцент върху безопасността на доброволците в експеримента (Annas and Grodin, 2008; Moreno et al., 2017). Този акцен може да бъде разширен до там, че да обхване безопасността на доброволците след приключването на експеримента. Тези няколко аспекта имат своите съществени последици както за съвременната фармацевтична етика, така и за изследователската етика по отношение на контрола на научните изследвания и защитата на доброволците в експеримента.

### **Управленска етика: маркетинг вместо безопасност и покриване на доказателства**

Фирмата производител – немската Chemie Grünenthal – и международните ѝ партньори могат да бъдат използвани за пример за това как бизнесът слага като по-висок приоритет търговския успех за бизнеса за сметка на безопасността на обществото. Такива действия демонстрират как провалът в етиката на научноизследователската дейност води до световна катастрофа. Провалите във фирменото поведение не са някаква форма на пасивен пропуск на случаен мениджър, а поредица от съзнателни решения, които удължават излагането на вреда на различните заинтересовани страни (деца, майки, семейства, общество).

Друга причина, която засилва етическата чувствителност към кризата с талидомида е маркетинговата кампания, която силно акцентира върху безопасността на препарата. Той е представян като нетоксичен и подходящ за употреба от бременни жени (Ridings, 2013; Warsh, 2024). Рекламите на препарата посочват, че с употребата на талидомид не може да се стигне до свръх доза. Сравнено с други препарати, това негово качество го прави по-безопасен от например барбитуратите. Засилването на ефекта за безопасност успяват да създаде масово впечатление, че талидомида е напълно безопасен за употреба (Warsh, 2024). Поради това, фирмата производител успява бързо да изкара препарата на световния пазар (Ridings, 2013; Santos, 2018).

Следващият важен етически провал, на който ще обърнем внимание е по отношение на публикационната етика и появата на доказателства за вреди причинени от употребата на талидомид по време на бременността. Фирмата производител полага значителни усилия такива доклади да не се публикуват от научните издания, но с натрупването на достатъчно данни научните публикации по темата започват да стават повече. Въпреки наличните доказателства, Chemie Grünenthal продължава да отстоява позицията си за това, че техният продукт е безопасен (Ridings, 2013; Santos, 2018; Warsh, 2024). Те отиват по-далеч в защитата на своята позиция като поставят под сериозно съмнение твърденията на лекарите, които се осмелят да докладват в научните си статии за вредни ефекти от употребата на талидомид. Като контра реакция на такива доклади, компанията производител представя свои данни за това, че техният продукт е безопасен, въпреки че данните, които подкрепят това твърдение са малко (Santos, 2018; Warsh, 2024). Chemie Grünenthal иска да забави изтеглянето на своя продукт от пазара. В Германия талидомидът не е изтеглен от пазара до Ноември 1961 г. въпреки, че месеци преди това д-р Уилям Макбрайд (William McBride) успява да докаже причинно-следствената връзка между употребата на талидомида и уврежданията у новородените деца (Ridings, 2013).

Ако към кризата на талидомида се приложи перспективата на управленската етика, ще забележим, че фирмата производител нарушава няколко важни принципа. На първо място това е принципа за честност и прозрачност чрез силна употреба на твърдения, че талидомида е безопасен в своята маркетингова кампания (Warsh, 2024). На второ място е принципът за благодаяното. Кризата на талидомида показва, че на управленско ниво могат да се вземат решения, които приоритизират печалбата пред благосъстоянието на населението (Reynolds et al., 2008). Задълженията за наблюдение и разкриване на информация, когато има вреди за населението също не са спазени. Производителът се проваля в следенето за негативни странични ефекти от своя продукт, а когато доказателствата за това вече са налични тя

целенасочено не ги докладва на съответните инстанции и бяга от отговорност (Warsh, 2024). Дори когато доказателствата за вреди са на лице компанията започва да се защитава, с което отново бяга от поемането на отговорност (Ridings, 2013; Warsh, 2024). Такива нарушения показват, че по време на кризата с талидомида са съществували големи разминавания между формалната регулаторност и моралната отговорност в биомедицинската и фармацевтичната практики. Етическите задължения, които фармацевтичните компании имат спрямо обществото следва да се разбират не като външно наложени ограничения, а като вътрешно присъщи ценности за самата фармацевтична практика на производството и разпространението на лекарствени продукти. В известен смисъл, това ще бъде форма на вътрешна морална философия. В този контекст принципи като предпазна мярка, прозрачност и отговорност могат да придобият нормативна сила. Така те ще изискват поставянето на благополучието и безопасността на доброволеца и пациента пред икономическата и финансовата рационалност. Кризата с талидумида ще функционира като силен пример за провал на регулациите във фармацевтичната практика, но и пример за моралното *gasio* в контекста на корпоративната медицина и фармация.

Някои уроци от тази криза остават релевантни и актуални за съвременната фармацевтична практика. Първата четвърт на XXI век фармацевтичната практика може да бъде характеризирана с безпрецедентна скорост по отношение на бързото разработване на препарати, ускорени регулаторни пътеки, по-бърз и лесен достъп до пазара и глобална култура, която изисква незабавни решения на здравните предизвикателства.

Съвременната фармацевтична практика изисква да се действа бързо. Императивите на търговията дават възможност на инвеститори и акционери да упражняват все по-голям натиск върху фирмите производители. Последните се стремят по-бързо да стигнат до пазара, за да могат да върнат вложените в тях средства и да печелят за по-дълъг период от време. (Oliveira et al., 1999; Ridings, 2013). Глобалният пазар, интернет и социалните мрежи увеличават този натиск, тъй като конкурентните фирми са в надпревара кой ще стигне пръв до свободните места на пазара и кой ще стигне пръв до потребителите. За да са първи производителите са готови да използват аутсорсинг на своето производство и дистрибуция. Такива дейности правят контрола по-бавен и по-труден (Oliveira et al., 1999; Reynolds et al., 2008). Интересен факт е, че такива действие задоволяват желанията на потребителите и на политиците, които се занимават с разработването и прилагането на лекарствени политики. Това не е достатъчно тъй като и обществото, и политиците се интересуват от качествени продукти.

## **Как скоростта компрометира безопасността**

Създаването на паралели между бързото пускане на талидомида на пазара и съвременната фармацевтична практика е необходимо. Ако днес допуснем намаляването на времето за тестовете за безопасност (принцип на предпазната мярка), това ще съкрати времето за изготвяне на цялостна оценка за безопасност, която ще включва човека и околната среда. Търговският натиск за бързо одобрение на препарата също може да причини това (Lader, 1974; Ridings, 2013). Вредите за доброволците и обществото идват от това, че фазите за провеждането на проучването могат да се препокрият поради намаляването на времето за изпълнението им. Това показва, че изпитванията се провеждат с данни, които или не са пълни, или не са добре осмислени. Такива данни биха дали информация само за краткосрочен ефект, а това не е достатъчно за изграждане на цялостна картина за това какви биха били дългосрочните странични ефекти от употребата на препарата (Oliveira et al., 1999).

Трагедията с талидомид показва как употребата на търговските стимули и/или натиск върху медицински специалисти и научни издания могат да доведат до приоритизиране на достъпа до пазара пред безопасността на пациентите. Съвременното фармацевтично развитие се сблъсква със сходни предизвикателства. Огромните финансови инвестиции в разработването на лекарства създават мощни стимули за бързо получаване на одобрение за пускане на пазара и възстановяване на разходите вложени в производството и дистрибуцията на препарата (Reynolds et al., 2008; Ridings, 2013).

Точно както слабите регулаторни системи позволиха одобрението на талидомида, съвременните регулаторни агенции са подложени на силен натиск да ускорят процедурите по одобрение на новите препарати. Този натиск идва от външни за самия регулатор страни. Такива са политиците, които лобират за различни интереси на трети страни, пациентските организации, които изискват бързото пускане на лекарства за наистина тежки заболявания (Lader, 1974; Oliveira et al., 1999). Регулаторните агенции често нямат достатъчно ресурси за провеждане на задълбочени прегледи, като същевременно спазват ускорени срокове (Eichler et al., 2012).

Един от големите проблеми пред обществото и регулаторните органи е липсата на медикаменти на дадена територия и неговото наличие на съседна територия. Този проблем лесно би се решил ако е в рамките на една страна, поради голямата мобилност на населението, но често този проблем засяга преминаването на държавните граници на поне две страни, което прави решението на проблеми по-трудно. Липсата на даден препарат, не толкова заради неговото изчерпване, а поради не

предлагането му на даден пазара поради това, че регулаторът не дава разрешение за продажба и употреба, принуждава много хора да го закупват от съседни страни. Пренасянето на фармацевтични препарати през границата е нормативно регламентирано, но това не спира опитите на много хора да пренесат по-голямо от разрешеното количество през границата.

Съвременната глобализация създава риск от бързо разпространение на неблагоприятни фармацевтични препарати благодарение на интернет, социални мрежи и най-вече изкуствения интелект. Съвременните технологии дават възможност лекарствени препарати да се пускат на пазара едновременно в няколко държави, с което се дава възможност продукта да стигне бързо до голямо количество потребители преди да са ясни какви са негативните ефекти за човешкото здраве от употребата на препарата.

Днес съществуват системи за откриване, съобщаване и оценка на отношението полза/риск на разрешените фармакологични продукти (фармаковижиланс) те се сблъскват с предизвикателства, които компрометират тяхната ефективност. При провеждането на клинични изпитвания на нов медикамент се случват вреди за доброволците, но не винаги се подават сигнали за това. Често пъти времето, което е необходимо за откриването на такава сигнали, тяхно изследване и предприемане на действия по тях е недостатъчно. Това означава, че ако проучването не бъде спряно поради моралните съображения на екипа, то доброволците ще бъдат изложени на вредите идващи от самото проучване (Lachmann, 2012).

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Съвременната наука се развива бързо благодарение на наличното познание и новите технологии. Тя се стреми към по-високи практически и финансови резултати. Ако науката обаче си позволи отново да намали времето за тестване на новите продукти за тяхната безопасност, то кризата на талидомида ще се повтори.

## **БЛАГОДАРНОСТИ**

Благодаря на факултет Фармация към Медицински Университет – Плевен за предоставената възможност да участвам в конференцията!

## **ЛИТЕРАТУРА**

Annas, G. J., and Grodin, M. A. (2008). The nuremberg code. In E. J. Emanuel (Ed.), *The Oxford textbook of clinical research ethics* (pp. 136–140). Oxford University Press.

Daemmrch, A. (2004). *Pharmacopolitics: Drug regulation in the United States and Germany*. University of North Carolina Press.

Eichler, H., Abadie, E., Baker, M., and Rasi, G. (2012). Fifty years after thalidomide; what role for drug regulators? *British Journal of Clinical Pharmacology*, 74(5), 731–733. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04255.x>

Lachmann, P. J. (2012). The penumbra of thalidomide, the litigation culture and the licensing of pharmaceuticals. *QJM*, 105(12), 1179–1189. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcs148>

Lader, M. (1974). *Thalidomide and the Power of the Drug Companies*. By Henning Sjöström and Robert Nilsson. Harmondsworth: Penguin. 1971. Pp. 281. Price 40p. *British Journal of Psychiatry*, 124(582), 498–499. <https://doi.org/10.1192/bjp.124.5.498>

Moreno, J. D., Schmidt, U., and Joffe, S. (2017). The Nuremberg Code 70 Years Later. *JAMA*, 318(9), 795. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.10265>

Oliveira, M. A., Bermudez, J. A. Z., and Souza, A. C. M. D. (1999). Talidomida no Brasil: Vigilância com responsabilidade compartilhada? *Cadernos de Saúde Pública*, 15(1), 99–112. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X1999000100011>

Reynolds, L. A., Tansey, E. M., and Wellcome Trust Centre for the History of Medicine (Eds.). (2008). *Clinical pharmacology in the UK, c. 1950-2000: Industry and regulation: the transcript of a Witness seminar held by the Wellcome Trust Centre for the History of Medicine at UCL, London, on 25 September 2007*. Wellcome Trust Centre for the History of Medicine at UCL.

Ridings, J. E. (2013). The Thalidomide Disaster, Lessons from the Past. In P. C. Barrow (Ed.), *Teratogenicity Testing* (Vol. 947, pp. 575–586). Humana Press. [https://doi.org/10.1007/978-1-62703-131-8\\_36](https://doi.org/10.1007/978-1-62703-131-8_36)

Santos, F. L. (2018). *A história da talidomida no Brasil e a trajetória para conquista de direitos das pessoas com a Síndrome teratogênica [M. Sc. Dissertation, Ponta Grossa: State University of Ponta Grossa]*. [https://sucupira.capes.gov.br/sucupira/public/consultas/coleta/trabalhoConclusao/viewTrabalhoConclusao.jsf?popup=true&id\\_trabalho=6384077](https://sucupira.capes.gov.br/sucupira/public/consultas/coleta/trabalhoConclusao/viewTrabalhoConclusao.jsf?popup=true&id_trabalho=6384077)

Toteva, L., and Totev, K. (2020). Epidemiology of fallings in elderly patients. In L. Mitov and N. Kanchev (Eds.), *GODISHNA MEZH DUNARODNA NAUCHNA KONFERENTSIA NA VVVU „GEORGI BENKOVSKI“ 2020 sbornik dokladi 16 oktombri 2020 g. Gr. Dolna Mitropolia* (First edition, pp. 286–293). VVVU „GEORGI BENKOVSKI. (Original work published 2020)

Warsh, C. K. (2024). *Thalidomide Babies*. In C. K. Warsh, Frances Oldham Kelsey, the FDA, and the Battle against Thalidomide (1st ed., pp. 147–168). Oxford University Press New York. <https://doi.org/10.1093/oso/9780197632543.003.0012>

### **Информация за контакти:**

Атанас Анов

Медицински Университет – Плевен

e-mail: [atanas.anov@mu-pleven.bg](mailto:atanas.anov@mu-pleven.bg)

# ФАРМАКОЕПИДЕМИОЛОГИЯ НА ТЕРАПИЯТА С ОПИОИДНИ АНАЛГЕТИЦИ

## PHARMACOEPIDEMIOLOGY OF OPIOID ANALGESICS THERAPY

Д. Филипова, Е. Григоров  
D. Filipova, E. Grigorov

Катедра „Организация и икономика на фармацията“, факултет „Фармация“,  
Медицински университет – Варна  
Department Organization and Economics of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Medical University –  
Varna

### **ABSTRACT**

**Introduction:** Opioid analgesics are a primary therapeutic class with proven clinical efficacy. At the same time, their administration is associated with a significant risk of adverse reactions, the development of dependence, and abuse. Global trends of increased use, leading to serious health and social consequences, emphasize the necessity for risk control and management. Pharmacoepidemiology provides a systematized framework for the quantitative analysis of opioid analgesic prescribing trends, safety assessment, and the identification of abuse patterns.

**Objective:** To systematize the mechanisms for assessing the risk of abuse and dependence in opioid therapy, based on the fundamental principles of pharmacoepidemiology.

**Materials and Methods:** A literature review was conducted in international scientific databases such as PubMed, Scopus, and Web of Science. The primary risk factors associated with the use of opioid analgesics were examined, as well as the possibilities for their early identification through validated screening tools like Opioid Risk Tool.

**Results:** The role of pharmacoepidemiology in monitoring trends in opioid use was analyzed.

**Conclusion:** Pharmacoepidemiology plays a key role in risk management during opioid analgesic therapy. Interdisciplinary collaboration between physicians, pharmacists, and other healthcare professionals is crucial for optimizing safety and limiting abuse, as well as mitigating the negative societal consequences of opioid therapy.

**Keywords:** addictovigilance, drugs of abuse, opioid analgesics, opioid risk tool, pharmacoepidemiology

### **ВЪВЕДЕНИЕ**

Настоящата опиоидна епидемия е една от най-сериозните кризи в общественото здравеопазване в световен мащаб (Phillips et al., 2017). Разработването на ефективни мерки за противодействие е трудно поради променливия характер, географските особености и демографското разнообразие, и тежестта на нежеланите последици и разстройствата, свързани с употребата на опиоиди (**opioid use disorders – OUD**).

Опиоидните аналгетици, подхранващи развитието на опиоидната епидемия, са полезна терапевтична група, когато се използват рационално. Подобно на повечето сложни проблеми, опиоидната криза има множество първопричини - променящите се социални и икономически условия, недостатъчен капацитет за лечение на опиоидна зависимост и правни подходи, които криминализират опиоидната зависимост, вместо да насърчават лечението

(Phillips et al., 2017). Двата основни движещи фактора на кризата обаче са постоянното увеличаване на броя на предписванията на опиоиди и повишената достъпност до хероин и синтетични продукти.

От тези, които са започнали да злоупотребяват с опиоиди през 2000-те години, 75% съобщават, че първоначалният достъп до опиоиди е бил по лекарско предписание (Lankenau et al., 2012).

Приблизително 3-12% от хората, лекувани с опиоиди за хронична болка, развиват пристрастяване или злоупотреба с негативни последици (Fishbain et al., 2008).

Въпреки че кризата с опиоидите често се разглежда през призмата на леталните свръхдозы, разстройствата, свързани с употребата на опиоиди, също имат опустошителни медицински, социални и икономически последици.

Фармакоепидемиологията служи като мост между клиничната фармакология и общественото здраве, като нейните функции включват количествено дефиниране на основните рискове, валидиране на инструменти за оценка на риска и оценяване на тяхната ефективност, откриване на сигнали и интерпретиране на събраната от множество източници информация. В настоящия обзор са систематизирани основни понятия от фармакоепидемиологията на лекарствената злоупотреба и е представена ролята им в оценката на риска при провеждане на терапия с опиодни аналгетици.

## **ЦЕЛ**

### **Фармакоепидемиология на лекарствената злоупотреба**

Опиоидната криза обуславя нуждата да се идентифицират и характеризират нарастващите тенденции към злоупотреба, да се дефинират популации и географски зони с най-голям риск, да се разработят подходящи интервенции, базирани на клиничен опит.

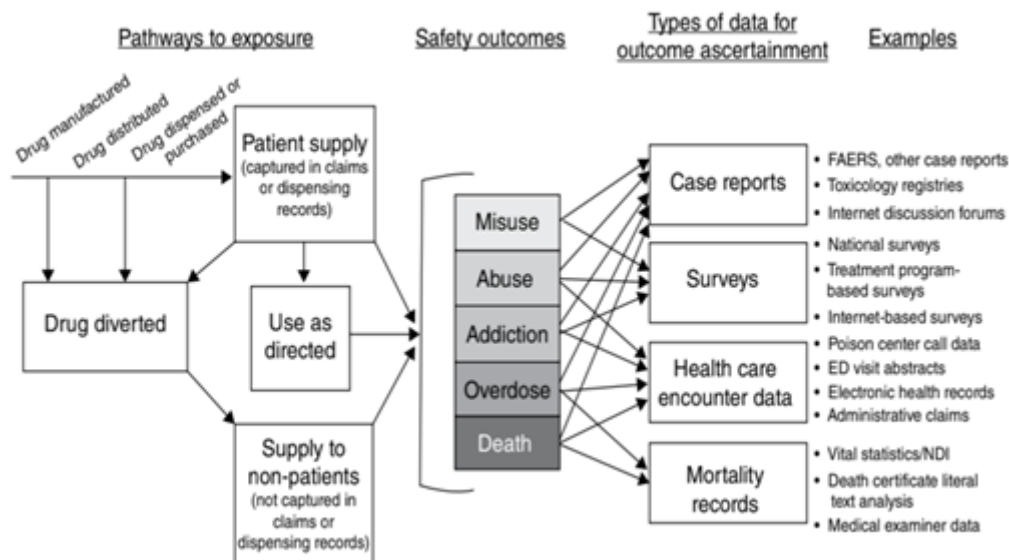
От регулаторна гледна точка трябва да се поясни разликата между неправилна лекарствена употреба и лекарствена злоупотреба и свързаните с тях рискове – зависимост, предозиране, смърт, свързани с употреба на даденото лекарство вещество, но и на други наркотични вещества. Неправилна лекарствена употреба представлява умишлено и неправилно приложение на лекарствени продукти в противоречие с одобреното показание за употреба, като понятието включва в себе си и неспазването инструкциите на специалиста.

Злоупотребата от друга страна е съзнателна, нетерапевтична употреба на лекарствен продукт или субстанция, за да се постигне желан психологически или физиологичен ефект.

Зависимостта се разглежда като съвкупност от поведенчески, когнитивни, физиологични феномени, които се развиват след многократна употреба, включващи

непреодолимо желание за прием и хронична употреба, въпреки опасните последици, приоритизиране на употребата спрямо с други задължения, повишен толеранс, понякога и физическа абстиненция. (McAnnich et al., 2020).

Фигура 1 илюстрира потенциалните неблагоприятни последици от лекарствена злоупотреба и как системите за обществено здравеопазване проследяват тези резултати, като същевременно с това схематично представя основните принципи на фармакоепидемиологията – изучаване на употребата и ефектите от лекарствата в популациите.



Фигура 1. Дефиниране на експозицията и резултатите при провеждане проучвания на лекарствената злоупотреба

Бележки. От Pharmacoepidemiologic Research on Drugs of Abuse. *Pharmacoepidemiology* (6<sup>th</sup> edition, p. 702), B. Strom, S.. Kimmel, S. Hennessy, 2020, John Wiley and Sons

Дадени са примери за източници на информация за целите на фармакоепидемиологичните проучвания, като се подчертава необходимостта от множество източници, за да се дефинират количествено понятията, свързани с лекарствената злоупотреба. Източници на информация могат да бъдат:

- Клинични доклади, които са най-подходящи за идентифициране на конкретни случаи на злоупотреба и зависимост, често биват спонтанни сигнали.
- Данни, получени в хода на различни проучвания сред определни популационни групи
- Данни за от центрове за здравни услуги- за посещения в центрове за спешна помощ, електронни здравни досиета и други.
- Данни за смъртност

Оценката на риска от лекарствена злоупотреба е пряко свързана с експозицията в популацията и достъпност до лекарствени продукти/наркотични вещества. Механизмът, по който възниква лекарствената злоупотреба, започва най-често с първоначална терапевтична употреба, последвана от злоупотреба и впоследствие до загуба на контрол от страна на пациента.

Клинични проблеми, с които се занимават фармакоепидемиологичните изследвания:

- **детекция на сигнали** – да се установи дали дадено лекарствено вещество е обект на злоупотреба в обществото и да се дефинират клиничните последици от нея

- **описателна количествена оценка** – за да се определи обхват, демографски и географски особености, тенденции в употребата, злоупотреба и свързаните с тях заболяемост и смъртност

- **аналитични изследвания** – за определяне на относителния риск от злоупотреба и последиците от нея чрез аналитични епидемиологични проучвания, използващи контролни групи

Необходими са допълнителни изследвания, за да се характеризира по-добре връзката между обем на предписване и ниво на злоупотреба, и да бъде установено до каква степен предписването се обуславя от търсенето на тези, които възнамеряват да злоупотребяват. Необходими са и повече проучвания, за да се осмисли преминаването от терапевтична употреба към злоупотреба и пристрастяването, както и свързаните с тях вреди, ролята на специалистите и нивата, на които те могат да се намесят за да предотвратят тези процеси (McAnich et al., 2020).

### **Лекарствена бдителност при зависимости**

„Лекарствена бдителност при зависимости“ (от англ. Addictovigilance) се отнася до система за наблюдение във Франция, създадена с цел наблюдение на злоупотребата и потенциала за зависимост на психоактивни вещества, с изключение на алкохол и никотин. Тя разчита на спонтанни доклади от здравни специалисти, за да открива сигнали, да генерира предупреждения и информация, която да подпомогне решенията, свързани с общественото здраве. Френската мрежа за наблюдение на зависимостите използва данни от френското здравеопазване от края на 90-те години на миналия век до настоящия момент, за да оцени злоупотребата с лекарства, отпускани с рецепта (Soeiro, T et al., 2025).

Мониторингът на злоупотребата с лекарства, отпускани с рецепта, разглежда проблем, който често е скрит. Един източник на данни рядко е достатъчен, за да се оцени такова сложно явление. Най-добрият подход включва използването на множество системи за

детекция, за да се оцени злоупотребата с лекарства, отпускани с рецепта, в различни популации по чувствителен и специфичен начин.

### **Систематична оценка на злоупотребата с предписания – т. нар. doctor shopping**

Пациентите, злоупотребяващи с наркотици, търсят начини за набавяне, поради което възниква злоупотреба с лекарски предписания - явление, известно като doctor shopping, което включва получаване на припокриващи се рецепти от множество предписващи лекари за едно и също лекарство към един пациент, което води до по-високи дози от предписаните от всеки предписващ лекар поотделно (Jena et al., 2014). Липсата на медицинско наблюдение в допълнение към високите дози увеличава рисковете от нежелани резултати, като например употреба с висок риск от нежелани ефекти, предозиране и смърт.

Проучването **MEGADOSE** има за цел да изведе първата национална и систематизирана оценка на злоупотребата с предписания. В рамките му са установени 200 милиона отпускания насочени към 30 000 пациента всяка година във Франция – злоупотребите се осъществяват на първо място с опиоидни аналгетици, следвани от бензодиазепини и Z-drugs (Soeiro, T et al., 2023).

Прилагането на систематично наблюдение на тези тенденции би предоставило ключова информация за по-ефективно разработване на регулаторни интервенции и оценка на тяхното въздействие (Soeiro, T et al., 2025).

### **Инструменти за скрининг**

В опит да се балансира ефективното управление на болката и безопасността при предписване на опиоиди, са разработени редица експертни консенсусни насоки за предписване на опиоиди при пациенти с хронична неонкологична болка. По-голямата част от насоките препоръчват на специалистите, които назначават опиоидна терапия, да използват стратегии като внедряване на държавна програма за мониторинг на лекарствата, отпускани с рецепта, осъществяване на правилно дозиране на опиоиди и използване на инструменти за оценка на риска от злоупотреба и други (Phillips et al., 2017).

Разработени са три вида инструменти за оценка на риска, които да детектират 3 основни вида опасности:

1. Злоупотреба с опиоиди преди инициране на дългосрочна опиоидна терапия
2. Признаци на злоупотреба при пациенти, които понастоящем употребяват опиоиди
3. Обща злоупотреба с неопиоидни вещества

Таблица 1. Инструменти за скрининг, използвани за оценка на риска от злоупотреба преди инициране на дългосрочна опиоидна терапия

Category	Items, No.	Administered By
<b>Patients considered for long-term opioid therapy:</b>		
ORT: Opioid Risk Tool <sup>7</sup>	5	Patient
SOAPP <sup>®</sup> : Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain <sup>8</sup>	24, 14, and 5	Patient
SISAP: Screening Instrument for Substance Abuse Potential <sup>9</sup>	5	Patient
DIRE: Diagnosis, Intractability, Risk, and Efficacy Score <sup>10</sup>	7	Clinician

Бележки: От Risk assessment: safe opioid prescribing tools. Martin D. Cheattle, 2019, HealthCentral LLC

Най-често препоръчваните инструменти за оценка на риска от злоупотреба с опиоиди преди инициране на опиоидна терапия (Таблица 1) включват: инструмента за риск при терапия с опиоиди (**ORT**); оценка на опиоидната терапия за пациенти с болка - преработена (**SOAPP-R**), инструмента за скрининг за потенциал за злоупотреба с вещества (**SISAP**); и скалата за диагноза, нелечимост, риск и ефикасност (**DIRE**) (Martin, 2019).

**DIRE** е инструмент, предназначен за употреба от лекари за прогнозиране ефикасността на аналгезията и придържането към дългосрочна опиоидна терапия, при който се оценяват 7 фактора – диагноза – дали опиоидната терапия е подходяща за индикацията, нелечимост – неуспех от предходна терапия, психологически риск, химически риск, история на злоупотреба/ зависимост към наркотици или алкохол, потенциал за спазване на назначения терапевтичен курс, социална стабилност и ефикасност. **DIRE** се характеризира с висока чувствителност – 94% и специфичност - 87% за прогнозиране придържането на пациента към терапията (Belgrade, M et al., 2006).

**SISAP**, **ORT** и **SOAPP-R** са инструменти, които пациентът попълва самостоятелно.

**ORT** (Таблица 2) е кратък инструмент за самооценка на риска, предназначен за употреба от пациенти в заведения за първична медицинска помощ, използван за оценка на риска от злоупотреба с опиоиди преди инициране на терапия.

Резултат от 3 или по-нисък показва нисък риск от бъдеща злоупотреба с опиоиди, от 4 до 7 дефинира умерен риск, а резултат от 8 или по-висок отразява висок риск от злоупотреба (Opioid Risk Tool, 2026).

Таблица 2. *ORT* скала

Mark each box that applies	Female	Male
<b>Family history of substance abuse</b>		
Alcohol	1	3
Illegal drugs	2	3
Rx drugs	4	4
<b>Personal history of substance abuse</b>		
Alcohol	3	3
Illegal drugs	4	4
Rx drugs	5	5
<b>Age between 16—45 years</b>	1	1
<b>History of preadolescent sexual abuse</b>	3	0
<b>Psychological disease</b>		
ADD, OCD, bipolar, schizophrenia	2	2
Depression	1	1
<b>Scoring totals</b>		

При пациентите, категоризирани като високорискови, вероятността от злоупотреба/неправилна лекарствена употреба е много висока. **ORT** може да се приложи и оцени за по-малко от 1 минута и е метод, валидиран както при мъже, така и при жени, в популации, изпитващи остра или хронична болка.

При инициране на терапия с опиоидни аналгетици е важно да се проведе и скрининг за съпътстващи психологически разстройства, като депресия и тревожност, които се срещат с висока честота сред много хронично болни пациенти (Martin, 2019). Пренебрегването на тези разстройства може да допринесе за злоупотреба с опиоидната терапия. Използват се кратки, валидирани инструменти за оценка на разстройствата на настроението и тревожността (като например въпросника за здравето на пациента (**PHQ-9**) и инструмент за генерализирано тревожно разстройство (**GAD**)).

## МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Приложен е дескриптивен и аналитичен подход, основан на литературен обзор, включващ търсене и анализ на научни публикации в международни бази данни, вкл. PubMed,

Scopus, Web of Science, с насока към съвременни проучвания в областта на фармакоепидемиологията на лекарствената злоупотреба. Обобщени са основни принципи на фармакоепидемиологичния анализ, както и данни от специфични проучвания като **MEGADOSE** и системи за наблюдение – френската система **Addictovigilance**. Анализирани са инструментите за скрининг.

## РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Фармакоепидемиологичните проучвания демонстрират пряка зависимост между повишеното предписване на опиоидни аналгетици и честотата на лекарствена злоупотреба с тях. Данните от системи за мониториране показват, че повишената достъпност до опиоиди води до по-висок риск от неправилна употреба, до увеличаване случаите на зависимост, предозиране и повишена смъртност. Оценима е опасността при продължителна опиоидна терапия, при която рискът от зависимост се увеличава пропорционално на продължителността на експозицията и прилаганите дози. Важно е да се отбележи, че липсват достатъчно категорични данни за доминиране на ползите спрямо рисковете при хронична опиоидна употреба. (Phillips et al., 2017). Ограниченият брой рандомизирани контролирани проучвания (РКИ), демонстриращи ефикасността на опиоидните аналгетици, са с недостатъчен брой извадки и кратка продължителност на проследяването, като рядко надхвърлят период от 3 месеца – времева рамка, след която болката се дефинира като хронична. Това насочва специалистите към предпазлив подход за инициране на дългосрочна терапия с опиоидни аналгетици. Съвременните препоръки за управление на болката изискват използване на комплексни стратегии, включващи не само фармакологични, но и нефармакологични интервенции, включително когнитивно-поведенчески, рехабилитационни, интервенционални терапии и други (Koele et al., 2014).

Резултатите от анализирани фармакоепидемиологични проучвания подчертават ролята на системите за мониторинг и ранното идентифициране на пациентите в риск от злоупотреба. Инструменти като **ORT**, **SOAPP-R**, **SISAP** и **DIRE** позволяват поставяне на прогностична оценка и оправна точка за специалистите преди или след инициране на опиоидната терапия.

В практиката за ефективно ограничаване риска от злоупотреба роля имат и други стратегии като разработване на програми за мониториране на лекарствата по лекарско предписание, ограничаване на предписанието до най-ниската доза за ефективна аналгезия, ограничаване продължителността на терапията и осъществяване на провеждане на рутинен контрол чрез изследвания на урина/токсикологичен анализ. Друга концепция, която до този

момент не е внедрена в България, е използване на **ADF – abuse-deterrent formulations** – лекарствени форми, разработени така че да противодействат на злоупотребата. При пациенти с висок риск от злоупотреба се препоръчва и едновременно предписване на Naloxone за ограничаване на риска от предозиране.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опиоидната криза подчертава взаимовръзката между употребата за терапевтични цели и лекарствената злоупотреба и адресира социално-икономическите сили, движещи злоупотребата с наркотици, като същевременно с това стимулира интереса към разработване на ефективни методи в сферата на фармакоепидемиологията.

Ключова роля в ограничаването на риска от лекарствена злоупотреба с опиоиди, има мултидисциплинарният подход, а именно функциониращо сътрудничество между лекари, фармацевти и други здравни специалисти с цел осигуряване на ефективна терапия, съпроводена с оптимизирана безопасност за пациента и минимален риск от странични ефекти.

Въвеждането на електронни рецепти за лекарствени продукти със специален режим на отпускане създава възможност за систематизиране и анализ на тенденциите по назначаване на опиоидна терапия и опитите за злоупотреба. Електронизирането на документацията, свързана с употребата на наркотични вещества за терапевтични цели, би позволило изграждането на национален механизъм за мониториране на опиоидната употреба. Разработването на подобна система би подпомогнало контрола и стратегиите за превенция.

## ЛИТЕРАТУРА

Belgrade, M. J., Schamber, C. D., Lindgren, B. R. (2006). The DIRE score: predicting outcomes of opioid prescribing for chronic pain. *The journal of pain*, 7(9), 671–681. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2006.03.001>

Fishbain, D. A., Cole, B., Lewis, J., Rosomoff, H. L., Rosomoff, R. S. (2008). What percentage of chronic nonmalignant pain patients exposed to chronic opioid analgesic therapy develop abuse/addiction and/or aberrant drug-related behaviors? A structured evidence-based review. *Pain medicine (Malden, Mass.)*, 9(4), 444–459. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2007.00370.x>

Jena, A. B., Goldman, D., Weaver, L., Karaca-Mandic, P. (2014). Opioid prescribing by multiple providers in Medicare: retrospective observational study of insurance claims. *BMJ (Clinical research ed.)*, 348, g1393. <https://doi.org/10.1136/bmj.g1393>

Koele R, Volker G, van Vree F, van Gestel M, Koke A, Vliet Vlieland T. Multidisciplinary rehabilitation for chronic widespread musculoskeletal pain: Results from daily practice. *Musculoskeletal Care*. 2014;12(4):210–220.

Lankenau, S. E., Teti, M., Silva, K., Jackson Bloom, J., Harocopos, A., Treese, M. (2012). Initiation into prescription opioid misuse amongst young injection drug users. *The International journal on drug policy*, 23(1), 37–44. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2011.05.014>

Martin, D., Risk assessment: safe opioid prescribing tools, 2019, *Health Central LLC*. <https://www.medcentral.com/pain/chronic/risk-assessment-safe-opioid-prescribing-tools>. Accessed January 20, 2026.

Mcaninch, J., Secora, A., Kornegay, C.J., Staffa, J. (2019). Pharmacoepidemiologic Research on Drugs of Abuse. *Pharmacoepidemiology Sixth Edition*.

Opioid Risk Tool. <https://nida.nih.gov/sites/default/files/opioidrisktool.pdf>. Accessed January 31, 2026.

Phillips JK et al. (2017) Pain Management and the Opioid Epidemic: Balancing Societal and Individual Benefits and Risks of Prescription Opioid Use. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK458655/>. Accessed January 20, 2026.

Soeiro, T., Daveluy, A., Victorri-Vigneau, C., Lapeyre-Mestre, M., Micallef, J. (2025). Inputs of pharmacoepidemiology in addictovigilance: How do they fit together?. *Therapie*, 80(2), 205–211. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2024.10.058>

Soeiro, T., Pradel, V., Lapeyre-Mestre, M., Micallef, J. (2023). Systematic assessment of non-medical use of prescription drugs using doctor-shopping indicators: A nation-wide, repeated cross-sectional study. *Addiction (Abingdon, England)*, 118(10), 1984–1993. <https://doi.org/10.1111/add.16261>

#### **Информация за контакти:**

Диана Филипова

Катедра „Организация и икономика на фармацията“

e-mail: [diana.filipova1@gmail.com](mailto:diana.filipova1@gmail.com)

# ПРОКРАСТИНАЦИЯ И ЛИЧНОСТНИ ПРЕДИСПОЗИЦИИ ПРИ СТУДЕНТИ

## PROCRASTINATION AND PERSONAL PREDISPOSITIONS IN STUDENTS

С. Цветкова  
S. Tsvetkova

Медицински университет – Плевен, Катедра „Медицинска физика, биофизика, клинични и  
предклинични науки“  
Medical University – Pleven, Department of “Medical Physics, Biophysics, Clinical and Preclinical  
Sciences”

### **ABSTRACT**

**Introduction:** Procrastination leads to tension, stress, anxiety, depression. It is associated with problems in academic performance, irregularity in achieving success and lowering self-esteem. This phenomenon affects self-regulation, proactivity and adaptation is produced by personal predispositions, affecting personal development to varying degrees.

**Aim:** The aim of the study is to establish the presence of academic procrastination among students studying at the Medical University-Pleven, with the results being analyzed in the context of personal predispositions.

**Materials and methods:** A GPS scale measuring the construct procrastination (C.Lay) was used, which provides information regarding five factors. It was applied among 60 full-time and part-time students studying at the Medical University-Pleven from three majors.

**Results:** The results show the presence of academic procrastination. Despite the fact that there is relatively good planning and good time management, values above 50% are registered for the other three factors, which indicates the presence of practices that would be considered provocative.

**Conclusion:** We view procrastination as a personal attitude of experiencing reluctance to complete tasks, low self-efficacy, fear of failure, and strict perfectionism, which leads to lower levels of health, professional and personal success, and well-being.

**Keywords:** personal predispositions, procrastination, students

### **ВЪВЕДЕНИЕ**

Прокрастинацията в литературата се разглежда като феномен, който в хода на житейския си път, сме преживявали в различна степен и честота. Отлагането на инициативите, задачите, решаването на проблеми за „по-късно“ се случва, независимо от осъзнаване на факта, че на по-късен етап тези решения водят до преживяване на стрес (Steel, 2007). Поведението включва отлагане на започването или изпълнението на ангажимент до последния момент, до и след предварително определен краен срок или за неопределено време (Dryden, 2012). Някои автори го описват като провал на самоконтрола и като метакогнитивен провал (Ferne et al., 2018). Феноменът не се счита за психиатрично състояние, но има отрицателно въздействие върху индивидуалното представяне, често се свързва с по-лошо психично здраве и повлиява всяка дейност (Rozenal and Carlbring, 2014). Прокрастинацията е широко разпространена саморегулаторна недостатъчност, засягаща

приблизително една пета от възрастното население и половината от студентската общност (Rozental and Carlbring, 2014). Докато *пасивното отлагане* е самодеструктивен процес, при който съмнението в себе си, тревожността и дистресът съпътстват неизпълнението на задачите и неспазването на крайните срокове, *активното отлагане* е саморегулираща се стратегия за управление на времето (Sowon et al., 2017). Често срещана форма на прокрастинация сред студентите е отлагането на писмени задачи и ученето за изпити. Проведените в тази област проучвания отчитат различни нива на разпространение на този проблем, вариращи от 46%-52% до 80%-95% (Hayat et al., 2020).

Личността оказва силно влияние върху житието, засягайки житейските избори, психичното здраве, благополучие, цели и намерения (Suman et al. 2022). Личностните предиспозиции са трайни вътрешни склонности, черти и модели на поведение, които определят как човек реагира на ситуации и преживява (Bakracheva, 2023). Те влияят върху саморегулацията, проактивността и адаптирането. Авторите Steel и Klingsieck правят извод, че емоционално стабилните прокрастинатори имат по-високо ниво на съвестност, а бунтуващите се или търсещите автономия прокрастинатори - по-високо ниво на импулсивност (Steel and Klingsieck, 2016). Високата екстраверсия или висока отвореност към преживявания отключват по-лесно феномена „отлагане“ (Steel and Klingsieck, 2016).

## **ЦЕЛ**

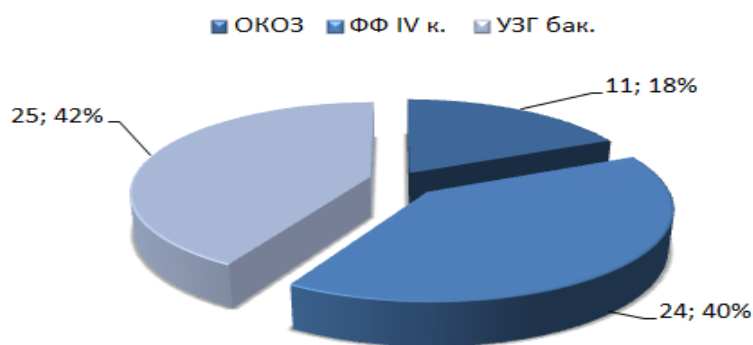
Целта на проучването е да се установи наличието на прокрастинация при обучаващи се студенти в Медицински университет-Плевен като резултатите се анализират в контекста на личностните предиспозиции.

## **МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ**

Използвана е GPS - скала, измерваща конструкта прокрастинация (C.Lay), която е дава информация по отношение на пет фактора. Приложена е сред 60 редовно и задочно обучаващи се в МУ-Плевен студенти от три специалности. Използвана е SPSS пакет за обработка на данните.

## **РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ**

На фигура 1 е представено разпределението по специалности на анкетираните студенти в брой и относителни дялове.



Фигура 1. Разпределение на анкетираните по специалност

Разпределението на респондентите по възрастови групи е показано в таблица 1: 20-30 годишни – 45 (75%); 31-40 г. – 6 (10%) и над 42 г. – 9 (15%). От общия брой студенти 19 (31.5%) са мъже и 41 (68.3%) – жени (табл. 2).

Таблица 1. Разпределение по възрастови групи

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 1,00	45	75,0	75,0	75,0
2,00	6	10,0	10,0	85,0
3,00	9	15,0	15,0	100,0
Total	60	100,0	100,0	

Таблица 2. Разпределение по пол

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 1,00	19	31,7	31,7	31,7
2,00	41	68,3	68,3	100,0
Total	60	100,0	100,0	

Разпределение на резултатите по фактори:

*Фактор 1. Добро планиране.* Във високо ниво попадат 31 студента (52%), в умерено -27 (45%) и в ниско 2 (3%).

*Фактор 2. Отлагане.* При 39 (65%) се наблюдава умерено ниво и при 16 (27%) – високо. Повече от половината респонденти са попадали в ситуации, при които са склонни да забавят/отлагат.

*Фактор 3. Правене на нещата в последната минута.* Общо 29 (48%) имат умерени резултати, 19 (32%) – високи и 12 (20%) – ниски по фактора. Така за общо 80% от студентите може да се заключи, че допускат да отлагат дейности в последния срок/дата/час, т.е. активно да прокрастинират.

*Фактор 4. Добро управление на времето.* По този фактор не се отчитат данни в ниско ниво. В умерено попадат 16 лица (27%), а във високо – 44 (73%).

*Фактор 5. Лошо управление на времето.* Едва 4 (7%) имат нисък резултат по показателя, 38 (63%) – умерен и 18 (30%) – висок. Анкетирани студенти самооценяват своите организационни умения по критичен и сравнително обективен начин, като се вземат предвид резултатите по останалите фактори и цялостната картина след статистическата обработка.

Таблица 3 показва разпределението на резултатите от два фактора: добро планиране и добро управление на времето. Онщо 28 лица (47%) показват умерено и 29 лица (48%) високо ниво. Обединените фактори: отлагане и лошо управление на времето показват, че 38 лица (63%) имат резултати в умерени нива и по 11 лица (16%) попадат в ниските и високи нива (табл.4).

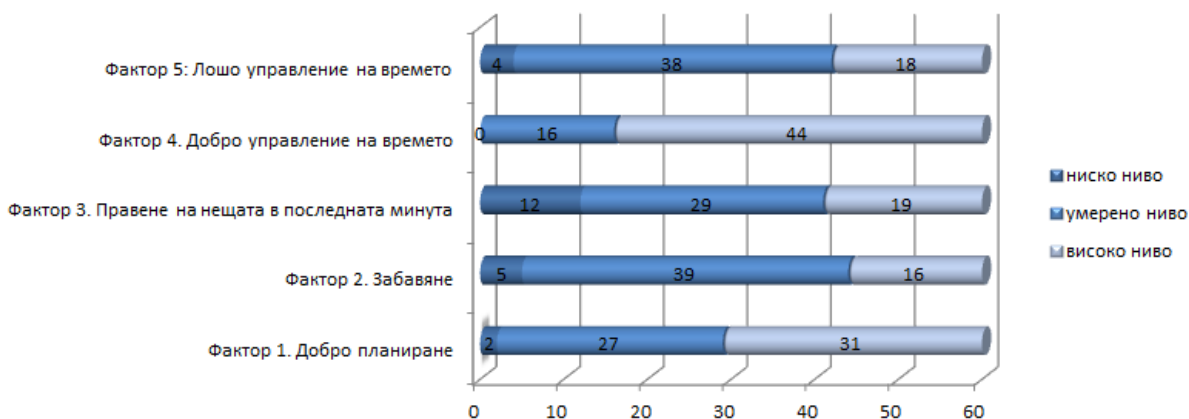
*Таблица 3. Добро планиране и добро управление на времето*

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1,00	3	5,0	5,0	5,0
	2,00	28	46,7	46,7	51,7
	3,00	29	48,3	48,3	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

*Таблица 4. Отлагане е и лошо управление на времето*

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1,00	11	18,3	18,3	18,3
	2,00	38	63,3	63,3	81,7
	3,00	11	18,3	18,3	100,0
	Total	60	100,0	100,0	

Фигура 2 показва разпределението на резултатите по фактори и по нива. Независимо, че 44 (73%) имат високи резултати по фактор „добро управление на времето“ и 31 (52%) по фактор „добро планиране“, 38 (63%) в умерена степен са склонни лошо да управляват времето си и 39 (65%) са склонни умерено да забавят/отлагат инициативи, задачи, цели.



Фигура 2. Разпределение резултатите по фактори и нива

Подобно противоречие може да бъде обяснено с личностна флексабилност и приоритизиране на едни мотиви за сметка на други, като първите очаквано ще носят по-високо оценен личностен смисъл и значение. Таблица 5 илюстрира някои от установените корелационни връзки между резултатите от теста, възрастовата група, пола и специалността, в която се обучават анкетираните студенти. Студентите, които са над 30 г. показват по-добро планиране ( $r=.305$ ,  $p=0.01$ ), по-рядко отлагат задачите и инициативите си ( $r=-.455$ ,  $p=0.000$ ). По-високата възраст корелира отрицателно с лошо управление на времето ( $r=-.251$ ,  $p=0.05$ ) и общо - с прокрастинацията ( $r=-.469$ ,  $p=0.001$ ).

Таблица 5. Spearman's Rank Correlations

		VAR00001	VAR00003	VAR00009	VAR00007	VAR00010	
Spearman's rho	VAR00001	Correlation Coefficient	1,000	,305*	-,469**	-,251	,539**
		Sig. (2-tailed)	.	,018	,000	,053	,000
		N	60	60	60	60	60
VAR00003		Correlation Coefficient	,305*	1,000	-,446**	-,288*	,212
		Sig. (2-tailed)	,018	.	,000	,026	,105
		N	60	60	60	60	60
VAR00009		Correlation Coefficient	-,469**	-,446**	1,000	,590**	-,408**
		Sig. (2-tailed)	,000	,000	.	,000	,001
		N	60	60	60	60	60
VAR00007		Correlation Coefficient	-,251	-,288*	,590**	1,000	-,310*
		Sig. (2-tailed)	,053	,026	,000	.	,016
		N	60	60	60	60	60
VAR00010		Correlation Coefficient	,539**	,212	-,408**	-,310*	1,000
		Sig. (2-tailed)	,000	,105	,001	,016	.
		N	60	60	60	60	60

\*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Работещите и задочно обучаващите се студенти над 30 г. са повече ориентирани към добро планиране и по-добро управление на времето, в сравнение със студентите до 30 г.

Специалността е в положителна корелация с показателя „добро планиране“ ( $r=.215$ ,  $p=0.01$ ), представено в ранжиране: ОКОЗ, „Фармацевт“, УЗГ бакалавър. В обратна статистическа зависимост са резултатите по специалност и показател „отлагане“ ( $r=-.443$ ,  $p=0.00$ ), по показател „лошо управление на времето“ ( $r=-.310$ ,  $p=0.01$ ) и общия показател за прокрастинация ( $r=-.408$ ,  $p=0.001$ ).

Обработените данни свидетелстват, че съществува отрицателна статистическа зависимост между фактора „добро планиране“ и факторите „отлагане“ ( $r=-.420$ ,  $p=0.001$ ), с „лошо управление на времето“ ( $r=-.288$ ,  $p=0.02$ ) и с общия показател за прокрастинация ( $r=-.446$ ,  $p=0.0006$ ). Факторът „добро планиране“ е в положителна сигнификантна връзка с фактора „добро управление на времето“ ( $r=.566$ ,  $p=0.000$ ).

### ***Личностни предиспозиции за прокрастинацията***

Научните изследвания на Steel и кол. (2007, 2010) доказват, че определени личностни черти могат да са се окажат важни при предсказване на прокрастинацията: високата степен на импулсивност ( $r = .41$ ) и липса на самоконтрол ( $r = -.58$ ).

Тези черти често се наричат ключови компоненти при други поведенчески проблеми, свързани със саморегулацията (Moffitt et al., 2011). За изясняване на личностните атрибуции за проявата на прокрастинацията, могат да се поставят следните въпроси:

- ***Перфекционизъм:*** Стремещът към перфектното изпълнение създава огромен натиск, който блокира действията. *От къде произлизат корените на перфекционизма?*
- ***Страх от провал:*** *Защо се притесняваме, че няма да се справим достатъчно добре?*
- ***Проблемно управление на емоциите:*** *Колко често имаме трудности при справянето с негативните чувства тревожност, несигурност, отчаяние?*
- ***Ниско самочувствие, липса на увереност:*** *Ако скептицизмът ни кара да отлагаме действията, кой е посял първите кълнове на съмнението към собствените ни способности?*

От неврологична гледна точка могат да се анализират предпоставките за възникване на склонността към отлагане. Лимбичната система е еволюционно по-стара и търси незабавно удовлетворение и комфорт. Префронталния кортекс е свързан с висшите когнитивни функции (вкл. планиране, вземане на решения, контрол над импулсите). Прокрастинация настъпва, когато лимбичната система доминира над префронталния кортекс.

Съществува връзка между така наречените „вътрешни диалози“ и генериране на отлагането – когато посланията „трябва“ в миналото, дадени от значимите възрастни, се трансформират в критични личностни самоизисквания и се срещнат с упоритите протести на онази детска Его-същност, която желае да е автономна и независима.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прокрастинацията разглеждаме като личностна нагласа за преживяване на нежелание за изпълнение на задачи, ниска самоефективност, страх от провал и перфекционизъм, което води до по-ниски нива на психично здраве, засяга професионалния и личен успех.

Активните прокрастинатори успешно функционират под времеви натиск, могат да вземат осъзнато решение за отлагане, имат способност за спазване на крайни срокове и способност за постигане на добри резултати. В тази група попадат голяма част от анкетираните студенти.

Поради високата честота на разпространение на феномена, особено сред студентите, е необходимо да бъде отворено пространство за добра информираност, за начините за идентификация на прокрастинацията и за стратегиите, посредством които могат да се осъзнаят и преразгледат психологичните детерминанти за възникването ѝ.

## ЛИТЕРАТУРА

Bakracheva M. (2023). Lichnoostni prediktori na prezhiviyano blagopoluchie. UI „Sv. Kliment Ohridski“. Sofia

Fernie B. A., U. Y. Kopara , P. L. Fisherc , M. M. Spada, M. M. (2018). Further development and testing of the metacognitive model of procrastination: Self-reported academic performance, *Journal of Affective Disorders*. Vol. 240, pp. 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.07.018>. Jan. 2026.

Hayat A, Jahanian M, Bazrafcan L, Shokrpour N. (2020). Prevalence of Academic Procrastination Among Medical Students and Its Relationship with Their Academic Achievement. *Shiraz E-Med J*. 21(7):e96049. doi: <https://doi.org/10.5812/semj.96049>. Dec. 2025.

Dryden, W. (2012). Dealing with Procrastination: The REBT Approach and a Demonstration Session. *Journal Rat-Emo Cognitive-Behavior Therapy*. Springer. Vol.30:264–281.DOI 10.1007/s10942-012-0152-x

Lay C. (1986). At last, my research article on procrastination. *Journal of Research in Personality*, 20. pp.474-495. Apr. 2025.

Moffitt T., Arseneault L, Belsky D, Dickson N, Hancox RJ, Harrington H, Houts R, Poulton R, Roberts BW, Ross S, Sears MR, Thomson WM, Caspi A. (2011). A gradient of childhood self-control predicts health, wealth, and public safety. *Proc Natl Acad Sci USA*. Feb 15;108(7):2693-8. doi: 10.1073/pnas.1010076108. Epub 2011 Jan 24. PMID: 21262822; PMCID: PMC3041102. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21262822/> Dec. 2025.

Rozental A., P. Carlbring. (2025). Understanding and Treating Procrastination: A Review of a Common Self-Regulatory Failure. *Psychology*, 2014. Vol.5 No.13,1488-1502. Online September 2014 in SciRes. <http://www.scirp.org/journal/psych> <http://dx.doi.org/10.4236/psych.2014.513160>. Noem.2025.

Sowon K., S. Fernandez, L. Terrier. (2017). Procrastination, personality traits, and academic performance: When active and passive procrastination tell a different story. vol. 108, pp. 154-157

Steel P. (2007). The nature of procrastination: A meta-analytic and theoretical review of quintessential self-regulatory failure. *Psychological Bulletin*, 133(1):65-94.

Steel P. (2010). Arousal, avoidant, and decisional procrastinators: Do they exist? *Personality and Individual Differences*. v.48. pp. 926-934.„

Steel P., K.Klingsieck. (2016). Academic Procrastination: Psychological Antecedents Revisited. *Australian Psychologist*. Vol.51:(36–46).  
[https://www.academia.edu/85615412/Academic\\_Procrastination\\_Psychological\\_Antecedents\\_Revisited](https://www.academia.edu/85615412/Academic_Procrastination_Psychological_Antecedents_Revisited). Feb. 2026.

Suman Ch., S. Saha, A. Gupta, S. Kumar Pandey, P. Bhattacharyya. A multi-modal personality prediction system. *Knowledge-Based Systems*. Vol. 236. 2022, 107715. ISSN 0950-7051. <https://doi.org/10.1016/j.knosys.2021.107715>. Mart 2026.

### **Информация за контакт**

Проф. Силвия Цветкова, д.кл.пс

Медицински университет-Плевен

Катедра “Физика, биофизика, клинични и предклинични науки”

e-mail: [silvia.tsvetkova@mu-pleven.bg](mailto:silvia.tsvetkova@mu-pleven.bg)

# ПРИЛОЖЕНИЕ НА ИНСТРУМЕНТИ ОТ ТРАНЗАКЦИОННИЯ АНАЛИЗ В ПРЕПОДАВАНЕТО НА КОМУНИКАТИВНИ УМЕНИЯ APPLICATION OF TRANSACTIONAL ANALYSIS TOOLS IN THE TEACHING OF COMMUNICATION SKILLS

С. Цветкова  
S. Tsvetkova

Медицински университет – Плевен, Катедра „Медицинска физика, биофизика,  
клинични и предклинични науки“  
Medical University – Pleven, Department of “Medical Physics, Biophysics,  
Clinical and Preclinical Sciences”

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Transactional analysis was relatively late validated for Bulgarian conditions as a well-built paradigm, oriented towards three significant areas of public life, one of which is education. Due to the many tools it has and has applied, the material discusses two that are actively used in teaching communicative skills.

**Aim:** The aim is to emphasize the success of Transactional Analysis in the system of academic education, through the use of basic theoretical concepts that interactively contribute to the effective acquisition of communicative skills.

**Materials and methods:** The material discusses two tools: Ego-structure and Functional Analysis, used for many years in teaching Communicative techniques and skills to students, 4th year, specialty "Pharmacy" at MU-Pleven.

**Results:** The results of using the two approaches discussed in Transactional Analysis reveal a new field for implementing innovative effective strategies, leading to increased student activity and optimizing the durability of knowledge and skills, reflected in maintaining high results in the discipline.

**Conclusion:** Communicative techniques and skills are within the theoretical scope of communication psychology. They are part of the flexible skills of students, especially in specialties that are oriented towards a dynamic environment of horizontal and vertical interactions. The use of Transactional Analysis has been proven effective, including in higher education.

**Keywords:** Transactional analysis, students, communicative techniques and skills

## **ВЪВЕДЕНИЕ**

Транзакционният анализ сравнително късно се валидизира за български условия като стройно изградена парадигма, ориентирана към три значителни области на обществения живот, една от които е образованието (Vos and van Rijn, 2021; Erskine, 2016).

Теоретичната концепция на Е. Бърн задълбочено и всеобхватно обяснява общуването, бързо след създаването ѝ предизвиква огромен интерес и придобива популярност несамо сред специализираната общност, но и в среди на бизнеса, организациите, образованието (Laugeri, 2020). Създадени са Institute of Transactional Analysis, European Association for

Transactional Analysis and International Transactional Analysis. Подходът се концентрира върху интрапсихичните промени и обединява прозренията на психоаналитиците с обективността на бихейвиористите, подкрепени от хуманистични ценности (Tilney, 2001).

В страната ни има изключително редки случаи, при които ТА се внедрява в преподаването сред студенти по различни дисциплини. Липсват случаи, при които преподаването се реализира сред студенти, обучаващи се в медицински ВУЗ от преподаватели, преминали пълния курс на обучение в ТА.

В Медицински университет-Плевен психодинамичната теория на Е. Берн е интегрирана в преподавателската ни практика от повече от десет години.

Поради множеството инструменти, с които Транзакционния анализ разполага и е прилаган (Hollins, 2011; Cornel, 2011), в материала се обсъждат два, използвани активно при преподаването на комуникативни умения.

## **ЦЕЛ**

Целта е да се подчертае успешността на Транзакционния анализ в системата на академичното образование, чрез използване на базисни теоретични концепции, които по интерактивен път съдействат за ефективното усвояване на комуникативните умения.

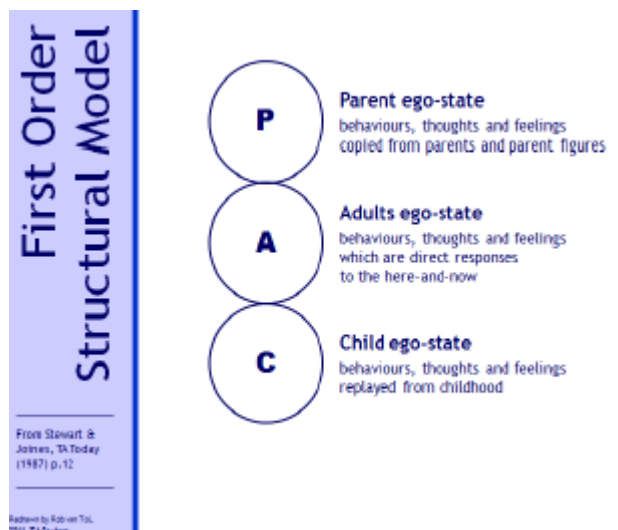
## **МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ**

В материала се обсъждат два инструмента: Структурен и Функционален анализ, дългогодишно използвани в преподаването на „Комуникативни техники и умения” при студенти, IV курс, специалност „Фармация“ към МУ-Плевен.

## **РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ**

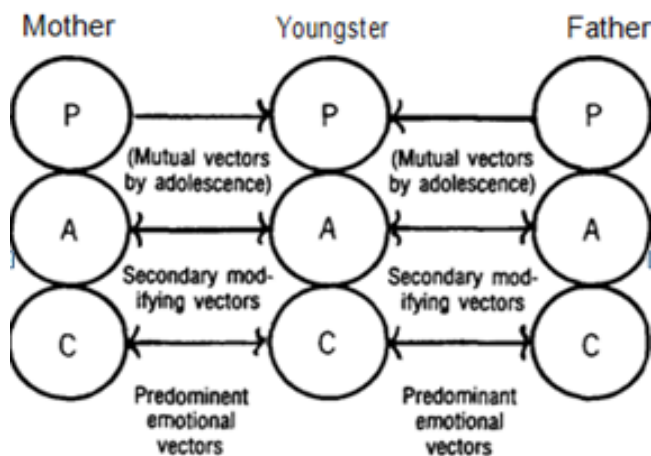
### **Структурен анализ.**

Ерик Бърн предлага оригинална психодинамична теория за личността, общуването и развитието като приема, че *психиката се състои от три Его състояния* – Его-състояние Родител (Нормативен и Обгрижващ), Его-състояние Възрастен и Его-състояние Дете, отразяващи опита, мислите, чувствата, вярванията и преживяванията ни (Brekar, 2015).



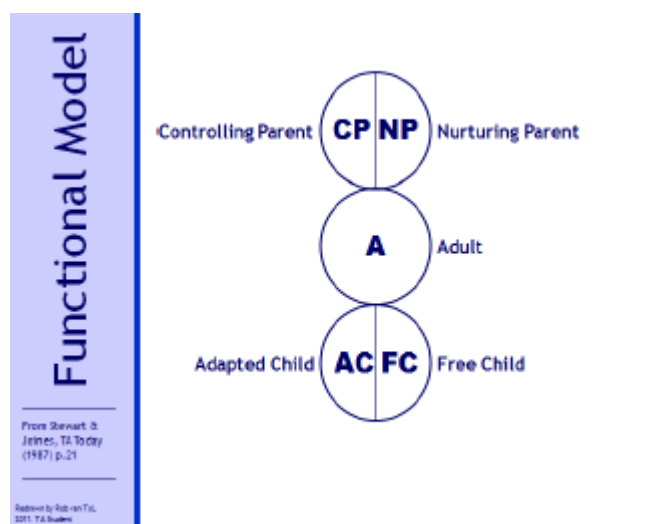
Фигура 1. Структурен модел

Запознаването със Структурния модел е началната крачка към разбиране на едно от фундаменталните области в Транзакционния анализ (фиг.1). В съдържателен аспект, изградените Его-състояния дълбоко повлияват всички сфери на функциониране (Laugeri, 2020).



Фигура 2. Формиране на Его-състоянията

Изградените в детството Его-състояния, под влияние както на микро- и мезо-средата, така и под влияние на трансгенерационните релационни модели, се интегрират в периода на възраст. Персистират във времето манифестирайки в по-голяма или по-малка степен (фиг. 2). По този начин, в хода на общуването (на социално ниво) могат успешно да се наблюдават от онези, които са придобили сензитивността да ги откриват, анализират и насочват.



Фигура 3. Функционален модел

Археопсихиката на Его-състояние Дете разкрива сложния и комплексния характер на въздействията и ефектите от процесите на външната и вътрешната среда, които оставят трайни и дълбоки белези, повлияни от наличния опит и предизвикват реакции, най-често свързани с решенията за оцеляване и адаптиране.

### Функционален анализ

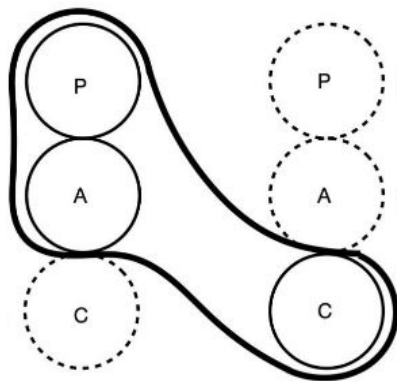
В теорията са разглеждани (Brekar, 2015): Адаптирано Дете и Естествено/свободно Дете. Свободното/естественото дете се формира и проявява спонтанно, в отсъствие на социален филтър, поради което емоционалните и поведенческите му реакции са действително преживявани и проявими (фиг.3). Двете форми на Адаптираното дете: Бунтуващо се Адаптирано Дете и Подчинено Адаптирано Дете показват вариациите на адаптивност в детството и се запазват с относителна устойчивост в последващите развитийни периоди. Характерно и за трите функции е наличието на емоции, преживявания и чувства, които в по-късен етап могат значително да повлияят не само комуникативното поведение, но и процесите на вземане на решения (маркирано с отсъствието на „тук и сега“).

Его състояние-Родител се формира под въздействието на родителите в миналото и притежава възпитателна функция.

Нормативният родител: поема отговорности; структурира; налага забрани и позволения; поставя граници; търси отговорност; може да бъде критичен; може да злоупотреби с власт; да е деспотичен; може да създаде убеждения за непълноценност, незрялост, некомпетентност; установява ред, ръководи, утвърждава.

Обгрижващият родител: дава любов, подкрепа, прегръдка, успокоява; съчувства, дава топлина, емоционално съпричастен; насърчава, дава подкрепа; грижовен; неспокоен,

тревожен; може да ограничава автономността; може да изгражда симбиотични отношения (фиг. 4); може да преекспонира обич, загриженост, да нарушава личните граници; може да величае.



Фигура 4. Симбиоза

### Транзакции

Транзакцията се разглежда като най-малката единица за социално общуване (Brekar, 2015; 105-126).

- **Допълващи се транзакции:** „- Поведението му е възмутително!; - Да, наистина!“ (P-P)  
 „- Можете ли да подготвите доклада?; - Разбира се.“ (B-B)  
 „- Създаваш ми неприятности!; - Това не е вярно!“ (D-D)
- **Успоредни транзакции:** „- Вие не полагате достатъчно усилия!; - Съжалявам и се извинявам!“ (HP-ПАД)
- **Пресечени транзакции:** „-Трябваше да сте готов до сряда!; - Знаете, че имаме много задачи. Предлагам два варианта.“ (HP-B)
- **Скрити транзакции:** Манипулация, двойни стандарти, лъжа, психологически игри

При жизнената позиция „Аз не съм добър/Ти си добър“ (OK-/OK+) очаквано ще открием личност, която има по-ниска самооценка, по-слаби психологически защити, по-висока самокритичност, недобра перспективност, ниска самоефективност (Haris,2022; Mountain, 2017). Тези лица, поради склонността си към субординирано поведение, ще имат по-голяма несамостоятелност и трудно ще инициират собствени решения.

Психодинамичната теория и практика се явява иновативна в предоставяните академични знания. Използвани инструменти от Транзакционния анализ при преподаване в Медицински университет-Плевен на дисциплини от научната област психология, включително дисциплината **“Комуникативни техники и умения“** при студенти специалност “Фармация”, IV курс, са (Mountain, 2017; Widdowson, 2009; Tilney, 2001):

- Жизнени позиции и общуване.

- Условни и безусловни знаци на признателност.
- Структурен и функционален анализ.
- Анализ на Его-състоянията в деловото общуване.
- Транзакции и психологически игри. Делови игри.
- Автентични и паразитни емоции.
- Заблуди и безизходици.
- Драматичен триъгълник.
- Квадрат на Т. Харис и др.

Студентите по фармация придобиват нови знания и умения при интерпретиране на контекста в процеса на общуване. Разбират, че:

- Симбиотичното поведение и симбиотичната връзка разкриват взаимоотношенията между Его-състояние на Подчинено Адаптирано Дете и Его-състояние Нормативен (критичен) Родител, с което имат възможност да нанесат промяна в транзакциите и да управляват по нов начин процеса.
- Имат практическа възможност да извършват психологически анализ и самоанализ на комуникативна ситуация, интерперсонални и интраперсонални диалози и процеса по вземане на решения.
- Посредством инструментите на Транзакционния анализ се разкриват „скрити“ психологически механизми, които могат да бъдат изяснени и анализирани.

Резултатите от използването на обсъжданите подходи от Транзакционния анализ разкриват ново поле за внедряване на иновативни ефективни стратегии, водещи до повишаване активността на студентите и оптимизиране трайността на знанията и уменията, отразено в поддържането на високи резултати по дисциплината.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

„Транзакционният анализ е прогресивна теория поради мощната и стабилна основа, осигурена от неговия основател, Ерик Бърн, продължаваща способност за разширяване и интегриране на открития и изследвания както в рамките на Транзакционния анализ, така и от множество други области“ (McLean, 2017;68-71).

*(Book Reviews: Mark Widdowson. (2016). Transactional Analysis for Depression: A Step-by-Step Treatment Manual. London, England, and New York, NY: Routledge),*

Комуникативните техники и умения са в теоретичния обсег на психология на общуването. Явяват се част от гъвкавите умения на обучаващите се студенти, особено в специалности, които са ориентирани към динамична среда на взаимодействия от

горизонтален и вертикален ред. Използването на Транзакционния анализ е доказано ефективно, включително и във висшето образование.

## ЛИТЕРАТУРА

- Brekar, O. (2015). *Golyama kniga za tranzaktsionnia analiz*. ARS. ISBN 978-619-90049-8-2
- Cornel, B. (2018). (2017). „The Script“. *Transactional Analysis Journal*. vol.47.№11. <<https://theredkite.net/wp-content/uploads/2021/06/TA-Winter-15-16-Web.pdf#page=7>> (05.01.2026)
- Erskine R. G.(2016). *Transactional analysis in contemporary psychotherapy*. Karnac Books. London
- Haris, T. (2022). *Az sam dobar - ti si dobar*. Iztok-Zapad. ISBN 9786190110606
- Hazell, J. W. (1989). Drivers as Mediators of Stress Response. *Transactional Analysis Journal*. 19(4). 212–223 (Feb. 2026)
- Hollins M. (2011). Transactional Analysis (TA): a method of analysing communication. *British Journal of Midwifery*. 19(9): 587-593 (2018)
- Laugeri M. (2020). Emerging Change: A New Transactional Analysis Frame for Effective Dialogue at Work. *Transactional Analysis Journal* 50:2, p. 143-159. (Dec. 2025)
- McLean B. (2017). Book Reviews. *Transactional Analysis Journal*, Vol. 47(1) 68-71 (Mart 2026)
- Mountain A. (2017). Using the OK Modes Model to Enhance Clarity in Communication. *Transactional Analysis Journal*. 47(1).p. 42-52
- Tilney T. (2001). *Dictionary of Transactional Analysis*. Whurr Publishers Ltd London. ISBN:1 86156 022 2
- Vos J., B.van Rijn. (2021).The Evidence-Based Conceptual Model of Transactional Analysis: A Focused Review of the Research Literature. *Transactional Analysis Journal*. Vol. 51:(2). P. 160-201. Published online: 21 Apr 2021 (09.01.2026)
- Widdowson, M. (2009). *Transactional analysis: 100 key points and techniques*. London, England: Routledge. ISBN: 978-1-138-81233-8

## Информация за контакти

Проф. Силвия Цветкова, д.кл.пс

Медицински университет-Плевен

Катедра “Физика, биофизика, клинични и предклинични науки”

e-mail: [silvia.tsvetkova@mu-pleven.bg](mailto:silvia.tsvetkova@mu-pleven.bg)

**РОЛЯ НА ПРЕПОРЪКИТЕ ЗА ЛЕЧЕНИЕ И НАЦИОНАЛНИТЕ  
ПОЛИТИКИ ЗА НАВЛИЗАНЕТО НА ФИКСИРАНИТЕ ДОЗОВИ  
КОМБИНАЦИИ В ПРАКТИКАТА  
ROLE OF TREATMENT GUIDELINES AND NATIONAL POLICIES FOR  
THE DEVELOPMENT OF  
FIXED-DOSE COMBINATIONS INTO PRACTICE**

**Тодор Найденов  
Todor Naydenov**

Катедра „Социални и фармацевтични дейности“, Медицински колеж, Медицински  
университет – Плевен, България  
Social and pharmaceutical care, Medical College, Medical University – Pleven, Bulgaria

**ABSTRACT**

*Comparative Analysis of Fixed-Dose Combinations containing agents affecting the Renin–Angiotensin–Aldosterone System and Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors. International cardiology guidelines support the initiation and intensification of antihypertensive therapy using fixed-dose combinations. Such preferential treatment is not observed in other therapeutic areas. At the same time, monotherapy products from both therapeutic classes receive 100% reimbursement, whereas fixed-dose combinations are reimbursed at only 50%. In addition, prescribing barriers have been introduced by the National Health Insurance Fund (NHIF) for monotherapy products from the DPP-4 inhibitor group.*

*The aim of the present study is to evaluate the utilization of fixed-dose combinations in Bulgaria among products reimbursed by the National Health Insurance Fund (NHIF) for the period 2021–2025. To achieve this objective, a retrospective analysis of NHIF-reimbursed products was conducted. All marketed fixed-dose combinations were included; the reference group consisted of all medicines classified under ATC codes C09A, C09B, C09C, C09D and A10BD07, A10BD08, A10BD10, A10BD11, A10BD19, A10BD21, A10BH01, A10BH02, A10BH05. Descriptive, trend, and comparative analyses were applied; additionally, the Compound Annual Growth Rate (CAGR) was calculated. Treatment guidelines and healthcare policies directly influence the adoption of fixed-dose combinations in clinical practice.*

**Keywords:** *Fixed-dose combinations, ACE, ARB, DPP4*

**ВЪВЕДЕНИЕ**

Според Световната здравна организация фиксирани дозови комбинации (ФДК) се дефинират като комбинация от две или повече активни вещества в фиксирано съотношение на дозите. Терминът се използва за обозначаване на конкретна комбинация от активни съставки, независимо от лекарствената форма или търговското наименование. Прилага се както като отделни лекарствени продукти, приети едновременно, така и като фармацевтичен продукт в една комбинирана форма. (WHO 2005) Все по често в научната литература и практика този термин се отнася преди всичко за завършен продукт. В последните години популярност добива и термина Комбинация от лекарства в една таблетка.

Основните предимства на фиксираните дозови комбинации се асоциират със синергичен или адитивен терапевтичен ефект, по-висока терапевтична ефективност в сравнение с моно терапията, при която се прилага по-висока доза на едно активно вещество, намален риск от нежелани лекарствени реакции спрямо високодозовата моно терапия, повишено придържане към лечението, в съчетание с доказани ползи по отношение на по-висока рентабилност, значителни икономии на разходите и по-ефективно използване на здравните ресурси. В същото време тези лекарствени форми се характеризират и с някои недостатъци, свързани най-вече с липса на гъвкавост при дозиране, затруднения при дефиниране на причината за възникнали на нежеланите реакции, трудности при разработването, както и увеличения размер на лекарствената форма. (Bell (2013), Kushwaha, V., et al. (2022), Paoli et al. (2023), Onwuzuligbo and Onwuzuligbo (2024), Wilkins, C. A., et al. (2024)

В Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products (EMA) се поставят изисквания към фиксираните дозови комбинации: да съществува фармакологичната и медицинската целесъобразност; да е налице съществен и релевантен принос на всички активни вещества за постигане на желания терапевтичен ефект (ефикасност и/или безопасност); да се докаже положително съотношение полза–риск за комбинирания продукт в посоченото терапевтично показание, както и да се предоставят доказателства, че представените данни, когато са получени чрез едновременно приложение на отделните активни вещества са релевантни за конкретния лекарствен продукт с фиксирана комбинация. (European Medicines Agency, 2017)

Фиксираните дозови комбинации са широко използвани при лечението на различни заболявания, включително артериална хипертония, захарен диабет, HIV и HCV инфекции, болкови състояния, както и респираторни заболявания. (Kim, D.-W. and K. Y. Weon. 2021) Независимо, че днес фиксираните дозови комбинации се свързват с лечението на социалнозначими заболявания в исторически план тяхното приложение се свързва с лекарства без рецепта, предназначени за лечение на симптоми като болка, кашлица и настинка. В научната литература не съществува единно становище за терапевтичната област, в която фиксираните дозови комбинации придобиват за първи път значително предимство, но повечето автори еднозначно определят средата на XX век като повратна точка в развитието им. Например Namdev et al (2025) определят като „първи значим пробив“ въвеждането на комбинацията триметоприм–сулфаметоксазол. Докато Sica (2000) посочва, че в областта на кардиологията фиксираните дозови комбинации започват да се използват още през 50-те години на миналия век, като резерпин и други производни на рауволфия са

предлагани в комбинация с различни медикаменти, като реалното развитие на тази лекарствена форма се свързва с включването във фиксираните дозови комбинации на диуретиците едно десетилетие по-късно. (Sica, D. A. 2000). Още през 2018 година Ръководството на Европейското кардиологично дружество (ESC) и Европейското дружество по хипертония (ESH) препоръчва фиксирана дозова комбинация, базирана на инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACEi) или блокерите на ангиотензиновите рецептори (ARB) да се използва като първоначална стъпка в терапевтичния алгоритъм за повечето пациенти. (Williams 2018) Ott и Schmieder анализират публикуваните в последните години национални и международни ръководства за лечение на артериалната хипертония. Независимо, че авторите откриват разнопосочни становища в тях, те отбелязват сходството по отношение на необходимостта от опростяването на антихипертензивната терапия чрез използване на комбинирани лекарствени продукти в една таблетка. (Ott and Schmieder 2022) В консенсусния доклад на Американската диабетна асоциация (ADA) и Европейската асоциация за изследване на диабета (EASD) - Управление на хипергликемията при захарен диабет тип 2 (2022) се подчертава ролята на фиксираните дозови комбинации във връзка с подпомагане на придържането към лечението и редукия на разходите за осъществяването му. Авторите съветват да се обмисли започване на първоначална комбинирана терапия с глюкозо-понижаващи медикаменти, особено при специфични групи пациенти, но липсва изричното споменаване тази терапия да е във фиксирана комбинация. (Buse et al. 2022).

Според Egan et al. устойчивите модели за повишаване на приложението на фиксираните дозови комбинации се свързва не само с включването им в ръководствата за лечение, но и наличието на национални мерки, подкрепящи използването на терапии с фиксирана доза и осигуряването достъп до пазара на приемлива цена. (Egan 2022)

## **ЦЕЛ**

Целта на настоящото изследване е да оцени използването на фиксираните дозови комбинации в България в рамките на реимбурсираните от Националната здравноосигурителна каса (НЗОК) продукти за периода 2021–2025 г.

## **МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ**

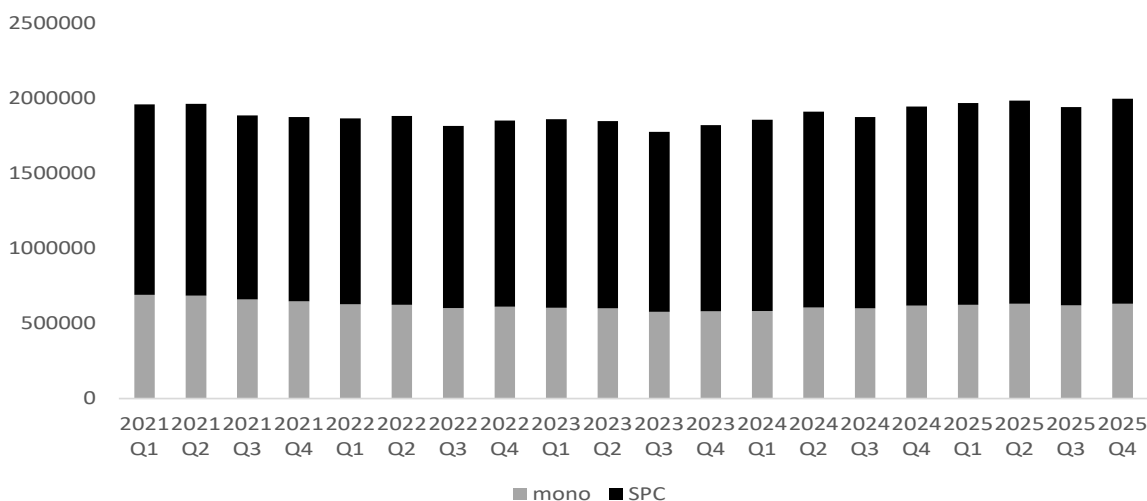
За постигане на поставените цели бе проведен ретроспективен анализ на продукти, реимбурсирани от НЗОК. Включени бяха всички предлагани фиксирани дозови комбинации; референтната група се състоеше от всички лекарства (АТС C09A, C09B, C09C, C09D и A10BD07, A10BD08, A10BD10, A10BD11, A10BD19, A10BD21, A10BH01, A10BH02,

A10BH05). Приложени бяха описателен, трендов и сравнителен анализ; допълнително беше изчислен Compound Annual Growth Rate (CAGR).

## РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

През разглеждания период Националната здравноосигурителна каса възстановяваше разходи за 15 международни непатентни наименования (INNs), прилагани като монотерапия, и за 29 фиксирани дозови комбинации в рамките на изследвания пазарен сегмент кардиология, и съответно 3 INNs прилагани като монотерапия, и за 6 фиксирани дозови комбинации в рамките на изследвания пазарен сегмент диабет.

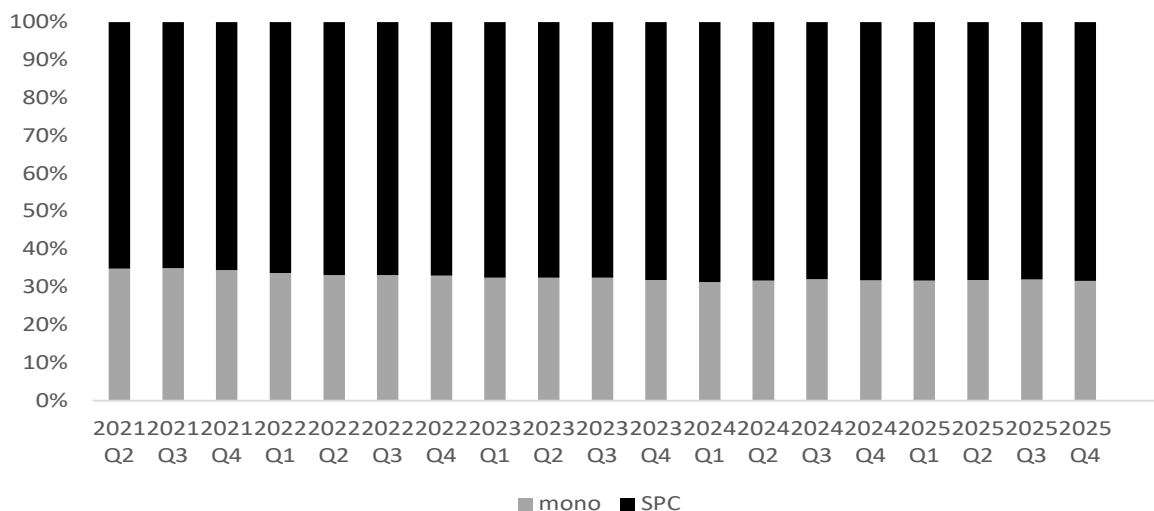
Броят на здравноосигурените лица (ЗОЛ), получаващи терапия с фиксирани дозови комбинации (ФДК), в сегмент кардиология се променяше динамично през периода на проучването, като достигна своя максимум през четвърто тримесечие на 2025г. (Фиг. 1). Паралелно с това относителният дял на ФДК нарастваше до първото тримесечие на 2024 година- 68,7 %, като в последствие започна да бележи понижения (Фиг. 2).



Фигура 1. Брой ЗОЛ, получаващи терапия с фиксирани дозови комбинации (ФДК) и монотерапия, кардиология

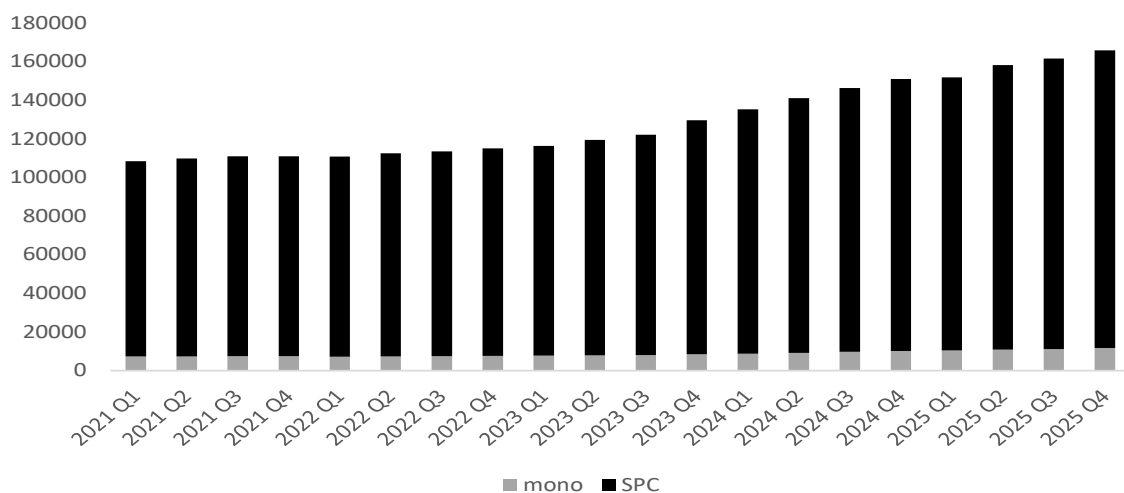
Тези трендове могат да бъдат обяснени с промяната в политиката на реимбурсация на НЗОК настъпила през април 2024 година. Въвежда се 100 % реимбурсация за лекарствените моно продукти, използвани за лечение на заболявания в кардиологията в това число хипертония. В свой доклад относно ефекти от повишената реимбурсация НЗОК посочва, че се увеличава среден брой лекувани пациенти, реализира се допълнителен разход, постига се подобрена преживяемост и спестяват се разходи за медицински дейности. (НЗОК 2025) Съществена цел при приложението на лекарствените продукти е осигуряването на

ефективност и безопасност при употребата, както и подобрение в качеството на живот на пациента. (Cholakidou et al. 2023) В тази връзка оценката на въведената регулация следва да се разглежда и през призмата на сравнението с други терапевтични алтернативи.

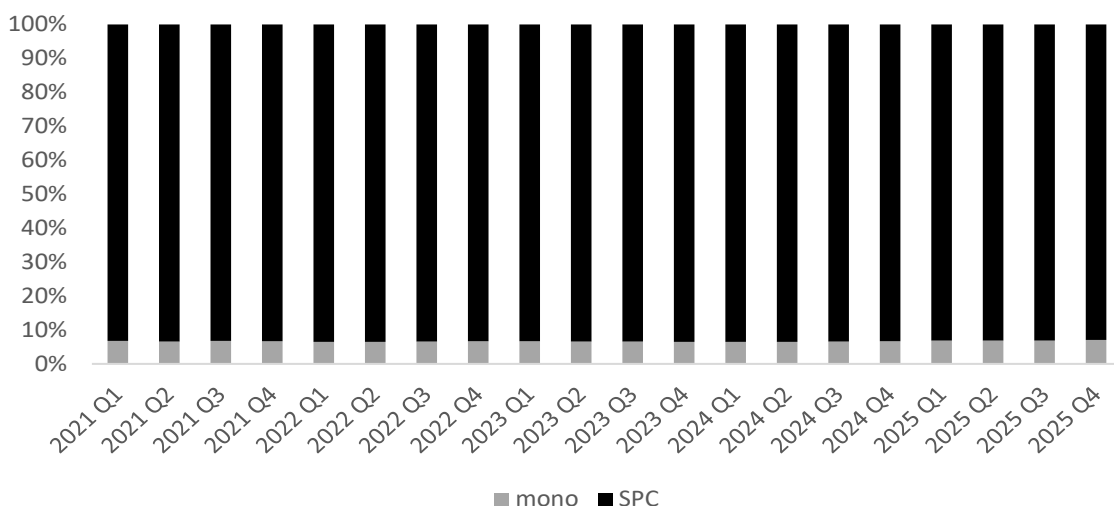


Фигура 2. Дял на ЗОЛ, получаващи терапия с фиксирани дозови комбинации (ФДК) и монотерапия, кардиология

Броят на здравноосигурените лица, получаващи терапия с фиксирани дозови комбинации (ФДК), в сегмент диабет също се променяше динамично през периода на проучването, и достигна своя максимум през четвърто тримесечие на 2025г. (Фиг. 3), но относителният дял на ФДК е сигнификантно по-висок и се запазваше относително постоянен през целия период на проучването 93,0-93,5 %. (Фиг. 4) За моно продуктите в наблюдаваната група както и в областта на хипертонията е налице 100 % реимбурсация, но съществуват и допълнителни изисквания по отношение на предписването, което по същество представлява лимитиращ фактор. За фиксираните дозови комбинации не съществуват подобни ограничения и това се явява предпоставка за поведението, както на здравните специалисти и пациентите, така и на останалите участници в пазара.



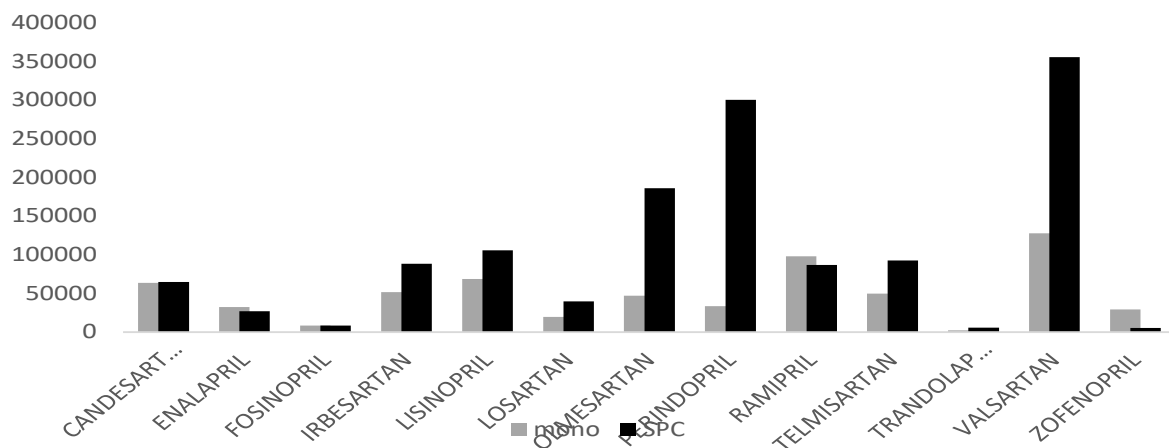
Фигура 3. Брой ЗОЛ, получаващи терапия с фиксирани дозови комбинации (ФДК) и монотерапия, диабет



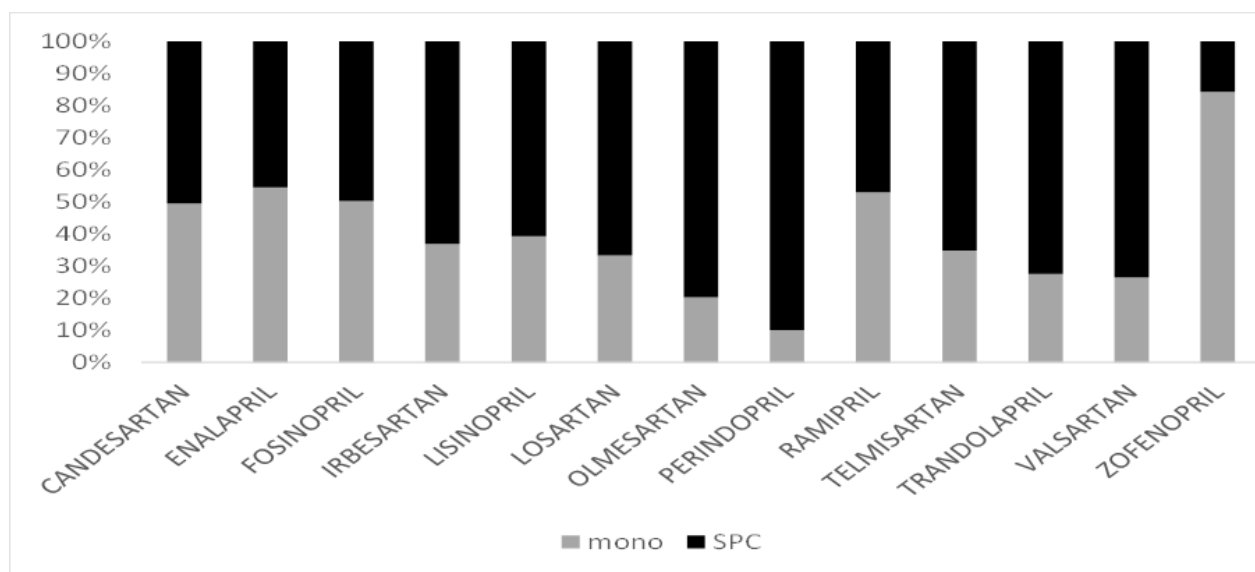
Фигура 4. Дял на ЗОЛ, получаващи терапия с фиксирани дозови комбинации (ФДК) и монотерапия, диабет

Допълнително беше изчислен и Compound Annual Growth Rate (CAGR) за четирите обследвани групи лекарства. Получените резултати показват, че най-висок е показателя при моно продуктите в сегмент диабет, следван от комбинираните терапии в същия сегмент, докато моно продуктите в сегмент кардиология имат отрицателен ръст. От една страна резултатите са в пряка връзка с навлизането на генерични продукти в сегмент диабет през обследвания период и относително ниските базисни нива на моно продуктите в сегмент диабет. От друга страна те демонстрират невъзможността да се променят трендовете наложени от Препоръките в сектор кардиология с позитивни политики базирани на стимули.

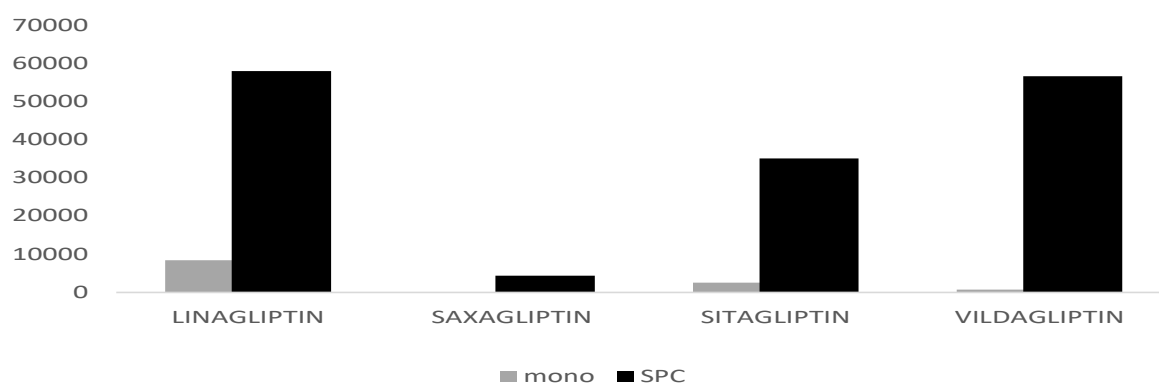
Настоящото изследване проследи и разпределението на моно продуктите и фиксираните дозови комбинации по отношение на отделните ACE, ARB, DPP4 в обследваните сегменти. Данните за последното тримесечие на 2025 година са представени на Фигури от 5 до 8.



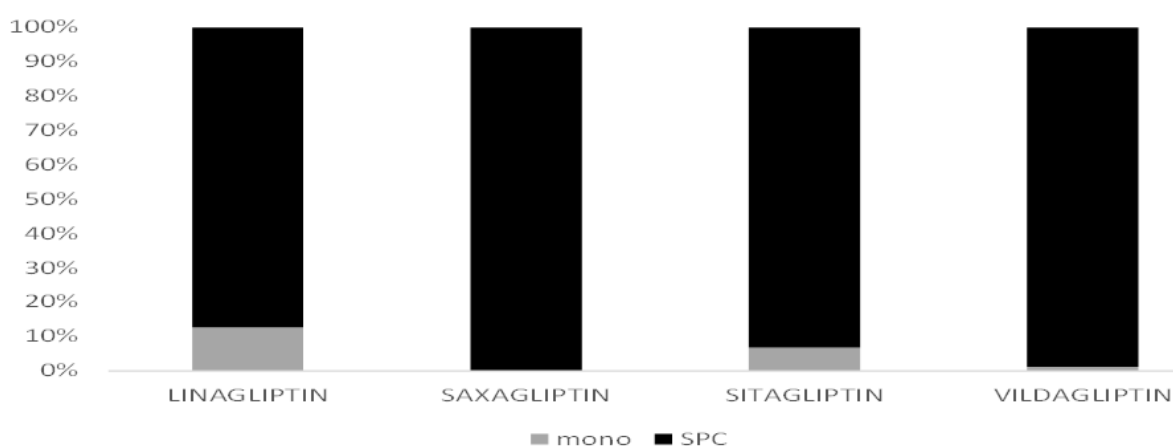
Фигура 5. Брой ЗОЛ, получаващи терапия с фиксирани дозови комбинации (ФДК) и монотерапия по INN, кардиология



Фигура 6. Дял на ЗОЛ, получаващи терапия с фиксирани дозови комбинации (ФДК) и монотерапия по INN, кардиология



Фигура 7. Брой ЗОЛ, получаващи терапия с фиксирани дозови комбинации (ФДК) и монотерапия по INN, диабет



Фигура 8. Дял на ЗОЛ, получаващи терапия с фиксирани дозови комбинации (ФДК) и имунотерапия по INN, диабет

В отделните представители на класовете ACE, ARB, DPP4 в обследваните сегменти се забелязват съществени различия, които могат да се обяснят с различните стратегии на отделните участници на пазара

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящото изследване показва, че препоръките и националните политики имат съществено и пряко влияние върху навлизането и реалното използване на фиксирани дозови комбинации в клиничната практика в България. Данните от периода 2021–2025 г. ясно демонстрират, че в сектор кардиология международните ръководства, които препоръчват ранна инициация на терапията с ФДК, създават устойчив модел на приложение при лечението на хипертония, който обаче може да бъде модифициран от националните механизми за реимбурсация. Въвеждането на 100% реимбурсация за монотерапиите в кардиологията през 2024 г. води до намаляване на относителния дял на ФДК, независимо от техните доказани клинични и фармакоикономически предимства.

За разлика от това, в сегмента на захарния диабет се наблюдава трайно висок и практически непроменлив дял на фиксираните дозови комбинации. Този модел може да бъде обяснен с наличието на допълнителни административни и терапевтични изисквания при предписването на монотерапиите, което позиционира ФДК като по-достъпна и предпочитана алтернатива както за лекарите, така и за пациентите. Резултатите от анализа на CAGR допълнително потвърждават, че пазарната динамика и растежът на отделните терапевтични групи не се определят единствено от клиничните препоръки, а в значителна степен от регулаторната среда, навлизането на генерични продукти и установените ограничения за употреба.

В обобщение, изследването подчертава, че устойчивото и рационално внедряване на фиксираните дозови комбинации изисква координиран подход между научно обосноващите терапевтични препоръки и националните здравни политики. Липсата на съгласуваност между тях може да ограничи потенциала на ФДК за подобряване на придържането към лечението, клиничните резултати и ефективното използване на здравните ресурси.

## ЛИТЕРАТУРА

Bell, D. S. H. (2013). Combine and conquer: advantages and disadvantages of fixed-dose combination therapy. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 15 (4), 291–300

Buse, J. B., D. L. Drucker, J. Rosenstock et al. (2022). Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*, 65, 1925–1966.

Cholakidou, A., G. Tsvetanova-Kraeva, V. Yonkova. (2023). Dosage forms with modified release: advantages, disadvantages and some problems associated with them. In: *Sbornik dokladi ot XXI Natsionalna nauchna sesiya za studenti i преподаvateli „S vizia kam badeshteto“*, 27–28 oktombri 2023. Pleven: Meditsinski kolezh kam Meditsinski universitet – Pleven.

Egan BM et al. Single-pill combinations, hypertension control and clinical outcomes: potential, pitfalls and solutions. *Blood Press*. 2022;31(1):164–168.

European Medicines Agency, Committee for Human Medicinal Products (CHMP). (2017). Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products. EMA/CHMP/158268/2017, 23 March 2017. London: European Medicines Agency.

Kim, D.-W. and K. Y. Weon. (2021). Pharmaceutical application and development of fixed-dose combination: dosage form review. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 51, 555–570.

Kushwaha, V., P. Agrawal, T. Azmi et al. (2022). Fixed dose combination – rationale, uses, advantages, and disadvantages – a brief review. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 11 (13), 628–638..

Ott, C., R. E. Schmieder. (2022). Diagnosis and treatment of arterial hypertension 2021. *Kidney International*, 101 (1), 36–46.

Onwuzuligbo, C. C. and A. U. Onwuzuligbo. (2024). Fixed dose combination, a model therapy optimization strategy: A review. *GSC Advanced Research and Reviews*, 20 (2), 36–46.

Natsionalna zdravnoosiguritelna kasa. (n.d.). Efekti ot povishenata reimbursetsia na lekarstvenite produkti, sadarjashti monosastavka, izpolzvani za lechenie na zabolyavaniya s MKB kodove I11.0; I11.9; I12.0; I12.9; I13.0; I13.1; I13.2; I20.0; I20.1; I20.8; I20.9; I25.5; I47.1; I48; I50.0; I50.1. <https://www.nhif.bg>. Accessed 28 March 2026

Paoli, C., J. Tran, D. Winberg et al. (2023). PCR45 Advantages of Fixed-Dose Combination (FDC) Products over Loose Dose Combination (LDC) Products: A Systematic Literature Review (SLR). *Value in Health*, 26 (6, Supplement), S320.

Sica, D. A. (2000). Fixed dose combination antihypertensive therapy: Is this the future? *Journal of Clinical Hypertension*, 2, 46–54.

Wagh, R. N., M. T. Salve, M. T. Salve et al. (2025). Review on fixed dose combinations (FDCs): Current scenario, challenges and future prospects in drug therapy. *International Journal of Progressive Research in Engineering Management and Science*, 5 (11), 608–615

Wilkins, C. A., H. Hamman, J. H. Hamman et al. (2024). Fixed-Dose Combination Formulations in Solid Oral Drug Therapy: Advantages, Limitations, and Design Features. *Pharmaceutics*, 16 (2), 178.

Williams, B., G. Mancia, W. Spiering et al. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*, 39 (33), 3021–3104.

World Health Organization. (2005). Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products. WHO Technical Report Series, No. 929, Annex 5. Geneva: World Health Organization

#### **Информация за контакти:**

Тодор Найденов

Катедра „Социални и фармацевтични дейности“, Медицински колеж

Медицински университет – Плевен

e-mail: todornaydenov1@gmail.com

**РАЗВИТИЕ НА ИНТЕГРИРАНИТЕ ГРИЖИ В ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО:  
ИСТОРИЧЕСКИ ОСНОВИ И АКТУАЛНИ МЕЖДУНАРОДНИ  
ТЕНДЕНЦИИ**  
**DEVELOPMENT OF INTEGRATED CARE IN HEALTHCARE:  
HISTORICAL FOUNDATIONS AND CURRENT INTERNATIONAL  
TRENDS**

**Ц. Стефанова<sup>1,2</sup>, Е. Григоров<sup>2</sup>, Г. Петрова<sup>2</sup>**  
**T. Stefanova<sup>1,2</sup>, E. Grigorov<sup>2</sup>, G. Petrova<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>УМБАЛ „Света Марина“ – Варна

<sup>2</sup>Медицински университет – Варна, Катедра „Организация и икономика на фармацията“

<sup>1</sup>St. Marina University hospital – Varna

<sup>2</sup>Medical University – Varna, Department of Organization and economics of pharmacy

**ABSTRACT**

*Integrated care has evolved over the past decades as a response to fragmentation in healthcare systems, moving from organizational coordination toward patient-centered, multidisciplinary care models that bridge primary, specialty, and community services.*

**Objective:** *This article aims to synthesize evidence on the historical development of integrated care and current international trends shaping policy.*

**Methods and materials:** *A documentary method was applied, involving a systematic review and comparative analysis of scientific literature using the Web of Science, Scopus, Google Scholar, and ResearchGate databases.*

**Results:** *Integrated care has progressed from the foundational principles of primary healthcare, as articulated in the 1978 Alma-Ata Declaration, toward multilevel, ecosystem-oriented models that integrate clinical, professional, organizational, and system dimensions. This evolution has been further refined through multi-level models of clinical and systemic integration and multidisciplinary approaches for chronic disease management and WHO: People-Centered Health Services Framework. European initiatives, including Horizon 2020/Europe and EU4Health, support interdisciplinary teams, digital interoperability, and standardized case management to overcome fragmentation.*

**Conclusion:** *Integrated care represents a transformative and evidence-informed approach that strengthens coordination, enhances patient-centredness, and supports sustainable health system reform through multidisciplinary collaboration and systemic integration.*

**Keywords:** *Integrated care, Integrated care strategies, Multidisciplinary team, Person-centred care.*

**ВЪВЕДЕНИЕ**

Съвременните здравни системи функционират в условията на дълбока структурна и концептуална трансформация, породена от глобалния дефицит на достъп до качествена медицинска помощ и нарастващата комплексност на здравните нужди. Демографските процеси, включително прогресивното застаряване на населението и увеличаването на продължителността на живота, водят до рязко нарастване на разпространението на хроничните незаразни заболявания. Според данни на Световната здравна организация (СЗО), тези състояния вече са отговорни за над 70% от смъртността в световен мащаб, което

поставя системите пред изпитание по отношение на тяхната устойчивост и ефективност (World Health Organisation, 2016).

Тази динамика, съчетана с полиморбидността и тясното профилиране на медицинската практика, често води до критично неефективно взаимодействие между отделните участници в системата. Подобна фрагментация компрометира безопасността на пациентите, генерира излишни разходи и води до неефективно управление на ресурсите. В този контекст, интегрираните грижи се утвърждават като стратегически подход за преодоляване на системната фрагментация, осигурявайки жизненоважната непрекъснатост на лечението и координация между различните медицински специалисти (Jayasinghe, 2025).

В теоретичен и приложен план понятието „интегрираност“ обозначава степента, в която отделните структурни и функционални елементи на една система са взаимосвързани, съгласувани и координирани така, че да функционират като единно, последователно и целенасочено цяло. В контекста на здравеопазването интегрираността предполага не просто съвместно съществуване на различни нива на грижа (първична, специализирана, болнична и социална), а тяхното хоризонтално и вертикално обвързване чрез общи цели, споделена клинична информация, съгласувани терапевтични планове и ясно дефинирани механизми за координация. Тя включва структурно измерение (организационни и управленски връзки), процесно измерение (координирани клинични пътеки и протоколи) и релационно измерение (ефективна комуникация и междупрофесионално сътрудничество), като крайният резултат е осигуряване на непрекъснатост, последователност и качество на грижите, ориентирани към комплексните потребности на пациента. В този смисъл постигането на интегрираност не е еднократен акт, а динамичен процес на синхронизиране на ресурси, компетентности и отговорности в рамките на една координирана система за предоставяне на здравни услуги (Goodwin, 2016a; Kodner & Spreeuwenberg, 2002; World Health Organisation, 2016).

Преосмислянето на досегашните модели на интегрирани грижи налага радикален преход от институционално фокусирана медицина към пациент-ориентирани системи, изградени около нуждите на личността. Този нов фокус върху координацията и интеграцията е посока за постигане на универсално здравно покритие. В рамките на Цел 15 от FIP Development Goals се поставя акцент именно върху развитието на стратегии и професионални услуги, които поставят пациента в центъра на грижите – включително чрез съвместни между-професионални подходи за профилактика, скрининг, клинично управление и оптимизация на терапията на хронични и дълготрайни състояния; това означава създаване на структури и протоколи за споделяне на клинична информация и сътрудничество между различни здравни специалисти с цел по-добри резултати за пациента. Поставянето на

пациента в центъра на здравните грижи не само подобрява клиничните резултати, но е и критичен фактор за осигуряване на справедлив достъп до здравна помощ (European Commission. Directorate General for Health and Food Safety. & Optimity Advisors., 2018; Evans et al., 2013; Jayasinghe, 2025; Nolte & Knai, 2014).

В отговор на тези предизвикателства моделът на интегрираните грижи се утвърждава като цялостна концептуална рамка, която обединява клиничните, организационните и системните измерения на здравеопазването. Интеграцията не се свежда до административно обединяване на структури, а представлява динамичен процес на координация и съгласуване на дейности и отговорности, насочен към осигуряване на непрекъснатост на грижите и преодоляване на фрагментацията между първична, специализирана и болнична помощ, както и между последващо лечение и рехабилитация (Valentijn et al., 2013; World Health Organisation, 2018).

Чрез прилагането на различни **модели на интегрирани грижи** се постига по-висока координация и синергия между отделните нива на здравната система, като се ограничават пропуските в обслужването и ненужното дублиране на диагностични процедури, а терапевтичният план се структурира и изпълнява по-ефективно. В този смисъл интегрираната грижа се утвърждава като ключов инструмент за преориентиране на здравните системи от преобладаващо реактивен подход към проактивни модели, при които акцентът се измества от епизодичното лечение на остри състояния към дългосрочно управление на здравето, профилактика и поддържане на благополучието (European Commission. Directorate General for Health and Food Safety. & Optimity Advisors., 2018; Nolte & Knai, 2014).

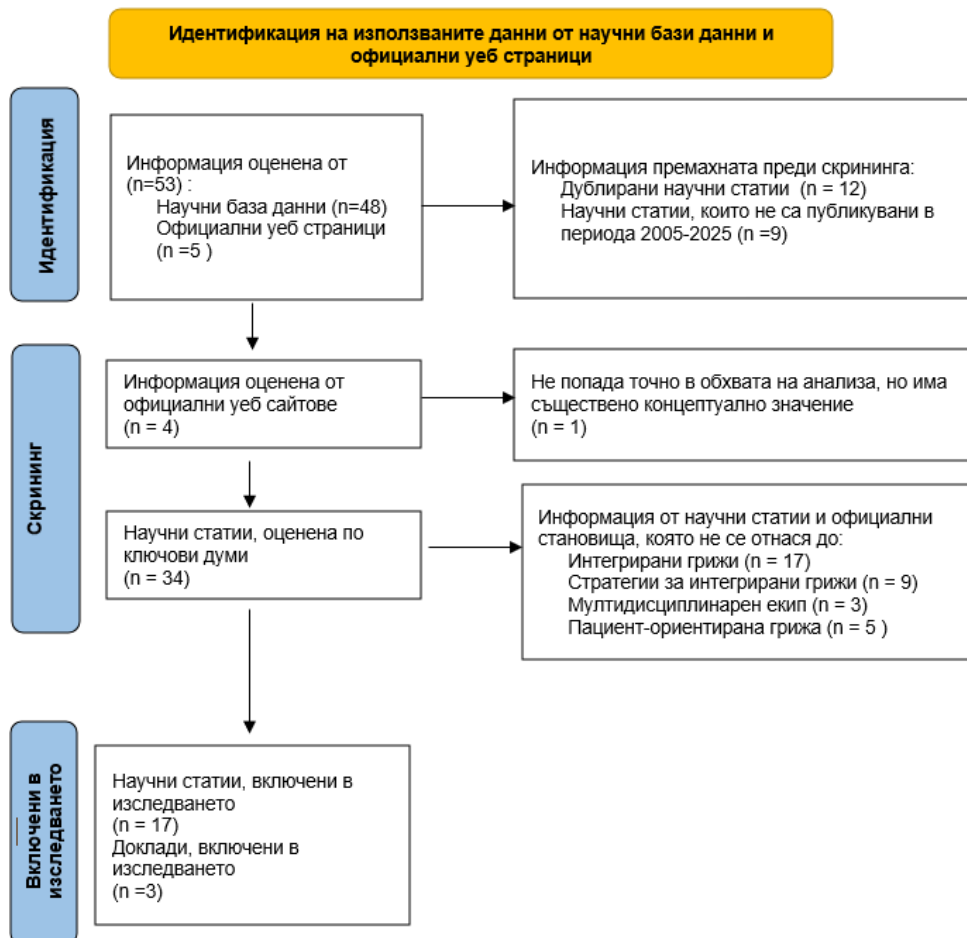
## **ЦЕЛ**

Настоящата статия има за цел да синтезира наличните научни доказателства относно историческото развитие на интегрираните грижи, както и съвременните международни тенденции, които формират практиката и здравната политика.

## **МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ**

В систематичния преглед е извършено целенасочено и структурирано търсене на релевантни публикации (период 2005 г. - 2025 г.) в международни бази данни, в съответствие с насоките на PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), включително Web of Science, Scopus, Google Scholar и ResearchGate, с цел да се обхване максимално широк спектър от научни източници. Критериите за включване изискваха

проучванията да: (1) изследват концептуалните и исторически рамки на интегрираните грижи; (2) описват съвременни международни тенденции за интегрирани грижи. (Фиг.1)



Фигура.1: PRISMA анализ на научната литература (2005-2025 г.) използвана за проследяване развитието на интегрираните грижи и очертаване на съвременните политики

Допълнително са анализирани материали от уебсайтовете на Международната фондация за интегрирани грижи (IFIC), Световната здравна организация (СЗО) и Европейската комисия, които предоставят актуални насоки, официални позиции и конферентни доклади. Този комбиниран подход гарантира, както задълбочено научно покритие, така и включване на професионални и практически перспективи, свързани с развитието на интегрираните грижи.

## РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Терминът „интегрирана грижа“ е утвърден в научната литература като концептуална рамка, която в продължение на десетилетия оказва съществено влияние върху реформите в здравната политика и организацията на здравните системи в Северна Америка, Европа и

други региони на света. Концепцията възниква с цел постигане на по-голяма координация, съгласуваност и функционална свързаност между различните сектори и нива на здравеопазването. Основната ѝ задача е да повиши системната ефективност, качеството и безопасността на предоставяните услуги, както и да подобри качеството на живот и удовлетвореността на пациентите, особено при лица с хронични заболявания, полиморбидност и комплексни здравни потребности (Ahgren & Axelsson, 2005; Evans et al., 2013).

Концепцията започва да се оформя през 1970-те години на XX век, въпреки че идеите за интегрирани здравни услуги имат корени още в по-ранни философски и здравни рамки (Pannenberg, 1980; Kumar, Cheng, 2023). Прегледът на научната литература показва използването на множество различни дефиниции и модели за интегрирани грижи и стратегии за интеграция на различните нива на грижи. Тази концептуална нееднородност създава затруднения както за доставчиците на здравни услуги при избора на подходящи стратегии за интеграция, така и за изследователите при сравняването на резултатите и изводите от различни проучвания. Автори като Kodner, Spreeuwenberg (2002), Valentijn et al. (2013) и Goodwin (2016) подчертават необходимостта от създаване на общ език и единна рамка за интегрирана грижа, които да послужат като основа за по-нататъшното развитие на научните изследвания и практиката (Goodwin, 2016a; Kodner & Spreeuwenberg, 2002; Valentijn et al., 2013).

Макар терминът интегрирана грижа да не е формулиран официално до края на XX-ти век, идеите за свързване на различни аспекти на здравето като част от единна система произлизат от по-широкото движение за първична здравна помощ. В този контекст Алма-Атинската декларация за първична здравна помощ от 1978 г., организирана от World Health Organization и United Nations Children's Fund, поставя началото на идеологията, която по-късно ще се свърже с интеграция на услуги. Декларацията акцентира върху принципите на първична грижа като непрекъснат и всеобхватен подход, който се стреми да обедини услуги, достъпни близо до мястото на живот на общностите и осигуряващи взаимодействие между нивата на здравеопазване (Pannenberg, 1980).

Тези принципи стават важна отправна точка за по-късното развитие на концепциите за интегрирани грижи, тъй като те поставят акцент върху непрекъснатост и всеобхватност на грижите, координация между здравни и социални услуги, ориентация към общността и пациента, политически ангажимент за „Здраве за всички“ (Kumar & Cheng, 2023; Pannenberg, 1980).

Въпреки че идеите за координация и интеграция са обсъждани още през 1980-те и 1990-те години, един от първите документи, който формализира понятията и терминологията е статията на Dennis L. Kodner и Cor Spreeuwenberg от 2002 г. (Kodner & Spreeuwenberg, *Integrated Care: Meaning, Logic, Applications and Implications*), публикувана в *International Journal of Integrated Care*. В този текст се прави опит да се дефинира интегрираната грижа, да се систематизират логиката, целите и приложенията ѝ, както и да се разгледат предизвикателствата пред практическото ѝ приложение (Auschra, 2018; Evans et al., 2013).

След Kodner & Spreeuwenberg, множество изследователи и организации надграждат концепцията чрез разработване на рамки, модели и оценки. През този период възникват няколко ключови публикации и изследователски потоци. Goodwin et al. подчертават, че интегрираната грижа е многокомпонентен термин, използван в различни контексти, но с една основна цел – преодоляване на фрагментацията и подобряване на резултатите за пациентите чрез синхронизация на услуги (Goodwin, 2016b). Valentijn et al. разработват концептуална рамка, която комбинира принципите на първичната грижа с различни нива на интеграция – клинично, професионално, организационно и системно – показвайки как те взаимно се допълват за постигане на персонализирана, непрекъсната грижа (Valentijn et al., 2013). Паралелно с интегрираните грижи, термините и идеите от Chronic Care Model на Wagner et al. се използват в литературата за управление на хронични състояния чрез междусекторна координация и мултидисциплинарна работа (Wagner et al., 1999). Между 2000г. и 2015г. терминът „интегрирани грижи“ започва да се използва все по-широко не само в академичните среди, но и в здравните политики на международни организации и държави (Kodner & Spreeuwenberg, 2002; Sun et al., 2014; Mur-Veeman et al., 2008).

Въпреки че концепцията за „грижа“ е много хетерогенна сред различните национални традиции и култури в Европа, тази дефиниция за интегрирана грижа набляга на обединяването на всички елементи, свързани с грижата в една уеднаквена услуга (Evans et al., 2013; Goodwin, 2016b; Kumar & Cheng, 2023; Strandberg-Larsen & Krasnik, 2009; Valentijn et al., 2013; Wagner et al., 1999).

В продължение на десетилетия здравните системи насочват усилията си към подобряване на интеграцията между различните организации и нива на медицинска помощ. Широко споделяно е разбирането, че по-добрата координация и синергия, постигнати чрез интеграция, могат да допринесат за по-високо качество на грижите, по-ефективно използване на ресурсите и по-добро преживяване/удовлетвореност на пациентите. Въпреки това в научната литература се отчита трайна концептуална неяснота и липса на общоприето

определение за това какво включва „интеграцията“ и по какви механизми се реализира на практика (Goodwin, 2016; Valentijn et al., 2013; Kodner & Spreeuwenberg, 2002; WHO, 2018).

През 2016 г. на 69-тата Световна здравна асамблея е приета рамката: WHO Framework on Integrated, People-Centred Health Services (IPCHS), Резолюция WHA69.24 (2016). В този документ СЗО дефинира интегрираните грижи като: *„Здравни услуги, които се управляват и предоставят по начин, който гарантира, че хората получават континуум от промотивни, превантивни, диагностични, лечебни, рехабилитационни и палиативни услуги, координирани през различни нива и места на грижа, в съответствие с техните потребности през целия жизнен цикъл“* (World Health Organisation, 2016).

Като продължение на глобалната визия за интегрирани грижи, European Commission интегрира принципите на координираната и интегрирана грижа още след 2004 г. в рамките на Отворения метод на координация (ОМК) в областта на социалната закрила и здравеопазването, като насърчава обмена на добри практики между държавите членки и формулирането на общи цели, насочени към устойчивост, качество и по-добра приемственост на здравните системи (European Commission, 2008).

В рамките на European Semester (след 2011 г.), Европейската комисия отправя специфични препоръки към държавите членки, насочени към засилване на координацията между първична, болнична и дългосрочна грижа, намаляване на институционалната фрагментация, развитие на интегрирани модели за управление на хронични заболявания (European Commission. Directorate General for Health and Food Safety. & Optimity Advisors., 2018).

Мониторингът на постигнатите резултатите се осъществява чрез показатели за предотвратими хоспитализации (avoidable hospital admissions), приемственост и координация на грижата, продължителност на болничния престой, ефективност на управлението на хронични състояния (Antunes & Moreira, 2011; European Commission. Directorate General for Health and Food Safety. & Optimity Advisors., 2018).

Финансирането на внедряването на интегрирани модели на грижа в Европейския съюз се осигурява основно чрез програмите на ЕС за научни изследвания и иновации и чрез инструменти на здравната политика – включително **Horizon Europe**, **EU4Health**, **Digital Europe Programme** и **Connecting Europe Facility**. Чрез тях се подкрепят изследователски, пилотни/демонстрационни и иновационни проекти, насочени към дигитална координация и оперативна съвместимост (интероперабилност), трансгранично сътрудничество и интеграция на здравни и социални услуги по целия континуум на грижата (European Commission, 2025).

Една от водещите рамкови програми в периода 2014–2020 г. е Horizon 2020, която осигурява финансиране за научни изследвания и иновации по широк спектър от теми, включително дигитални здравни технологии, интероперабилност на информационни системи, управление на хронични заболявания, както и координация на услуги. Програмата разполага с бюджет от близо €80 милиарда за целия период и насърчава интердисциплинарни проекти, които обединяват здравни, технологични и социални науки (European Commission, 2014b).

Научни изследвания показват, че проектите, финансирани чрез Horizon 2020, имат значително въздействие върху развитието на инфраструктурни решения, които подпомагат интеграцията на грижите. Според анализ на Greenhalg et al. инициативи за цифрова интероперабилност и обмен на здравни данни, финансирани чрез рамковите програми на ЕС, улесняват обмена на информация между доставчици и подобряват координацията при управление на хронични заболявания в мултинационални контексти (European Commission, 2014a; Greenhalgh et al., 2017).

Horizon 2020 е преход към Horizon Europe – рамкова програма за научни изследвания и иновации за периода 2021–2027 г., която поставя здравеопазването като една от основните програми за финансиране на научна дейност в ЕС. Тя акцентира върху широк спектър от теми, включително преодоляване на здравните неравенства, дигитализация на здравните услуги и интеграция на грижи чрез научни и технологични решения (European Commission, 2021a).

В допълнение към рамковите научни програми, специално целева здравна програма е EU4Health (EU4Health Programme 2021–2027), която представлява най-голямата здравна инициатива, финансирана пряко от бюджета на ЕС. С общ бюджет от приблизително €5,3 милиарда, EU4Health е създадена с цел да укрепи устойчивостта и координацията на здравните системи в Европа чрез подкрепа на конкретни политики и практики, които обхващат: цифрово здраве, здравословен начин на живот, управление на хронични заболявания, обучение на здравни специалисти, както и интегрирани модели грижи (European Commission, 2021b).

EU4Health финансира действия, които директно адресират фрагментацията на грижи и насърчават координация между различни доставчици на услуги. Инициативите по EU4Health способстват за прехода към мултисекторни и интердисциплинарни модели грижи, чрез включване на социални услуги, дигитални технологии и институционални партньорства в здравните системи на държавите членки (Bazzan, 2020; European Commission, 2021b).

Конкретни примери за проекти, подкрепяни по EU4Health, включват инициативи за развитие на дигитални компетенции на здравните работници (например DDS-MAP — дигитална карта на уменията за здравни специалисти в ЕС), както и програми за обмен на добри практики в управлението на хронични заболявания и мултиморбидни пациенти (EU4Health Funding Portal). Такива проекти не само подпомагат изграждането на технически решения, но и улесняват транснационално сътрудничество между здравни организации и административни структури, създавайки предпоставки за устойчиви интегрирани модели грижи (EU4Health, HaDEA, 2023; European Commission, 2021b).

От стратегическа гледна точка, финансирането чрез Horizon 2020 / Horizon Europe и EU4Health не е само технологично или изследователско, а представлява структурно стимулиране на трансформация на здравните системи. То насърчава изграждането на мултидисциплинарни екипи, стандартизирани методологии за оценка, електронни здравни досиета и рамки за управление на случаи (case management). Това е в съответствие както с глобалните препоръки на World Health Organization Framework on Integrated People-Centred Health Services, така и с политиките на Европейската комисия за постигане на устойчиви, ефективни и координирани здравни системи в ЕС (European Commission, 2014a, 2021a; World Health Organisation, 2016).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интегрираните грижи се утвърждават като стратегически отговор на структурната фрагментация на съвременните здравни системи. Възникнали върху принципите на първичната здравна помощ и последователно доразвити чрез разнообразни теоретични рамки и политики, те се развиват в многопластов модел, обхващащ клинично, професионално, организационно и системно ниво на интеграция. Натрупаните научни доказателства показват, че интегрираните подходи допринасят за подобряване на непрекъснатостта на грижите, клиничните резултати – особено при пациенти с хронични и комплексни състояния – и по-ефективното използване на ресурсите.

Международните рамки и европейските финансови механизми показват, че интегрираната грижа не е само теоретична концепция, а **практически приложим модел за организация на здравните услуги**, подкрепен от управленски структури, дигитални иновации и интердисциплинарно сътрудничество.

В тази рамка ролята на фармацевта трябва да се трансформира от периферна в структуроопределяща, особено при хронични състояния, където лекарствената терапия е водещ компонент. Преодоляването на настоящите нормативни и информационни бариери,

ограничаващи фармацевтичната експертиза до логистични функции, е критично за интегритета на грижите. Признаването на тяхната клинична и аналитична роля като свързващо звено в терапевтичния процес е императив за ограничаване на рисковете от полифармация и за постигане на ресурсна устойчивост в съвременните здравни системи. Бъдещото развитие следва да бъде насочено към усъвършенстване на подходите и инструментите за оценка, развитие на професионалните компетентности и създаване на условия за устойчиво прилагане на модели за интегрирани грижи, адаптирани към националните специфики. В този контекст интегрираните грижи представляват ключов механизъм за изграждане на устойчиви, справедливи и пациент-центрирани здравни системи, способни да отговорят адекватно на демографските, икономическите и здравните предизвикателства.

## ЛИТЕРАТУРА

- Ahgren, B., Axelsson, R. (2005). Evaluating integrated health care: A model for measurement. *International Journal of Integrated Care*, 5, e01. <https://doi.org/10.5334/ijic.134>
- Antunes, V., Moreira, J. P. (2011). Approaches to developing integrated care in Europe: A systematic literature review. *Journal of Management & Marketing in Healthcare*, 4(2), 129–135. <https://doi.org/10.1179/175330311X13016677137743>
- Auschra, C. (2018). Barriers to the Integration of Care in Inter-Organisational Settings: A Literature Review. *International Journal of Integrated Care*, 18(1). <https://doi.org/10.5334/ijic.3068>
- Bazzan, G. (2020). Exploring Integration Trajectories for a European Health Union. *European Journal of Risk Regulation*, 11(4), 736–746. <https://doi.org/10.1017/err.2020.98>
- EU4Health, HaDEA. (2023). *The Dynamic Digital Skills for Medical and Allied Professions in Health Services (DDS-MAP)*. DDS-MAP. <https://ddsmap.easpd.eu/bg/>
- European Commission. (2008, February 4). *EC. 2008 A renewed commitment to social Europe Reinforcing the Open Method of Coordination for Social Protection and Social Inclusion* [418]. European Commission. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/BG/TXT/PDF/?uri=CELEX:52008DC0418>
- European Commission. (2014a). *Horizon 2020*. European Commission. [https://research-and-innovation.ec.europa.eu/funding/funding-opportunities/funding-programmes-and-open-calls/horizon-2020\\_en](https://research-and-innovation.ec.europa.eu/funding/funding-opportunities/funding-programmes-and-open-calls/horizon-2020_en)
- European Commission. (2014b). *Horizon 2020—Research and innovation—European Commission*. [https://research-and-innovation.ec.europa.eu/funding/funding-opportunities/funding-programmes-and-open-calls/horizon-2020\\_en](https://research-and-innovation.ec.europa.eu/funding/funding-opportunities/funding-programmes-and-open-calls/horizon-2020_en)
- European Commission. (2021a). *Horizon—Europe*. [https://www.consilium.europa.eu/bg/policies/horizon-europe/?utm\\_source=chatgpt.com](https://www.consilium.europa.eu/bg/policies/horizon-europe/?utm_source=chatgpt.com)
- European Commission. (2025, October 21). *EU funding for digital health—Public Health—European Commission*. [https://health.ec.europa.eu/ehealth-digital-health-and-care/eu-funding-digital-health\\_en](https://health.ec.europa.eu/ehealth-digital-health-and-care/eu-funding-digital-health_en)
- European Commission. Directorate General for Health and Food Safety. & Optimity Advisors. (2018). *Health system performance assessment :integrated care assessment (20157303 HSPA)*. Publications Office. <https://doi.org/10.2875/627462>

European Commission, M. (2021b). *Програма EU4Health • M3*. European Commission. <https://www.mh.government.bg/bg/evropeyski-programi/tekushti-programi-i-proekti/programa-eu4health>

Evans, J. M., Baker, R. G., & Berta, W. (2013). The Evolution Of Integrated Health Care Strategies. In J. Goes, G. T. Savage, & L. Friedman (Eds.), *Advances in Health Care Management* (Vol. 15, pp. 125–161). Emerald Group Publishing Limited. [https://doi.org/10.1108/S1474-8231\(2013\)0000015011](https://doi.org/10.1108/S1474-8231(2013)0000015011)

Goodwin, N. (2016a). Understanding Integrated Care. *International Journal of Integrated Care*, 16(4), 6. <https://doi.org/10.5334/ijic.2530>

Goodwin, N. (2016b). Understanding Integrated Care. *International Journal of Integrated Care*, 16(4). <https://doi.org/10.5334/ijic.2530>

Greenhalgh, T., Wherton, J., Papoutsi, C., Lynch, J., Hughes, G., A'Court, C., Hinder, S., Fahy, N., Procter, R., & Shaw, S. (2017). Beyond Adoption: A New Framework for Theorizing and Evaluating Nonadoption, Abandonment, and Challenges to the Scale-Up, Spread, and Sustainability of Health and Care Technologies. *Journal of Medical Internet Research*, 19(11), e8775. <https://doi.org/10.2196/jmir.8775>

Jayasinghe, S. (2025). People-centred care: A systems view of a new paradigm. *Discover Health Systems*, 4(1), 43. <https://doi.org/10.1007/s44250-025-00215-9>

Kodner, D. L., Spreeuwenberg, C. (2002). Integrated care: Meaning, logic, applications, and implications – a discussion paper. *International Journal of Integrated Care*, 2(4). <https://doi.org/10.5334/ijic.67>

Kumar, V., Cheng, S. Y. C. (2023). A Comparative Literature Review of Integrated Approach in Health Care in High and Low- Middle-Income Countries. *Social Development Issues*, 46(1). <https://doi.org/10.3998/sdi.5294>

Nolte, E., Knai, C. (2014). Introduction. In *Assessing chronic disease management in European health systems: Concepts and approaches [Internet]*. European Observatory on Health Systems and Policies. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK458643/>

Pannenberg, Ch. O. (1980). *Declaration of Alma-Ata: A New International Health Order: An Inquiry into the International Relation of World Health and Medical Care*. Brill | Nijhoff. <https://doi.org/10.1163/9789004635753>

Strandberg-Larsen, M., Krasnik, A. (2009). Measurement of integrated healthcare delivery: A systematic review of methods and future research directions. *International Journal of Integrated Care*, 9, e01. <https://doi.org/10.5334/ijic.305>

Sun, X., Tang, W., Ye, T., Zhang, Y., Wen, B., Zhang, L. (2014). Integrated care: A comprehensive bibliometric analysis and literature review. *International Journal of Integrated Care*, 14, e017.

Valentijn, P. P., Schepman, S. M., Opheij, W., & Bruijnzeels, M. A. (2013). Understanding integrated care: A comprehensive conceptual framework based on the integrative functions of primary care. *International Journal of Integrated Care*, 13, e010. <https://doi.org/10.5334/ijic.886>

Wagner, E. H., Davis, C., Schaefer, J., Von Korff, M., Austin, B. (1999). A survey of leading chronic disease management programs: Are they consistent with the literature? *Managed Care Quarterly*, 7(3), 56–66.

World Health Organisation. (2016, April 15). *Framework on integrated, people-centred health services* [A69/39.]. WHO, the Secretariat, sixty-ninth World Health Assembly. [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/wha69/a69\\_39-en.pdf?ua=1&ua=1](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/wha69/a69_39-en.pdf?ua=1&ua=1).

World Health Organisation. (2018). *Integrating Health Services*. [https://www.who.int/docs/default-source/primary-health-care-conference/linkages.pdf#:~:text=Integrated%20health%20services%2C%20based%20on%20strong%20primary,workers%2C%20and%20overall%20improved%20health%20outcomes%20\(2%2C10%2C14\).](https://www.who.int/docs/default-source/primary-health-care-conference/linkages.pdf#:~:text=Integrated%20health%20services%2C%20based%20on%20strong%20primary,workers%2C%20and%20overall%20improved%20health%20outcomes%20(2%2C10%2C14).)

**Информация за контакти:**

маг.фарм. Цветелина Стефанова

Катедра „ Организация и икономика на фармацията“, Медицински университет – Варна

e-mail: [tsvetelina.stefanova@mu-varna.bg](mailto:tsvetelina.stefanova@mu-varna.bg)

# ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА ОПРЕДЕЛЯНЕ НА КОГНИТИВНОТО СЪСТОЯНИЕ ЧРЕЗ МИНИ-МЕНТАЛЕН СТАТУС ТЕСТ (MMSE) POSSIBILITIES FOR DETERMINING COGNITIVE STATUS THROUGH THE MINI-MENTAL STATUS EXAM (MMSE)

Г. Иванов, Е. Григоров, А. Тодорова  
G. Ivanov, E. Grigorov, A. Todorova

Медицински университет „проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна  
Катедра „Организация и икономика на фармацията“, Факултет „Фармация“  
Medical University “Prof. Dr. Paraskev Stoyanov” – Varna,  
Department of "Organization and Economics of Pharmacy", Faculty of Pharmacy

## ABSTRACT

**Introduction:** According to the World Health Organization (WHO) and its classifications, cognitive functions refer to the mental abilities that allow individuals to perceive, process, store, and use information. They are crucial for daily activities and communication. The core cognitive functions considered by the WHO in the context of health and dementia include:

Memory and learning, expressed as the ability to acquire, store, and recall information;  
Attention, which is the skill to focus on specific information while ignoring distractions (includes complex attention);

Language, the ability to understand, process, and produce speech, reading, and writing;  
executive functions, which most commonly refer to the mental processes responsible for planning, organizing, decision-making, problem-solving, and cognitive flexibility;

Perceptual-motor functions, which represent the ability to coordinate brain processes with motor skills;

Social cognition, through which social cues, emotions, and behaviors are understood and interpreted.

**Objective:** To analyze the possibilities for determining cognitive status through the administration of the Mini-Mental State Examination (MMSE).

**Materials and Methods:** A documentary method was applied to investigate the various versions of the Mini-Mental State Examination (MMSE) available in Bulgarian translation.

**Results:** The MMSE is an accessible approach that provides relatively good guidance on the current state of a person's mental abilities. It is suitable as a primary screening tool to guide subsequent medical diagnosis if the test results require it.

**Conclusion:** Although differences exist between the individual versions of the Mini-Mental State Examinations, their underlying principle of operation is essentially identical, and they yield similar results. The present study demonstrates that it is meaningful to establish a testing methodology covering a broad group of risk profiles (age, gender, chronic diseases) regarding cognitive impairment, including vascular dementia and Alzheimer's disease.

**Keywords:** MMSE, cognitive health, dementia, Alzheimer's

## ВЪВЕДЕНИЕ

Според Световната здравна организация (World Health Organization, 2021) и създадените от нея класификации, когнитивните функции се отнасят до менталните способности, които позволяват на хората да възприемат, обработват, съхраняват и използват информация. Те са от решаващо значение за ежедневните действия и комуникации.

Основните когнитивни функции, които СЗО разглежда в контекста на здравето и деменцията включват (WHO, 2021):

- Памет и учене, изразяващи се в способността за придобиване, съхраняване и припомняне на информация (Petersen, 2004);
- Внимание – умението да се фокусира върху конкретна информация, игнорирайки разсейващи фактори (Lezak, 2012);
- Език – възможността за разбиране и обработка и произвеждане на реч, четене и писане (Lezak, 2012);
- Изпълнителни функции – ментални процеси, отговорни за планиране, организиране, вземане на решения и когнитивна гъвкавост (Diamond, 2013);
- Перцептивно-моторни функции – координация между мозъчните процеси и двигателните умения (Lezak, 2012);
- Социално познание – способността за разбиране и интерпретация на социални сигнали, емоции и поведение (Adolphs, 2009).

Когнитивните нарушения представляват едно от най-големите предизвикателства пред съвременното общество поради своята прогресираща природа и липсата на дефинитивно лечение (Livingston, 2020). Те обхващат широк спектър от състояния: от леки дефицити на паметта до тежка деменция (най-често болест на Алцхаймер – около 60–80% от случаите) (Alzheimer's Association, 2023. Прогресията на тези заболявания е насочена към мултисистемно засягане – нарушават се паметта, езикът, ориентацията и способността за вземане на решения, често придружени от депресия, нарушения в съня и поведенчески промени (агресия, апатия) (Prince, 2015), което също усложнява лечението на други придружаващи заболявания. (Chan 2024)

Социалното значение на деменцията е друг критичен аспект на болестта. Тежестта на заболяването пада не само върху пациента и неговите близки, но и върху цялата социална система. Пациентите прогресивно губят способност за самообслужване, което изисква дългосрочни социални услуги и институционализация съпроводена от неформални грижи. Огромен процент от грижите се полагат от членове на семейството, което води до „бърнаут“, загуба на работни места и влошено здраве на болногледачите (Schulz, 2008; Brodaty, 2009). В България обичайно съществува стигма по отношение на хора с разстройства на психиката и те изпадат в социална изолация.

Заболяването има и своето икономическо въздействие: глобалните разходи за деменция надхвърлят 1,3 трилиона долара годишно (World Health Organization, 2021), като по-голямата част от тях са за социални грижи, а не за директно медицинско лечение (Lastuka et al., 2024).

В световен мащаб статистиката разкрива мащабите на „тиха епидемия“. Към настоящия момент над 55 милиона души по света живеят с деменция (World Health Organization, 2021). Прогнозите са броят им да нарасне до 78 милиона през 2030 г. и почти трикратно до 139 милиона през 2050 г. Най-бърз ръст се наблюдава в страните с ниски и средни доходи. (WHO, 2021)

В България тенденциите следват европейските, като се подчертава нуждата от Национален план за деменциите. По актуални данни около 115 000 души в страната живеят с деменция, като се очаква този брой да нараства значително. Всяко седмо домакинство е засегнато (Alzheimer Europe, 2025).

Ранният скрининг е ключов за идентифициране на когнитивни нарушения и позволява разграничаване на обратими състояния от дегенеративни процеси (Livingston, 2020). Той служи като отправна точка за последваща диагностика чрез образни и лабораторни методи. Широката употреба на достъпни скринингови инструменти може да намали тежестта върху здравната система, чрез отлагане на институционализацията. Колкото по-рано се установи проблемът, толкова по-ефективни са мерките за контрол на рисковите фактори (хипертония, диабет), (Morovic et al., 2019).

Златният стандарт в ранния скрининг е Mini-Mental State Examination (MMSE), разработен от Маршал Фолстейн (Folstein, 1975). Тестът представлява кратък и стандартизиран инструмент, широко използван в клиничната практика и научните изследвания. Той е преведен на над 70 езика и се използва като референтен метод при оценка на ефективността на терапевтични интервенции (Rakusa et al., 2006).

В България MMSE е утвърден чрез Националния консенсус за диагностика и лечение на деменции (НКДЛД, последна актуализация) и е задължителен елемент при оценка на пациенти.

Следва да се отчете, че скрининговите тестове дават „моментна снимка“ на когнитивното състояние и не представляват окончателна диагноза (Mitchell, 2009). Въпреки широкото приложение на MMSE като „златен стандарт“, съществуват съвременни инструменти с по-висока чувствителност при ранни когнитивни нарушения, като MoCA (Nasreddine, 2005), Mini-Cog (Borson, 2003) и SAGE (Kessels, 2025), което налага необходимостта от сравнителен анализ на тяхната диагностична стойност и приложимост в клиничната практика.

## **ЦЕЛ**

Да се анализира диагностичната стойност на Mini-Mental State Examination (MMSE)

като „златен стандарт“ за ранно откриване на когнитивни нарушения чрез съпоставка с други валидирани скринингови тестове.

## **МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ**

С цел обективна оценка на диагностичната стойност на MMSE спрямо алтернативните тестове, е използван документален метод, базиран на сравнителен анализ на наличните данни. Анализът обхваща:

- научни публикации и обзорни статии, свързани с когнитивните скринингови тестове
- клинични ръководства и препоръки
- валидирани версии на тестовете Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Mini-Cog и Self-Administered Gerocognitive Examination (SAGE)
- обучителни и методически материали.

Информацията е събрана чрез проведено търсене в следните научни бази данни и източници:

- PubMed
- Google Scholar
- Scopus
- Web of Science
- официални публикации на Световната здравна организация
- клинични ръководства и консенсуси (вкл. български)
- специализирани сайтове - Alzheimer's & Dementia, The Lancet Neurology, BMC Geriatrics.

Търсенето е проведено чрез комбинация от ключови думи на английски и български език, включително: „Mini-Mental State Examination“, „MMSE“ „cognitive screening“, „cognitive impairment“, „dementia screening tools“, „когнитивно нарушение“ „скрининг на деменция“, „когнитивни тестове“. Период на публикуваните материали -2003- 2025г.

Подборът на източниците е извършен въз основа на тяхната актуалност, научна достоверност и приложимост в клиничната практика.

Критерии за включване на скриниращите тестове в анализа:

- утвърдени и широко използвани за скрининг на когнитивни нарушения
- притежават ясна структура, система за оценяване и интерпретация
- описани са в научната литература с данни за чувствителност и специфичност
- имат приложение в първичната медицинска помощ или клиничната практика.

Оценката е извършена по следните критерии:

- времетраене
- чувствителност и специфичност
- точкуване (Score)
- интерпретация на резултатите
- приложимост
- предимства и ограничения.

## РЕЗУЛТАТИ

Съществуват различни видове скринингови тестове, всеки от които има специфично приложение в зависимост от целта на изследването и етапа на когнитивно нарушение. Таблица 1 представя сравнителен анализ на основните скринингови тестове за оценка на когнитивното състояние.

Таблица 1. Съпоставка на основни когнитивни скринингови тестове (MMSE, MoCA, Mini-Cog, SAGE)

Показател	MMSE	MoCA	Mini-Cog	SAGE
<b>Времетраене</b>	5–10 мин.	10–12 мин.	3–4 мин.	10–15 мин.
<b>Основна цел</b>	Общ скрининг	Ранно откриване (MCI)	Бърз първичен скрининг	Самостоятелен скрининг
<b>Чувствителност към леко когнитивно нарушение</b>	Ниска (~64%)	Висока (~90%)	Умерена (~85%)	Висока (79–95%)
<b>Точкуване</b>	0–30	0–30	0–5	0–22
<b>Интерпретация</b>	24–30 норма 19–23 леко 10–18 умерено <10 тежко	26–30 норма 18–25 MCI <18 деменция	0–2 риск 3–5 норма	17–22 норма 15–16 MCI <14 деменция
<b>Предимства</b>	Стандартизиран	Висока чувствителност	Бърз	Самостоятелен
<b>Недостатъци</b>	Ниска чувствителност към леко когнитивно нарушение	По-дълъг	Ограничен	Изисква грамотност
<b>Специфики</b>	Златен стандарт	Оценява изпълнителни функции	Часовник + памет	4 версии

Проведеният документален и сравнителен анализ на основните когнитивни скринингови тестове – Mini-Mental State Examination (MMSE), MoCA, Mini-Cog и SAGE – показва съществени различия по отношение на тяхната диагностична стойност, чувствителност и приложимост (Boer et al., 2025).

Резултатите от сравнителната таблица демонстрират, че MMSE остава най-широко използваният и стандартизиран инструмент за оценка на когнитивното състояние, с утвърдена 30-точкова система за оценяване и ясно дефинирани интерпретационни прагове. Тестът обхваща основните когнитивни домейни – ориентация, памет, внимание, език и конструктивни способности – и се прилага за кратко време (5–10 минути), което го прави подходящ за рутинен скрининг (Monroe & Carter, 2012).

Въпреки това, анализът показва, че MMSE има по-ниска чувствителност към леко когнитивно нарушение (около 64%), което ограничава неговата ефективност при ранна диагностика. Този резултат се потвърждава и от данните в доклада, където се подчертава наличието на т.нар. „ceiling effect“ – възможност пациенти с начални когнитивни изменения да постигнат нормални резултати.

В сравнение с MMSE, тестът MoCA показва значително по-висока чувствителност (до 90%) при откриване на ранни когнитивни нарушения. Това се дължи на по-широкия обхват на оценяваните когнитивни функции, включително изпълнителни функции, абстрактно мислене и визуално-пространствени умения. Въпреки това, MoCA изисква повече време за провеждане и по-висока степен на подготовка от страна на изследвания.

Mini-Cog се характеризира като най-бързият инструмент (3–4 минути), съчетаващ оценка на паметта и визуално-пространствените умения чрез задачата за рисуване на часовник. Той показва умерена до висока чувствителност (~85%) към леко когнитивно нарушение и е по-слабо зависим от образователното ниво на пациента, което го прави особено подходящ за първичен скрининг в натоварена клинична практика (Borson et al., 2003).

SAGE тестът се отличава със своята възможност за самостоятелно попълване от пациента и висока специфичност (~95%). Наличието на няколко паралелни версии позволява проследяване във времето без ефект на заучаване. Освен това, тестът показва висока чувствителност при ранно откриване на когнитивни нарушения, което го прави ценен инструмент за скрининг извън клинична среда (Scharre et al., 2010).

В обобщение, въпреки водещата роля на MMSE като „златен стандарт“, съвременните тестове като MoCA, Mini-Cog и SAGE предлагат определени предимства, особено по отношение на ранната диагностика и специфични клинични ситуации. MMSE остава основен и универсален инструмент за оценка на когнитивното състояние, като сравнителният анализ показва, че комбинираното използване с други тестове може да подобри ранното откриване на когнитивни нарушения (Velayudhan et al., 2014).

## ДИСКУСИЯ

MMSE продължава да се счита за „златен стандарт“ в клиничната практика, поради своята универсалност, лесна приложимост и широко международно признание. Неговата 30-точкова система позволява бърза оценка и проследяване на когнитивния спад във времето, като се използва и като критерий в клинични изпитвания и терапевтични протоколи. Това го прави особено ценен инструмент за мониториране на прогресията на деменцията.

Въпреки това, редица изследвания поставят под въпрос неговата чувствителност при ранните стадии на когнитивно увреждане. Данните показват, че MMSE може да пропусне значителен процент пациенти с леко когнитивно нарушение, което е свързано с т.нар. „ceiling effect“. Това явление се наблюдава особено при пациенти с по-високо образователно ниво, които могат да постигнат нормални резултати въпреки наличието на ранни патологични изменения.

В този контекст, резултатите от проучването на Nasreddine и сътр. показват, че MoCA демонстрира значително по-висока чувствителност (около 90%) при откриване на леко когнитивно нарушение, в сравнение с MMSE (около 18%). При откриване на лека форма на Алцхаймер, MoCa показва 100% чувствителност, а MMSE- 78%. Това се обяснява с по-широкия обхват на оценяваните когнитивни домейни, включително изпълнителни функции и абстрактно мислене, които са засегнати в ранните стадии на заболяването (Nasreddine et al., 2005 г.).

Подобни резултати се наблюдават и при Mini-Cog, който съчетава тест за памет и визуално-пространствени умения. В директно сравнение между Mini-Cog и MMSE при 229 китайски пациенти с леко когнитивно нарушение в Cangzhou Central Hospital между март 2012 и април 2016 год. показват, че Mini-Cog има по-висока чувствителност (до 85.7%) при леко когнитивно нарушение спрямо MMSE и е по-малко зависим от демографски фактори като възраст и образование. Краткото време за провеждане (около 3 минути) го прави особено подходящ за първичната медицинска помощ (Xueyan Li et al., 2018).

SAGE тестът също демонстрира висока диагностична стойност, като предлага уникалното предимство да бъде попълван самостоятелно от пациента. Според изследването на Kessels и сътр. (2025), тестът показва висока специфичност (~95%) и добра чувствителност (79-95%) при разграничаване на здрави индивиди от пациенти с леко когнитивно нарушение и деменция. За сравнение, MMSE често показва нормални резултати при същите пациенти. Наличието на няколко паралелни версии позволява надеждно проследяване във времето без ефект на заучаване (Kessels et al., 2025).

Въпреки предимствата на съвременните тестове, MMSE запазва своето значение като базов инструмент за скрининг, особено поради своята стандартизация и широкото му използване в клиничната практика и научните изследвания. Това се потвърждава и от факта, че много терапевтични протоколи и здравни системи (включително в България) използват MMSE като критерий за диагностика и проследяване.

Докато MoCA и Mini-Cog доминират съвременните изследвания за ранен скрининг, MMSE (Mini-Mental State Examination) остава най-цитираният инструмент в медицинската литература. Фундаменталната статия "Mini-mental state" е една от най-цитираните статии в историята на медицината (над 50 000 цитирания). Тя въвежда 30-точковата скала, която се превърна в универсален език за лекарите по света. Установява, че тестът е надежден за разграничаване на когнитивни дефицити при пациенти с деменция спрямо тези с депресия. Проблемът идва с "Ефекта на тавана" (Ceiling Effect)- пациенти с реални, начални изменения в мозъка, доказани с ЯМР или биомаркери, често постигат „перфектен“ или „нормален“ резултат (27–30 точки), особено високообразовани хора, което подвежда изпитвания, че всичко е наред (Folstein, 1975).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведеният сравнителен анализ показва, че нито един от тестовете не е универсално приложим във всички клинични ситуации. Обоснована е необходимостта от интегриран подход при скрининга на когнитивни нарушения, при който MMSE се използва в комбинация с по-чувствителни инструменти, особено в контекста на ранната диагностика. Това би позволило по-точно идентифициране на рисковите пациенти и своевременно насочване към специализирана медицинска оценка.

В заключение, MMSE запазва своето ключово значение в клиничната практика, но оптималната оценка на когнитивното състояние изисква комбинирано използване на различни скринингови тестове, съобразено с конкретния клиничен контекст и характеристиките на изследваната популация, което налага интегриран подход в диагностичната практика.

## ЛИТЕРАТУРА

Adolphs R. (2009). The social brain: neural basis of social knowledge. *Annual Review of Psychology*, 60, 693–716.

Alzheimer Europe. (2025). The prevalence of dementia in Europe 2025. Luxembourg: Alzheimer Europe.

Alzheimer's Association. (2023). Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, 19 (4), 1598–1695.

Boer L., J. Poos, E. Van Den Berg и сътр. (2025). Montreal Cognitive Assessment vs the Mini-Mental State Examination as a screening tool for patients with genetic frontotemporal dementia. *Neurology*, 104 (3), e213401.

Borson S., J. Scanlan, M. Brush и сътр. (2003). The Mini-Cog: a cognitive “vital signs” measure for heterogeneous elderly adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 51 (10), 1451–1454.

Brodaty H., M. Donkin. (2009). Family caregivers of people with dementia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 11 (2), 217–228.

Diamond A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology*, 64, 135–168.

Folstein M., S. Folstein, P. McHugh. (1975). Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12 (3), 189–198.

Kessels R., F. van Bergen, I. Harmsen и сътр. (2025). The Self-Administered Gerocognitive Examination (SAGE): equivalence of parallel versions and validity in cognitively unimpaired controls and patients with mild cognitive impairment or dementia in a memory clinic. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 39 (2), 117–123.

Lezak M., D. Howieson, E. Bigler, D. Tranel. (2012). Neuropsychological assessment. Oxford: Oxford University Press.

Lastuka A., Bliss E., Breshock M.R. et al. (2024). “Societal Costs of Dementia: 204 Countries, 2000-2019”. *J Alzheimers Dis*, Volume 101, Issue 1, 277-292. doi: 10.3233/JAD-240163.

Li X., J. Dai, S. Zhao и сътр. (2018). Comparison of the value of Mini-Cog and MMSE screening in the rapid identification of Chinese outpatients with mild cognitive impairment. *Medicine (Baltimore)*, 97 (22), e10903.

Livingston G., J. Huntley, A. Sommerlad и сътр. (2020). Dementia prevention, intervention, and care. *The Lancet*, 396 (10248), 413–446.

Milne A. (2010). Dementia screening and early diagnosis: The case for and against. *Health Risk Soc*. Volume 12, Issue 1, 65–76. doi: 10.1080/13698570903509497

Monroe T., Carter M. (2012). “Using the Folstein Mini Mental State Exam (MMSE) to explore methodological issues in cognitive aging research”, *Eur J Ageing*. Volume 9, Issue 3, 265-274. doi: 10.1007/s10433-012-0234-8.

Morovic S., Budincevic H., Govori V. Et al. (2019). “Possibilities of Dementia Prevention - It is Never Too Early to Start”. *J Med Life*. Volume 12, Issue 4, 332-337. doi: 10.25122/jml-2019-0088.

Nasreddine Z., N. Phillips, V. Bédirian и сътр. (2005). The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53 (4), 695–699.

Rakusa M., Granda G., Kogoj A. et al. (2006). “Mini-Mental State Examination: standardization and validation for the elderly Slovenian population”. *Eur J Neurol*. Volume 13, Issue 2, 141-5. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01185.x.

Scharre D.W., Chang S.I., Murden R.A. et al. (2010). “Self-administered Gerocognitive Examination (SAGE): a brief cognitive assessment Instrument for mild cognitive impairment (MCI) and early dementia”, *Alzheimer Dis Assoc Disord*. Volume 24, Issue 1, 64-71. doi: 10.1097/WAD.0b013e3181b03277.

Schneider L.S., Goldberg T.E. (2020). “Composite cognitive and functional measures for early stage Alzheimer's disease trials”. *Alzheimers Dement*. Volume 12, Issue 1, e12017. doi: 10.1002/dad2.12017.

BDN (2015).

„Natsionalen konsensus

Natsionalen konsensus za diagnostika i lechenie na dementsiite. (последна актуализация). Sofia: Balgarsko druzhestvo po nevrologia.

Petersen R. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256 (3), 183–194.

Prince M., A. Wimo, M. Guerchet и сътр. (2015). World Alzheimer Report 2015: the global impact of dementia. London: Alzheimer's Disease International.

Schulz R., P. Sherwood. (2008). Physical and mental health effects of family caregiving. *American Journal of Nursing*, 108 (9), 23–27.

World Health Organization. (2021). Global status report on the public health response to dementia. Geneva: WHO.

Velayudhan L., Ryu S.H., Raczek M. et al. (2014). “Review of brief cognitive tests for patients with suspected dementia”, *Int Psychogeriatr*. Volume 6, Issue 8, 1247-62. doi: 10.1017/S1041610214000416.

WHO (2021). “Global status report on the public health response to dementia”, 136 p. ISBN: 978-92-4-003324-5

**Информация за контакти:**

Георги Иванов

Катедра „Организация и икономика на фармацията“, Факултет „Фармация“

Медицински университет „проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

e-mail: georgi.i.ivanov@mu-varna.bg

# КЛИНИЧНИТЕ СЪБИТИЯ КАТО ФАКТОР ЗА ПАЗАРНА ДИНАМИКА И СТРАТЕГИЧЕСКО ПОЗИЦИОНИРАНЕ В БИОФАРМАЦЕВТИЧНАТА ИНДУСТРИЯ

## THE CLINICAL EVENTS AS A FACTOR FOR MARKET DYNAMICS AND STRATEGIC POSITIONING IN THE BIOPHARMACEUTICAL INDUSTRY

Е. Андонова, Е. Григоров  
E. Andonova, E. Grigorov

Медицински университет „проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна, Катедра „Организация и икономика на фармацията“, Факултет „Фармация“  
Medical University "Prof. Dr. Paraskev Stoyanov" – Varna, Department of "Organization and Economics of Pharmacy", Faculty of Pharmacy

### ABSTRACT

**Introduction:** *Biotechnological innovations have a significant influence on the strategic positioning and market value of pharmaceutical companies. Clinical results and regulatory decisions directly reflect on investor behavior and the financial dynamics of the industry.*

**Aim:** *To analyze the relationship between clinical events, regulatory decisions and market dynamics of Regeneron Pharmaceuticals and Pfizer Inc.*

**Materials and Methods:** *Publicly available financial platforms, clinical registries and official websites of the Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) were used. The dynamics of stock prices before and after key event-related news were tracked using event study methodology, combined with descriptive statistical analysis and comparative methods for the period 2020–2025.*

**Results:** *A strong market reaction was identified in response to positive clinical data and regulatory approvals, as well as a decline following limited efficacy or withdrawal of authorizations. Diversified product portfolios and successful biotechnological therapies contribute to greater financial sustainability of pharmaceutical companies.*

**Conclusion:** *Clinical success and strategic innovation policy are key factors for market stability and long-term competitiveness of biopharmaceutical companies.*

**Keywords:** *clinical trials, investor reaction, pharmacoeconomics, regulatory policy, stock market dynamics*

### ВЪВЕДЕНИЕ

Биотехнологичните иновации оказват съществено влияние върху стратегическото позициониране и пазарната стойност на фармацевтичните компании, като клиничните резултати и регулаторните решения пряко рефлексират върху инвеститорското поведение и финансовата динамика на индустрията. В основата на тази взаимовръзка стоят клиничните събития – измерими медицински изходи като поява на заболяване, хоспитализация, нежелана лекарствена реакция или смърт, които служат като ключов индикатор за ефективността и безопасността на новите терапии (Balkanski et al., 2018).

Пазарната капитализация на фармацевтичните компании е тясно свързана с жизнения цикъл на техните продукти – от разработка и клинични изпитвания до регулаторно

одобрение и пускане на пазара. Всеки от тези етапи носи специфичен рисков профил, като резултатите от клиничните изпитвания и решенията на регулаторните органи – по-специално на Американската агенция по храните и лекарствата (FDA) и Европейската агенция по лекарствата (EMA), са особено значими за инвеститорите. Публичното оповестяване на тези резултати може да доведе до краткосрочни или дългосрочни промени в цените на акциите, в зависимост от очакванията на пазара и реалния изход от клиничното изпитване (Hwang, 2013).

Особено показателни за тази динамика са фармацевтичните фирми Regeneron Pharmaceuticals и Pfizer Inc. Тези две компании са с коренно различни акционерни структури, профили на растеж и пазарна капитализация. Regeneron е специализирана биотехнологична компания с фокус върху иновативни биологични терапии, докато Pfizer е глобален фармацевтичен гигант с широко диверсифицирано продуктово портфолио. Тяхната асиметрия ги превръща в показателен контрастен пример за изследване на връзката между клинични събития и пазарна реакция в биофармацевтичния сектор.

## **ЦЕЛ**

Да се извърши задълбочен анализ на взаимовръзката между клиничните събития, регулаторните решения и пазарната динамика на Regeneron Pharmaceuticals и Pfizer Inc. – две биофармацевтични компании с ясно изразени различия по отношение на акционерната структура, темповете и модела на растеж, както и мащаба на пазарната капитализация. Тяхната съществена асиметрия ги превръща в особено подходящ контрастен пример за изследване на влиянието на клиничните резултати и регулаторните решения върху поведението на финансовите пазари. Чрез исторически метод и сравнителен подход се цели да се проследи как различният профил на компаниите предопределя интензитета, посоката и устойчивостта на пазарните реакции в контекста на динамично променящата се биофармацевтична среда.

## **МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ**

Използван е комбиниран методологичен подход. Документалният и исторически анализ на вторични данни (борсови котировки, прессъобщения, регистри на клинични изпитвания и регулаторна информация от FDA и EMA) осигурява систематизирана база за ключовите пазарни събития за периода 2020–2025 г.

Върху тази основа е приложена ивент-стъди методология (event study methodology) за оценка на реакцията на акциите на двете компании в определен времеви прозорец около

регулаторни решения и публикации на клинични резултати. Методът позволява изолиране на пазарния ефект от конкретно събитие чрез сравнение на действителната доходност с очакваната нормална доходност в периода около събитието (MacKinlay, 1997).

Дескриптивният статистически анализ и сравнителният метод допълват картината, като количествено измерват пазарните тенденции за периода и систематизират разликите в реакцията между двете компании. Проследена е динамиката на цените на акциите преди и след новини, свързани с ключови клинични и регулаторни събития. Използвани са публично достъпни финансови платформи (Google Finance, Yahoo Finance), клинични регистри (ClinicalTrials.gov), официалните интернет сайтове на FDA и ЕМА, както и корпоративните сайтове на Pfizer и Regeneron.

### РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

В ранния етап на пандемията през 2020 г. Pfizer Inc. (Фигура 1.) започва стратегическо партньорство с BioNTech за разработване на ваксината срещу COVID-19 (BNT162b2). В този период борсовите котировки на компанията се движат в относително стабилен диапазон от приблизително 30–38 USD, отразявайки висока несигурност и липса на ясна оценка за бъдещите ефекти от пандемията върху фармацевтичния сектор.



Фигура 1. Динамика на цената на акциите на Pfizer Inc. (USD) за периода 2020–2025 г.  
(Източник: Google Finance)

Преломен момент настъпва през ноември 2020 г., когато резултатите от Фаза III клинични изпитвания демонстрират над 90% ефективност, което води до рязко повишаване на доверието на инвеститорите. Последвалото Emergency Use Authorization (разрешение за спешна употреба) от FDA през декември 2020 г. допълнително затвърждава позитивните очаквания, като пазарът започва активно да капитализира бъдещите приходи от ваксината.

През периода 2021 г. – началото на 2022 г. компанията навлиза във фаза на силен растеж, като цената на акциите достига приблизително 60 USD. Този ръст е обусловен от глобалното масово внедряване на ваксината Comirnaty и въвеждането на антивирусното лечение Paxlovid. Финансовите резултати подкрепят тази динамика, като приходите от ваксината достигат 36.8 млрд. USD през 2021 г., а общите приходи от COVID-19 продукти достигат пик през 2022 г. от 56.7 млрд. USD. В този период акциите на Pfizer достигат най-високите си нива за последните над две десетилетия, подкрепени от изключително силен инвеститорски интерес.

От средата на 2022 г. до 2023 г. се наблюдава отчетлива пазарна корекция. Постепенното нормализиране на пандемичната обстановка, намаляването на правителствените поръчки и преминаването на COVID-19 към ендемичен статус водят до значителен спад в приходите – от 56.7 млрд. USD през 2022 г. до 21.5 млрд. USD през 2023 г. Тази динамика се отразява директно върху пазарната оценка, като цената на акциите се понижава от диапазона 55–60 USD до приблизително 40 USD. Пазарът започва да преоценява устойчивостта на пандемичните приходи и да ги третира като временно явление.

В периода 2023–2025 г. се наблюдава структурна корекция и последваща стабилизация. Акциите продължават да се понижават до приблизително 25–30 USD, вследствие на продължаващия спад в търсенето на COVID-19 продукти. В отговор Pfizer пренасочва стратегическия си фокус към онкология, редки заболявания, метаболитни нарушения и нови ваксинни технологии, включително терапевтични направления, свързани със затлъстяване. Въпреки преходния период, компанията запазва значителен мащаб, като за 2025 г. са постигнати приходи от приблизително 62 млрд. USD, а цената на акциите се стабилизира в диапазона 22–26 USD, отразявайки новия постпандемичен баланс.

За разлика от Pfizer, Regeneron Pharmaceuticals (Фигура 2.) демонстрира по-концентриран, но по-устойчив модел на растеж, базиран на биотехнологични иновации и моноклонални антитела. През 2020 г. компанията разработва терапията REGEN-COV (Casirivimab + Imdevimab), която получава Emergency Use Authorization от FDA на 21 ноември 2020 г. Пазарната реакция е умерено положителна – цената на акциите се увеличава от 514.71 USD (19 ноември) до 523.61 USD (23 ноември), след което се наблюдава

краткосрочна корекция и стабилизация около 514–516 USD. Тази ограничена реакция предполага, че очакванията за одобрението вече са били частично включени в ценовата оценка.



Фигура 2. Динамика на цената на акциите на Regeneron Pharmaceuticals (USD) за периода 2020–2025 г. (Източник: Google Finance)

През 2021 г. Regeneron преживява силен финансов растеж, основно задвижван от значителни правителствени договори за REGEN-COV. Продуктът генерира приблизително 6.19 млрд. USD приходи, което представлява около една трета от общите приходи на компанията. Пазарната стойност на акциите се движи стабилно в диапазона 500–700 USD, отразявайки баланса между високото търсене и концентрационния риск.

В периода 2022–2023 г. се наблюдава структурна трансформация на бизнес модела. Намалената ефективност на REGEN-COV срещу варианта Omicron води до спад в значението на COVID-19 портфолиото, като компанията се пренасочва към основните си дългосрочни двигатели на растеж – Dupixent (Dupilumab) и Eylea (Aflibercept). Това води до по-широко възприемане на Regeneron като диверсифицирана биотехнологична компания. Пазарната цена на акциите нараства до диапазона 750–800 USD, подкрепена от стабилни клинични резултати и устойчиви продажби.

През 2024 г. компанията достига пик в пазарната си оценка, като цената на акциите се повишава до приблизително 1100–1200 USD. Основен двигател на този растеж е силното глобално представяне на Dupixent, чиито продажби нарастват с около 22% спрямо

предходната година. Този период отразява успешния преход от пандемично към хронично-болестно ориентирано портфолио.

В края на 2024 г. и през 2025 г. се наблюдава стабилизация, обусловена от секторна волатилност в биотехнологичната индустрия и липса на изключително нови катализатори. Клиничните резултати за Itepekimab при ХОББ показват смесени резултати – достигане на първична крайна точка в едно проучване (27% намаление на обострянията), но неуспех в друго, което води до умерена пазарна реакция. Въпреки това компанията продължава да се подкрепя от растежа на Dupixent и нови терапевтични одобрения, включително Lynozyfic за множествен миелом.

Сравнителният анализ на Pfizer Inc. и Regeneron Pharmaceuticals разкрива два фундаментално различни модела на взаимодействие между клинични събития, регулаторни решения и пазарна динамика.

При Pfizer се наблюдава цикличен модел, силно зависим от глобалното търсене по време на пандемията. Регулаторните одобрения и клиничните резултати водят до рязка и значителна пазарна реакция, но с временен характер, тъй като приходите са концентрирани в ограничен период и зависят от екзогенен глобален шок.

При Regeneron реакциите са по-умерени в краткосрочен план, но по-устойчиви във времето, тъй като компанията разчита на диверсифицирано портфолио от хронични терапевтични области. Това води до по-плавна, но по-дълготрайна положителна ценова динамика при успех на ключови продукти.

Наблюдава се и отчетлива асиметрия в зависимостта от единични продукти. При Regeneron REGEN-COV генерира приблизително една трета от приходите в пиковия период, което създава временна концентрационна уязвимост, докато при Pfizer зависимостта от Comirnaty и Paxlovid е по-мощна в абсолютни стойности и води до по-силен последващ спад след нормализиране на пандемичните условия.

В заключение, Regeneron демонстрира по-успешна дългосрочна трансформация към устойчив биотехнологичен модел, докато Pfizer преминава през по-изразен цикъл на експанзия и корекция, обусловен от извънредния характер на пандемичния шок.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Клиничните събития и регулаторните решения оказват измеримо, но асиметрично влияние върху пазарната динамика на двете компании. Мащабът, продължителността и посоката на пазарната реакция се определят в значителна степен от структурата на продуктовото портфолио и степента на зависимост от единичен терапевтичен продукт.

Клиничният успех и стратегическата иновационна политика са ключови фактори за пазарната стабилност и дългосрочната конкурентоспособност на биофармацевтичните компании. Докато при Pfizer пазарната волатилност е обвързана с циклични глобални търсения, при Regeneron устойчивостта се гради върху дългосрочни терапевтични ниши, което очертава два различни модела на стратегическо позициониране в биофармацевтичната индустрия.

Резултатите от настоящото изследване имат практическа приложимост за инвеститори, регулатори и фармацевтични мениджъри при оценка на рисковите профили и разработване на стратегии за устойчив растеж в биотехнологичния сектор.

## ЛИТЕРАТУРА

Balkanski, S., Naydenov, T., Kirilov, B., et al. (2018). Trends and expectations for innovation in pharmaceutical industry. *Health policy and management*, 18 (3), 26-31

Cho, J., Singh, M., Lo, A.W. (2024). How does news affect biopharma stock prices? An event study. *PLOS ONE*, 19 (1), e0296927.

ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/>. Accessed March 20, 2026.

Doane, M. (2025). Statistical NLP for optimization of clinical trial success prediction in pharmaceutical R&D. 32168463.

European Medicines Agency (EMA). Available at: <https://www.ema.europa.eu>. Accessed March 20, 2026.

Hwang, T.J. (2013). Stock market returns and clinical trial results of investigational compounds: an event study analysis of large biopharmaceutical companies. *PLOS ONE*, 8 (7), e71966.

MacKinlay, A.C. (1997). Event studies in economics and finance. *Journal of Economic Literature*, 35 (1), 13–39.

Maleki, M., S. Ghahari. (2024). Impact of major health events on pharmaceutical stocks: A comprehensive analysis using macroeconomic and market indicators. *arXiv:2408.01883*.

Pfizer Inc. (2020). Pfizer and BioNTech Announce Agreement with the United Kingdom for 30 Million Doses of mRNA-based Vaccine Candidate against SARS-CoV-2. Available at: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-announce-agreement-united-kingdom-30>.

Pfizer Inc. (2020). Pfizer and BioNTech Announce Further Details on Collaboration to Accelerate Global COVID-19 Vaccine Development. Available at: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-announce-further-details-collaboration>.

Pfizer Inc. (2020). Pfizer and BioNTech Announce Further Details on Collaboration to Accelerate Global COVID-19 Vaccine Development. Available at: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-announce-further-details-collaboration>.

Pfizer Inc. (2020). Pfizer and BioNTech Celebrate Historic First Authorization in the U.S. of Vaccine to Prevent COVID-19. Available at: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-celebrate-historic-first-authorization>.

Pfizer Inc. (2020). Pfizer and BioNTech Celebrate Historic First Authorization in the U.S. of Vaccine to Prevent COVID-19. Available at: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-celebrate-historic-first-authorization>.

Pfizer Inc. (2020). Pfizer and BioNTech to Co-develop Potential COVID-19 Vaccine. Available at: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-co-develop-potential-covid-19-vaccine-0>.

Pfizer Inc. (2021). Pfizer Reports Third-Quarter 2021 Results. Available at: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-reports-third-quarter-2021-results>.

Pfizer Inc. (2022). Three-year summary for the years ended December 31. Available at: [https://www.pfizer.com/sites/default/files/investors/financial\\_reports/annual\\_reports/2022/performance/](https://www.pfizer.com/sites/default/files/investors/financial_reports/annual_reports/2022/performance/).

Pfizer Inc. (2024). Pfizer Provides Full-Year 2025 Guidance and Reaffirms Full-Year 2024 Guidance. Available at: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-provides-full-year-2025-guidance-and-reaffirms-full>.

Pfizer Inc. (2025). Pfizer Reaffirms Full-Year 2025 EPS Guidance and Provides Full-Year 2026 Guidance. Available at: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-reaffirms-full-year-2025-eps-guidance-and-provides>.

Regeneron Pharmaceuticals (2021). Regeneron Reports First Quarter 2021 Financial and Operating Results. Available at: <https://newsroom.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regeneron-reports-first-quarter-2021-financial-and-operating>.

Regeneron Pharmaceuticals (2021). Regeneron Reports Second Quarter 2021 Financial and Operating Results. Available at: <https://newsroom.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regeneron-reports-second-quarter-2021-financial-and-operating>.

Regeneron Pharmaceuticals (2021). Regeneron Reports Third Quarter 2021 Financial and Operating Results. Available at: <https://newsroom.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regeneron-reports-third-quarter-2021-financial-and-operating>.

Regeneron Pharmaceuticals (2021). Regeneron Reports Fourth Quarter and Full Year 2020 Financial and Operating Results. Available at: <https://newsroom.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regeneron-reports-fourth-quarter-and-full-year-2020-financial>.

Regeneron Pharmaceuticals (2021). Regeneron Reports Fourth Quarter and Full Year 2021 Financial and Operating Results. Available at: <https://newsroom.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regeneron-reports-fourth-quarter-and-full-year-2021-financial>.

Regeneron Pharmaceuticals (2024). Regeneron Reports Fourth Quarter and Full Year 2024 Financial and Operating Results; Initiates Quarterly Dividend and Increases Total Share Repurchase Capacity to ~\$4.5 Billion. Available at: <https://newsroom.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regeneron-reports-fourth-quarter-and-full-year-2024-financial/>.

Regeneron Pharmaceuticals (2025). Regeneron Prevails over Amgen in Antitrust PCSK9 Lawsuit Protecting Biotech Innovation and Patient Access to Life-Saving Treatments. Available at: <https://newsroom.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regeneron-prevails-over-amgen-antitrust-pcsk9-lawsuit-protecting/>.

Regeneron Pharmaceuticals (2025). Regeneron Reports Second Quarter 2025 Financial and Operating Results. Available at: <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regeneron-reports-second-quarter-2025-financial-and-operating>.

Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi. (2025). Itepekimab Met Primary Endpoint in One of Two Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Phase 3 Trials. Available at: <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/itepekimab-met-primary-endpoint-one-two-chronic-obstructive>.

### **Информация за контакти**

Маг. фарм. Елина Андонова, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна, Катедра „Организация и икономика на фармацията“  
e-mail: elina.andonova@mu-varna.bg

# РЕГУЛАТОРНИ ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА ПРИ ИЗПОЛЗВАНЕТО НА ИЗКУСТВЕНИЯ ИНТЕЛЕКТ В ПРОЦЕСА НА ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА БЕЗОПАСНОСТТА ПРИ КЛИНИЧНИТЕ ИЗПИТВАНИЯ

## REGULATORY CHALLENGES IN THE USE OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN CLINICAL TRIAL SAFETY SURVEILLANCE

И. Гушлекова, Г. Петрова, Е. Григоров  
I. Gushleкова, G. Petrova, E. Grigorov

Медицински университет -Варна, Факултет „Фармация“, Катедра „Организация и икономика на фармацията“

Medical University -Varna, Faculty of Pharmacy, Department of Organization and Economics of Pharmacy

### **ABSTRACT**

**Aim:** *The present study analyses the integration of artificial intelligence throughout the medicinal product lifecycle, with a focus on its application in clinical trial safety surveillance and evaluates the regulatory response in the EU to the risks associated with its increasing use.*

**Materials and methods:** *Documentary method, comparative analysis, and critical evaluation of strategic, legislative, and regulatory documents, as well as scientific publications (period 2020–2025).*

**Results:** *The analysis demonstrates that artificial intelligence is being used by the pharmaceutical industry throughout the medicinal product lifecycle, including for optimization of clinical trial safety surveillance and activities such as adverse reaction detection, reporting, data processing, and risk assessment. In response to challenges related to algorithm validation, transparency, and governance, regulatory authorities are developing initiatives aimed at their ethical and reliable integration.*

**Conclusion:** *Artificial intelligence provides significant opportunities to improve the efficiency of clinical trial safety surveillance. Ensuring participant protection and data integrity requires an adaptive regulatory approach based on harmonization within the EU, as well as collaboration between industry and competent authorities, combined with the development of expert and technological capacity within the pharmaceutical system.*

**Keywords:** *artificial intelligence, clinical trials, EMA, regulatory supervision, safety surveillance*

### **ВЪВЕДЕНИЕ**

Проследяването на лекарствената безопасност е от съществено значение за разработването на ефективни и безопасни терапии. То започва с предклинични токсикологични проучвания и продължава с наблюдение и анализ на потенциално вредни ефекти при хората през целия жизнен цикъл на лекарството, включително чрез проследяване на безопасността по време на клиничните изпитвания.

Изкуствен интелект (ИИ) и машинно обучение (МО) се използват от заинтересованите страни за повишаване на продуктивността, автоматизиране на процеси, анализ данни и подпомагане на вземането на решения в целия жизнен цикъл на лекарствения продукт. Нарастващото използване на ИИ/МО в областта на клиничните изпитвания обещава значителни ползи, но поражда опасения и рискове, които следва да бъдат адресирани, тъй като безопасността и благополучието на участниците в изпитванията трябва да бъдат гарантирани и винаги поставяни пред всички други интереси – икономически или научни. На фона на строгата регулация в областта на проследяването на безопасността на клиничните изпитвания използването на изкуствен интелект поражда регулаторни предизвикателства в ЕС. (ICH E6 (R3), 2023)

## **ЦЕЛ**

Настоящото изследване има за цел да анализира приложението на изкуствения интелект в процеса на проследяване на безопасността на клиничните изпитвания, с особен акцент върху развитието на регулаторния отговор и инициативите в рамките на Европейския съюз (ЕС) спрямо нарастващото използване на ИИ в тази сфера.

## **МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ**

Проведен е систематичен анализ на нормативни документи, научни публикации, ръководства и доклади на международни организации (включително ICH, CIOMS, EMA и Европейската комисия и без включване на национални ръководства), фокусиран върху прилагането на ИИ в проследяването на безопасността на клиничните изпитвания. Извършено е електронно търсене в PubMed, Scopus, Web of Science и Google Scholar на научни публикации чрез ключови думи artificial intelligence, clinical trials, EMA, regulatory supervision, safety surveillance. Използвани са документален анализ, сравнителни методи и критична оценка на регулаторната практика за периода 2020–2025 г., избран с цел да обхване регулаторната еволюция преди и след Акта за ИИ

## **РЕЗУЛТАТИ**

Използването на ИИ се прилага в основните направления на жизнения цикъл на лекарствата: откриване на лекарства, неклинично развитие, клинични изпитвания, прецизна медицина, продуктова информация, производство и дейности след разрешаване за употреба. (European Medicines Agency, 2024) (Фигура 1)

Процесът на осигуряване на безопасността на клиничните изпитвания е поэтапен и може да се разглежда като започващ от откриването на лекарства, през задълбочено

производство, неклинечно и клинично развитие, както и необходимостта от допълнителни клинични изпитвания след разрешаване за употреба за събиране на данни за безопасност.

При откриването на лекарства и неклинечното развитие системите с ИИ подпомагат мащабен анализ и интерпретация на данни, позволяват усъвършенствано моделиране на безопасност и токсикология. In-silico моделите могат да предложат безопасен и точен начин за прогнозиране на ADR, потенциално минимизирайки различията, наблюдавани между преклиничните и клиничните резултати в научноизследователската и развойна дейност. (Ruseva et al., 2025) (Galeano and Pascanaro, 2022)

В производството ИИ може да допринесе за проектиране на процеси и мащабиране, текуща оптимизация на процесите, контрол на качеството. Контролът на качеството на IMP е от ключово значение за безопасността на клиничните изпитвания.

В клиничните изпитвания съществува голям потенциал за използване на различни решения с ИИ. По време на клиничните изпитвания ИИ може да подпомага осигуряването на съответствие с Добрата клинична практика (GCP) чрез оптимизиране на дизайна и провеждането на изпитването, оценка на осъществимостта и подбор на центрове, улесняване на използването на децентрализирани елементи, мониторинг, основан на риска, и централен мониторинг, както и чрез функциониране като софтуер за подпомагане на решенията за изследователи и спонсори. (Aliper, 2023)

Инструменти ИИ/МО могат да бъдат внедрявани в медицински изделия или in vitro диагностични (IVD) изделия. Разработени и валидирани са модели за идентифициране на специфични маркери за риск от настъпване на събитие, които могат да подпомогнат идентифицирането на пациенти с висок риск, разпределянето по групи за лечение и оптимизирането на подбора на участници за клинични изпитвания, като подчертават потенциала на използване на модели с ИИ в проследяването на безопасността при клинични изпитвания. Тези инструменти могат да идентифицират модели и тенденции в съобщенията за нежелани събития, които иначе биха останали незабелязани, като по този начин подпомагат по-бързото откриване на потенциални проблеми с безопасността и подобряват общата защита на участниците. (Barnes, 2021)

Освен това решения с ИИ могат да бъдат интегрирани за улесняване на децентрализирани елементи в клиничното изпитване, както и на мониторинг, основан на риска, и в цялостния процес на документация и надзор на клиничното изпитване.

По отношение на анализа на данни ИИ може да се прилага както за статистически анализ, така и за анализ и интерпретация на сложни клинични набори от данни.

В контекста на фармакологичната бдителност използването на модели ИИ/МО е насочено към подобряване на мониторинга на лекарствената безопасност, безопасността на пациентите и съответствието с регулаторните изисквания. Налице е признат потенциал за използване при автоматизиране на обобщени доклади за множество нежелани събития за определен продукт. (CIOMS, 2025)



Фигура 1: ИИ в жизнения цикъл на лекарствените продукти

Проследяването на безопасността и клиничните изпитвания са силно регулирани в ЕС и регулаторните инициативи следва да се разглеждат кумулативно заедно с новите регулаторни инициативи, свързани с внедряването на ИИ в областта на жизнения цикъл на лекарствените продукти.

Глобалното въвеждане и бързото широко разпространение на LLM илюстрират високата скорост на промяна в науката и технологиите, което доведе до необходимостта от съответен подход на Европейската мрежа за регулиране на лекарствата (EMRN) към ИИ, който да отчете това. (Correia Pinheiro et al., 2025)

Управлението на ИИ на равнище ЕС еволюира през годините – от стратегически документи към насоки и регулаторни актове. Тази траектория отразява преход от принципи към подлежащи на прилагане задължения, с поэтапни срокове, позволяващи изграждане на капацитет от регулаторните органи и спонсорите на клинични изпитвания.

В рамките на Европейската мрежа за регулиране на лекарствата (EMA/HMA) темите, свързани с ИИ са поверени на структурите по стратегия за данни: HMA–EMA Joint Big Data Task Force бе последвана от HMA–EMA Big Data Steering Group, а след това от HMA/EMA Network Data Steering Group (NDSG).

Паралелно ЕМА интегрира принципите за ИИ в специфичните за лекарствата регулаторни очаквания чрез публикуване на основни насоки и ръководства. (Фигура 2)

Ключовите регулаторни актове в ЕС, с които решенията с ИИ следва да демонстрират съответствие, са GDPR (Регламент (ЕС) 2016/679), Актът за киберсигурност (Регламент (ЕС) 2019/881) и Актът за ИИ (Регламент (ЕС) 2024/1689). В съответствие с подхода на Новата законодателна рамка това означава едновременно и допълващо се прилагане на Регламент (ЕС) 2017/745 (MDR) и Регламент (ЕС) 2017/746 (IVDR) и Акта за ИИ, които съдържат една или повече високорискови системи с ИИ.

Приемането и поэтапното влизането в сила на Акта на ЕС за ИИ през 2024 г. представлява значима стъпка към гарантиране, че ИИ се разработва и използва по надежден, прозрачен и етичен начин, като същевременно се насърчава неговото въвеждане и се създава подкрепяща среда за иновации

Ключов принцип е, че отговорност на спонсора на клиничното изпитване е да гарантира, че всички използвани алгоритми, модели, набори от данни съответстват на правните, етичните, техническите, научните и регулаторните стандарти, описани в законодателството на ЕС, стандартите GxP и актуалните насоки на ЕМА. Регулаторните агенции и Етичните комисии следва да гарантират, че използването на ИИ в КИ е в съответствие с принципите на GDPR и Акта за ИИ, както и с разработените принципи и изисквания за използване на ИИ в жизнения цикъл на лекарствените продукти в ЕС. (European Medicines Agency, 2024)

### Основни регулаторни етапи в ЕС и ИИ (2014–2026)



Фигура 2: ИИ в жизнения цикъл на лекарствените продукти

Прилагането на ИИ/МО в жизнения цикъл на лекарствата обещава значителни ползи за разработването на нови лекарства и свързани технологии, но също така поражда опасения и предизвикателства.

Следва да се прилага риск-пропорционален подход през целия жизнен цикъл на системата с ИИ, от проектиране и разработване, през квалификация, внедряване, мониторинг до извеждане от употреба.

Съгласно Акта на ЕС за ИИ системите с ИИ са организирани в четири категории риск: неприемлив риск (забранени употреби), висок риск (подлежащи на строги изисквания за оценка на съответствието), ограничен риск (специфични задължения за прозрачност) и минимален или липсващ риск (в голяма степен нерегулирани). В областта на регулацията на лекарствата ЕМА прави разграничение между „висок риск за пациента“ и „висок регулаторен риск“. Терминът „висок риск за пациента“ се използва за системи, които засягат безопасността на пациента, докато „високо регулаторно въздействие“ се използва за случаи със съществено влияние върху регулаторното вземане на решения. (European Parliament and Council, 2024)

На практика общият риск зависи от вида на инструмента с ИИ, качеството и представителността на базовите данни, зрелостта на системата, контекста на употреба (включително степента на човешки надзор) и потенциалното въздействие. Интервенциите, включващи изкуствен интелект (ИИ), следва да преминават през стриктна, проспективна оценка, за да се демонстрира тяхното въздействие върху здравните резултати. (Ball et al., 2020)

За постигане на надежден ИИ в разработването на лекарства е необходимо ангажиране на мултидисциплинарни екипи (регулаторни, клинични, биостатистика, data science, качество, ИТ сигурност) при използването на инструменти с ИИ, както и придържане към етичните и регулаторните насоки и рамки. Ефективният, надежден ИИ в разработването на лекарства следва да комбинира технически, организационни и процедурни гаранции. Поддържането на „човека в цикъла“ остава ключово за вземането на решения, свързани с безопасността в клиничните изпитвания. (Cruz Rivera et al., 2020)

Данните на входа на моделите с ИИ следва да бъдат защитени чрез прилагане на мерки за валидиране и чрез извършване на оценка на въздействието върху защитата на данните (DPIA), когато това е приложимо. Следва да се прилага редактиране на изходните данни за премахване на чувствителна информация, като лични идентификатори, преди данните да бъдат споделени. Освен това следва да се прилага строг контрол на достъпа въз основа на роли (RBAC), за да се гарантира, че само упълномощени лица имат достъп до конкретни

данни или функции на системата. Накрая, трябва да бъдат установени ясни процедури за докладване, за да се реагира своевременно при инциденти на неоторизиран достъп или разкриване на данни. Необходим е и човешки преглед и прозрачно оповестяване, когато се използва ИИ.

Разпознаването на рисковете и прилагането на подходящи мерки за тяхното смекчаване е важно както за спонсорите, така и за регулаторите в целия ЕС, за да се използва ефективно потенциалът на LLM, който включва подпомагане на писането, търсене и обобщаване на текст, и да се улесни безопасната, отговорна и ефективна употреба на LLM. (Weidinger et al., 2021)

Нарастващото използване на ИИ, особено LLM, потенциално може да доведе до изместване на човешки дейности във фармакологичната бдителност от алгоритми, което въвежда допълнителни рискове и етични притеснения, които следва да бъдат идентифицирани и управлявани. Поради това моделите във фармакологичната бдителност следва по подразбиране да изискват обяснимост, с допустима грешка, определена чрез риск-базиран подход. (Pinheiro and Kurz, 2022)

Рисковете се адресират чрез изискванията и принципите за надежден ИИ, които непрекъснато се развиват в ЕС. С цел гарантиране на отговорна и устойчива иновация с ИИ в Европа бяха разработени документи, фокусирани върху очертаване на принципи и изисквания за надежден ИИ. Понастоящем са публикувани множество ръководни принципи за безопасна и отговорна употреба на ИИ от правителства, регулаторни органи и международни организации. Основните концепции се повтарят в различни документи: човешка автономия/надзор; техническа устойчивост и безопасност; поверителност/управление на данни; прозрачност; справедливост; отчетност; и обществено и екологично благополучие (Таблица 1).

## **ОБСЪЖДАНЕ**

Технологичният напредък, особено в областта на изкуствения интелект (ИИ), създаде възможности за трансформиране на начина, по който лекарствата се разработват и регулират в рамките на Европейския съюз (ЕС). Освен това ЕС предприе стъпки за преразглеждане на фармацевтичното си законодателство в рамките на една от най-мащабните реформи на регулацията на лекарствата в ЕС.

Внедряването на системи с изкуствен интелект предлага значителни възможности за повишаване на ефективността на проследяването на безопасността на клиничните изпитвания. Като цяло ИИ може съществено да подобри ефективността и навременността на

проследяването на безопасността при клинични изпитвания, при условие че употребата му се основава на надеждно управление и доказуема ефективност. Анализът разкрива наличие на регулаторни и технически предизвикателства, свързани с валидирането, прозрачността и управлението на алгоритмите с ИИ, като рисковете следва да бъдат митигирани със съответните мерки.

*Таблица 1 Рискове и риск-митигиращи мерки при използване на модели с ИИ*

Риск	Ключови митигиращи мерки
<b>Неточности/халюцинации и деградация на модела ( model drift)</b>	Човешки надзор; заключени версии и контрол на промените; мониторинг на дрейф (данни/прогнози); периодично превалидиране; стандарти за промпт.
<b>Поверителност и защита на данните</b>	Правила за информация на входа на ИИ; минимизиране/псевдонимизиране на входни данни; DPIA; редактиране на изхода; срокове за съхранение а данни; Контрол на достъпа на база роля RBAC и криптиране; докладване на инциденти.
<b>Киберсигурност и злоупотреби</b>	Мултифакторна идентификация; моделиране на заплахи (вкл. prompt-injection); филтри за съдържание; валидиране на изхода; план за реагиране.
<b>Пристрастие, дискриминация/токсичност</b>	Метрики за пристрастие по подгрупи; представителни данни; ребалансиране/аугментация; човешки преглед при чувствителни теми; докладване на инциденти.
<b>Пристрастие към автоматизацията</b>	Човешки надзор; обяснимост/произход на изхода; дневници за решения и отмени; обучение
<b>Повреда/прекъсвания</b>	Мониторинг и аларми; тестван ръчен override; процедура за възстановяване.
<b>Управление и документация</b>	Регистър на рисковете и периодичен одит; независима валидация;
<b>Въздействие върху околната среда</b>	Цели за ефективност; по-малки или финно настроени модели; енергийно ефективна инфраструктура.

ЕС се стреми да играе ключова роля в използването на потенциала на ИИ за научен и икономически напредък. В рамките на ЕС възникващата рамка позиционира регулаторните органи и спонсорите така, че да използват ползите от ИИ, като същевременно се гарантират безопасността на участниците и целостта на данните.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящият преглед показва, че ИИ се използва от фармацевтичната индустрия в различни направления, включително скрининг, откриване и навременно докладване на нежелани реакции, автоматизирана обработка на събраните данни за нежелани реакции и оценка на риска. Паралелно регулаторните органи напредват в разработването на насоки и инициативи, насочени към етичната и надеждна интеграция на ИИ в надзора на лекарствената безопасност. Инструментите на ЕС вече осигуряват последователна основа за съответствие на ИИ в безопасността на КИ.

Бъдещите насоки на ЕС следва да обърнат внимание на рамки за валидиране в реална среда и регулаторни „пясъчници“ за ИИ в мониторинга на клиничната безопасност. Следващата фаза трябва да приоритизира валидация, съобразена с предназначението (fit-for-purpose), режими на човешки надзор, пропорционални на риска, и техническа документация, готова за инспекция, за да се превърнат пилотните успехи в рутинна, надеждна практика.

## ЛИТЕРАТУРА

Aliper, A. (2023). Prediction of clinical trials outcomes based on target choice and clinical trial design with multi-modal artificial intelligence. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 114. Available at: <https://doi.org/10.1002/cpt.3008>. Accessed February 2, 2026.

Ball, G., T. Reblin, J. Buchanan et al. (2020). A framework for safety evaluation throughout the product development life-cycle. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, 54(4), 821–830, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32557298/>, Accessed 1 February, 2026

Barnes, B. (2021). Risk-based monitoring in clinical trials: past, present, and future. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, 55. Available at: <https://doi.org/10.1007/s43441-021-00295-8>.

Correia Pinheiro, L., P. Arlett, K. Roes et al. (2025). Artificial Intelligence in European Medicines Regulation: From Vision to Action. Harnessing the Capabilities of Artificial Intelligence for the Benefit of Public and Animal Health. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 117(2), 335–336

Cruz Rivera, S., X. Liu, A. W. Chan et al. (2020). Guidelines for clinical trial protocols for interventions involving artificial intelligence: the SPIRIT-AI extension. *Nature Medicine*, 26(9), 1351–1363. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1037-7>. Accessed January 6, 2026.

Council for International Organizations of Medical Sciences. (2025). Artificial intelligence in pharmacovigilance. Available at: <https://cioms.ch/artificial-intelligence-inpv/>. Accessed March 10, 2026.

European Parliament and Council. (2024). Regulation (EU) 2024/1689 laying down harmonised rules on artificial intelligence (Artificial Intelligence Act). Official Journal of the European Union.

European Medicines Agency. (2024). Guiding principles on the use of large language models in regulatory science and for medicines regulatory activities. Amsterdam. <https://www.ema.europa.eu/en/news/harnessing-ai-medicines-regulation-use-large-language-models-llms> , Accessed 03 March 2026

European Medicines Agency. (2024). Reflection paper on the use of artificial intelligence in the medicinal product lifecycle. Amsterdam <https://www.ema.europa.eu/en/news/reflection-paper-use-artificial-intelligence-lifecycle-medicines> Accessed 3 March, 2026.

Galeano, D., A. Pacanaro. (2022). Machine learning prediction of side effects for drugs in clinical trials. *Cell Reports Methods*, 2. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.crmeth.2022.100358>. Accessed January 6, 2026.

ICH. (2023). ICH E6 (R3) guideline for good clinical practice, Geneva, <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-good-clinical-practice-scientific-guideline>, accessed January 8, 2026

Pinheiro, L. C., X. Kurz. (2022). Artificial intelligence in pharmacovigilance: A regulatory perspective on explainability. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 31(12), 1308–1310.

Ruseva, V., S. Dobrev, V. Getova-Kolarova et al. (2025). In situ development of an artificial intelligence (AI) model for early detection of adverse drug reactions (ADRs) to ensure drug safety. *Pharmacia*, 72, 1–8.

Weidinger, L., J. Mellor, M. Rauh et al. (2021). Ethical and social risks of harm from language models. arXiv. Available at: <http://arxiv.org/abs/2112.04359>. Accessed October 10, 2025.

**Информация за контакти:**

Ивелина Гушлекова,  
Катедра „Организация и икономика на фармацията“  
Факултет „Фармация“  
Медицински университет –Варна  
e-mail [Ivelina.gushlekova@mu-varna.bg](mailto:Ivelina.gushlekova@mu-varna.bg)

# ФАРМАЦЕВТИЧНИТЕ УСЛУГИ КАТО РЕСУРС ЗА РАННО ИДЕНТИФИЦИРАНЕ И УПРАВЛЕНИЕ НА МЕТАБОЛИТНИЯ РИСК PHARMACEUTICAL SERVICES AS A RESOURCE FOR EARLY DETECTION AND MANAGEMENT OF METABOLIC RISK

М. Букарова<sup>1</sup>, А. Тодорова<sup>2</sup>  
M. Bukarova<sup>1</sup>, A. Todorova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна, Факултет „Фармация“, Докторант

<sup>2</sup>Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна, Факултет „Фармация“, Катедра „Организация и икономика на Фармацията“

<sup>1</sup>Medical University „Prof. Dr. Paraskev Stoyanov” - Varna, Faculty of Pharmacy, PhD student

<sup>2</sup>Medical University „Prof. Dr. Paraskev Stoyanov” - Varna, Faculty of Pharmacy, Department of „Organization and Economics of Pharmacy“

## ABSTRACT

**Aim:** To analyze the potential of pharmaceutical services as a tool for early identification and control of metabolic risk.

**Materials and methods:** A literature review was carried out by searching international databases (Pub Med, Scopus, Web of Science) and analyzing official documents of national and international health organizations published in the last 10 years. Keywords used: "pharmaceutical services", "metabolic risk", "obesity", "prediabetes", "metabolic syndrome", "pharmacy screening" and "prevention".

**Results:** Data show that pharmaceutical services can contribute to earlier identification of individuals with increased metabolic risk, increased health awareness, lifestyle changes and timely referral to a doctor in order to limit the progression to chronic complications.

**Conclusion:** The introduction of specialised services in pharmacy practice can contribute to more effective prevention of metabolic diseases and to strengthening the role of the pharmacist in public health.

**Keywords:** metabolic diseases, pharmaceutical services, prevention, public health, risk management

## ВЪВЕДЕНИЕ

Метаболитните заболявания представляват група състояния, при които е нарушено съхранението, обработването или използването на хранителни вещества в организма (Chen et al., 2024). Тази група включва затлъстяване, предиабет, диабет тип 2, метаболитен синдром, кардиоваскуларни нарушения, които заедно представляват нарастващо предизвикателство за общественото здраве и значимо икономическо бреме за здравните системи (Grundy, 2012); (Marangos et al., 2010).

Метаболитното здраве е критичен фактор за развитието на тежки хронични заболявания. Метаболитният синдром – една от най-важните форми на метаболитна патология – представлява комбинация от абдоминално затлъстяване, високи триглицериди, нисък HDL-C, хипертония и повишена кръвна глюкоза. Диагнозата се потвърждава, когато

са налице най-малко три от тези пет критерия (Šarić, 2013). Нелекуван, метаболитният синдром значително увеличава риска от диабет тип 2 и сърдечно-съдови заболявания (Šarić, 2013). В този контекст под „метаболитен риск“ се разбира наличието на фактори, които предхождат развитието на метаболитни заболявания или метаболитен синдром (Via-Sosa et al., 2014a). Ранното идентифициране на тези рискове е ключово, като своевременната интервенция намалява вероятността за прогресия към заболяване (Pan et al., 1997).

Справянето с това предизвикателство изисква промяна в традиционният модел на аптечна практика. Докато исторически той е фокусиран върху отпускането на лекарствени продукти, днес се наблюдава постепенна трансформация към предоставяне на комплексни фармацевтични услуги (Toklu and Hussain, 2013). Традиционната дейност по отпускане на лекарства е регламентирана, задължителна и свързана основно с осигуряване на безопасен достъп до медикаменти. В литературата тя се дефинира като процес, който включва проверка на рецептата, предоставяне на информация и съвети на пациентите относно безопасното и ефективно приемане на използвани лекарствени продукти (Health Organization, 2019).

Същевременно професионалната фармацевтична услуга се определя като „действие или съвкупност от действия, предприети в или организирани от аптека, предоставяни от фармацевт или друг здравен специалист, който прилага своите специализирани здравни знания лично или чрез посредник, с пациент/клиент, население или друг здравен специалист, за да оптимизира процеса на грижа, с цел подобряване на здравните резултати и стойността на здравеопазването“ (Moullin et al., 2013). В този контекст функционалната трансформация на фармацевтичната грижа, позиционира фармацевтичните услуги като активна интервенция, а не просто осигуряване на продукта и информиране на пациента.

В резултат на тази нарастваща роля, съвременните аптеки се превръщат в достъпни здравни центрове, които подпомагат общественото здраве чрез участие в скринингови програми, предоставяне на консултации, проследяване на хронични заболявания и др. (Waszyk-Nowaczyk et al., 2020). Тази промяна се движи от нарастващата нужда от достъпни здравни услуги и от разбирането, че много заболявания, като диабет тип 2 и метаболитен синдром, могат да бъдат предотвратени или забавени чрез активен скрининг и своевременна интервенция (Health Organization, 2019). Подобна трансформация не само повишава качеството на фармацевтичната грижа, но и разширява приноса на фармацевтите към общественото здраве, чрез което се намалява тежестта върху здравната система и се подобрява общата здравна култура (Mossialos et al., 2015).

## **ЦЕЛ**

Да се анализира потенциала на фармацевтичните услуги като инструмент за ранно идентифициране и контрол на метаболитния риск.

## **МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ**

Настоящото изследване представлява наративен литературен обзор (narrative review), насочен към обобщаване и анализ на наличните научни данни относно ролята на фармацевтичните услуги в превенцията и управлението на метаболитния риск. Извършено е търсене на научни публикации в международни бази данни (Pub Med, Scopus, Web of Science) и анализ на официални документи на национални и международни здравни организации (WHO, FIP, NHS, ИАЛ), публикувани през последните 10 години. Използвани са ключови думи: „фармацевтични услуги“, „метаболитен риск“, „затлъстяване“, „предиабет“, „метаболитен синдром“, „аптечен скрининг“ и „превенция“. Подборът на източниците е осъществен въз основа на тяхната релевантност към темата, научна стойност и актуалност, като в анализа са включени оригинални изследвания, систематични обзори и мета-анализи, разглеждащи фармацевтични интервенции в аптечна среда. Изключени са публикации, които не са пряко свързани с темата, съдържат недостатъчно методологично описание или нямат практическа приложимост към фармацевтичните услуги. Подходът на анализа е описателен, като данните са синтезирани тематично с цел извеждане на основните тенденции и доказани ползи от прилагането на фармацевтични услуги при метаболитен риск.

## **РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ**

Представени са основните резултати от анализиранияте проучвания, фокусирани върху ролята на фармацевта в ранното откриване и управлението на метаболитния риск, като са структурирани в следните основни направления: скрининг на ниво аптека, клинични ефекти и допълнителни ползи от фармацевтичните услуги.

### **Ранно откриване на метаболитен риск**

Наличните данни показват, че фармацевтичните услуги притежават съществен потенциал за ранно идентифициране на лица с повишен метаболитен риск (Via-Sosa et al., 2014b). Аптечният скрининг, включващ измерване на кръвно налягане, глюкоза, липиден профил и антропометрични показатели, позволява откриване на недиагностицирани рискови състояния при значителна част от населението (Via-Sosa et al., 2014b). Анализиранияте проучвания показват, че процентът на откриваемост варира между 21% и 75% в зависимост от използвания скринингов метод и изследваната популация.

При систематичен скрининг в аптеки в Австрия, при който на пациенти са измервани кръвно налягане, общ холестерол, капилярна кръвна глюкоза и обиколка на талията, е установено, че 1 от 4 фактора за наличието на кардиоваскуларен риск (нарушена гликемия на гладно, захарен диабет, повишено кръвно налягане, хиперлипидемия) са налице при 75% от пациентите. 30% от участниците научават за рискови фактори, които досега са им били неизвестни (Rohla et al., 2016). В друго проучване, фокусирано върху HbA1c тестове в аптеки за обслужване на населението в Бразилия, 74.1% от тестваните показват отклонения, включително случаи на новодиагностициран диабет (Santana et al., 2024). Скринингът за преморбиден метаболитен синдром в аптеки за обслужване на населението в Испания, идентифицира 21.9% от участниците, като 27% от тях нямат предходна диагноза (Via-Sosa et al., 2014b). Проучване, проведено в аптеки за обслужване на населението в Португалия показва, че чрез лесно достъпни и евтини инструменти за скрининг като FINDRISC, фармацевтите могат успешно да идентифицират пациенти в риск от развитие на захарен диабет тип 2. Резултатите от това изследване сочат, че 29.8% от участниците попадат в групата с висок или много висок риск, а 8.7% от тях са били директно насочени към общопрактикуващ лекар за последваща диагностика (Bell et al., 2024). Ефективността на интегрираните фармацевтични грижи се потвърждава и от лонгитудинално мултицентрично проучване (Murteira et al., 2023), което оценява двустепенен модел на сътрудничество за ранна детекция на захарен диабет. При този модел фармацевтите първоначално идентифицират високорискови лица чрез въпросника FINDRISC, след което извършват измерване на гликиран хемоглобин (HbA1c) в аптечна среда. Резултатите показват, че от 909 скринирани лица, 44.6% са проявили висок риск, а при 23.4% от тях нивата на HbA1c ( $\geq 5.7\%$ ) са наложили директно насочване към общопрактикуващ лекар. В резултат на тази кампания са диагностицирани нови случаи на преддиабет и диабет, като общата превалентност в изследваната популация се оценява съответно на 7.8% и 2.5%.

Освен еднократните скринингови кампании, в европейската практика се налагат и структурирани многостепенни модели на сътрудничество. Интеграцията на фармацевтичните услуги в превенцията на сърдечно-съдовите заболявания се потвърждава като ключов елемент от управлението на метаболитния риск. Проучване, проведено в акредитирана общностна аптека в Полша (Waszyk-Nowaczyk et al., 2020), тества иновативен модел за мониторинг и консултиране при повишено артериално налягане. Моделът разделя пациентите на три нива въз основа на скрининга:

- Стандартна консултация (61.9%): При нормални стойности на кръвното налягане.

- Интензивна консултация (21.2%): При нормално налягане, но наличие на рискови фактори за хипертония.

- Високорискова консултация (16.9%): При установени повишени стойности, изискващи незабавно насочване към лекар.

Резултатите показват, че 35.6% от изследваните лица (без предишна диагноза) са били с кръвно налягане над 140/90 mmHg, а 3.4% са получили окончателна диагноза хипертония веднага след фармацевтичната интервенция. Този тристепенен модел, съчетан с неинвазивните инструменти за скрининг на диабет (като FINDRISC и HbA1c мониторинг), превръща фармацевта в активен партньор на лекаря. Тази интервенция не само открива нови случаи, но и полага основата за активно управление на клиничните показатели чрез индивидуализирано консултиране.

### **Ефекти върху управлението на риска и клиничните показатели**

Управлението на метаболитния синдром изисква мултидисциплинарен подход, съчетаващ промяна в стила на живот с прецизна полифармакотерапия за контрол на рисковите фактори (Lillich et al., 2021). Ключово предизвикателство в този процес е niskият комплайънс, който директно компрометира терапевтичните цели. Проучванията показват, че включването на фармацевта в първичната помощ действа като катализатор за по-добро придържане към лечението (De Azevedo et al., 2017). Чрез идентифициране на лекарствено свързани проблеми и провеждане на здравно обучение, фармацевтите спомагат за по-бързото стабилизиране на критични параметри като артериално налягане и триглицериди, подобрявайки общото качество на живот на пациентите (De Azevedo et al., 2017).

Фармацевтичната услуга в аптеки в Полша „Refer the Patient“ (Lewicki et al., 2021) представя иновативен модел на работа, при който фармацевтът извършва таргетиран скрининг на пациента на база на вече предписаните му от лекар медикаменти. Вместо случаен подбор, фармацевтът анализира текущата терапия за хронични заболявания (хипертония, диабет) и идентифицира рискови групи за развитие на специфични коморбидности. На тази база фармацевтът издава официално направление за лабораторни изследвания на бъбречната и чернодробната функция, липидния и въглехидратния метаболизъм. Резултатите от този модел показват, че при 30% от насочените пациенти са открити клинични отклонения, а при 1% са диагностицирани напълно нови заболявания. Този механизъм превръща аптеката в „първа линия“ на мониторинг, където чрез експертен анализ на лекарствения профил се осигурява ранна детекция на усложненията и се подобрява общото придържане на пациента към лечението.

В изследвания за когнитивен скрининг при пациенти с подозрение за метаболитен синдром фармацевтите установяват връзки между метаболитни нарушения и когнитивен упадък (Masekova et al., 2022). Това демонстрира разширена роля на фармацевтите в оценката на рискове, които излизат извън класическите метаболитни параметри.

### **Допълнителни ползи от фармацевтичните услуги**

Анализираните данни показват, че фармацевтичните услуги функционират като проактивен механизъм за ранна идентификация на лица с повишен метаболитен риск. Чрез повишаване на здравната информираност и стимулиране на промени в начина на живот, тези интервенции осигуряват навременно насочване към медицинска помощ, което е критично за ограничаване на прогресията към тежки хронични усложнения. Фармацевтичните услуги притежават интегрирана двойна стойност: клинична (директно откриване, мониторинг и редукция на рисковите фактори) и обществено-икономическа (оптимизиране на ресурсите в първичната помощ и осигуряване на достъп за групи, които рядко посещават лекар) (Mossialos et al., 2015).

Настоящите резултати показват, че аптеките се намират в процес на дълбока професионална трансформация. Този преход се характеризира с разширяване на традиционната роля на фармацевта – от модел, доминиран от отпускане на лекарствени продукти, към предоставяне на комплексни фармацевтични услуги, насочени към превенция, ранно откриване и контрол на хронични заболявания. Тази функционална еволюция утвърждава фармацевта като ключов фактор в управлението на общественото здраве и превенцията на метаболитния риск.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Въвеждането на специализирани услуги в аптечната практика може да допринесе за по-ефективна превенция на метаболитните заболявания и за укрепване ролята на фармацевта в общественото здраве. Интегрирането на тези услуги в националните здравни стратегии не само подобрява клиничните резултати на пациентите чрез по-високо придържане към терапията, но и оптимизира икономическата ефективност на здравната система. Превръщането на аптеката от място за отпускане на лекарства в структуриран център за здравни грижи е необходима стъпка към модерна, превантивно ориентирана система за обществено здраве, в която магистър-фармацевтът заема ключова роля.

## ЛИТЕРАТУРА

- Bell, V., Rodrigues, A. R., Costa, et al. (2024). Assessing Type 2 Diabetes Risk in the Post-Pandemic Era: A Pharmacy-Led FINDRISC Screening Study. *Life* 2024, Vol. 14, Page 1558, 14(12), 1558. <https://doi.org/10.3390/LIFE14121558>
- Chen, S. Y., Beretta, M., Olzomer, E. M., et al. (2024). Head-to-head comparison of BAM15, semaglutide, rosiglitazone, NEN, and calorie restriction on metabolic physiology in female db/db mice. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1870(1), 166908. <https://doi.org/10.1016/J.BBADIS.2023.166908>
- De Azevedo, M. D. G. B., Pedrosa, R. S., Aouqi, C. M., et al. (2017). Effectiveness of home pharmaceutical interventions in metabolic syndrome: a randomized controlled trial. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 53(2), e16089. <https://doi.org/10.1590/S2175-97902017000216089>
- Grundey, S. M. (2012). Pre-Diabetes, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk. *Journal of the American College of Cardiology*, 59(7), 635–643. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2011.08.080>
- Health Organization, W. (2019). *The legal and regulatory framework for community pharmacies in the WHO European Region*. <http://apps.who.int/bookorders>.
- Lewicki, J., Religioni, U., & Merks, P. (2021). <p>Evaluation of the Community Pharmacy Comorbidities Screening Service on Patients with Chronic Diseases</p>. *Patient Preference and Adherence*, 15, 1611–1619. <https://doi.org/10.2147/PPA.S312341>
- Lillich, F. F., Imig, J. D., & Proschak, E. (2021). Multi-Target Approaches in Metabolic Syndrome. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 554961. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2020.554961>
- Macekova, Z., Fazekas, T., Stanko, P., et al. (2022). Cognitive Screening within Advanced Pharmaceutical Care in Elderly Patients with Suspected Metabolic Syndrome. *International Journal of Gerontology*, 16(4), 355–360. [https://doi.org/10.6890/IJGE.202210\\_16\(4\).0008](https://doi.org/10.6890/IJGE.202210_16(4).0008)
- Marangos, P. J., Okamoto, L. J., & Caro, J. J. (2010). Economic Burden of the Components of the Metabolic Syndrome. *Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures*, 1135–1149. [https://doi.org/10.1007/978-0-387-78665-0\\_64](https://doi.org/10.1007/978-0-387-78665-0_64)
- Mossialos, E., Courtin, E., Naci, H., et al. (2015). From “retailers” to health care providers: Transforming the role of community pharmacists in chronic disease management. *Health Policy (Amsterdam, Netherlands)*, 119(5), 628–639. <https://doi.org/10.1016/J.HEALTHPOL.2015.02.007>
- Moullin, J. C., Sabater-Hernández, D., Fernandez-Llimos, F., et al. (2013). Defining professional pharmacy services in community pharmacy. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 9(6), 989–995. <https://doi.org/10.1016/J.SAPHARM.2013.02.005>
- Murteira, R., Cary, M., Galante, H., et al. (2023). Effectiveness of a collaborative diabetes screening campaign between community pharmacies and general practitioners. *Primary Care Diabetes*, 17(4), 314–320. <https://doi.org/10.1016/J.PCD.2023.04.007>
- Pan, X. R., Li, G. W., Hu, Y. H., et al. (1997). Effects of Diet and Exercise in Preventing NIDDM in People With Impaired Glucose Tolerance: The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*, 20(4), 537–544. <https://doi.org/10.2337/DIACARE.20.4.537>
- Rohla, M., Haberfeld, H., Sinzinger, H., et al. (2016). Systematic screening for cardiovascular risk at pharmacies. *Open Heart*, 3(2). <https://doi.org/10.1136/OPENHRT-2016-000497>
- Santana, C. R., Oliveira, M. G. G. de, Camargo, M. S., et al. (2024). Improving pharmaceutical practice in diabetes care using point-of-care glycosylated haemoglobin testing in the community pharmacy. *International Journal of Pharmacy Practice*, 32(1), 46–51. <https://doi.org/10.1093/IJPP/RIAD072>
- Šarić, M. a. (2013). *Metabolic syndrome - New approach in definition and treatment*. <https://www.scopus.com/pages/publications/84878618958>
- Toklu, H. Z., & Hussain, A. (2013). The changing face of pharmacy practice and the need for a new model of pharmacy education. *Journal of Young Pharmacists: JYP*, 5(2), 38. <https://doi.org/10.1016/J.JYP.2012.09.001>

Via-Sosa, M. A., Toro, C., Travé, P., et al. (2014a). Screening premorbid metabolic syndrome in community pharmacies: a cross-sectional descriptive study. *BMC Public Health*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-487>

Via-Sosa, M. A., Toro, C., Travé, P., et al. (2014b). Screening premorbid metabolic syndrome in community pharmacies: A cross-sectional descriptive study. *BMC Public Health*, 14(1), 487-. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-487/FIGURES/5>

Waszyk-Nowaczyk, M., Guzenda, W., Plewka, B., et al. (2020). Screening Services in a Community Pharmacy in Poznan (Poland) to Increase Early Detection of Hypertension. *Journal of Clinical Medicine*, 9(8), 1–11. <https://doi.org/10.3390/JCM9082572>

### **Информация за контакти**

Маг. фарм. Мила Букарова

Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна,

Катедра „Организация и икономика на фармацията“

e-mail: [mila.bukarova@mu-varna.bg](mailto:mila.bukarova@mu-varna.bg)

# ФАРМАЦЕВТЪТ В ПОМОЩ НА ПАЦИЕНТИТЕ С ВЪЗПАЛИТЕЛНИ СТАВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ THE PHARMACIST'S ROLE IN SUPPORTING PATIENTS WITH INFLAMMATORY JOINT DISEASES

Х. Бакърджиева<sup>1</sup>, Е. Кандур<sup>1</sup>, К. Цонева<sup>2</sup>  
H. Bakardzhieva<sup>1</sup>, E. Kandur<sup>1</sup>, K. Tsoneva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Медицински университет – Плевен, специалност „Медицина“

<sup>2</sup>Медицински университет – Плевен, Катедра „Медицинска физика, биофизика, клинични и предклинични науки“

<sup>1</sup>Medical University – Pleven, speciality “Medicine”

<sup>2</sup>Medical University – Pleven, Department of “Medical Physics, Biophysics, Clinical and Preclinical Sciences”

## ABSTRACT

**Aim:** To develop an algorithm and build pharmacists' competencies for recognizing the early symptoms of inflammatory joint diseases in community pharmacy practice.

**Materials and Methods:** An observational study was conducted among 610 patients with inflammatory joint diseases who attended three rheumatology outpatient clinics in Pleven during the period 2019–2025, with the aim of analyzing the most common symptoms associated with these disorders.

**Results:** Based on the analysis of patients' responses, a structured questionnaire was developed in accordance with international approaches to disease activity assessment and adapted for the purposes of early recognition in the pharmacy setting. A practical algorithm was also proposed for referring patients with suspected inflammatory joint diseases for medical evaluation.

**Conclusion:** The pharmacist may play a significant role in the early identification of patients presenting with symptoms suggestive of inflammatory joint diseases. The implementation of a structured screening tool in pharmacy practice has the potential to shorten the time to diagnostic clarification and initiation of appropriate therapy, with an expected positive impact on prognosis and quality of life.

**Keywords:** early recognition, joint diseases, pharmaceutical consultation, pharmacy-based screening, questionnaire

## ВЪВЕДЕНИЕ

Възпалителните ставни заболявания (ВСЗ) представляват хетерогенна група хронични имуномедиирани състояния, при които диагностичното и терапевтичното забавяне е свързано с прогресивно структурно увреждане, функционален дефицит, значимо влошаване на качеството на живот на пациента и тежка инвалидизация. Съвременните препоръки на Европейската лига по ревматология (EULAR) и Американския колеж по ревматология (ACR) подчертават необходимостта от ранно разпознаване и своевременно насочване към ревматолог като ключова предпоставка за успешното лечение на ВСЗ и намаляване на риска от инвалидизация (Fraenkel et al., 2021). Дефиниран е така нареченият “златен прозорец на възможности” за започване на болест-модифицираща антиревматична терапия в рамките на

3-6 месеца след старта на оплакванията, през който ранното терапевтично поведение е свързано с по-висока вероятност за постигане на ремисия, по-добър контрол на болестната активност, ограничаване на структурното ставно увреждане и намаляване на риска от трайна инвалидизация (Raza and Filer, 2015). Въпреки това, времето от първите симптоми до специализираната ревматологична оценка остава твърде дълго, което представлява съществен проблем за постигането на терапевтичните цели. В голямо британско наблюдателно проучване медианното време от началото на симптомите до първата среща с ревматолог е 27,2 седмици, а само 20% от пациентите са прегледани в рамките на първите 3 месеца (Stack et al., 2019). При някои видове ВСЗ отстоянието на поставянето на диагноза от началото на симптоматиката е значително по-голямо. Например при аксиалния спондилоартрит средно време 6,7 години (Zhao et al., 2021). Редица автори коментират и времето от появата на симптомите до стартирането на болест-модифицираща терапия. Метаанализ на 12 проучвания, проведен през 2016 г., установява медианно време от началото на ставните оплаквания до започването на болест-модифицираща терапия 11,79 месеца. (Varhamain et al., 2017).

Резултатите, които получихме при анализ на пациенти от нашата база данни показват, че най-голямо забавяне от дебюта на симптомите до поставянето на диагнозата е налице при пациентите с псориатичен артрит. Медианното време в тази група е 9,5 години, като забавянето при 14 % от пациентите е с повече от 20 години.

Литературните данни показват, че причините за закъснението в диагностицирането на ВСЗ са мултифакторни: от страна на пациента, особености на болестта, от страна на лекарите, а не на последно място и от страна на здравната система. Основен дял обаче заемат причините, свързани с фактори от страна на самия пациент. Ранните симптоми често биват подценявани, тълкуват се като „претоварване“, „възрастови промени“ или временен проблем, особено когато оплакванията са начално леки, пристъпни или неспецифични. Към това се добавят и липса на информираност, и не на последно място лесният достъп до аналгетици и НСПВС, които осигуряват комфорт, но не повлияват етиопатогенетично болестта (Saraiva et al., 2023).

На този фон фармацевтът заема особено важно място, тъй като аптеката често е една от първите точки на контакт за пациенти със ставна болка, скованост или нужда от симптоматична терапия без рецепта (Simons et al., 2022). Публикувани изследвания показват, че фармацевтите и членовете на аптекния екип са в добра позиция да разпознаят ранни симптоми на възпалителен артрит и да насочат пациента към своевременна лекарска консултация (Barat et al., 2024). Това от своя страна генерира необходимост от допълнително

обучение на фармацевтите и разработване на структурирани инструменти за практическа употреба в аптеката.

## **ЦЕЛ**

Целта на настоящото проучване е да се създаде приложим алгоритъм за формиране на практически компетентности у фармацевта за ранно разпознаване на симптоми, насочващи към възпалителни ставни заболявания, чрез използване на структуриран въпросник, адаптиран за аптечната практика.

## **МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ**

Проведено бе обсервационно проучване сред 610 пациенти с възпалителни ставни заболявания, посетили три ревматологични кабинета в град Плевен за периода 2019–2025 г. Основната задача на изследването бе да се анализират най-често съобщаваните симптоми и симптомни комбинации, свързани с клиничната изява на ВСЗ. Събраната информация бе използвана за систематизиране на симптомните характеристики, които биха могли да бъдат разпознати в аптечна среда. Въз основа на този анализ бе разработен структуриран въпросник за първичен скрининг, насочен не към поставяне на диагноза, а към идентифициране на пациенти с повишена вероятност за наличие на възпалително ставно заболяване и необходимост от лекарска оценка. При конструирането на въпросника бяха отчетени както пациентските отговори, така и международните ревматологични стандарти за ранно насочване за ранно диагностика на възпалителни ставни заболявания.

## **РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ**

Анализът на пациентските отговори и на основните анамнестични критерии за диагностика на ВСЗ позволи да бъдат обособени основни симптомни домейни, релевантни за аптечен скрининг на пациенти със ставни заболявания. Въз основа на тези данни бе разработен структуриран въпросник, който да се прилага в кратка фармацевтична консултация. Неговата цел е да подпомага фармацевта в разпознаването на пациенти със съмнение за ВСЗ, без да замества клиничната диагноза. Въпросникът е съобразен с международните концепции за ранно разпознаване на възпалителните ставни заболявания, но е адаптиран към възможностите на аптечната практика. При наличие на данни за персистираща ставна симптоматика, нощна болка и болка в покой, сутрешна скованост или след продължителен покой, редукция на симптоматиката при раздвижване в съответната ставна област, както и при наличие на предполагаем оток и или функционално ограничение,

фармацевтът следва да препоръча своевременна консултация с общопрактикуващ лекар или ревматолог. Допълнителна насока дават и наличието на кожни обриви, особено с характеристика на псориазис, както и съпътстваща симптоматика на гастроинтестинален дискомфорт по типа на колон иритабиле или затруднено храносмилане. В таблица 1 са представени структурирано най-важните диагностични маркери, приложими в аптечни условия, за разпознаването на пациенти с ВСЗ.

Табл.1 Структуриран скринингов инструмент за първична оценка на ставните заболявания

<b>КРИТЕРИЙ</b>	<b>КЛИНИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ</b>
Възраст при дебют на оплакванията	Преди 55 години
Скованост	След продължителен сън или продължителен покой
Тип на болката	Болка в покой, отзвучаваща след раздвижване и/или нощна болка в областта на ставите и/или гръбнака
Оток на ставите	Оток мекотъканен в областта на ставите
Системни симптоми	Умора в мускулно–ставния апарат при физически усилия, Очна симптоматика по типа на конюнктивит /парене, глождане, зачервяване, повишена секреция сутрин/  Симптоми от страна на храносмилателния тракт /болка, тежест, подуване след нахранване/
Кожни и нокътни промени	Зачервяване, залющване, уплътняване на кожни участъци, с или без сърбеж/често погрешно третиран като екзема с алергичен характер/ Нокътна дистрофия/често погрешно третирана като гъбична инфекция/

Фармацевтът може да има реална роля в съкращаването на времето до диагностика при пациенти с възпалителни ставни заболявания. Значимостта на подобна намеса се обяснява с факта, че голяма част от пациентите първоначално интерпретират оплакванията си като преходни, в резултат на претоварване и прибягват до самолечение. Именно в този ранен етап аптеката често се явява достъпна и доверена среда за първичен контакт. Публикуваните данни показват, че някои пациенти търсят съвет в аптеката преди да се обърнат към лекар, което превръща фармацевта в потенциално важен участник в маршрута към ранна диагноза. Разработеният в настоящото проучване структуриран въпросник е с практическа насоченост и отговаря на актуалните потребности в аптечната практика. Неговото предимство е, че

систематизира ключови симптоми в лесен за приложение формат и създава основа за стандартизирана фармацевтична консултация. Подобен подход е в съзвучие с публикувани инструменти за ранно откриване на възпалителен артрит, включително самооценъчни въпросници и критерии за ранно насочване, които имат за цел да намалят времето до ревматологична оценка.

Необходимо е ясно да се подчертае, че фармацевтът не поставя диагноза и не замества ревматологичната оценка. Неговата функция е да разпознае предупредителни симптоми, да насочи пациента своевременно и да подпомогне информирания избор на последващо поведение. В този смисъл ефективността на подобен модел зависи от няколко условия: наличие на обучение за аптекния екип, кратък и валидиран скринингов инструмент, ясно дефиниран път за насочване и добра комуникация между фармацевти, общопрактикуващи лекари и ревматолози. Практическата стойност на предложения алгоритъм е особено висока в контекста на хроничните възпалителни ревматични заболявания, където ранната интервенция е свързана с по-добър контрол на болестната активност, ограничаване на структурното ставно увреждане и по-добра функционална прогноза. В този смисъл всяка професионална роля, която може да съкрати времето до насочване и диагностика, има потенциален клиничен и социален ефект.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Фармацевтът може да бъде ключов участник в ранната идентификация на пациенти със симптоми, насочващи към възпалителни ставни заболявания. Разработването и прилагането на структуриран скринингов въпросник в аптекната практика създава възможност за по-ранно разпознаване на рискови симптомни комплекси и за своевременно насочване към лекарска оценка. По този начин аптеката може да се превърне в активна част от модела за ранна диагностика и ранно терапевтично поведение при ВСЗ, което би могло да намали диагностичното забавяне, да подпомогне навременното започване на болест-модифицираща терапия и да подобри дългосрочната прогноза и качеството на живот на пациентите. Разработеният въпросник следва да бъде предмет на последваща проспективна валидация в реална аптечна среда, включително оценка на чувствителност, специфичност, приложимост и въздействие върху времето до ревматологична консултация

## ЛИТЕРАТУРА

Barat E, Soubieux A, Brevet P, et al.(2024) Impact of the clinical pharmacist in rheumatology practice: a systematic review. *Healthcare (Basel)*. 12(15):1463. doi:10.3390/healthcare12151463.

Barhamain AS, Magliah RF, Shaheen MH, et al. (2017)The journey of rheumatoid arthritis patients: a review of reported lag times from the onset of symptoms. *Open Access Rheumatol.*,9:139-150.

Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. (2021) American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(7):1108-1123. doi:10.1002/art.41752.

Saraiva L, Duarte C. (2023) Barriers to the diagnosis of early inflammatory arthritis: a literature review. *Open Access Rheumatol.*,15:11-22.

Simons G, Ismail N, Sandhu K, et al. (2022)The potential role of community pharmacy staff in reducing patient delay in consulting with symptoms of rheumatoid arthritis: a qualitative study. *BMC Rheumatol* ,6,50-52

Stack RJ, Nightingale P, Jinks C, et al. (2019) Delays between the onset of symptoms and first rheumatology consultation in patients with rheumatoid arthritis in the UK: an observational study. *BMJ Open.*,9(3):e024361. doi:10.1136/bmjopen-2018-024361.

Zhao SS, Pittam B, Harrison NL, et al. ,(2021)Diagnostic delay in axial spondyloarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*.,60(4):1620-1628.

## Информация за контакти

Красимира Иванова Цонева

катедра “Физика, биофизика, клинични и предклинични науки”

МУ-Плевен

e-mail: ktsoneva2011@abv.bg

## **Фитотерапия**

---

---

**РОДИТЕЛСКИ НАГЛАСИ И ПРАКТИКИ ПРИ ИЗПОЛЗВАНЕТО НА  
БИЛКОВИ ДОБАВКИ ПРИ ФУНКЦИОНАЛНИ  
ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИ РАЗСТРОЙСТВА ПРИ ДЕЦА  
PARENTAL ATTITUDES AND PRACTICES IN THE USE OF HERBAL  
SUPPLEMENTS IN FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS IN  
CHILDREN**

**М. Великова<sup>1</sup>, П. Георгиева<sup>2</sup>  
M. Velikova<sup>1</sup>, P. Georgieva<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Медицински университет – Плевен, катедра „Социални и фармацевтични дейности“

<sup>2</sup> Магистър-фармацевт, гр. София, България

<sup>1</sup> Medical University – Pleven, Department of Social and Pharmaceutical Activities

<sup>2</sup> Master Pharmacist, Sofia, Bulgaria

**ABSTRACT**

***Aim:** To analyze parental attitudes and practices regarding the use of herbal supplements in children with functional gastrointestinal disorders.*

***Materials and Methods:** A review of published literature was conducted, focusing on studies reporting the types of herbal products used, parental motivations, and safety considerations.*

***Results:** Parents frequently choose herbal products such as chamomile, fennel, anise, and mint to relieve mild gastrointestinal symptoms, motivated by perceived naturalness, safety, and family traditions. Usage often occurs without prior consultation with healthcare professionals, although evidence suggests potential risks related to inappropriate dosage and age-specific sensitivity. Parental decisions are strongly influenced by cultural beliefs and prior experiences, while professional guidance can improve safe and effective application.*

***Conclusion:** Educational and consultative initiatives targeting parents and healthcare providers are essential to ensure informed use, minimize adverse effects, and balance traditional and conventional approaches. Safe and evidence-based parental practices can contribute to symptom management, reduce anxiety, and support the well-being of children with functional gastrointestinal disorders.*

***Keywords:** Children, Functional gastrointestinal disorders, Herbal supplements, Parental practices, Traditional medicine*

**ВЪВЕДЕНИЕ**

Функционалните стомашно-чревни нарушения (FGR), включително при новородени и малки деца, са обект на интензивни научни изследвания от десетилетия. Терминът „функционални гастроинтестинални нарушения“ е предложен през 60-те години на XX век за обозначаване на състояния на стомашно-чревния тракт, които не са свързани с инфекциозни, възпалителни или анатомични аномалии (Chaudhary and Truelove, 1962; Kossyura, 1968; Varanov et al., 1972). Първоначално диагнозата се поставя предимно чрез изключване на органични причини, като гастрит, дуоденит, колит и холецистит (Belousov, 1977; Zelinskiy, 1981; Klimanskaya et al., 1980). Тези исторически наблюдения формират

основата на съвременните концепции за FGR и подчертават необходимостта от комплексен, мултидисциплинарен подход.

Съвременното разбиране за FGR се систематизира чрез Римските критерии, като в четвъртата им ревизия (Rome IV) те са дефинирани като „разстройства на взаимодействието между червата и мозъка“ (Drossman and Hasler, 2016). Въпреки напредъка в диагностиката и терапията, тези нарушения продължават да причиняват хронична или рецидивираща коремна болка, промени в чревния пасаж и функционален дискомфорт, което влияе върху качеството на живот на децата и семействата им (Youssef et al., 2006; Varni et al., 2015). Освен медицинско, FGR имат и социално-психологическо значение, тъй като често водят до повишена тревожност у родителите и отсъствия от учебни занятия (Hoekman et al., 2015; Paul and Basude, 2016).

В този контекст родителите все по-често търсят допълващи и алтернативни терапевтични подходи, особено когато конвенционалната терапия не е ефективна. Използването на билкови продукти при деца с гастроинтестинални оплаквания е широко разпространено и проучвано в различни култури (Marquardt et al., 2015; Kelber et al., 2018; Motti et al., 2018). Въпреки това, употребата на билкови средства изисква повишено внимание заради потенциални нежелани реакции, липса на стандартизация и възможни взаимодействия с други лекарства (Bükülmez et al., 2021). Проучванията показват, че много родители прибегват до натурални продукти без консултация със здравен специалист, което подчертава необходимостта от анализ на родителските нагласи и практики при управлението на FGR в детска възраст (Pike et al., 2013; Zuzak et al., 2013; Deutsch et al., 2020).

## **ЦЕЛ**

Целта на настоящия доклад е да се анализират и обобщят данни от съвременната научна литература относно използването на билкови и хранителни добавки при функционални гастроинтестинални нарушения в детска възраст, с акцент върху безопасността и приложимостта им.

## **МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ**

Настоящият доклад е основан на обзор на научната литература, публикувана в периодични издания и книги, свързани с използването на билкови и хранителни добавки при функционални гастроинтестинални нарушения (FGID) в детска възраст. Източниците бяха подбрани чрез систематично търсене в международни бази данни (PubMed, Scopus, Web of

Science) и включват клинични проучвания, прегледи и експертни становища, публикувани през последните десетилетия. Основният фокус е върху:

- безопасността и ефективността на билкови продукти;
- предпочитанията на родителите при прилагането им;
- налични доказателства за терапевтичен ефект при деца с FGID.

При анализа се акцентира върху систематизиране на данните, сравнение на препоръките от различни източници и идентифициране на потенциални рискове или ограничения при приложението на билкови и хранителни добавки в детската практика.

## РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

В детската възраст функционалните стомашно-чревни проблеми, като болки в стомаха, газови болки, запек, гадене и повръщане, са често срещани при новородени и кърмачета (Çiftçi and Samur, 2017). Газовите болки са един от най-често съобщаваните симптоми, а майките често дават чай от анасон, лайка и резене за облекчаване на газови болки и предотвратяване на запек (Bulut et al., 2025). Подобни практики са документирани и при деца с функционални стомашно-чревни проблеми, като употребата на билкови добавки е отчетена при 13,6 % от случаите (Çiftçi and Samur, 2017).

FGR влияят не само върху физическото, но и върху емоционалното и социалното функциониране на детето, често водейки до тревожност и повишена ангажираност на родителите (Varni et al., 2015). Нефармакологичните подходи, включително промени в храненето, поведенчески интервенции и безопасни природни продукти, се считат за ефективни допълнения към традиционната терапия (Paul and Basude, 2016). Много билкови продукти, като лайка, салвия, мента, лимонова трева, анасон, резене и сладък корен, се използват широко за облекчаване на леки стомашно-чревни симптоми при деца, често без консултация с лекар (Uchida et al., 2013; Wegener, 2013; Du et al., 2014). Дозировката изисква внимание поради различията в детската физиология, за да се избегнат токсични ефекти и нежелани реакции (Bükülmez et al., 2021; Batchelor and Marriott, 2015).

Функционалните гастроинтестинални нарушения (FGID), като функционален запек и колики/регургитация, са широко разпространени при деца в различни възрастови групи и страни. Мета-анализи и прегледи на клинични проучвания показват, че функционалният запек е най-често срещаното FGID при малки деца, докато коликите и регургитацията преобладават в ранната кърмаческа възраст (Velasco-Benítez et al., 2022; Huang et al., 2021). В таблицата са обобщени данните за разпространението на функционален запек и

колики/регургитация в различни държави и възрастови групи, включително България, за да се илюстрира международната и локална значимост на тези нарушения.

*Таблица 1: Разпространение на функционален запек и колики/регургитация при деца в различни държави и възрастови групи*

Държава	Възрастова група	FGID / функционален запек	Колики / Регургитация	Източник
Китай	0–6 месеца	—	Регургитация: 33,9%	Huang et al., 2021
Китай	1–4 г	Функционален запек: 7,0%	—	Huang et al., 2021
Китай	0–4 г	≥1 FGID: 27,3%	Колики+регургитаци: 2,73%	Huang et al., 2021
Виетнам	0–6 месеца	—	Колики:2,5%; Регургитация: 9,3%	Chia et al., 2020
Виетнам	7–48 месеца	Функционален запек: 5,6%	—	Chia et al., 2020
Виетнам	0–48 месеца	≥1 FGID: 10,0%	—	Chia et al., 2020
Саудитска Арабия	0–48 месеца	FGID: 47,7%; Функционален запек: 9,6%	Регургитация: 13,8%	Hasosah et al., 2024
Колумбия	0–48 месеца	Функционален запек: 16,1–26,8%	—	Saps et al., 2018
Колумбия (юноши)	8–17 г	FGID: 30%; Функционален запек: 13,2%	—	Peralta-Palmezano and Guerrero-Lozano, 2019
Испания / Средиземноморие	4–18 г	FGID: 20,7–26,6%; Функционален запек: 11,7–13,1%	—	Saps et al., 2018
България	до 18 г	~45% с FGID	—	Georgieva, 2021

От данните се вижда, че честотата на FGID и функционалния запек варира значително в зависимост от възрастта на детето, страната и диагностичните критерии, като тенденцията към висок процент функционален запек се наблюдава и при по-големи деца и юноши. Тези наблюдения подчертават необходимостта от информиран подход при оценката и управлението на FGID в детската възраст, включително използването на безопасни нефармакологични стратегии като хранителни и билкови интервенции.

Билковите добавки се използват за облекчаване на симптомите на FGID. В Турция, например, чаят от резене (*Foeniculum vulgare*) е едно от най-често използваните средства при

инфантилна колика (Ofli et al., 2020; Ünal et al., 2021), а копърът също показва ефективност, въпреки че са необходими допълнителни изследвания (Shojaei et al., 2020). Европейският регулаторен документ за традиционни билкови лекарствени продукти препоръчва за деца на 4–12 г среден дневен прием 3–5 g растителна дрога, разделен на три приема за кратък период ( $\leq 7$  дни), като не се препоръчва за деца под 4 години (European Commission, 2008). Някои автори отбелязват, че чай от резене, въпреки съдържанието на естрагол, обикновено не се счита за вреден при краткосрочна употреба при деца (Colombo, 2012), но научните доказателства за ефективността на резене и мента при FGR остават ограничени (Vandenplas et al., 2016).

Синдромът на руминация при деца се характеризира с повтарящо се, без усилие повръщане на храната, последвано от повторно дъвчене и преглъщане (Murray et al., 2019). За това състояние се използват лайка и мента. Лайката (*Matricaria chamomilla* L.) показва статистически значимо намаляване на плача и неспокойствието при кърмачета с инфантилни колики в рандомизирано двойно-сляпо плацебо-контролирано проучване (Mohamadi Sorme et al., 2019/2020), а ментата се прилага при диспепсия и синдром на раздразненото черво, като употребата ѝ при инфантилно руминиране е новаторска (Mahboubi, 2021). Куркумата се използва при функционална диария заради противовъзпалителните свойства на куркумина, но безопасността ѝ при деца все още е недостатъчно проучена (Hewlings and Kalman, 2017).

Данните показват широко разпространена употреба на билкови продукти при функционални стомашно-чревни нарушения в ранна детска възраст, особено в първите етапи на развитие. Въпреки традиционната употреба на билки за колики, запек и регургитация, съвременните изследвания подчертават необходимостта от повишено внимание при прилагането им при деца, поради физиологичните и биохимичните особености на детския организъм, включително незрялостта на чернодробния метаболизъм и различната лекарствена чувствителност, което налага стриктно спазване на дозировката, продължителността на приема и възрастовите ограничения (Bükülmez et al., 2021; Batchelor and Marriott, 2015).

Подобни модели на поведение се наблюдават в различни региони на света, като редица проучвания отчитат висока домашна употреба на билкови средства без медицинска консултация, което подчертава необходимостта от информираност на родителите относно ползите и рисковете, както и от ясни препоръки за безопасна практика. Освен честотата на FGID и избора на терапевтични подходи, върху появата и тежестта на симптомите влияние оказват фактори като възрастта на детето, начинът на хранене, преходът към твърда храна и психо-социалната среда в семейството. Начинът на хранене и нивото на родителска

тревожност могат да модифицират проявите на FGID, подчертавайки значението на цялостния семеен контекст при тяхното управление (Varni et al., 2015; Paul and Basude, 2016). При леки и често повтарящи се оплаквания родителите често се ориентират към билкови и домашни средства, възприемани като по-достъпни и щадящи, което прави информираността за безопасна употреба и потенциални нежелани реакции от съществено значение за ефективна подкрепа на детето (Bükülmez et al., 2021; Batchelor and Marriott, 2015).

В този контекст образователните и консултативни инициативи за родители и здравни специалисти могат да подпомогнат по-добро разпознаване на симптомите, рационален избор на нефармакологични подходи и балансирано комбиниране на традиционни и конвенционални методи. Такъв подход намалява родителската тревожност, подобрява качеството на живот на детето и минимизира рисковете от неподходяща или неконтролирана употреба на билкови средства. Родителите често избират билки, възприемани като по-естествени, щадящи и леснодостъпни, като решението се влияе от традиционния семеен опит, културни вярвания и предишни положителни резултати (Wegener, 2013; Oflu et al., 2020; Ünal et al., 2021).

Качественото изследване на Giessel (2000) показва, че родителите на деца под петгодишна възраст мотивират избора си с желанието да избегнат потенциални странични ефекти на конвенционални медикаменти и с убеждението, че билките подпомагат естествените оздравителни процеси, без да отхвърлят традиционната медицина. Въпреки широкото разпространение на билкови и други нефармакологични средства при FGR, тяхната безопасна употреба изисква информиран подход и насоки от специалисти. Международни препоръки подчертават необходимостта от консултация със здравен специалист преди прилагане на билкови продукти при деца, за да се разграничат функционални от органични нарушения и да се избегне неподходящо или забавено лечение (Zeevenhooven et al., 2017; WHO, 2013). Професионалната подкрепа гарантира безопасността на детето и подпомага родителите в информирания и отговорен избор на допълващи терапевтични средства, като балансира ефективното облекчаване на симптомите с минимизиране на рисковете.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Родителските нагласи и практики оказват ключово влияние върху използването на билкови добавки при функционални гастроинтестинални разстройства (FGID) в детска възраст. Родителите често се ориентират към билкови продукти като естествени, щадящи и леснодостъпни средства за облекчаване на леки симптоми, мотивирани от традиционния

опит, културни вярвания и предишни положителни резултати. Въпреки популярността им, безопасната употреба на билкови добавки при деца изисква повишено внимание, тъй като физиологичните особености на детския организъм и рискът от нежелани реакции налагат стриктно съобразяване с дозировката и възрастовите ограничения. Консултацията със здравен специалист е от съществено значение за правилната оценка на симптомите, разграничаване на функционални от органични нарушения и информиран избор на терапевтични средства. Образователните и консултативните инициативи могат да подпомогнат родителите в безопасното използване на билкови продукти, като същевременно намалят тревожността, подобрят качеството на живот на детето и осигурят балансирано съчетаване на традиционни и конвенционални подходи. В този контекст информираността, професионалната подкрепа и внимателният родителски подход са ключови за ефективното и безопасно управление на функционални гастроинтестинални разстройства при деца.

## ЛИТЕРАТУРА

Baranov, A. A., Dzyubich, L. I., Dombrovskaya, V. A., Grekhova, I. P. (1972). Rasprostranennost' neinfektsionnykh zabolevaniy organov pishchevareniya i perspektivy razvitiya gastroenterologicheskoy pomoshchi detyam. *Pediatriya*, 51(12), 49–52. [in Russian].

Batchelor, H. K., J. F. Marriott. (2015). Formulations for children: problems and solutions. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 79(3), 405–418. <https://doi.org/10.1111/bcp.12268>. Accessed January 26, 2026.

Belousov, Yu. V. (1977). Informativnost' anamnestichekikh, klinicheskikh i laboratornykh pokazateley pri funktsional'nykh zabolevaniyakh zheludka u detey. *Voprosy okhrany materinstva i detstva*, 21, 25–30 [in Russian].

Bükülmez, A., A. Köroğlu, Z. Yeşildağ, G. Özek. (2021). Apple oil-induced sleep tendency in an infantile colic baby. *Journal of the Faculty of Pharmacy, Ankara University*, 45(2), 169–181.

Bulut, S., Karakaş, N. M., Aysal, A. İ., Deliorman Orhan, D. (2025). Use of herbal products for gas pain in children: a questionnaire-based study and alkaloid content analysis. *BMC Complementary Medicine and Therapies*. [https://link.springer.com/article/10.1186/s12906-025-04938-3?utm\\_source](https://link.springer.com/article/10.1186/s12906-025-04938-3?utm_source) Accessed January 26, 2026.

Chaudhary, N. A., S. C. Truelove. (1962). The irritable colon syndrome. *Quarterly Journal of Medicine*, 31, 307–322.

Chia, L. W., T. V. H. Nguyen, V. N. Phan, T. T. N. Luu, G. K. Nguyen, S. Y. Tan, S. Rajindrajith, M. A. Benninga. (2022). Prevalence and risk factors of functional gastrointestinal disorders in Vietnamese infants and young children. *BMC Pediatrics*, 22, 315. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03378-z>. <https://link.springer.com/article/10.1186/s12887-022-03378-z>. Accessed January 27, 2026.

Çiftçi, N., G. Samur. (2017). Complementary and alternative medicine use in children with gastrointestinal symptoms. *Complementary Therapies in Medicine*, 30, 1–6.

Colombo, M. L. (2012). *Herbal preparations and homemade herbal teas for children: The matter of fennel*. *Nutrafoods*, 11(1), 19–24. <https://doi.org/10.1007/s13749-012-0004-4>. Accessed February 1, 2026.

Deutsch, J. K., J. Levitt, D. J. Hass. (2020). Complementary and alternative medicine for functional gastrointestinal disorders. *The American Journal of Gastroenterology*, 115(3), 350–364. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000539>. Accessed January 28, 2026.

Drossman, D. A., W. L. Hasler. (2016). Rome IV—functional GI disorders. *Gastroenterology*, 150(6), 1257–1261.

Du, Y., I.-K. Wolf, W. Zhuang, S. Bodemann, W. Knöss, H. Knopf. (2014). Use of herbal medicinal products among children and adolescents in Germany. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 14, 218. <https://link.springer.com/article/10.1186/1472-6882-14-218>. Accessed January 28, 2026.

European Commission. (2008). Commission Decision of 21 November 2008 establishing a list of herbal substances, preparations and combinations thereof for use in traditional herbal medicinal products (2008/911/EC). Official Journal of the European Union, L 328, 42–48. <https://eur-lex.europa.eu/eli/dec/2008/911/oj/eng>. Accessed February 1, 2026

Georgieva, P. (2021). Functional gastrointestinal disorders in Bulgarian children. Sofia.

Giessel, C. A. (2000). *Beliefs of parents who administer herbal, homeopathic, and nutritional supplements to their children under five years* (Doctoral dissertation, University of Alaska Anchorage).

Hasosah, M., AlSarkhy, A., AlQuiar, K., AlMuslami, I., AlAhmadi, N., Almehaidib, A., AlShahrani, A., Alanazi, A., Khan, M., Aljohani, A., et al. (2024). Prevalence of functional gastrointestinal disorders in Saudi infants and toddlers: A cross-sectional multicenter study. *Saudi Journal of Gastroenterology*, 30(3), 145–153. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11198919/>. Accessed January 27, 2026.

Hewlings, S. J., D. S. Kalman. (2017). Curcumin: a review of its effects. *Foods*, 6(10), 92. <https://www.mdpi.com/2304-8158/6/10/92>. Accessed January 27, 2026.

Hoekman, D. R., J. M. Rutten, A. M. Vlieger, M. A. Benninga, M. G. Dijkgraaf. (2015). Annual costs of care for pediatric irritable bowel syndrome, functional abdominal pain, and functional abdominal pain syndrome. *J Pediatr*, 167(5), 1103–1108.

Huang, Y., Tan, S. Y., Parikh, P., Buthmanaban, V., Rajindrajith, S., Benninga, M. A. (2021). Prevalence of functional gastrointestinal disorders in infants and young children in China. *BMC Pediatrics*, 21, 131. <https://link.springer.com/article/10.1186/s12887-021-02610-6>. Accessed January 26, 2026.

Kelber, O., R. Bauer, W. Kubelka. (2018). Phytotherapy in functional gastrointestinal disorders. *Digestive Diseases*, 35, 36–42.

Klimanskaya L.V., Davydova V.P., Shamokhina V.N. (1980). Rasprostranennost' i struktura zabolevaniy pishchevaritel'noy sistemy u detey v Yaroslavskoy oblasti // *Pediatrics*. T.59(11). S.40–43 [in Russian].

Kossyura, S. D. (1968). *Funktsionalnye rasstroistva pishchevareniya u detei*. Moscow.

Mahboubi, M. (2021). *Mentha spicata L. essential oil, phytochemistry and its effectiveness in flatulence*. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 11(2), 75–81. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7936090/>. Accessed February 1, 2026.

Marquardt, P., K. Kaft, K. Nieber. (2015). Clinical trials with herbal medicinal products in children: a literature analysis. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 165, 236–242.

Mohamadi Sorme, F., Tabarra, M., Alimadady, H., Rahimi, R., Sepidarkish, M., & Karimi, M. (2020). *Efficacy of Matricaria chamomilla L. in infantile colic: A double blind, placebo controlled randomized trial*. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 31(6), 1–11. <https://doi.org/10.9734/jpri/2019/v31i630385>. Accessed February 1, 2026.

Motti, R., F. Ippolito, G. Bonanomi. (2018). Folk phytotherapy in pediatric health care in central and southern Italy: A review. *Human Ecology*, 46, 573–585.

Murray, H. B., Juarascio, A. S., Di Lorenzo, C., Drossman, D. A., & Thomas, J. J. (2019). *Diagnosis and treatment of rumination syndrome: A critical review*. *The American Journal of*

*Gastroenterology*, 114(4), 562–578. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000060>. Accessed February 1, 2026.

Oflu, A., Bukulmez, A., Gorel, O., Acar, B., Can, Y., Ilgaz, N. C., Yenioglu, I., Uygun, S., Sultan, S. (2020). Complementary and alternative medicine experiences of mothers in the treatment of infantile colic. *Sudan Journal of Paediatrics*, 20(1), 49–57. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7282438/>. Accessed January 27, 2026.

Paul, S. P., D. Basude. (2016). Non-pharmacological management of abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in children. *World J Pediatr*, 12, 389–398.

Peralta-Palmezano, J. J., & Guerrero-Lozano, R. (2019). Prevalence of functional gastrointestinal disorders in school children and adolescents in Colombia. *The Korean Journal of Gastroenterology*, 73(4), 207–212. [https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12285841/?utm\\_source](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12285841/?utm_source). Accessed January 26, 2026.

Pike, A., H. Etchegary, M. Godwin, F. McCrate, J. Crellin, M. Mathews, et al. (2013). Use of natural health products in children: qualitative analysis of parents' experiences. *Canadian Family Physician*, 59(8), e372–e378. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23946044/>. Accessed January 26, 2026.

Saps, M., Velasco-Benítez, C. A., Langshaw, A. H., Ramírez-Hernández, C. R. (2018). Prevalence of functional gastrointestinal disorders in children and adolescents: comparison between Rome III and Rome IV criteria. *The Journal of Pediatrics*, 199, 212–216. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022347618303846>. Accessed January 27, 2026

Saps, M., Di Lorenzo, C., Bonilla, S., Brandt, M. L., Burtin, P., Cherian, A. T., & et al. (2018). Prevalence of functional gastrointestinal disorders in children and adolescents in the Mediterranean region of Europe. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 16(6), 870–876. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.11.005>.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1542356517313162>. Accessed January 27, 2026.

Shojaei, H., Heidary, S. M., Moosavi Nezhad, R., Rahafard, S., Seydmohammadkhani, A., Khakpour, M., Ghahremani, S., Salari Nasab, J., Jafarpour, H. (2020). The effect of fennel on infantile colic: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Pediatrics*, 8(3), 11087–11093. <https://doi.org/10.22038/ijp.2019.42594.3572>. Accessed January 27, 2026.

Uchida, K., M. Inoue, K. Otake, Y. Koike, M. Kusunoki. (2013). Complementary and alternative medicine use by Japanese children with pediatric surgical diseases. *Open Journal of Pediatrics*, 3(2), 49–53. <https://doi.org/10.4236/ojped.2013.32010>. Accessed January 27, 2026.

Ünal, E. T., Bülbül, A., Elitok, G. K., Avşar, H., Uslu, S. (2021). Evaluation of the knowledge level and attitude of mothers about infantile colic. *Haydarpaşa Numune Medical Journal*, 61(1), 38–44. [https://jag.journalagent.com/z4/download\\_fulltext.asp?pdid=hnhjourn&plng=eng&un=HNHJ-47135](https://jag.journalagent.com/z4/download_fulltext.asp?pdid=hnhjourn&plng=eng&un=HNHJ-47135). Accessed January 27, 2026.

Vandenplas, Y., Benninga, M., Broekaert, I., Falconer, J., Gottrand, F., Guarino, A., Lifschitz, C., Lionetti, P., Orel, R., Papadopoulou, A., Ribes-Koninckx, C., Ruemmele, F. M., Salvatore, S., Shamir, R., Schäppi, M., Staiano, A., Szajewska, H., Thapar, N., & Wilschanski, M. (2016). *Functional gastro-intestinal disorder algorithms focus on early recognition, parental reassurance and nutritional strategies*. *Acta Paediatrica*, 105(3), 244–252. <https://doi.org/10.1111/apa.13270>. Accessed February 1, 2026.

Varni, J. W., C. B. Bendo, S. Nurko, R. J. Shulman, M. M. Self, J. P. Franciosi, M. Saps, J. F. Pohl et al. (2015). Health-related quality of life in pediatric patients with functional and organic gastrointestinal diseases. *Journal of Pediatrics*, 166(1), 85–90. [https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022347614007483?utm\\_source](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022347614007483?utm_source). Accessed January 26, 2026.

Velasco-Benítez, C. A., Collazos-Saa, L. I., García-Perdomo, H. A. (2022). Functional Gastrointestinal Disorders in Neonates and Toddlers According to the Rome IV Criteria: A

Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*, 25(5), 376. <https://pghn.org/DOIx.php?id=10.5223/pghn.2022.25.5.376>. Accessed January 25, 2026.

Wegener, T. (2013). Herbal medicinal products in the paediatric population — status quo and perspectives. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 163(3–4), 46–51. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10354-013-0175-7>. Accessed January 26, 2026.

WHO. (2013). WHO traditional medicine strategy 2014–2023. Geneva: World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506096>. Accessed January 28, 2026.

Youssef, N. N., T. G. Murphy, A. L. Langseder, J. R. Rosh. (2006). Quality of life for children with functional abdominal pain: a comparison study of patients' and parents' perceptions. *Pediatrics*, 117(1), 54–59

Zeevenhooven, J., Koppen, I. J. N., & Benninga, M. A. (2017). The new Rome IV criteria for functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*, 20(1), 1–13. <https://doi.org/10.5223/pghn.2017.20.1.1>. Accessed February 1, 2026.

Zelinskiy, B. I. (1981). Rentgenologicheskaya diagnostika sochetannykh porazheniy organov pishchevareniya i zhelchevydeleniya pri sindrome boley v zhivote u detey. *Pediatrics*, 60(5), 11–13 [in Russian].

Zuzak, T.J., Boňková, J., Careddu, D., Garami, M., Hadjipanayis, A., Jazbec, J. et al. (2013). Use of complementary and alternative medicine by children in Europe: published data and expert perspectives. *Complementary Therapies in Medicine*, 21(Suppl 1), S34–S47. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0965229912000064?via%3Dihub>. Accessed January 27, 2026.

### **Информация за контакти**

Марияна Великова

Медицински университет – Плевен

Катедра „Социални и фармацевтични дейности“

e-mail: Mariyana.Velikova@mu-pleven.bg

# КОМПЛЕКСНО БИОЛОГИЧНО ДЕЙСТВИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕН ПОТЕНЦИАЛ НА *PELARGONIUM SIDOIDES* DC: МЕХАНИЗМИ И КЛИНИЧНА ЕФЕКТИВНОСТ ПРИ РЕСПИРАТОРНИ ИНФЕКЦИИ

## COMPLEX BIOLOGICAL ACTION AND THERAPEUTIC POTENTIAL OF *PELARGONIUM SIDOIDES* DC: MECHANISMS AND CLINICAL EFFICACY IN RESPIRATORY INFECTIONS

Д. Сейменска<sup>1</sup>, Й. Георгиев<sup>2</sup>  
D. Seymenska<sup>1</sup>, Y. Georgiev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Катедра „Фармация и медицинска козметика“, Медицински колеж, БДУ „Проф. д-р Асен Златаров“ - Бургас

<sup>2</sup>Катедра „Химия, биохимия, биология и микробиология“, Медицински факултет, БДУ „Проф. д-р Асен Златаров“ – Бургас

<sup>1</sup>Department of Pharmacy and Medical Cosmetics, Medical College, Burgas State University „Prof. Dr. Assen Zlatarov“

<sup>2</sup>Department of Chemistry, Biochemistry, Biology and Microbiology, Faculty of Medicine, Burgas State University „Prof. Dr. Assen Zlatarov“

### ABSTRACT

**Introduction:** Respiratory infections are among the most widespread diseases and a significant cause of increased antibiotic use and the development of resistance, which drives the search for therapeutic alternatives of plant origin with complex and safe effects. *Pelargonium sidoides* DC is a medicinal plant with well-established traditional use and growing scientific interest in the treatment of respiratory tract infections.

**Objective:** The present review aims to summarize and critically analyze the available data on the chemical composition, biological mechanisms, and clinical efficacy of the plant.

**Materials and Methods:** A systematic literature review was conducted of publications indexed in international databases, including *in vitro*, *in vivo*, and randomized controlled studies using standardized extracts of the species.

**Results:** A complex phytochemical profile was identified, including coumarins, proanthocyanidins, and phenolic compounds, which exhibit antimicrobial, antiviral, immunomodulatory, anti-inflammatory, and secretolytic effects. Experimental models demonstrate inhibition of bacterial adhesion, modulation of interferons and cytokines, and limitation of viral replication. Clinical data indicate a statistically significant reduction in the duration and severity of symptoms in acute bronchitis and other upper respiratory tract infections, with a favorable safety profile.

**Conclusion:** *Pelargonium sidoides* DC demonstrates multimodal therapeutic potential as an addition in the treatment of respiratory infections; however, more extensive and independently funded studies are needed to definitively confirm its efficacy.

**Keywords:** anti-inflammatory effect, antiviral activity, phytochemical composition, *Pelargonium sidoides* DC, respiratory infections.

### ВЪВЕДЕНИЕ

Респираторните инфекции остават сред най-честите причини за заболяемост в глобален мащаб и заемат водещо място в ежедневната клинична практика. Инфекциите на

дихателните пътища са свързани със значителна здравна, социална и икономическа тежест, тъй като водят до повишена честота на медицински консултации и увеличена употреба на лекарствени средства. Въпреки че голяма част от острите респираторни инфекции са с вирусна етиология, в клиничната практика често се наблюдава нерационално приложение на антибиотици, което допринася за нарастващия проблем с антимикробната резистентност (Gessner et al. 2023; O'Connor et al. 2018; Schwartz et al. 2021).

Тази тенденция стимулира търсенето на алтернативни подходи, които да съчетават добра поносимост, благоприятен профил на безопасност и възможност за въздействие върху повече от един патогенетичен механизъм (Matei and Visan 2025; Ekwueme et al. 2025).

В този контекст фитотерапията заема все по-важно място, особено при лечението на леки и умерени респираторни инфекции, при които се търси не само симптоматично облекчение, но и повлияване на възпалителния процес, имунния отговор и ограничаване на микробната колонизация. Сред растенията, които привличат значителен научен интерес през последните десетилетия, особено място заема *Pelargonium sidoides* DC (африкански здравец). Това растение, традиционно използвано в Южна Африка при заболявания на дихателната система, днес е обект на интензивни изследвания. Публикуваните данни показват, че стандартизирани екстракти от неговия корен, най-вече EPs 7630, притежават комплексно биологично действие, което включва антимикробни, противовирусни, имуномодулиращи, противовъзпалителни и секретолитични ефекти (Careddu and Pettenazzo 2018; H. Kolodziej 2000; Timmer et al. 2013; H. Matthys et al. 2007).



**Фигура 1.** Мултимодално биологично действие на *Pelargonium sidoides* DC. при респираторни инфекции.

## ЦЕЛ

Настоящият обзор има за цел да представи по-задълбочено съвременните научни данни за фитохимичния състав на *Pelargonium sidoides*, неговите основни механизми на действие,

клиничната ефективност при респираторни инфекции, както и ограниченията и перспективите пред бъдещи изследвания.

## **МЕТОДИ**

Извършен е систематизиран литературен преглед на научни публикации, индексирани в международни бази данни (*PubMed*, *Scopus* и др.), включващ *in vitro* проучвания, *in vivo* експериментални модели и рандомизирани контролирани клинични изпитвания със стандартизирани екстракти от растението.

## **РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ**

### **Ботаническа характеристика и традиционна употреба**

*Pelargonium sidoides* DC е многогодишно тревисто растение, което принадлежи към семейство Geraniaceae. Естествено разпространено е в Южна Африка. Най-голямо терапевтично значение има коренът на растението, който е основен източник на биологично активни вещества (БАВ). Традиционната употреба на растението е свързана предимно с лечението на кашлица, бронхити, инфекции на горните дихателни пътища (ГДП) и други възпалителни заболявания. Интересът към него в европейската фитотерапия значително нараства след въвеждането на стандартизирани екстракти, които позволяват по-добра възпроизводимост на фармакологичните ефекти и по-надеждна оценка в клинични проучвания (Kayser and Kolodziej 1997; H. Kolodziej 2000).

Особена роля има стандартизираният екстракт EPs 7630, получен чрез водно-алкохолна екстракция от корените на африкански здравец. Той е най-добре проученият препарат от растението и се използва широко в клинични изпитвания, свързани с остър бронхит, риносинусит и други респираторни инфекции. Употребата на стандартизирани екстракти е от съществено значение, тъй като фитохимичният състав на растителните продукти може да варира в зависимост от географския произход, начина на обработка, условията на съхранение и използваната екстракционна технология (H. Matthys et al. 2007; Kayser and Kolodziej 1997).

### **Фитохимичен състав**

Фармакологичната активност на *Pelargonium sidoides* е обусловена от сложен фитохимичен профил, в който участват различни групи вторични метаболити. Сред най-важните от тях са кумарините (умкалин), проантоцианидините и полифенолните съединения. Именно тази многокомпонентност е в основата на широкия спектър на биологична активност, като трябва да се подчертае, че терапевтичният потенциал не се дължи на едно

активно вещество, а по-скоро на синергично взаимодействие между отделните компоненти (Kayser and Kolodziej 1997; Herbert Kolodziej 2007).

Кумарините, включително умкалиин, се разглеждат като характерни маркери на *Pelargonium sidoides*. На тях се дължат антимикробни, антиоксидантни и имуномодулиращи свойства. Въпреки че те не проявяват действието си като класически антибиотици, участието им в ограничаването на микробната адхезия и повлияването на клетъчния отговор към инфекция е добре документирано (Conrad et al. 2007; Н. Kolodziej 2000; Herbert Kolodziej 2007). Проантоцианидините, от своя страна, са полифенолни съединения с изразена антиоксидантна активност, които играят важна роля за инхибиране на бактериалната адхезия към епителните клетки. Именно този механизъм се счита за особено важен при инфекции на дихателните пътища, тъй като ограничава ранните етапи на колонизация на патогените (Conrad et al. 2007; Janecki et al. 2011). Фенолните съединения играят важна роля в противовъзпалителната и потенциалната антивирусна активност на растението, като модулират оксидативния стрес и възпалителните сигнални механизми (Rahman et al. 2021; Sun et al. 2024).

Комплексният фитохимичен профил предполага, че *Pelargonium sidoides* не следва да се разглежда единствено като симптоматично средство. Растението се характеризира с мултимодално действие, насочено към различни звена в патогенезата на респираторните инфекции. Това го отличава от много синтетични лекарствени средства, чието действие е ограничено до един основен механизъм (Careddu and Pettenazzo 2018; Cinatl et al. 2024; Herbert Kolodziej 2007).

### **Механизми на биологично действие**

Наличните експериментални данни показват, че *Pelargonium sidoides* упражнява ефектите си чрез няколко взаимосвързани механизма, които обхващат както директно въздействие върху патогените, така и модулация на защитните механизми на гостоприемника. (Табл.1).

Тази мултимодалност е вероятно най-същественото обяснение за неговото клинично значение при респираторни инфекции.(Careddu and Pettenazzo 2018; Herbert Kolodziej 2007; Cinatl et al. 2024).

Един от най-добре проучените механизми на действие на *Pelargonium sidoides* е свързан с неговия антимикробен ефект. За разлика от антибиотичите, които упражняват директно бактерицидно или бактериостатично действие, екстрактите от растението въздействат чрез нарушаване на способността на бактериите да се прикрепят към епителните клетки на дихателните пътища. Този механизъм има особено значение в ранните етапи на

инфекциозния процес, когато микробната адхезия определя последващата колонизация, инвазия и развитие на възпаление. Данни от *in vitro* модели сочат, че стандартизирани екстракти от растението намаляват адхезията на патогени като *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, като ограничават поддържането и прогресията на инфекцията (Conrad et al. 2007).

Таблица 1. Основни механизми на действие и клинични ефекти на *Pelargonium sidoides* DC. при респираторни инфекции

Активност	Механизъм	Клиничен ефект	Значение
Антимикробна	↓ Бактериална адхезия	↓ Колонизация	Превенция на инфекция
Противовирусна	↓ Вирусна репликация	↓ Вирусен товар	По-бързо възстановяване
Имуномодулираща	↑ Интерферони, ↑ Макрофаги	↑ Защита	Подобрена имунна реакция
Противовъзпалителна	↓ TNF- $\alpha$ , ↓ IL-6	↓ Симптоми	Намаляване на възпалението
Секретолитична	↑ Мукоцилиарен клирънс	↑ Експекторация	Изчистване на дихателни пътища

В този контекст сравнението с антибиотичната терапия е особено показателно. Макар антибиотиците да остават златен стандарт при бактериални инфекции, тяхното приложение при остри респираторни заболявания често е неоправдано поради преобладаващата вирусна етиология. Освен това прекомерната им употреба е ключов фактор за развитието на резистентност (Careddu and Pettenazzo 2018). За разлика от тях, *Pelargonium sidoides* не оказва директен бактерициден ефект, а повлиява патогенността на микроорганизмите чрез инхибиране на адхезията към епителните клетки. Този механизъм не създава селективен натиск за развитие на резистентност и представлява съществено предимство от гледна точка на дългосрочните антимикробни терапии (Conrad et al. 2007). За по-ясно представяне на мястото на *Pelargonium sidoides* в терапията на респираторните инфекции е направено сравнително обобщение спрямо антибиотичната и симптоматичната терапия (Табл. 2).

Противовирусното действие на африканския здравец също представлява значим аспект от неговия терапевтичен профил. Поради факта, че голяма част от острите респираторни инфекции са с вирусен произход, този ефект е от особено значение. Експериментални проучвания показват, че екстрактът EPs 7630 може да ограничи вирусната репликация и да възпрепятства навлизането на вирусните частици в клетките. Описана е активност срещу различни респираторни вируси, включително и такива, причиняващи грипopodobни

инфекции (Theisen and Muller 2012). Макар че точните молекулярни механизми не са напълно изяснени, се предполага, че растителните полифеноли и други биологично активни съединения взаимодействат с ключови етапи от вирусния жизнен цикъл (Rahman et al. 2021; Theisen and Muller 2012).

**Таблица 2.** Сравнителен терапевтичен профил на *Pelargonium sidoides* DC., антибиотици и симптоматична терапия (концептуална оценка на базата на литературни данни)

Характеристика	<i>Pelargonium sidoides</i>	Антибиотици	Симптоматична терапия
<b>Основен механизъм</b>	Мултимодален (антиадхезивен, антивирусен, имуномодулиращ, противовъзпалителен)	Бактерициден/бактериостатичен	Потискане на симптоми
Етиологично действие	Индиректно влияние върху патогенезата	Директно върху бактерии	Няма
Противовирусен ефект	Да	Не	Не
Влияние върху имунната система	Модулира (↑ интерферони)	Няма	Няма
Противовъзпалително действие	Да	Ограничено	Да (НСПВС)
Ефект върху симптомите	Намалява	Частично	Основно
Продължителност на заболяването	Скъсява	Само при бактериални инфекции	Не влияе съществено
Риск от резистентност	Няма	Висок	Няма
Подходящ при вирусни инфекции	Да	Не	Да
Безопасност	Добра	Средна (НЛР)	Добра
Роля в терапията	Аджвантна	Етиологична	Симптоматична

Особено важен е и имуномодулиращият потенциал на африканския здравец. Наличните данни показват, че растението не само не потиска имунната реактивност, а стимулира и елементи на вродения имунен отговор. Установено е повишаване на продукцията на интерферони, особено IFN- $\beta$ , както и активиране на макрофаги и други клетки, участващи в ранната антивирусна и антибактериална защита (Michaelis et al. 2011). Тази имуномодуляция има значение не само за по-бързото овладяване на инфекцията, но и за ограничаването на риска от усложнения.

Противовъзпалителното действие на *Pelargonium sidoides* е друг ключов компонент от неговия ефект. При респираторни инфекции възпалението е основен фактор, определящ симптомите, включително кашлица, болка в гърлото, дразнене, хиперсекреция и общ дискомфорт. Експериментални данни показват, че екстрактите от растението могат да

намаляват продукцията на провъзпалителни медиатори като TNF- $\alpha$ , IL-6 и други цитокини, свързани с локалния възпалителен отговор (Herbert Kolodziej and Kiderlen 2007). Това вероятно обяснява наблюдаваното в клиничната практика облекчаване на симптомите и по-бързото възстановяване при пациенти, приемащи стандартизирани препарати от *Pelargonium sidoides*.

Не по-малко важно е и въздействието върху мукоцилиарния клирънс и секретолитичната активност. Изчистването на секретите от дихателните пътища е важен защитен механизъм, чрез който организмът елиминира микроорганизмите и възпалителния ексудат. Данни сочат, че екстрактът EPs 7630 подпомага движението на ресничестия епител и улеснява експекторацията, което може да е съществен принос към клиничното подобрене (Matthys et al. 2007). По този начин растението не само въздейства върху причинителя и възпалението, но подпомага и механичното очистване на дихателните пътища.

### **Клинична ефективност при респираторни инфекции**

Клиничният интерес към *Pelargonium sidoides* е насочен предимно към приложението му при остър бронхит, инфекции на горните дихателни пътища и в някои случаи риносинусит.

Едни от най-цитираните изследвания са тези на Matthys и сътр., които сочат, че при пациенти с остър бронхит приложението на EPs 7630 води до статистически значимо намаляване на тежестта на симптомите в сравнение с плацебо (Matthys et al. 2003). Подобреното се изразява в редуция на кашлицата, понижаване на интензитета на отделянето на бронхиален секрет, облекчаване на гръдния дискомфорт и ускорено възстановяване на общото състояние. Клиничната полза е особено ценна при пациенти, при които антибиотично лечение не е показано, но е необходимо повлияване на симптоматиката и подпомагане на естествените защитни механизми на организма.

По-късни систематични прегледи и мета-анализи до голяма степен потвърждават положителния ефект на *Pelargonium sidoides* при остри респираторни инфекции (Agbabiaka et al. 2008; H. Matthys et al. 2007). Докладвани са съкращаване на продължителността на заболяването, по-бързо облекчаване на кашлицата и по-висока вероятност за общо клинично подобрене в сравнение с плацебо. Въпреки това интерпретацията на тези резултати трябва да бъде внимателна. Част от мета-анализите посочват, че качеството на доказателствата варира, а някои от клиничните изпитвания са с ограничен размер на извадката, различия в дизайна или финансирането (Agbabiaka et al. 2008; Timmer et al. 2013).

Особено значим от гледна точка на доказателствената медицина е систематичен преглед с високо ниво на доказателствена стойност, който отчита наличие на данни,

подкрепящи потенциалната ефективност на *Pelargonium sidoides* DC. при остър бронхит и други остри респираторни състояния, но същевременно подчертава необходимостта от висококачествени и независимо финансирани клинични проучвания (Timmer et al. 2013). Тези констатации не обезсилват наличните резултати, а по-скоро ги поставят в контекста на внимателна научна интерпретация, при която растението се разглежда като перспективно, но все още не окончателно валидирано терапевтично средство.

Публикувани са и данни за употребата на екстракта от африкански здравец в педиатричната практика, като също се съобщава добър профил на поносимост и клинично подобрение. Това е особено важно, тъй като при децата честотата на остри инфекции на дихателните пътища е висока, а необходимостта от щадящи и безопасни терапевтични възможности е значителна (H. Matthys et al. 2007; Heinrich Matthys et al. 2003). Въпреки това, и при тази популация остава необходимостта от допълнително натрупване на висококачествени научни данни.

#### **Безопасност и поносимост**

Едно от съществените предимства на африканския здравец е благоприятният му профил на безопасност. Наличните клинични проучвания показват, че нежеланите реакции са сравнително редки, обикновено леки и преходни. Най-често съобщаваните оплаквания включват гастроинтестинален дискомфорт, гадене, коремна болка или редки прояви на свръхчувствителност (Heinrich Matthys et al. 2003). В по-голямата част от случаите тези реакции не налагат прекратяване на лечението.

Добрата поносимост на екстракти от растението е важен фактор за включването му като допълваща терапия, особено в амбулаторната практика. Въпреки този факт, както при всички растителни продукти, трябва да се отчита възможността за индивидуална непоносимост, лекарствени взаимодействия и вариабилност в качеството при нестандартизирани продукти.

#### **Критична оценка и ограничения на наличните данни**

Въпреки наличните положителни данни, оценката на ефективността на *Pelargonium sidoides* изисква критичен и балансиран подход. Един от основните проблеми е хетерогенността на публикуваните данни. Различията в дизайна, продължителността на проследяване, използваните крайни точки и характеристиките на пациентските групи затрудняват директното сравнение на резултатите. В допълнение, малкият размер на извадките в някои изследвания ограничава статистическата валидност и приложимостта на резултатите към по-широка популация.

Друг важен аспект е възможното влияние на източника на финансиране върху интерпретацията на резултатите. Част от клиничните изследвания са свързани с производители на стандартизирани екстракти, което налага допълнително внимание към потенциален конфликт на интереси. Това не означава автоматично, че резултатите са невалидни, но поставя акцент върху необходимостта от независимо възпроизводими данни.

Необходимо е също така да се отбележи, че голяма част от доказателствата са свързани с конкретния екстракт EPs 7630. Следователно резултатите не могат автоматично да бъдат екстраполирани върху всички продукти, съдържащи *Pelargonium sidoides*. Това е особено важно в контекста на фитотерапията, където стандартизацията определя до голяма степен клиничната надеждност на даден препарат.

### **Перспективи за бъдещи изследвания**

Бъдещите изследвания върху африкански здравец следва да бъдат насочени към по-прецизно изясняване на молекулярните механизми, чрез които отделните групи БАВ взаимодействат с клетките на гостоприемника и патогените. Ограниченията в наличните данни подчертават необходимостта от по-мощни и независимо финансирани двойно слепи рандомизирани контролирани изпитвания със стандартизирани крайни точки и адекватна стратификация на пациентските популации.

Особен интерес представлява и възможността за оценка на растението в контекста на съвременните вирусни респираторни инфекции, както и в комбинирани терапевтични режими, насочени към ограничаване на ненужната антибиотична употреба. Допълнително внимание заслужава ролята на *Pelargonium sidoides* върху епителната бариера, мукоцилиарната функция и взаимодействието му с имунните клетки на мукозната повърхност.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

*Pelargonium sidoides* DC. е лечебно растение с добре обоснован фармакологичен и нарастващо потвърждаван клиничен потенциал при респираторни инфекции. Неговото значение произтича от комплексното биологично действие, което обединява антимикробни, противовирусни, имуномодулиращи, противовъзпалителни и секретолитични ефекти. Именно тази мултимодалност го прави особено подходящо като допълващо средство при остри инфекции на дихателните пътища, при които терапевтичният успех зависи от едновременно повлияване на патогена, възпалението, имунния отговор и симптоматиката.

Наличните клинични данни, особено за стандартизирания екстракт EPs 7630, подкрепят приложението му при остър бронхит и други инфекции на горните дихателни пътища, като

сочат съкращаване на продължителността и тежестта на симптомите при добър профил на безопасност. Въпреки това окончателната оценка на неговата ефективност изисква допълнителни висококачествени и независимо финансирани проучвания. Към настоящия момент *Pelargonium sidoides* може да се разглежда като обещаващо фитотерапевтично средство с потенциал за рационално включване в комплексната терапия на респираторните инфекции.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Авторите изразяват своята благодарност към Бургаски държавен университет „Проф. д-р Асен Златаров“ за оказаната институционална и финансова подкрепа при реализирането на проучването, осигурена по научен проект НИХ № 518/2025.

## ЛИТЕРАТУРА

Agbabiaka T. B., Ruoling G., et al. (2008). *Pelargonium sidoides* for acute bronchitis: A systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine* 15 (5): 378–85.

Careddu D., and Pettenazzo A. (2018). *Pelargonium sidoides* extract EPs 7630: A review of its clinical efficacy and safety for treating acute respiratory tract infections in children. *Int. J. of Gen. Med.* Volume 11 (3): 91–98.

Cinatl J., Mark N. Wass, and Michaelis M. (2024). Multiple mechanisms enable broad-spectrum activity of the *Pelargonium sidoides* root extract EPs 7630 against acute respiratory tract infections. *Frontiers in Pharmacology* 15 (10): 1455870.

Conrad A., Jung I., Tioua D., et al. (2007). Extract of *Pelargonium sidoides* (EPs® 7630) inhibits the interactions of Group A-streptococci and host epithelia *in vitro*. *Phytomedicine* 14 (3).

Ekwueme Ch.T., Ifeoma V. A., David C. E. et al. (2025). Reconstructing the antibiotic pipeline: natural alternatives to antibacterial agents. *Biomolecules* 15 (8): 1182.

Gessner A., Ludger K., Ernest K. et al. (2023). Potential saving of antibiotics for respiratory infections in several European countries: insights from market research data. *Antibiotics* 12 (7): 1174.

Janecki A., Conrad A., Engels I. et al. (2011). Evaluation of an aqueous-ethanolic extract from *Pelargonium sidoides* (EPs® 7630) for its activity against Group A-streptococci adhesion to human HEp-2 epithelial cells. *Journal of Ethnopharmacology* 133 (1): 147–52.

Kayser O. and Kolodziej H. (1997). Antibacterial activity of extracts and constituents of *Pelargonium sidoides* and *Pelargonium reniforme*. *Planta Medica* 63 (6): 508–10.

Kolodziej H. (2000). Traditionally used *Pelargonium* species: chemistry and biological activity of Umckaloabo extracts and their constituents. *Current Topics in Phytochemistry* 3: 77–93.

Kolodziej H. (2007). Fascinating metabolic pools of *Pelargonium sidoides* and *Pelargonium reniforme*, traditional and phytomedicinal sources of the herbal medicine Umckaloabo®. *Phytomedicine* 14 (3): 9–17.

Kolodziej H. and Kiderlen A. F. (2007). *In vitro* evaluation of antibacterial and immunomodulatory activities of *Pelargonium reniforme*, *Pelargonium sidoides* and the related herbal drug preparation EPs® 7630. *Phytomedicine* 14 (3): 18–26.

Matei A.T. and Visan A. I. (2025). Mechanism, efficacy, and safety of natural antibiotics. *Antibiotics* 14 (10): 981.

Matthys H., Kamin W., Funk P., et al. (2007). *Pelargonium sidoides* preparation (EPs® 7630) in the treatment of acute bronchitis in adults and children. *Phytomedicine* 14 (3): 69–73.

Matthys H., Reinhard E., Seith B., et al. (2003). Efficacy and safety of an extract of *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) in adults with acute bronchitis. *Phytomedicine* 10 (1): 7–17.

Michaelis M., Doerr H. W. and Cinatl J. (2011). Investigation of the influence of EPs® 7630, a herbal drug preparation from *Pelargonium sidoides*, on replication of a broad panel of respiratory viruses. *Phytomedicine* 18 (5): 384–86.

O'Connor R., O'Doherty J., O'Regan A., et al (2018). Antibiotic use for acute respiratory tract infections (ARTI) in primary care; what factors affect prescribing and why is it important? A narrative review. *Irish J. of Medical Science* 187 (4): 969–86.

Rahman M., Rahaman S., Islam R., et al. (2021). Role of phenolic compounds in human disease: Current knowledge and future prospects. *Molecules* 27 (1): 233.

Schwartz K. L., Ivers N., Langford B. J., et al. (2021). Effect of antibiotic-prescribing feedback to high-volume primary care physicians on number of antibiotic prescriptions: A randomized clinical trial. *JAMA Int. Medicine* 181 (9): 1165.

Sun S., Liu Z., Lin M., Gao N., et al. (2024). Polyphenols in health and food processing: antibacterial, anti-inflammatory, and antioxidant insights. *Frontiers in Nutrition* 11 (8): 1456730.

Theisen L.L. and Muller C.P. (2012). EPs® 7630 (Umckaloabo®), an extract from *Pelargonium sidoides* roots, exerts anti-influenza virus activity *in vitro* and *in vivo*. *Antiviral Research* 94 (2): 147–56.

Timmer A., Günther J., Motschall E., et al. (2013). *Pelargonium sidoides* extract for treating acute respiratory tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013 (10).

### **Информация за контакти**

Даниела Сейменска

Катедра „Фармация и медицинска козметика“

Медицински колеж

БДУ „Проф. д-р Асен Златаров“ – Бургас

e-mail: [daniela-seymenska@uniburgas.bg](mailto:daniela-seymenska@uniburgas.bg)

## **Химически Науки**

---

---

**МОЛЕКУЛЕН ДОКИНГ И АНАЛИЗ НА ВРЪЗКАТА СТРУКТУРА–  
АКТИВНОСТ НА ИЗАТИНОВИ ПРОИЗВОДНИ КАТО ПОТЕНЦИАЛНИ  
ИНХИБИТОРИ НА БАКТЕРИАЛНАТА ТОПОИЗОМЕРАЗА IV  
MOLECULAR DOCKING AND STRUCTURE–ACTIVITY RELATIONSHIP  
ANALYSIS OF ISATIN DERIVATIVES AS POTENTIAL INHIBITORS OF  
BACTERIAL TOPOISOMERASE IV**

**К. Михалев<sup>1</sup>, И. Илиев<sup>1</sup>, Н. Агова<sup>1</sup>, Н. Тошев<sup>2</sup>, С. Георгиева<sup>1</sup>  
K. Mihalev<sup>1</sup>, I. Iliev<sup>1</sup>, N. Agova<sup>1</sup>, N. Toshev<sup>2</sup>, S. Georgieva<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Medical University of Varna

<sup>2</sup> Department of Bioorganic Chemistry, Faculty of Pharmacy, Medical University of Plovdiv

**ABSTRACT**

*The progressive increase in antibiotic-resistant bacterial strains over the last decade represents a serious public health challenge and necessitates the search for new small molecules with antibacterial activity. DNA topoisomerase IV is a validated antibacterial target involved in bacterial DNA replication and segregation. Molecular docking represents an efficient computational approach for initial screening and prioritization of potential inhibitors before experimental evaluation.*

**Aim:** *To evaluate in silico the potential inhibitory effect of two series of isatin derivatives against bacterial topoisomerase IV and to derive a structure-activity relationship.*

**Materials and methods:** *In the present study, two series of isatin derivatives were evaluated by in silico analysis as potential inhibitors of bacterial topoisomerase IV, using AutoDock 4. The first series included non-alkylated derivatives, and the second series included their corresponding N-(2-chloroethyl) analogues. In each series, the compounds were either unsubstituted or halogenated at position 6 of the isatin core (F, Cl, Br, I).*

**Results:** *The binding energies obtained ranged from -9.17 to -7.80 kcal/mol for the unalkylated series and from -8.66 to -7.11 kcal/mol for the N-alkylated analogues. In the series of non-alkylated derivatives, the highest affinity was found for the unsubstituted compound (-9.17 kcal/mol;  $K_i$  189.32 nM), with the introduction of a halogen at position 6 leading to less negative binding energy values and an increase in the inhibition constant, suggesting a lower predicted activity. In contrast, in the N-(2-chloroethyl) series, the fluorine substituent reduced the affinity, while heavier halogens (Cl, Br, I) improved the interaction with the enzyme, with the 6-bromo- and 6-iodo-derivatives showing the most favorable profile in the series.*

**Conclusion:** *The obtained results reveal a clear structure-activity relationship, in which the effect of halogenation depends on the presence of N-alkylation, and outline promising structural combinations for subsequent experimental validation.*

**Keywords:** *isatin; topoisomerase IV; molecular docking; antibacterial resistance; structure-activity relationship; halogenation; N-alkylation*

**ВЪВЕДЕНИЕ**

Антимикробната резистентност (АМР) се очертава като едно от най-належащите предизвикателства в съвременната медицина и общественото здравеопазване. Световната здравна организация класифицира АМР като глобална спешна ситуация в здравеопазването, като изчислява, че лекарствено-резистентните инфекции понастоящем са причина за

приблизително 700 000 смъртни случая годишно, като се очаква тази цифра да достигне 10 милиона до 2050 г., ако не се предприемат решителни действия [1]. ESKAPE патогените (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и видове *Enterobacter*) представляват най-клинично значимите лекарствено-резистентни микроорганизми, отговорни за по-голямата част от нозокомиалните инфекции в световен мащаб [2]. Постепенното намаляване на ефикасността на съществуващите класове антибиотици, съчетано с до голяма степен застой в процеса на откриване на нови лекарства, подчертава спешната необходимост от нови антибактериални средства с валидирани механизми на действие.

Бактериалните ДНК топоизомерази са добре установени и клинично валидирани мишени за антибактериална терапия. Сред тях ДНК гиразата (топоизомераза II) и топоизомераза IV (ТороIV) са основните мишени на флуорохинолоновите антибиотици, един от най-широко използваните класове антибактериални средства [3,4]. ТороIV е топоизомераза тип II, която играе критична роля в крайните етапи на репликацията на бактериалната ДНК, по-специално в развързването (декатенацията) на дъщерните хромозоми и релаксацията на положителните суперспирали, генерирани преди репликационната вилка [5,6]. Ензимът е хетеротетрамерен протеин, съставен от две ParC и две ParE субединици, които заедно образуват съответно каталитичното ядро и АТФ-свързващия домен. Предвид съществената му роля в метаболизма на бактериалната ДНК и липсата на еукариотен еквивалент с идентични структурни характеристики, ТороIV представлява перспективна мишена за разработването на нови антибактериални средства с намален потенциал за кръстосана резистентност спрямо съществуващите лекарства [7].

Индол-2,3-дионовият скелет, известен като изатин, е привлича значително внимание в медицинската химия поради разнообразните си биологични активности. Съобщава се, че изатиновите производни проявяват антибактериална, противогъбична, антивирусна, противовъзпалителна, противоракова и антиконвулсивна активност, наред с други [8,9]. Реактивоспособността на карбонилната група в позиция С-3 позволява лесното образуване на Шифови бази, хидразони, оксими и други кондензационни продукти, което прави изатина привилегирован структурен скелет в лекарствения дизайн [10,11]. Шифови бази, получени от изатин и различни амини, показват забележителни антибактериални свойства, а техните профили на активност са свързани със структурните характеристики както на изатиновото ядро, така и на имин-образувания компонент [12,13].

Халогенирането е често използвана стратегия в медицинската химия за модулиране на фармакокинетичните и фармакодинамичните свойства на водещите съединения.

Въвеждането на халогени (F, Cl, Br, I) може да повлияе на липофилността, метаболитната стабилност, мембранната пропускливост и взаимодействията протеин-лиганд чрез механизми като халогенно свързване, хидрофобни контакти и стерични ефекти [14]. В рамките на изатина, халогенирането в позиция 5 или 6 на бензеновия пръстен се съобщава в научната литература, че влияе върху антибактериалната и противораковата активност, въпреки че систематичните изследвания на връзката структура-активност (SAR), специално насочени към комбинирания ефект на халогенирането и N-алкилирането върху инхибиторния потенциал на топоизомераза IV, остават ограничени.

Молекулярният докинг е широко използван *in silico* метод, чрез който се прогнозира ориентацията на лиганда в свързващия участък на целевия протеин и се оценява афинитетът на свързване посредством оценъчна функция [15,16]. AutoDock 4, разработен в Изследователския институт Scripps, използва емпирично поле на свободна енергия, комбинирано с Ламарковия генетичен алгоритъм (LGA) за конформационно търсене и е широко валидиран за виртуален скрининг на ензимни инхибитори [15]. Докинг изследванията могат да предоставят ценна информация за молекулярната основа на взаимодействията между ензим и инхибитор, да улеснят приоритизирането на обещаващи кандидати и да насочат рационалната структурна оптимизация преди синтеза и биологичната оценка [17].

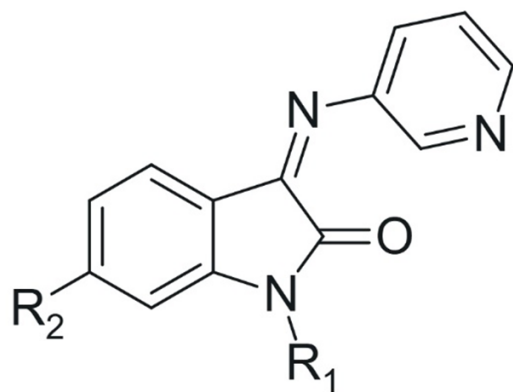
В настоящото изследване, две серии от изатинови Шифови бази – неалкилирани (Серия 1) и N-(2-хлороетил)-заместени (Серия 2) – всяка от които включва пет съединения, незаместени или монохалогенирани в позиция 6 на изатиновия пръстен (H, F, Cl, Br, I), бяха подложени на молекулярен докинг анализ срещу бактериална топоизомераза IV, използвайки AutoDock 4. Целта беше да се оцени афинитетът на свързване на тези съединения, да се анализират техните взаимодействия с ключови остатъци от активния център на ензима и да се направят заключения от SAR относно комбинираното влияние на халогенирането и N-алкилирането върху прогнозираната инхибиторна активност.

## **МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ**

### **Дизайн и подготовка на лиганди**

Изследвани са десет изатинови Шифови бази, организирани в две серии от по пет съединения всяка. Серия 1 включва неалкилирани производни, образувани чрез кондензация на изатин (или неговите 6-халогенирани аналози) с 3-аминопиридин, давайки N-незаместени продукти (ЗАPI, FЗАPI, СЗАPI, ВЗАPI и IЗАPI). Серия 2 включва съответните N-(2-хлоретил) аналози (СЕЗАPI, FСЕЗАPI, ССЕЗАPI, ВСЕЗАPI и IСЕЗАPI). Във всяка серия петте

съединения се различават по заместителя в позиция 6 на бензеновия пръстен на изатина: водород (незаместен), флуор (6-F), хлор (6-Cl), бром (6-Br) и йод (6-I). Двумерните структури на всички съединения са изобразени с помощта на ChemDraw Professional (PerkinElmer, Waltham, MA, USA). Химичните структури на всичките десет съединения са представени на Фигура 1.



	Съединение	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Серия 1	3API		-H
	F3API		-F
	C3API	-H	-Cl
	B3API		-Br
	I3API		-I
Серия 2	CE3API		-H
	FCE3API		-F
	CCE3API		-Cl
	BCE3API		-Br
	ICE3API		-I

Фигура 1. Двумерни химични структури на десетте изатинови Шифови бази, изследвани в настоящото проучване

Бяха генерирани триизмерни геометрии от двумерните структури и подложени на минимизиране на енергията, използвайки силовото поле MMFF94 [23] в Avogadro версия 1.2.0 [19]. Всеки лиганд впоследствие беше импортиран в AutoDock Tools 4 (ADT), където неполярните водороди бяха обединени, бяха присвоени частични атомни заряди на Gasteiger-Marsili [20], бяха дефинирани въртящи се връзки и всички съединения бяха запазени във формат PDBQT, необходим за докинг. Степента на торсионна гъвкавост беше зададена последователно за всички съединения, за да се осигури сравнима обработка по време на изчисленията.

### Подготовка на целеви протеин

Триизмерната структура на бактериалната топоизомераза IV (PDB ID: 5CPH) е изтеглена от RCSB Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org>). Кристалната структура е избрана въз основа на качеството на разделителната способност, пълнотата на активния център и релевантността към АТФ-свързващите и каталитични домени на ензима. Първоначалната предварителна обработка е извършена в UCSF ChimeraX [26], където всички нестандартни остатъци са премахнати. След това структурата е импортирана в AutoDock Tools 4, където водните молекули са изтрети, липсващите атоми са проверени и поправени, когато е

необходимо, добавени са водородни атоми, присвоени са Гастейгерови заряди и протеинът е запазен във формат PDBQT. Целостта на мястото на свързване и ключовите каталитични остатъци е проверена преди докинг.

### **Докинг протокол**

Молекулярните докинг изчисления бяха извършени с помощта на AutoDock 4.2, прилагайки Ламарковия генетичен алгоритъм (LGA) за конформационно търсене [15]. Дефинирана е мрежова кутия, която обхваща АТФ-свързващия джоб на ParE субединицата на топоизомерата IV. Мрежовите карти бяха изчислени с помощта на AutoGrid 4 с разстояние от 0.375 Å и размер на мрежовата кутия 60 × 60 × 60 точки, центрирани върху активния център на ензима (координати x = 20.941, y = 26.235, z = 50.286). Избрани аминокиселини в свързващия джоб (ARG42, GLU46, ASP69, ARG72, MET74, ASP77, ARG132, THR163) бяха зададени като гъвкави по време на докинга, докато останалата част от протеина беше разглеждана като структурно неподвижна. Параметрите на докинг бяха зададени, както следва: 100 LGA цикъла; начална популация от 300 индивида; максимален брой енергийни оценки от 25 000 000; честота на мутации от 0,02; и честота на кросоувър от 0,80. Толерансът на средноквадратично отклонение (RMSD) за клъстерния анализ беше зададен на 2,0 Å. Резултатите бяха анализирани и подредени според най-ниската енергия на свързване в най-многобройния клъстер. Константите на инхибиране ( $K_i$ ) бяха изчислени от свободните енергии на свързване, използвайки стандартната термодинамична зависимост:  $\Delta G = RT \cdot \ln(K_i)$ , където R е газовата константа (1,987 cal/mol·K) и T = 298,15 K.

### **Анализ и визуализация на взаимодействията**

Взаимодействията протеин-лиганд за докинг позициите с най-ниска енергия на свързване бяха анализирани с помощта на BIOVIA Discovery Studio Visualizer (Dassault Systèmes, Сан Диего, Калифорния, САЩ) [18]. Генерирани са двуизмерни диаграми на взаимодействия, за да се идентифицират и категоризират всички нековалентни взаимодействия между всеки лиганд и околните аминокиселинни остатъци, включително конвенционални водородни връзки, въглерод-водородни връзки, халогенни връзки,  $\pi$ -анионни,  $\pi$ -катионни,  $\pi$ -сигма,  $\pi$ -сярни, амид- $\pi$  стакови взаимодействия, алкилни и  $\pi$ -алкилни взаимодействия. Диаграмите на взаимодействия за всичките десет съединения са представени на Фигури 2 и 3.

## **РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ**

### **Резултати от докинг за Серия 1 (неалкилирани изатинови Шифови бази)**

Резултатите от молекулярния докинг за Серия 1 (неалкилирани производни) са обобщени в Таблица 1. Енергиите на свързване варират от -9,17 kcal/mol (незаместен, H) до -7,80 kcal/mol (6-флуоро, F), което съответства на константи на инхибиране от 189,32 nM и 1,93  $\mu$ M, съответно. Общата тенденция на афинитет, наблюдавана в тази серия, следва реда: H > I > Br > Cl > F, което показва, че незаместеното съединение притежава най-висок прогнозиран афинитет и че халогенирането при C-6, в този структурен контекст, обикновено води до намаляване на афинитета на свързване спрямо изходното съединение.

Таблица 1. Докинг резултати за Серия 1 – неалкилирани изатинови Шифови бази

Параметър	-H	-F	-Cl	-Br	-I
Конформации	4	4	5	7	7
RMSD (Å)	1.46	2.75	1.83	1.98	1.96
Енергия на свързване (kcal/mol)	-9.17	-7.80	-8.33	-8.64	-9.05
Константа на инхибиране, K <sub>i</sub>	189.32 nM	1.93 $\mu$ M	784.55 nM	461.76 nM	231.96 nM
Обща вътрешна енергия (kcal/mol)	-10.02	-12.48	-12.40	-11.28	-10.60
Свободна енергия на въртене (kcal/mol)	+0.30	+0.30	+0.30	+0.30	+0.30
Несвързана енергия (kcal/mol)	-10.02	-12.48	-12.40	-11.28	-10.60

Незаместеното съединение (6-H) постигна най-благоприятна енергия на свързване от -9,17 kcal/mol с константа на инхибиране от 189,32 nM, което показва прогнозирана активност в подмикромоларния диапазон. 6-йодното производно следва с енергия на свързване от -9,05 kcal/mol (K<sub>i</sub> = 231,96 nM), което предполага, че големият поляризуем йоден атом може да участва в благоприятни взаимодействия с хидрофобните области на свързващия джоб. 6-бромпроизводното показва междинен афинитет (-8,64 kcal/mol, K<sub>i</sub> = 461,76 nM), а 6-хлоро производното показва малко по-слабо свързване (-8,33 kcal/mol, K<sub>i</sub> = 784,55 nM). 6-флуоро аналогът показва най-нисък афинитет в Серия 1 (-7,80 kcal/mol, K<sub>i</sub> = 1,93  $\mu$ M), което може да се дължи на високата електроотрицателност и малкия атомен радиус на флуора, които могат да нарушат пространствената комплементарност на мястото на свързване, без да осигурят компенсиращи взаимодействия на халогенни връзки с достатъчна сила.

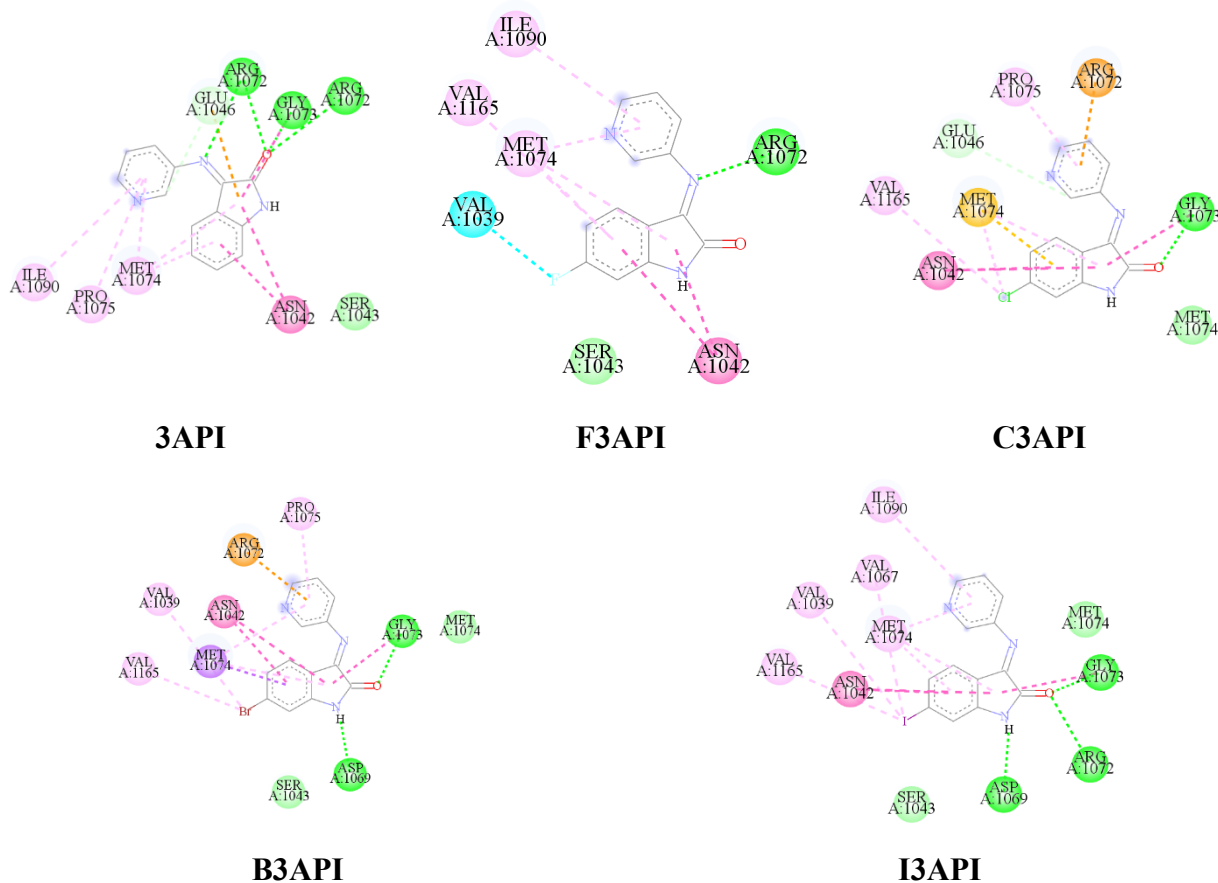
Броят на получените нискоенергийни конформации за всяко съединение варира от 4 (H, F) до 7 (Br, I), което отразява различията в конформационната гъвкавост на лигандите и в характера на взаимодействията им със свързващия участък на протеина. Стойностите на RMSD на докираните пози от референтната структура варират от 1,46 Å (ЗАPI) до 2,75 Å (FЗАPI) в Серия 1 (Таблица 1). Четири от петте съединения - ЗАPI (1,46 Å), СЗАPI (1,83 Å),

V3API (1,98 Å) и I3API (1,96 Å) - попадат под конвенционалния праг от 2,0 Å, широко приет като показателен за надеждни и възпроизводими докинг пози [15,16]. Тези ниски стойности на RMSD потвърждават, че множество независими LGA изпълнения последователно се сближават към геометрично подобни нискоенергийни конформации, което осигурява увереност във валидността на предсказаните режими на свързване. Производното, което е флуорирано на шеста позиция (F3API), показва най-високото RMSD в серията (2,75 Å), което, макар и незначително над прага от 2,0 Å, остава в приемлив диапазон. Тази повишена стойност е в съответствие с по-слабо изразен и по-слабо дефиниран режим на свързване на това съединение и вероятно отразява намаленото енергийно наказание за вариация на позата в режим на свързване, който не притежава силната мрежа от водородни връзки, характерна за по-активните производни.

### **Анализ на взаимодействията за Серия 1**

2D диаграмите на взаимодействие (Фигури 2) показват, че ключовите остатъци от активния център ARG A:1072, GLY A:1073 и GLU A:1046 участват многократно в разпознаването на лиганди в Серия 1, което показва важността на тези остатъци за стабилизиране на изатиновата Шифова база в свързващия джоб на топоизомераза IV. Незаместеното съединение (H) образува най-обширната мрежа от взаимодействия, включваща множество конвенционални водородни връзки с ARG A:1072, GLY A:1073 и GLU A:1046, както и  $\pi$ -анионно взаимодействие с GLU A:1046. Тези взаимодействия съвкупно обясняват превъзходния афинитет на свързване, наблюдаван за това съединение.

Сред аминокиселинните остатъци, участващи във взаимодействията в Серия 1, ARG A:1072, GLU A:1046, MET A:1074, THR A:1163 и ASP A:1069 бяха зададени като гъвкави по време на докинг изчисленията, което позволява адаптиране на страничните им вериги към отделните лиганди. Това повишава надеждността и биологичната релевантност на прогнозираните взаимодействия, тъй като установените режими на свързване отразяват енергийно оптимизирани конфигурации както на лиганда, така и на рецептора. За разлика от тях, GLY A:1073, който участва във водородни връзки с няколко съединения от серията, представлява структурно неподвижен остатък без същинска странична верига. Поради това взаимодействията с този остатък се осъществяват чрез карбонилния кислород или amidния азот на пептидния гръбнак и в голяма степен не зависят от конформационни промени в странична верига.



Фигура 2. Двумерни диаграми на взаимодействията лиганд-протеин за неалкилираните производни (Серия 1) с различни заместители в позиция 6 на бензеновия пръстен на изатина.

При йодираното на шеста позиция производно се наблюдава образуване на водородни връзки с GLY A:1073, ARG A:1072 и ASP A:1069, което предполага, че йодният заместител не нарушава съществено ключовите свързващи взаимодействия, като същевременно установява допълнителни хидрофобни контакти. Бромияното на шеста позиция производно образува водородни връзки с GLY A:1073 и ASP A:1069,  $\pi$ -катионно взаимодействие с ARG A:1072 и  $\pi$ -сигма взаимодействие с MET A:1074, като последното отразява способността на бромния атом да участва в неклассически хидрофобни взаимодействия. Хлорираното на шеста позиция производно образува водородна връзка с GLY A:1073,  $\pi$ -катионно

взаимодействие с ARG A:1072 и  $\pi$ -сярно взаимодействие с MET A:1074. Флуорираното на шеста позиция производно, в съответствие с намаления си афинитет на свързване, показва най-ограничен набор от взаимодействия: халогенна (F) връзка с VAL A:1039 и водородна връзка с ARG A:1072, което показва, че въвеждането на флуор при C-6 в неалкилираната серия нарушава мрежата от взаимодействия, установена от основното съединение, без да осигурява компенсаторни взаимодействия с достатъчна енергийна стабилност.

## Резултати от докинг за Серия 2 (N-(2-хлороетил)-алкилирани изатинови Шифови бази)

Резултатите от молекулярния докинг за Серия 2 са представени в Таблица 2. Енергиите на свързване варират от -8,66 kcal/mol (6-Br) до -7,11 kcal/mol (6-F), с константи на инхибиране съответно от 446,66 nM и 6,13  $\mu$ M. Тенденцията в афинитета при Серия 2 се различава съществено от наблюдаваната в Серия 1, следвайки реда: Br > I > Cl > H > F. Това обръщане на ефекта на халогениране при N-алкилиране представлява ключово откритие на настоящото изследване и предполага силна взаимозависимост между двете структурни модификации.

Таблица 2. Докинг резултати за Серия 2 – N-(2-хлороетил)-алкилирани изатинови Шифови бази срещу бактериална топоизомераза IV.

Параметър	-H	-F	-Cl	-Br	-I
Конформация	5	3	4	3	6
RMSD (Å)	1.64	3.28	2.73	2.75	2.40
Енергия на свързване (kcal/mol)	-7.18	-7.11	-7.70	-8.66	-8.58
Константа на инхибиране, $K_i$	5.42 $\mu$ M	6.13 $\mu$ M	2.27 $\mu$ M	446.6 nM	512.6 nM
Обща вътрешна енергия (kcal/mol)	-10.6	-13.5	-13.4	-11.6	-13.3
Свободна енергия на въртене (kcal/mol)	+0.89	+0.60	+0.60	+0.60	+0.60
Несвързана енергия (kcal/mol)	-10.6	-13.5	-13.4	-11.6	-13.3

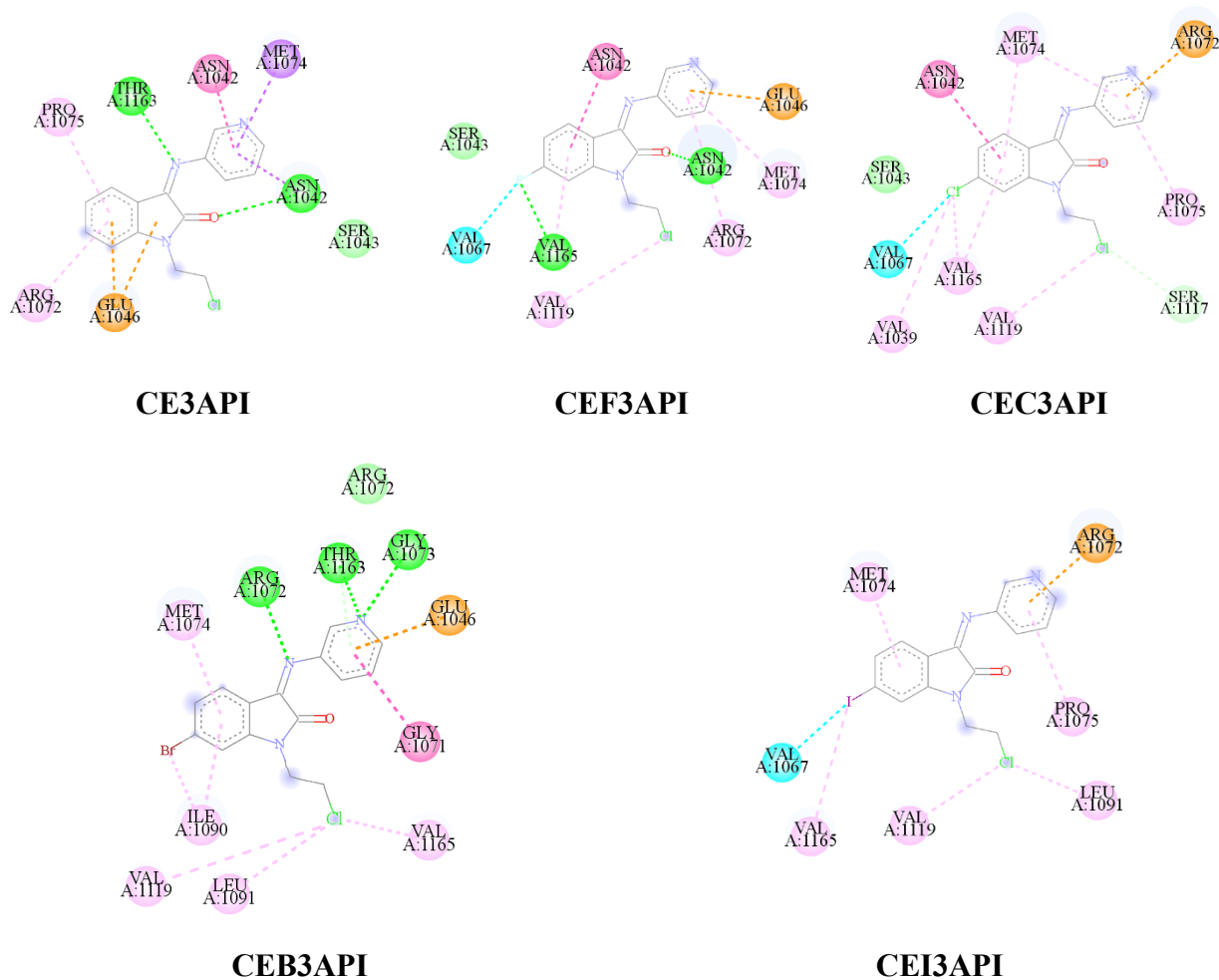
Бромираното N-(2-хлороетил) производно демонстрира най-висок афинитет на свързване в Серия 2, с енергия на свързване от -8,66 kcal/mol и  $K_i$  от 446,66 nM. Забележително е, че това съединение също показва най-висок афинитет и в двете серии, сравним с незаместеното съединение от Серия 1 (-9,17 kcal/mol). Йодираният аналог е класиран на второ място (-8,58 kcal/mol,  $K_i$  = 512,62 nM), следван от 6-хлоро-производното (-7,70 kcal/mol,  $K_i$  = 2,27  $\mu$ M). Незаместеното N-алкилирано съединение и 6-флуоро аналогът

показват най-слаб афинитет на свързване (съответно -7,18 и -7,11 kcal/mol), със стойности на  $K_i$  в ниския микромоларен диапазон (5,42 и 6,13  $\mu$ M).

Прави впечатление, че N-алкилирането с 2-хлоретилната група като цяло намалява афинитета на свързване в сравнение с неалкилираните серии за производните на H, F и Cl, докато обратната тенденция се наблюдава за Br, където N-алкилираният аналог (-8.66 kcal/mol) незначително превъзхожда неалкилирания си еквивалент (-8.64 kcal/mol). По отношение на йодираните производни, неалкилираното съединение (-9.05 kcal/mol) запазва по-висок афинитет. Тези наблюдения подчертават сложното взаимодействие между стеричните, електронните и хидрофобните характеристики на двете структурни променливи. Стойностите на RMSD за Серия 2 варират от 1.64 Å (CE3API) до 3.28 Å (FCE3API) (Таблица 2). Трите съединения с най-висок афинитет - BCE3API (2.75 Å), ICE3API (2.40 Å) и SSE3API (2.73 Å) - показват стойности на RMSD, съответстващи на приемлива възпроизводимост на позите, което потвърждава наличието на сходни и устойчиви режими на свързване. Незаместеното N-алкилирано производно CE3API показва най-ниското RMSD в серията (1.64 Å), което показва силно възпроизводима геометрия на позите, въпреки умерения му афинитет на свързване. Обратно, 6-флуоро съединението FCE3API показва най-високото RMSD (3.28 Å), отразявайки модела, наблюдаван в Серия 1 за флуорирания аналог, и отново отразявайки относително нестабилния и променлив характер на начина на свързване на това най-малко активно съединение. Взети заедно, стойностите на RMSD в двете серии подкрепят надеждността на протокола за докинг и са в добро съответствие с енергийното класиране на съединенията.

### 3.4. Анализ на взаимодействията за Серия 2

Двуизмерните диаграми на взаимодействие за съединенията от Серия 2 (Фигури 3) показват, че N-(2-хлоретил) групата съществено променя профила на взаимодействията в активния център. Бромираното N-алкилирано съединение, което е и най-високо класираното съединение в тази серия, образува конвенционални водородни връзки с ARG A:1072, THR A:1163 и GLY A:1073, заедно с  $\pi$ -анионно взаимодействие с GLU A:1046 и множество алкил/ $\pi$ -алкил хидрофобни контакти с MET A:1074, ILE A:1090, VAL A:1119, LEU A:1091 и VAL A:1165. Този широк спектър от взаимодействия, особено комбинацията от множество водородни връзки и хидрофобни контакти, е в съответствие с високия прогнозиран афинитет на това съединение.



<ul style="list-style-type: none"> <li><span style="display: inline-block; width: 15px; height: 15px; background-color: #00FF00; border: 1px solid black; margin-right: 5px;"></span> Конвенционална водородна връзка</li> <li><span style="display: inline-block; width: 15px; height: 15px; background-color: #90EE90; border: 1px solid black; margin-right: 5px;"></span> <math>\pi</math>-донорна водородна връзка</li> <li><span style="display: inline-block; width: 15px; height: 15px; background-color: #FFB6C1; border: 1px solid black; margin-right: 5px;"></span> Алкилно взаимодействие</li> <li><span style="display: inline-block; width: 15px; height: 15px; background-color: #00FFFF; border: 1px solid black; margin-right: 5px;"></span> Халогенна връзка (флуор)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><span style="display: inline-block; width: 15px; height: 15px; background-color: #90EE90; border: 1px solid black; margin-right: 5px;"></span> Ван-дер-Ваалсово взаимодействие</li> <li><span style="display: inline-block; width: 15px; height: 15px; background-color: #FF00FF; border: 1px solid black; margin-right: 5px;"></span> Амид-<math>\pi</math> взаимодействие</li> <li><span style="display: inline-block; width: 15px; height: 15px; background-color: #FF8C00; border: 1px solid black; margin-right: 5px;"></span> <math>\pi</math>-анионно взаимодействие</li> <li><span style="display: inline-block; width: 15px; height: 15px; background-color: #00FFFF; border: 1px solid black; margin-right: 5px;"></span> Халогенна връзка (Cl, Br, I)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><span style="display: inline-block; width: 15px; height: 15px; background-color: #90EE90; border: 1px solid black; margin-right: 5px;"></span> Въглерод-водородна връзка</li> <li><span style="display: inline-block; width: 15px; height: 15px; background-color: #FFB6C1; border: 1px solid black; margin-right: 5px;"></span> <math>\pi</math>-алкилно взаимодействие</li> <li><span style="display: inline-block; width: 15px; height: 15px; background-color: #FF8C00; border: 1px solid black; margin-right: 5px;"></span> <math>\pi</math>-катионно взаимодействие</li> <li><span style="display: inline-block; width: 15px; height: 15px; background-color: #800080; border: 1px solid black; margin-right: 5px;"></span> <math>\pi</math>-сигма взаимодействие</li> </ul>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Фигура 3.** Двумерни диаграми на взаимодействията лиганд-протеин за алкилираните изатинови Шифови бази (Серия 2) с различни заместители в позиция б на бензеновия пръстен на изатина.

Както в Серия 1, остатъците ARG A:1072, GLU A:1046, MET A:1074, THR A:1163 и ASP A:1069 бяха третираны като гъвкави по време на докинг и в тази серия. Конформационната свобода на ARG A:1072 е особено важна в контекста на Серия 2, тъй като структурните промени, обусловени от N-2-хлороетиловата верига, изискват различна ориентация на аргинин гуанидиниевата група, за да се поддържат благоприятни взаимодействия - адаптация, която е възможна само защото на този остатък е било позволено

да се движи по време на докинг изчисленията. По подобен начин, гъвкавостта на GLU A:1046 улеснява множеството  $\pi$ -анионни контакти, наблюдавани с незаместеното N-алкилирано съединение, а гъвкавостта на MET A:1074 позволява серни и алкилови контакти, наблюдавани в няколко производни. Участието на твърди остатъци (напр. GLY A:1073, VAL A:1165, ILE A:1090, VAL A:1119) чрез хидрофобни контакти допълнително определя границите на свързващия джоб и допринася за цялостната стабилизация на лиганда. Йодираният N-алкилиран аналог образува халогенна връзка между йодния заместител и VAL A:1067, заедно с  $\pi$ -катионно взаимодействие, включващо ARG A:1072. Допълнителни алкилови и  $\pi$ -алкилови контакти се наблюдават с VAL A:1165, VAL A:1119, LEU A:1091, PRO A:1075 и MET A:1074. Хлорираното съединение се свързва по подобен начин с VAL A:1067 чрез халогенна връзка и с ARG A:1072 чрез  $\pi$ -катионно взаимодействие, с допълнителни алкилови и хидрофобни контакти. Флуорираният аналог образува халогенна връзка, включваща флуорния атом и VAL A:1067, както и  $\pi$ -анионно взаимодействие с GLU A:1046 и водородна връзка с VAL A:1165; общият брой стабилизиращи взаимодействия обаче е намален в сравнение с по-тежките халогени, което е в съответствие с по-слабия прогнозиран афинитет.

Незаместеното N-алкилирано съединение (H, Серия 2) показва най-сложния профил на взаимодействие по отношение на броя на отделните взаимодействия: множество  $\pi$ -анионни взаимодействия с GLU A:1046 и водородни връзки с ASN A:1042, SER A:1043, THR A:1163, ARG A:1072 и GLY A:1073. Въпреки тази очевидно богата мрежа от взаимодействия, енергията на свързване е сред най-ниските в Серия 2 ( $-7.18$  kcal/mol), което предполага, че енталпичните приноси от тези взаимодействия са частично компенсирани от ентропичните ограничения, свързани с конформационната реорганизация както на лиганда, така и на активния център при свързване. Това наблюдение подчертава ограниченията на броенето на взаимодействията като показател за афинитет на свързване и подчертава стойността на енергийно-базираното оценяване.

### **Анализ на връзката структура-действие**

Комбинираният анализ на докинг енергиите и профилите на взаимодействие за двете серии разкрива няколко важни заключения от SAR. Първо, ефектът от халогенирането при C-6 на изатиновата платформа е силно модулиран от наличието или отсъствието на N-алкилиране. В неалкилираната серия 1, незаместеното съединение показва най-висок прогнозиран афинитет, а въвеждането на какъвто и да е халоген води до прогресивно или немонотонно намаляване на енергията на свързване. Тенденцията на афинитета  $H > I > Br >$

Cl > F в серия 1 предполага, че при липса на N-алкилиране, мястото на свързване не побира халогенни заместители при C-6 по енергийно благоприятен начин, като флуорът е особено вреден поради малкия си размер и високата си електроотрицателност.

За разлика от това, N-алкилирането с 2-хлоретиловата група измества значително SAR профила: тенденцията Br > I > Cl > H > F в Серия 2 показва, че наличието на N-алкиловата верига препозиционира молекулата в активния център, така че по-големите, пополяризиращи се халогенни заместители (Br, I) при C-6 вече могат да установят продуктивни халогенни връзки,  $\pi$ -катион или хидрофобни взаимодействия с комплементарни остатъци (напр. VAL A:1067, ARG A:1072). 6-бромо N-алкилираното съединение се очертава като най-мощния прогнозиран инхибитор в Серия 2, с афинитет, сравним с най-доброто съединение в Серия 1.

На второ място, ARG A:1072 е идентифициран като повтарящо се ангажиран остатък и в двете серии, образувайки водородни връзки,  $\pi$ -катион или медиирани от халогенни връзки взаимодействия с по-голямата част от изследваните съединения. Това предполага, че ARG A:1072 представлява ключов фармакофорен котвен елемент в активния център на топоизомеразата IV и че поддържането на продуктивни взаимодействия с този остатък е важен критерий за инхибиторна активност. GLU A:1046 също участва в чести  $\pi$ -анионни взаимодействия, особено с N-алкилирани производни, което предполага електростатична комплементарност между положителните ароматни системи на скелета на Шифовата база и този отрицателно зареден остатък.

Трето, ключово методологично съображение, пряко свързано с интерпретацията на SAR, се отнася до ролята на гъвкавостта на рецептора. Пет от основните взаимодействащи остатъци - ARG A:1072, GLU A:1046, MET A:1074, THR A:1163 и ASP A:1069 - бяха третирани като гъвкави по време на докинг, което позволява на страничните им вериги да се преориентират в отговор на структурните характеристики на всеки отделен лиганд. Повтарящото се взаимодействие на ARG A:1072 с почти всички изследвани съединения, въпреки структурното разнообразие между Серия 1 и Серия 2, подчертава ролята му на истинска адаптивна фармакофорна котва: неговата гуанидиниева група се преориентира, за да увеличи максимално комплементарността с всяко скеле, независимо дали чрез водородни връзки,  $\pi$ -катионни взаимодействия или контакти, медиирани от халогенни връзки. Конформационната свобода на GLU A:1046 по подобен начин обяснява постоянното му участие в  $\pi$ -анионни взаимодействия в двете серии, тъй като неговата карбоксилатна група може да се ориентира към електронодефицитните ароматни системи на различни лиганди. Тези наблюдения потвърждават фармакологичната значимост на тези гъвкави остатъци и

подкрепят тяхното приоритизиране като първични мишени за взаимодействие при рационалното проектиране на бъдещи инхибитори на топоизомеразата IV на базата на изатин.

Четвърто, въвеждането на N-(2-хлоретил) групата обикновено намалява афинитета на свързване за съединения, на които липсва активиращ C-6 халоген (H, F, Cl производни), което предполага, че хлоретилната верига въвежда стерични или конформационни ефекти, които не се компенсират от нови взаимодействия. Въпреки това, за по-тежките халогени (Br, I), N-алкилираните съединения показват сравним или дори по-висок афинитет от техните неалкилирани аналози, което предполага синергична структурна комплементарност между C-6 халогена и N-алкиловата група. Този кооперативен ефект може да възникне от комбинирания принос на халогенната връзка от C-6 и хидрофобните контакти от хлоретилната верига към общата свободна енергия на свързване.

От гледна точка на лекарствения дизайн, 6-бромо N-(2-хлороетил) производното и незаместеното неалкилирано съединение предоставят основа за по-нататъшна структурна оптимизация въз основа на прогнозирания им афинитет на свързване. Структурните характеристики, отговорни за техните благоприятни профили – комбинация от водородни връзки,  $\pi$ -анион и хидрофобни контакти – осигуряват рационална основа за по-нататъшна структурна оптимизация. Бъдещите модификации биха могли да включват проучване на алтернативни N-заместители, вариация на аминовия компонент на Шифовата база и въвеждане на заместители в други позиции на изатиновия пръстен за повишаване на афинитета и селективността.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящото изследване десет изатинови Шифови бази, организирани в две серии (неалкилирани и N-(2-хлороетил) аналози), всяка от които съдържа съединения, незаместени или монохалогенирани (F, Cl, Br, I) при C-6 на изатиновата сърцевина, бяха оценени като потенциални инхибитори на бактериалната топоизомеразата IV чрез молекулярен докинг, използвайки AutoDock 4. Резултатите разкриха ясна връзка структура-активност, при която ефектът на халогенирането на C-6 върху прогнозирания афинитет на свързване е силно зависим от наличието на N-алкилиране.

В неалкилираната серия, незаместеното съединение демонстрира най-висок прогнозиран афинитет ( $-9.17$  kcal/mol,  $K_i = 189.32$  nM), докато халогенирането води до намаляване на афинитета, следвайки тенденцията  $H > I > Br > Cl > F$ . В N-(2-хлороетил) серията, тенденцията е обратна за по-тежките халогени, като 6-бромо производното показва най-висок афинитет ( $-8.66$  kcal/mol,  $K_i = 446.66$  nM), следвано от 6-йодния аналог ( $-8.58$

kcal/mol,  $K_i = 512.62$  nM). 6-флуоро производното показва най-нисък афинитет на свързване и в двете серии.

Анализът на взаимодействията идентифицира ARG A:1072 и GLU A:1046 като ключови структурни детерминанти на свързването в активния център на топоизомеразата IV. Най-активните съединения във всяка серия – незаместеното неалкилирано производно и 6-бромо N-алкилираното съединение – установяват комбинация от водородни връзки,  $\pi$ -анионни взаимодействия и хидрофобни контакти, които съвкупно обясняват по-високия им прогнозиран афинитет. Тези открития осигуряват рационална структурна основа за понататъшното развитие на изатинови производни на Шиф-база като антибактериални агенти, насочени към топоизомеразата IV, и подчертават важността на отчитането на синергичните ефекти между структурните модификации при проектирането на оптимизирани инхибитори. Експерименталното валидиране на най-обещаващите кандидати чрез ензимни и антибактериални тестове за активност представлява следващата логична стъпка в тази изследователска програма.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Научното изследване е финансирано със средства от държавния бюджет, предоставени чрез Министерството на образованието и науката (МОН) на Фонд „Наука“ към Медицински университет – Варна за финансиране на научната дейност, присъща на държавните висши учебни заведения, по проект № 23009 „Дизайн, синтез и изследване на изатинови хибридни молекули с потенциална широкоспектърна антимикробна активност и възможни приложения в имплантологията“, с ръководител проф. Светлана Фоткова Георгиева, д.ф.

## ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance. Geneva: WHO Press; 2014.
2. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, Scheld M, Spellberg B, Bartlett J. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48(1):1–12. doi: 10.1086/595011.
3. Bush NG, Evans-Roberts K, Maxwell A. DNA topoisomerases. *EcoSal Plus*. 2015;6(2):10.1128/ecosalplus.ESP-0010-2014. doi: 10.1128/ecosalplus.ESP-0010-2014.
4. Drlica K, Zhao X. DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones. *Microbiol Mol Biol Rev*. 1997;61(3):377–392. doi: 10.1128/mmbr.61.3.377-392.1997.
5. Pommier Y, Leo E, Zhang HL, Marchand C. DNA topoisomerases and their poisoning by anticancer and antibacterial drugs. *Chem Biol*. 2010;17(5):421–433. doi: 10.1016/j.chembiol.2010.04.012.
6. Champoux JJ. DNA topoisomerases: structure, function, and mechanism. *Annu Rev Biochem*. 2001;70:369–413. doi: 10.1146/annurev.biochem.70.1.369.
7. Silver LL. Challenges of antibacterial discovery. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24(1):71–109. doi: 10.1128/CMR.00030-10.
8. Schindler BD, Kaatz GW. Multidrug efflux pumps of Gram-positive bacteria. *Drug Resist Updat*. 2016;27:1–13. doi: 10.1016/j.drug.2016.04.003.

9. Vine KL, Matesic L, Locke JM, Ranson M, Skropeta D. Cytotoxic and anticancer activities of isatin and its derivatives: a comprehensive review from 2000–2008. *Anticancer Agents Med Chem.* 2009;9(4):397–414. doi: 10.2174/1871520610909040397.
10. Pandeya SN, Smitha S, Jyoti M, Sridhar SK. Biological activities of isatin and its derivatives. *Acta Pharm.* 2005;55(1):27–46.
11. Singh GS, Desta ZY. Isatins as privileged molecules in design and synthesis of spiro-fused cyclic frameworks. *Chem Rev.* 2012;112(11):6104–6155. doi: 10.1021/cr300135y.
12. Ferraz de Paiva RE, Vieira EG, Rodrigues da Silva D, Wegermann CA, Costa Ferreira AM. Anticancer compounds based on isatin-derivatives: strategies to ameliorate selectivity and efficiency. *Front Mol Biosci.* 2021;7:627272. doi: 10.3389/fmolb.2020.627272.
13. Sridhar SK, Saravanan M, Ramesh A. Synthesis and antibacterial screening of hydrazones, Schiff and Mannich bases of isatin derivatives. *Eur J Med Chem.* 2001;36(7–8):615–625. doi: 10.1016/s0223-5234(01)01255-7.
14. Pandeya SN, Sriram D, Nath G, De Clercq E. Synthesis, antibacterial, antifungal and anti-HIV activities of Schiff and Mannich bases derived from isatin derivatives and N-[4-(4'-chlorophenyl)thiazol-2-yl] thiosemicarbazide. *Eur J Pharm Sci.* 1999;9(1):25–31. doi: 10.1016/s0928-0987(99)00038-x.
15. Morris GM, Huey R, Lindstrom W, Sanner MF, Belew RK, Goodsell DS, Olson AJ. AutoDock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility. *J Comput Chem.* 2009;30(16):2785–2791. doi: 10.1002/jcc.21256.
16. Huey R, Morris GM, Olson AJ, Goodsell DS. A semiempirical free energy force field with charge-based desolvation. *J Comput Chem.* 2007;28(6):1145–1152. doi: 10.1002/jcc.20634.
17. Trott O, Olson AJ. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *J Comput Chem.* 2010;31(2):455–461. doi: 10.1002/jcc.21334.
18. Biovia DS. Discovery Studio Visualizer, v21.1.0. San Diego: Dassault Systèmes; 2021.
19. Hanwell MD, Curtis DE, Loni DC, Vandermeersch T, Zurek E, Hutchison GR. Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. *J Cheminform.* 2012;4(1):17. doi: 10.1186/1758-2946-4-17.
20. Gasteiger J, Marsili M. Iterative partial equalization of orbital electronegativity—a rapid access to atomic charges. *Tetrahedron.* 1980;36(22):3219–3228. doi: 10.1016/0040-4020(80)80168-2.
21. Lewis RJ, Singh OM, Smith CV, Skarzynski T, Maxwell A, Wonacott AJ, Wigley DB. The nature of inhibition of DNA gyrase by the coumarins and the cyclothialidines revealed by X-ray crystallography. *EMBO J.* 1996;15(6):1412–1420.
22. Brvar M, Perdih A, Renko M, Anderluh G, Turk D, Solmajer T. Structure-based discovery of substituted 4,5'-bithiazoles as novel DNA gyrase inhibitors. *J Med Chem.* 2012;55(14):6413–6426. doi: 10.1021/jm300395d.
23. Weiner SJ, Kollman PA, Case DA, Singh UC, Ghio C, Alagona G, Profeta S, Weiner P. A new force field for molecular mechanical simulation of nucleic acids and proteins. *J Am Chem Soc.* 1984;106(3):765–784. doi: 10.1021/ja00315a051.
24. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001;46(1–3):3–26. doi: 10.1016/s0169-409x(00)00129-0.
25. Veber DF, Johnson SR, Cheng HY, Smith BR, Ward KW, Kopple KD. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *J Med Chem.* 2002;45(12):2615–2623. doi: 10.1021/jm020017n.
26. Pettersen EF, Goddard TD, Huang CC, Meng EC, Couch GS, Croll TI, Morris JH, Ferrin TE. UCSF ChimeraX: structure visualization for researchers, educators, and developers. *Protein Sci.* 2021;30(1):70–82. doi: 10.1002/pro.3943.

## Информация за контакти

Калоян Михалев

Факултет по фармация

Медицински университет – Варна

бул. „Цар Освободител“ № 84

9002 Варна, България

e-mail: kaloyan.mihalev@mu-varna.bg



**ФАКУЛТЕТ „ФАРМАЦИЯ“, МУ-ПЛЕВЕН**