

РЕЗЮМЕТА НА НАУЧНИ ТРУДОВЕ

НА Д-Р ДИАНА ИЛИЕВА ПЕНДИЧЕВА-ДУХЛЕНСКА, Д.М.

АСИСТЕНТ В СЕКТОР „ФАРМАКОЛОГИЯ“

ПРИ КАТЕДРА „ФАРМАКОЛОГИЯ И ТОКСИКОЛОГИЯ“

ФАКУЛТЕТ „ФАРМАЦИЯ“

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН

ПРЕДСТАВЕНИ ЗА УЧАСТИЕ В КОНКУРС ЗА АКАДЕМИЧНА

ДЛЪЖНОСТ „ДОЦЕНТ“

ОБЛАСТ НА ВИСШЕ ОБРАЗОВАНИЕ 7. ЗДРАВЕОПАЗВАНЕ И СПОРТ

ПРОФЕСИОНАЛНО НАПРАВЛЕНИЕ 7.1. МЕДИЦИНА

**НАУЧНА СПЕЦИАЛНОСТ „ФАРМАКОЛОГИЯ (ВКЛ. ФАРМАКОКИНЕТИКА
И ХИМИОТЕРАПИЯ“)**

към катедра „Фармакология и токсикология“

Факултет „Фармация“, Медицински университет – Плевен

Плевен, 2017

НАУЧНИТЕ ТРУДОВЕ СА ОБЩО 123 И ВКЛЮЧВАТ:

Автореферат на дисертационен труд – 1 брой

Участия в монографии – 1 брой

Участия в учебници и учебни помагала – 14 броя

Пълнотекстови публикации – 36 броя

Резюмета от участия в научни форуми – 71 броя

НАУКОМЕТРИЧНИ ПОКАЗАТЕЛИ:

Общ брой цитирания на научните трудове – 60 цитирания

В чуждестранни източници – 31 цитирания (IF 32.831; SJR 2.315)

В български източници – 29 цитирания

Общ импакт фактор на научните трудове – IF 27.43

Общ импакт-ранг на научните трудове – SJR 1.814

Стойност на h-index – 2

АВТОРЕФЕРАТ на дисертационен труд за присъждане на ОНС "ДОКТОР"

1. Пендичева-Духленска Д. Фармакогенетично проучване при амбулаторни пациенти с рекурентно депресивно разстройство, лекувани със селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (СИСТ) [Автореферат]. Медицински университет – Плевен, 2016 г.

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН ФАКУЛТЕТ ПО ФАРМАЦИЯ КАТЕДРА „ФАРМАКОЛОГИЯ И ТОКСИКОЛОГИЯ“
Д-р Диана Илиева Пендичева-Духленска
ФАРМАКОГЕНЕТИЧНО ПРОУЧВАНЕ ПРИ АМБУЛАТОРНИ ПАЦИЕНТИ С РЕКУРЕНТНО ДЕПРЕСИВНО РАЗСТРОЙСТВО, ЛЕКУВАНИ СЪС СЕЛЕКТИВНИ ИНХИБИТОРИ НА ОБРАТНОТО ЗАХВАЩАНЕ НА СЕРОТОНИН (СИСТ)
А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „ДОКТОР“
Направление: 7. „Здравеопазване и спорт“ Професионално направление: 7.1. „Медицина“ Научна специалност: Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)
Научни ръководители: Проф. д-р Надка Иванова Бояджиева, д.м.н. Доц. Радка Петрова Кънева, д.б.
Официални рецензенти: Проф. д-р Витан Влаков, д.м.н. Доц. д-р Иван Ламбев, д.м.
Плевен, 2016
1

SUMMARY

Background: Depressive disorders contribute to the most part of disability adjusted life years caused by mental illness worldwide. Major depression tends to become the second factor for death and disability from chronic diseases by 2020 (WHO). In Europe, about 1/4 of people may experience depressive symptoms at some point in their lives. According to EPIBUL, 40.3% of Bulgarian depressive patients have attempted suicide. Efforts have been focused on early diagnosis and timely treatment to optimize clinical outcome (Health 2020). Different antidepressants (ADs) have been commonly prescribed to treat moderate-to severe depression. Although the SSRI-class has proven to be equally effective, safer and better tolerated, about 1/3 of patients may not respond adequately to treatment and could experience ADRs causing non-adherence and non-compliance. There is sufficient evidence that around 42% of variance in AD response is associated with common polymorphisms in genes regulating the pharmacological determinants of clinically used drugs. Regardless of many positive studies on the nature of functional variants in AD-related pharmacokinetic/ pharmacodynamic genes associated with metabolism and central regulation of monoamines, evidence is still not enough to support the routine clinical application of pharmacogenetic knowledge.

Objective: This study aimed to estimate the frequency of common genetic variants in antidepressant-related candidate genes in Bulgarian patients with recurrent depressive disorder compared to healthy subjects and to investigate the impact of the identified polymorphisms on clinical performance and individual response to acute treatment with SSRIs.

Materials and Methods: The two-phase association study was performed in 2009-2016 at MU-Pleven and MMC-Sofia, Bulgaria. The research was funded by MU-Pleven and approved by the institutional Ethic Committee. All 242 participants were unrelated Bulgarian Caucasians, males and females aged 18-64. Of them, 99 were patients with recurrent depression (DSM-IV-TR) and 142 were mentally healthy subjects. A written informed consent was obtained a priori. Clinical examinations were performed at first visit, with follow-up conducted on 1st, 2nd, 4th, 6th and 18th week. The HAMD was applied to assess presence and severity of depression. The Bulgarian translation of ASEC (© 2009 The Royal College of Psychiatrists; Uher, R. et al. 2009) was done and used with permission for assessment of ADRs. Genomic DNA was extracted from venous blood and molecular analysis was performed by standard PCR, TaqMan® and high-resolution melting on Rotor-Gene Q (Qiagen). Allele and genotype distributions of selected polymorphisms were compared between patients and controls by using Fisher's exact probability test. The test was also used for analysis of associations between genetic variants and clinical characteristics under four genetic models. Single and multiple linear regression with step-wise approach was applied to assess the influence of genetic and other factors on treatment response to the SSRI paroxetine (20-40 mg/day) and dynamics of ASEC points.

Results: A total of 241 participants completed the study. Characteristics of patients: mean age 45.58, SD=11.08; 31 males/69 females; number of previous episodes: mean 2.8 (2-6); years of disease: 6.35, SD=3.9; HAMD on first visit: mean 30.97, SD=4.95; one male developed acute mania after 2nd week and was excluded from the study. Characteristics of healthy subjects: mean age 47.54 SD=12.08; 49 males/69 females. We analyzed nine polymorphisms in candidate genes CYP2D6, CYP2C19, SLC6A4 and BDNF, namely CYP2D6*4, CYP2C19*2, CYP2C19*17, 5-HTTLPR, rs25531, rs57098334, rs6265, rs12273363 and rs16917237. The frequency of CYP2C19*17 allele was significantly increased in the healthy population ($p=0.02824$, OR=0.6082, protective allele). The allele 9 of rs57098334 was presented in 5.1% of patients and its frequency was statistically higher in females ($p<0.01$). Twelve co-variants were tested with two versions of regression (with or without interaction with the genetic factor) and a total of 170 positive signals were found. The analysis was performed in two stages: with phenotype of HAMD reduction and ASEC change, respectively. The co-factors "stressful life events" and "suicidality" showed significant effect on the treatment response in one model with most genetic factors in week 6 ($p=0.01379$ for 5-HTTLPR); the effect decreased by 18th week. The CYP2D6*4 allele demonstrated 0.2 step improvement in HAMD on 2nd week and a borderline impact with 0.05-step improvement by 4th week, but not later. Regarding the co-factors "antidepressants switch" and "previous ADRs to antidepressants", their interaction with the genetic factor influenced the reported side effects (increased ASEC results) during the first 2 weeks of treatment.

Conclusion: This small naturalistic study may contribute to better understanding and further comprehensive analysis of the complex pharmacogenetic nature of recurrent depression in our country. Hopefully, it could accelerate the investigation of novel polymorphic genes and their interactions with specific depression endophenotypes for the purpose of personalized treatment. At this early stage, our positive findings need to be reproduced in larger groups of patients and to be replicated with newer genomic technologies by multidisciplinary teams.

Key words: pharmacogenetics, recurrent depression, candidate genes, SSRIs, paroxetine.

МОНОГРАФИЯ

2. Лекарства, бременност и кърмене. Под ред. на Н. Бояджиева и Ив. Ламбев – I изд. Медицинско издателство „АРСО“, София, 2006 г. (1 цитиране)

- 2.1. Г. Ставрева, Д. Пендичева. Сулфонамиди и триметоприм. стр. 475-8.
- 2.2. Г. Ставрева, Д. Пендичева. Нитрофурани и оксихинолини. стр. 484-5.
- 2.3. Г. Ставрева, Д. Пендичева. Офталмологични лекарства. стр. 607-37.
- 2.4. Д. Пендичева, Г. Ставрева, Ив. Ламбев. Диагностични лекарства. стр. 637-47.



ISBN: 9549301214

Автор: Н. Бояджиева, И. Ламбев

Издателство: Арсо

Година на издаване: 2006

Обем: 773 стр.

Биостатистичните изследвания показват, че над 92% от жените употребяват две или повече лекарства през различни периоди на бременността, а също така, че около 2% до 3% от всички вродени малформации имат фармакогенен произход. Влиянието на лекарствата върху бременността зависи от възрастта на плода, кинетиката и механизма на действие на лекарствата, тяхното дозиране, физиологичното състояние на бременната, нейния хранителен и двигателен режим, околната среда и други неизяснени фактори. Тератогенният потенциал на лекарствата според FDA на САЩ се определя от отношението риск/полза, известно като Pregnancy Risk Factor (PRC) — рисков фактор за бременност, респ. Pregnancy Risk Category (PRC — рисковата категория за бременност).

Проучвания в редица страни показват, че около 90—99%, които кърмят, са получавали най-малко едно лекарство през първата седмица след раждането. Като най-често използвани лекарства се сочат аналгетици, хипнотици и метилергометрин. Известно е, че за много лекарствени средства, фармацевтичните фирми нямат системни проучвания върху кърмачки. Ето защо в съответните информации, фактите са малко, на места дори липсват. Авторският колектив на тази книга събра и анализира публикуваните в литературата и документирани изследвания за всяко едно от описаните в нея лекарства, относно приложение при кърмачки. Ние ясно посочваме сигурните факти. За лекарствата, за които няма данни също сме посочили липсата на насочени изследвания. По същия начин сме постъпили и за лекарства, за които няма дефинирана рисковата категория за бременност (PKC). Принципно малък брой лекарства се екскретират в по-значими концентрации с млякото. За по-голям брой от лекарствата тази екскреция е малка, а за други нищожна и с невъзможност да бъде установена чрез съвременни диагностични методи. Желаяме още в предговора да подчертаем, че през първите 72 часа след раждането, редица лекарства улеснено се екскретират с млякото, т.е. кърменето на бебето от майка на лечение с тях крие риск. Това е критичен период, през който лекарят решава дали да разреши кърмене на бебето или не, в зависимост от лечението на майката. В книгата съдържа факти както за степента на екскреция на отделни лекарства с млякото, така и за определения за редица от тях важен индекс (М/П), който представлява съотношение на концентрация на лекарството в майчиното мляко към концентрация на лекарството в майчината плазма. За първи път у нас публикуваме този индекс за много лекарства и прилагаме подход за неговия анализ. Това теоретично и практически дава възможност за оценка на риска на приложение на лекарства върху кърмачки. Отчитайки този риск, трябва да имаме предвид, че резорбцията на лекарствата, приети през устата от кърмачетата, е много по-улеснена. Ето защо някои лекарства, като психотропни, антидиабетични и др. дори в малки концентрации в кърмата, могат лесно да се усвоят и да предизвикат нежелани ефекти у кърмачето. Тази книга е предназначена за лекари от всички специалности, фармацевти, стоматолози, студенти от горните курсове на медицинските университети у нас, представители на наши и чуждестранни фирми. Ние я написахме с обич към децата на България, техните родители, лекари и близки. Вярваме, че трудът ни ще допринесе за ефективното лечение на бременни и кърмачки с минимален до липсващ риск за бебетата.

Сърдечно благодарим на издателя д-р К. Петров.

Проф. Н. Бояджиева, доц. Ив. Ламбев

ГЛАВИ ОТ КНИГИ, УЧЕБНИЦИ И СТУДИИ

3. Справочник на лекарствените средства. Под ред. на проф. П. Узунов и доц. И. Ламбев. V изд. Изд. Медицина и физкултура, София, 2004 г. (3 цитирания)

- 3.1. Е. Сапунджиева, Р. Марев, **Д. Пендичева**. Имуноглобулини. стр. 401-4.
- 3.2. Е. Сапунджиева, Р. Марев, **Д. Пендичева**. Антитоксични серуми. стр. 404-7.
- 3.3. Е. Сапунджиева, Р. Марев, **Д. Пендичева**. Ваксини. стр. 407-23.
- 3.4. Р. Марев, **Д. Пендичева**, Г. Ставрева. Препарати с общо тонизиращо действие. стр. 423-7.
- 3.5. Р. Марев, **Д. Пендичева**, Г. Ставрева. Контрастни диагностични средства. стр. 556-61.
- 3.6. Р. Марев, **Д. Пендичева**, Г. Ставрева. Диагностични тестове. стр. 561-2.



ISBN: 954420167X

Под редакцията на доц. д-р Иван

Ламбев, проф. д-р Петко Узунов

Издател: Медицина и Физкултура

Брой страници: 672

Година на издаване: 2004

ПРЕДГОВОР КЪМ ПЕТОТО ИЗДАНИЕ

Петото издание на „СПРАВОЧНИК НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ СРЕДСТВА“ е основно преработено, реструктурирано и актуализирано. Справочникът обхваща регистрираните у нас лекарствени продукти, както и 52 нерегистрирани лекарства (означени със звездичка), но използвани в Европейския съюз, Канада, САЩ, Русия или Япония. Приоритетно се описват лекарствата, прилагани при социалнозначими заболявания. Специална глава се посвещава на хомеопатичните препарати. Заглавията на статиите са подредени по азбучен ред и отговарят най-често на международните непатентни наименования (Rec.INN, респ. DSI) на лекарствените средства. В случай че такива няма, се използват фармакопейни или търговски наименования. Някои от наименованията на лекарства, представляващи соли, се дават по PhI. Структурата на отделните статии включва съвременни данни за АТС кода и синонимите на лекарствата, химичното наименование или състав, тяхната фармакокинетика и фармакодинамика, показания, нежелани реакции, взаимодействия, предупреждения и предпазни мерки, противопоказания, дозов режим при възрастни и деца, лекарствени продукти (респ. лекарствени форми и опаковки) фармацевтични фирми, условия на съхранение, срок на годност и др. Справочникът е разработен от респектиращ колектив, включващ фармаколози и клиницисти с дългогодишна практика в медицинските висши учебни заведения от цялата страна.

Той е съставен по примера на най-добрите образци на информационна медицинска литература у нас и чужбина. Използвани са голям брой съвременни фармакологични, фармакотерапевтични, клинични и монографични източници, а също - данни от научни конгреси и списания. Внимателно и с конструктивна критичност бяха прегледани, анализирани и обобщени данни от множество рекламни фирмени материали, вадемекуми, видеофилми, специализирани компютърни информационни системи и сайтове, вкл. базата данни на ИАП (www.bda.bg) електронния справочник на разрешените за употреба лекарствени средства (stingpharma@mobikom.com), www.perinatology.com и много други. През изтичащия десетгодишен период от излизането на първото издание от книгата в нея намери отражение също богатият преподавателски, а за много от авторите – и многогодишен клиничен опит. СПРАВОЧНИК НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ СРЕДСТВА е предназначен за лекари, фармацевти, стоматолози, здравни мениджъри студенти и колежани от горните курсове на същите специалности, представители на български и чуждестранни фармацевтични фирми научни работници с интереси в областта на лекарствознанието и/или създаването на лекарствени средства.

4. Фармакология. Учебник за медицинските колежи. Под редакцията на проф. д-р. А. Белчева, доц. д-р Р. Марев, доц. д-р Р. Радев. I-во издание. ИК „СТЕНО“, Варна, 2005 г.

4.1. Р. Марев, Д. Пендичева. Антихипертензивни лекарства. стр. 107-14.

4.2. Р. Марев, Д. Пендичева. Съдоразширяващи лекарства (вазодилататори). стр. 115-7.

4.3. Р. Марев, Д. Пендичева. Лекарства, влияещи върху черния дроб и жлъчните пътища и панкреаса. стр. 138-42.

4.4. Р. Марев, Д. Пендичева. Контрастни лекарства за образна диагностика. стр. 236-8.



ISBN : 9544492291

Автор: Анна Белчева; Руси Марев;

Радослав Радев

Издател: ИК „СТЕНО“

Брой на страници : 260

Година на издаване: 2005

Предговор

Фармакологията е една от най-динамичните учебни дисциплини, която свързва фундаменталните науки с клиниката. Оттук произтичат трудностите в създаването на съвременен учебник по фармакология, основните от които са нуждата от дълбоко познаване на постиженията на поредица от теоретични медицински дисциплини и тяхното приложение в лечението на болестите. Съвременната фармакология трябва да свързва знанията за механизмите на действията на лекарствата с практическите изводи за лечебния процес.

Учебникът по фармакология за медицинските колежи е предназначен за изучаване на тази дисциплина от медицински сестри, акушерки, помощник-фармацевти, рехабилитатори и рентгенови лаборанти в съответствие с приетите учебни програми. Учебният материал включва необходимите по обем и съдържание въпроси от общата и специална фармакология, както и данни за актуалните към момента лекарствени продукти. В раздела по обща фармакология са включени теми по история и развитие на фармакологията, за източниците и свойствата на лекарствата, етапите и фазите в създаването и въвеждането в клиничната практика на нови лекарства. Специалната фармакология разглежда лекарствата по фармакологични групи с тяхната фармакокинетика, фармакодинамика, лекарствени взаимодействия, нежелани лекарствени реакции и токсични ефекти.

Учебникът по фармакология за медицинските колежи е съставен от автори, които участват пряко в учебния процес, и е съобразен с актуализираните програми по тази дисциплина. Към него са разработени въпроси за самоподготовка, които ще спомагат за по-пълното усвояване на учебния материал.

5. Принципи на медицинската фармакология с тестове за студенти. Под ред. на доц. д-р Иван Ламбев, д.м. Изд. Медицина и физкултура, София, 2006 г.

5.1. **Д. Пендичева.** Тестове. Тиреоактивни и антидиабетични лекарства. стр. 307.

5.2. **Д. Пендичева.** Тестове. Адреностероидноактивни лекарства. стр. 308.

5.3. **Д. Пендичева.** Тестове. Противопаразитни лекарств. стр. 314.

5.4. **Д. Пендичева.** Тестове. Имуномодулатори. стр. 316.

5.5. Г. Ставрева, **Д. Пендичева.** Фармакотерапевтични тестове. Бактериални и други инфекции. стр. 331.



ISBN : 954-420-245-5

Автор: Ив. Ламбев и колектив

Издателство: Медицина и физкултура

Брой на страници : 356

Година на издаване: 2006

ПРЕДГОВОР

ПРИНЦИПИ НА МЕДИЦИНСКАТА ФАРМАКОЛОГИЯ се състои от четири основни модула (части) - обща фармакология и рецептура, специална фармакология, лекарствена токсикология и компютърно съвместими тестове (семинарни, модулни, фармакотерапевтични), обхващащи 24 глави. Книгата не подменя съществуващите учебници по фармакология за студенти по медицина, стоматология и фармация. Нейната главна цел е да улесни и задълбочи изучаването на медицинската фармакология, представляваща гръбнакът на модерната фармакотерапия, и по този начин да допринесе за профилактиката и лечението особено на социално значимите заболявания.

В ПРИНЦИПИ НА МЕДИЦИНСКАТА ФАРМАКОЛОГИЯ основните акценти са поставени върху класификацията, фармакодинамиката, главните показания и нежеланите реакции на лекарствата, но в редица случаи на важни за клиничната практика препарати се дават още техните фармакокинетични особености, взаимодействия и противопоказания. Посочено е дозирането на лекарствата само при често срещани заболявания и спешни състояния в медицината.

Замислен като учебно помагало, книгата е съобразена с програмите по фармакология у нас и водещите западноевропейски държави. При нейното разработване са използвани съвременни литературни източници. Отразен е също над 30-годишен преподавателски опит по фармакология, както и опит в разработване и редактиране на учебници, тестове, фармакотерапевтични ръководства и лекарствени справочници.

Благодаря на колегите - асистенти от медицинските факултети на София, Ст. Загора и Плевен, които на основата предимно на тази книга бяха любезни да разработят 5 теста с 934 въпроса и 3726 възможни отговора. Петте модулни теста са преведени на английски език.

ПРИНЦИПИ НА МЕДИЦИНСКАТА ФАРМАКОЛОГИЯ е предназначена за студентите по медицина, стоматология и фармация от III, IV и V (за медиците - и VI) курс. Тя представлява определен интерес също за специализанти, докторанти, преподаватели от фундаменталните и клиничните дисциплини, научни работници и представители на фармацевтични фирми.

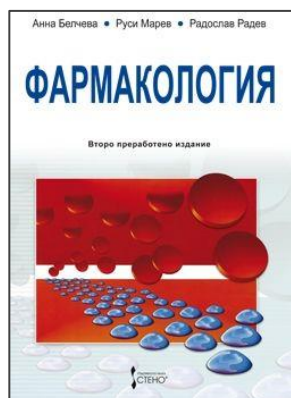
6. Учебник по фармакология за бакалаври и професионални бакалаври по здравни грижи. Второ преработено и допълнено издание. Ред. А. Белчева, Р. Марев, Р. Радев. Изд. СТЕНО, Варна, 2009 г.

6.1. Марев, Д. Пендичева. Антихипертензивни лекарства. стр. 116-23.

6.2. Р. Марев, Д. Пендичева. Съдоразширяващи лекарства. стр. 124-6.

6.3. Р. Марев, Д. Пендичева. Лекарства, влияещи върху черния дроб и жлъчните пътища и панкреаса. стр. 148-51.

6.4. Р. Марев, Д. Пендичева. Контрастни лекарства за образна диагностика. стр. 258-60.



ISBN : 978-954-449-434-6

Автор: Анна Белчева; Руси Марев;
Радослав Радев

Издател: ИК „СТЕНО“

Издание: Второ преработено и
допълнено

Брой на страници : 288

Година на издаване: 2009

Предговор

Фармакологията е една от най-динамичните учебни дисциплини, която свързва фундаменталните науки с клиниката. Оттук произтичат трудностите в създаването на съвременен учебник по фармакология, основните от които са нуждата от дълбоко познаване на постиженията на поредица от теоретични медицински дисциплини и тяхното приложение в лечението на болестите.

Съвременната фармакология трябва да свързва знанията за механизмите на действията на лекарствата с практическите изводи за лечебния процес. Този учебник по фармакология е предназначен за изучаване на тази дисциплина от медицински сестри, акушерки, помощник-фармацевти, рехабилитатори, рентгенови лаборанти и клинични лаборанти в съответствие с приетите учебни програми. Преминаването на обучението на медицинските сестри и акушерки на образователно-квалификационна степен „бакалавър“ е свързано с необходимостта от повишаване нивото на преподаване и съответно с промяна в учебния материал, който обстоятелства са съобразени в настоящия учебник.

Учебният материал включва необходимите по обем и съдържание въпроси от общата и специална фармакология, както и данни за актуалните към момента лекарствени продукти. В раздела по обща фармакология са включени теми по история и развитие на фармакологията, за източниците и дозите на лекарствата, етапите и фазите в създаването и въвеждането в клиничната практика на нови лекарства, общите въпроси на фармакокинетиката и фармакодинамиката, както и факторите, влияещи върху лекарственото действие и лекарствения ефект. Специалната фармакология разглежда лекарствата по фармакологични групи с тяхната фармакокинетика, фармакодинамика, лекарствени взаимодействия, нежелани лекарствени реакции и токсични ефекти. Лекарствата са дадени с техните международни непатентни наименования (INN), най-често съпадащи с т. нар. генерични наименования. При някои лекарствени продукти са посочени по едно или повече търговски имена, без да се отбелязва фирмата производител за да се избегне фирмената реклама. Учебникът по фармакология е съставен от автори, които участват пряко в учебния процес, и е съобразен с актуализираните програми по тази дисциплина.

Към него са разработени въпроси за самоподготовка, които ще спомогат за по-пълното усвояване на учебния материал. Авторският колектив ще бъде задължен на всеки, който намери начин да направи своите бележки и препоръки.

Септември, 2009 г. Авторите

7. Фармакология. Учебник за студенти по хуманна медицина. Първо издание.

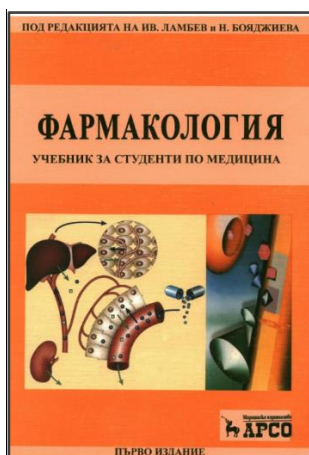
Ред. Ив. Ламбев, Н. Бояджиева. Изд. Арсо, София, 2009 г. (3 цитирания)

7.1. Е. Радева, Д. Пендичева, Г. Ставрева, Ив. Ламбев. Лекарства за локално приложение в денталната медицина. стр. 324-35.

7.2. Д. Пендичева, Ив. Ламбев. Антимикобактериални лекарства. стр. 415-20.

7.3. Д. Пендичева, Р. Марев. Противогрипни лекарства. стр. 421-3.

7.4. Д. Пендичева, Г. Ставрева. Антихерпесни лекарства. стр. 423-5.



ISBN 978-954-9301-42-8

Ред. Ив. Ламбев, Н. Бояджиева

Първо издание

Издател: АРСО

Брой страници: 566

Година на издаване: 2009

ПРЕДГОВОР

Учебникът "ФАРМАКОЛОГИЯ" се състои от 10 раздела, (модула), обхващащи 58 глави. В раздел I се дискутират общите принципи на медицинската фармакология. Разделите от II до VII са посветени на специалната фармакология. В тях системно и обобщено се разглеждат лекарствата, повлияващи тъканните медиатори, нервната, сър- дечно-съдовата, отделителната, дихателната, храносмилателната, репродуктивната, кръвотворната и ендокринната система. Отделно се описват антиинфекциозните, противотуморните и имуноактивните лекарства. Приоритетно място се отделя на лекарства, прилагани при значими за обществото заболявания - атеросклероза, хипертонична болест, ИБС, ХОАБ, МСБ, инфекции (вкл. СПИН), неоплазми, психози, депресии, наркомании, неврози, колагенози, ХОББ, остеопороза, затлъстяване, подагра, захарен диабет, тиреотокси коза, пептична язва, пе- риодонтити, екземи, псориазис, глаукома, еректилна дисфункция и др. Отделните глави започват с обща част, в която се прави фармакологична и/или фармакотера-певтична характеристика на съответната група лекарства и се представят съвременни терапевтични подходи за тяхното оптимално използване.

Информацията, отнасяща се за отделните фармакотерапевтични групи, отразява съвременните данни за тяхната кинетика, фармакодинамика, показания, взаимодействия и нежелани реакции. В някои случаи, при важни за клиничната практика препарати, се дават основни лекарствени форми с дозирането им, но много по-големи подробности в това отношение могат да се намерят в лекарствените, респ. фармакотерапевтичните справочници. Учебникът по фармакология е съобразен с актуализираните учебни програми по фармакология за студенти не само по хуманна медицина, но също по денатална медицина и фармация. При неговото разработване са използвани едни от най-добрите съвременни литературни източници и компютърни информационни системи по фармакология и фармакотерпия, както и учебници и програми на водещи университети в ЕС. Отразен е богатият многогодишен опит на тридесет и тримата автори от цялата страна в преподаването по медицинска фармакология, а също и в разработване на учебници, тестове, фармакотерапевтични справочници и монографии. В продължителния, труден и отговорен процес на редактиране на учебника е запазен духът и индивидуалният стил на всеки автор, отразен в разработените от него теми, подчинен на приципа за актуалност.

8. Фармакология. Учебник за студенти по хуманна медицина – второ основно преработено изд. Под ред. на доц. д-р Ив. Ламбев и проф. д-р Н. Бояджиева. Мед. изд. „Арсо”, София, 2010 г. (3 цитирания)

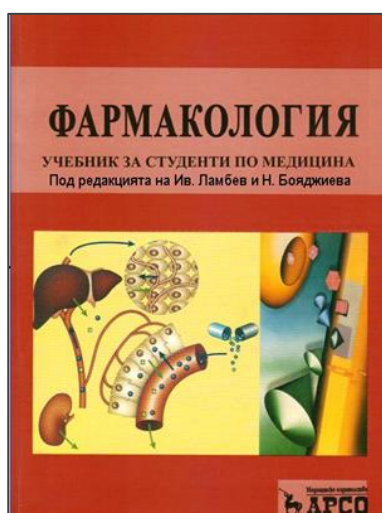
8.1. Ив. Ламбев, Д. Пендичева. Сънотворни и седативни средства. стр. 170-173.

8.2. Е. Радева, Д. Пендичева, Г. Ставрева, Ив. Ламбев. Лекарства за локално приложение в денталната медицина. стр. 345-355.

8.3. Д. Пендичева, Ив. Ламбев. Антимикобактериални лекарства. стр. 439-444.

8.4. Д. Пендичева, Р. Марев. Противогрипни лекарства. стр. 445-446.

8.5. Д. Пендичева, Г. Ставрева. Антихерпесни лекарства. стр. 447-449.



ISBN 978-954-9301-62-5.

Ред. Ив. Ламбев, Н. Бояджиева

Второ актуализирано издание

Издател: АРСО

Брой страници: 604

Година на издаване: 2010

ПРЕДГОВОР

Второто издание на „ФАРМАКОЛОГИЯ” се състои от 10 раздела, обхващащи 60 глави. В раздел I се дискутират общите принципи на медицинската фармакология. Разделите от II до VII са посветени на специалната фармакология. В тях системно и обобщено се разглеждат лекарствата, повлияващи тъканните медиатори, нервната, сърдечно-съдовата, отделителната, дихателната, храносмилателната, репродуктивната, кръвотворната и ендокринната система. Отделно се описват антиинфекциозните, противотуморните и имуноактивните лекарства. Приоритетно място се отделя на лекарства, прилагани при значими за обществото заболявания – атеросклероза, хипертонична болест, ИБС, ХОАБ, МСБ, инфекции (вкл. СПИН), неоплазми, психози, депресии, наркомании, колагенози, ХОББ, остеопороза, затлъстяване, подагра, захарен диабет, тиреотоксикоза, пептична язва, периодонтити, екземи, псориазис, глаукома, еректилна дисфункция и др. Информацията, отнасяща се за отделните фармакотерапевтични групи, отразява съвременните данни за тяхната кинетика, фармакодинамика, показания, взаимодействия и нежелани реакции. В раздел VIII се дискутират хомеопатичните продукти и хранителните добавки, а в раздел IX се обсъждат общите принципи на лекарственната токсикология. В раздел X се разглежда общата рецептура, онагледена с подходящи прескрипции, а също се предлагат избрани модулни тестове за самоконтрол.

Учебникът по фармакология е съобразен с актуализираните учебни програми по фармакология за студенти не само по хуманна медицина, но също по денатална медицина и фармация. Той е тясно свързан с учебното помагало с тестове и обща рецептура „Принципи на медицинската фармакология” (2010), а също с програмите на предклиничните и клиничните дисциплини. При неговото разработване са използвани едни от най-добрите съвременни литературни източници и компютърни информационни системи по фармакология и фармакотерапия, както и учебници и програми на водещи университети в ЕС. Отразен е също богатият многогодишен опит на тридесет и тримата автори от цялата страна в преподаването по медицинска фармакология, а също и в разработването на учебници, тестове, фармакотерапевтични справочници и монографии. Настоящият учебник е предназначен за студенти по хуманна медицина. Той обаче съдържа необходима информация по фармакология също за студенти по дентална медицина, фармация и колежани от медицинските факултети у нас, а също за лекари, зъболекари и и фармацевти. Доц. д-р Ив. Ламбев, проф. д-р Н. Бояджиева

9. Принципи на медицинската фармакология (с обща рецептура и тестове). Второ допълнено издание. Под редакцията на доц. д-р Иван Ламбев, д.м. Изд. "Медицина и физкултура", София, 2010 г. (1 цитиране)

- 9.1. Ив. Ламбев, Д. Пендичева. Антипротозойни лекарства. стр. 221-5.
9.2. Д. Пендичева. Тестове. Тиреоактивни и антидиабетични лекарства. с.307.
9.3. Д. Пендичева. Тестове. Адренкортикоактивни лекарства. стр. 308.
9.4. Д. Пендичева. Тестове. Противопаразитни лекарства. стр. 314.
9.5. Д. Пендичева. Тестове. Имуномодулатори. стр. 316.
9.6. Д. Пендичева. Фармакотерапевтични тестове. Бактериални инф. стр. 331.



ISBN : 954-420-245-5

Автор: Ив. Ламбев и колектив

Издателство: Медицина и физкултура

Брой на страници : 386

Година на издаване: 2010

ПРЕДГОВОР

ПРИНЦИПИ НА МЕДИЦИНСКАТА ФАРМАКОЛОГИЯ се състои от четири основни модула (части) – обща фармакология и рецептура, специална фармакология, лекарствена токсикология и тестове, обхващащи 24 глави. Нейната основна цел е да улесни и задълбочи изучаването на медицинската фармакология, представляваща гръбнакът на модерната фармакотерапия, и по този начин да допринесе за профилактиката и лечението особено на социално значимите заболявания. Основните акценти са поставени върху класификацията, фармакодинамиката, главните показания и нежеланите реакции на лекарствата, но в редица случаи на важни за клиничната практика препарати се дават още техните фармакокинетични особености, взаимодействия и противопоказания. Посочено е дозирането на лекарствата само при често срещани заболявания и спешни състояния в медицината, защото то е предмет на задълбочено описание в лекарствените справочници и клиничните ръководства.

Книгата е съобразена с програмите по фармакология у нас и водещите западноевропейски държави. При нейното разработване са използвани съвременни литературни източници. Отразен е също над 30-годишния преподавателски опит на нейния редактор, както и многогодишният му опит в разработване и редактиране на учебници и тестове по фармакология, на фармакотерапевтични ръководства и лекарствени справочници (някои от които са претърпели по 5–6 издания). Онагледяването обхваща 122 фигури, 89 актуализирани класификации на основни фармакотерапевтични групи, 40 таблици, 20 формули и 42 избрани прескрипции. В редица случаи важноста на дискутираните теми е подчертана с привеждане на подходящи мисли на световно известни учени, лекари, писатели, общественици.

Книгата съдържа 57 компютърно съвместими теста (семинарни, модулни, фармакотерапевтични) с 934 въпроса и 3726 възможни отговора. Те са разработени от асистенти по фармакология при медицинските университети в София, Ст. Загора и Плевен. Модулните тестове са преведени на английски език.

ПРИНЦИПИ НА МЕДИЦИНСКАТА ФАРМАКОЛОГИЯ е предназначена за студентите по медицина, стоматология и фармация от III, IV и V (за медиците – и VI) курс. Тя представлява определен интерес също за специализанти, докторанти, преподаватели от фундаменталните и клиничните дисциплини, научни работници и представители на фармацевтични фирми.

10. Фармакотерапевтичен справочник. Справочник за лекари, дентални лекари и фармацевти. VII осн. преработено и допълнено издание. Под ред. на доц. д-р Ив. Ламбев и проф. д-р Ив. Крушков. Медицинско издателство „АРСО”. София, 2010 г. (6 цитирания)

10.1. Ив. Ламбев, Д. Пендичева-Духленска. Психотропни лекарства. стр. 63-94.

10.2. Д. Пендичева-Духленска, Ив. Ламбев. Антимикобактериални лекарства. стр. 603-13.

10.3. Е. Радева, Г. Ставрева, Д. Пендичева-Духленска, Ив. Ламбев. Лекарства за локално приложение в денталната медицина. стр. 804-17.



ISBN : 978-954-9301-59-5

Автор: Под редакцията на доц. д-р Ив. Ламбев

Издател: АРСО

Брой на страници : 960

Издание: Седмо преработено

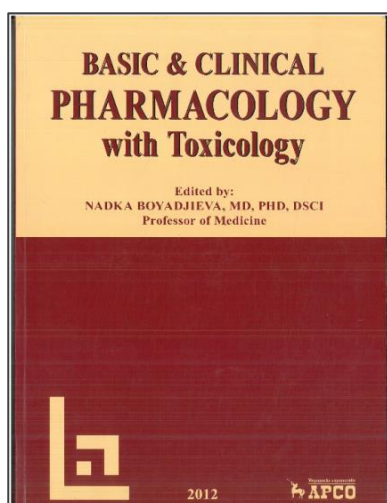
Година на издаване: 2010

ПРЕДГОВОР КЪМ СЕДМОТО ИЗДАНИЕ

Съвременната фармакотерапия предоставя изключително големи възможности за избор на различни лекарства, но те трябва много добре да се познават. Същевременно лавината от фармацевтична, клинично-фармакологична и фармакотерапевтична информация (особено по Internet) постоянно нараства. За разлика от периодичния медицински печат, университетските учебници и монографичните трудове, осъвременените справочни издания представят тази толкова необходима информация обобщено, синтезирано и лесно разбираемо. От първото издание на "ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕН СПРАВОЧНИК" (Март 1983) досега минаха 27 години. Справочникът съдържа много от елементите на учебник по фармакология, а в голяма степен – и по фармакотерапия. Сред медицинската и широката здравна общественост той се утвърди като сериозно клинично ръководство за лекарствена информация у нас, използвано в ежедневноната практика. Седмото издание на "ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕН СПРАВОЧНИК" съдържа над 5200 лекарствени продукта. То е основно преработено и допълнено въз основа па базата данни на ИАП и на задълбочена литературна справка от наши и чужди източници. Състои се от 28 глави, всяка от които е актуализирана с новорегистрирани лекарствени продукти. Съществени промени има в лекарствата, прилагани за лечение на социално значимите заболявания. Направен е критичен обзор на хомеопатичните препарати и хранителните добавки. Справочникът е онагледен със 114 фигури, 86 таблици и 74 прескрипции. Обновен и разширен е авторският колектив с включване на клиницисти и клинични фармаколози. "ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕН СПРАВОЧНИК" е предназначен за общо практикуващи лекари и специалисти, дентални медици и фармацевти; дипломанти и докторанти; студенти и колежани от медицинските университети; химици, биолози, биохимици, биофизици, физиолози, патофизиолози, микробиолози, фармаколози, компютърни специалисти по медицински софтуер; мениджъри на аптеки, болници, здравноосигурителни каси и центрове за лекарствена информация; представители на наши и чуждестранни фармацевтични фирми и др.

11. Basic & Clinical pharmacology with Toxicology. Edited by Nadka Boyadjieva MD, PhD DSc, Publishing house "ARSO". Sofia, 2012.

11.1. Pendicheva D., Iv. Lambev. Pain and Opioid Analgesics. 141-52.



ISBN : 978-954-9301-84-7

Автор: под ред. на Надка Бояджиева

Издателство: Арсо

Обем: 372 p.

Година на издаване: 2012

PREFACE

There are many books dealing with the pharmacology. This book is designed to provide a complete, current and readable pharmacology textbook for medical, pharmacy, dental medicine, and other health science students and specialists.

Our text bridges the gap between fundamental pharmacology and clinical application of drugs. Moreover, the present book is for teaching of students on basic pharmacology, clinical pharmacology and toxicology. It is crucial for students to study pharmacokinetics, pharmacodynamics, toxicology and clinical use of drugs. Each chapter contains strong and basic information. In each chapter, we emphasize the integrative nature of pharmacology. Each chapter on drugs includes knowledge on classification/chemical characteristics of drugs in the certain pharmacological group, their pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical use, side effects (adverse reactions) and toxicity. In addition, each chapter has questions for students and general conclusions. References documented the literatures were used during the preparation of each chapter. Clinical Pharmacology is a part of the book. According to the importance of toxicology for medical and pharmacy students as well as for various specialists, the final parts of book are focused on toxicology (general principles, embryotoxicity, teratogenicity, carcinogenesis, mutagenesis, drug interactions in toxicology, etc.). According to the interest of students in the human homeopathy, Bulgarian team of doctors-specialists and teachers on homeopathy in Europe wrote a chapter.

The text offers a blueprint to future professionals. On the other hand, readers will develop an appreciation for the combination of basic pharmacology with clinical pharmacology and toxicology in one book. Also, the pharmacology development progression is often applied to new medication programs and we present various news as epigenetics, pharmacogenetics with pharmacogenomics in different chapters.

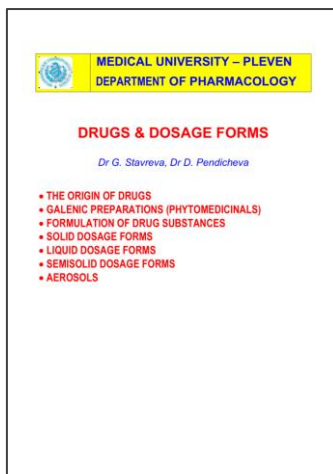
We encourage you, our students and colleagues, to take the information and knowledge we present here and cure your future patients using the best drugs and correct drugs combinations. Drug interactions are well illustrated in the book. The application of the knowledge from the present book will have impacts on theory as well as clinical practice. It is a first edition of the present book. Authors analyze, that it is possible the reader may find some technical mistakes and we like to excuse us. However, we believe that the information on pharmacology of drugs is correct organized according to the sequence used in many pharmacology courses.

We wish all students and readers success in preparing of their examinations/specializations by the present book

GOOD LUCK.

May, 2012
Sofia

12. Stavreva G, Pendicheva D. Drugs & Dosage forms. 2013;1-26. (1 цитиране)
www.medpharm-sofia.eu/files/DIR%205/.../Drugs%20&%20Dosage%20forms.doc



Abstract

Modern drugs, available for use today, are obtained from many sources. New drugs traditionally have come from natural products, usually followed by improved growing techniques or chemical synthesis. Approximately 50% of total prescriptions are composed of synthetic or semisynthetic (based on natural active ingredients) chemical agents, 25% contain higher plant principles, nearly 12% are microbial-derived products, 7% are mineral in character and about 6% are animal-derived.

Classification of drug dosage forms

Drug substances and crude drugs are developed into drug dosage forms in order to optimize stability, safety and effectiveness of drug substances and to make them suitable for administration. According to the consistence, they are classified as:

1. Solid dosage forms
2. Liquid dosage forms
3. Semisolid dosage forms
4. Aerosols

Solid dosage forms, such as tablets, have many advantages over other types: greater stability, less risk of chemical interaction between different medicaments, smaller bulk, accurate dosage, and ease of production.

Liquid dosage forms are prepared by dissolving the active ingredient(s) in an aqueous or nonaqueous solvent, by suspending the drug in appropriate medium or by incorporating the drug substance into one or two phases of an oil and water system. These forms can be formulated for different routes of administration: oral use, introduction into body cavities, or applied externally. The oral liquid forms can be readily administered to children or people unable to swallow tablets or capsules.

Semisolid dosage forms include ointments, liniments, gels, suppositories, plasters, and plaques. The types of ointment bases used as vehicles (vehiculum, basis unguenti) are selected for optimum delivery of the drug. Ointment properties vary, since they are designed for specific use, ease of application, or extent of application. Oleaginous bases are described as ointments, emulsion bases may be termed creams, and the forms containing large amounts of solids are termed pastes.

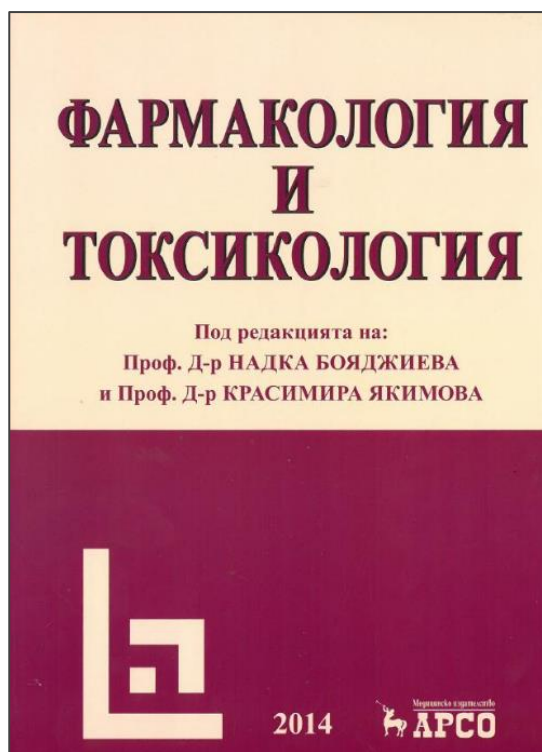
Aerosols: These dosage forms are designed to carry the drug into the respiratory tree of the patient or on the skin and mucous (nasal, etc.). According to the chemical characteristics, they are categorized in three groups: gases (nitrous oxide, oxygen), vapors of volatile liquids (ether, halothane, chloroform), and aerosols (sprays).

Prescription writing examples for all dosage forms are designed to present current rules for prescribing in Bulgaria.

13. Фармакология и токсикология. Първо издание. Под ред. на Н. Бояджиева и Кр. Якимова. Изд. „АРСО“. София, 2014 г. (3 цитирания)

13.1. Диана Пендичева. Сънотворни лекарства (хипнотици). Стр. 202-11.

13.2. Диана Пендичева. Седативни лекарства. Стр. 211-14.



ISBN : 978-954-9301-94-6

Автор: Под редакцията на Н. Бояджиева и Кр. Якимова

Издател: АРСО

Брой страници : 733

Издание: Първо

Година на издаване: 2014

ПРЕДГОВОР (извадка)

Уважаеми студенти и колеги,

С най-хубаво чувство и пожелание за здраве и творчески успехи ви предоставяме най-новия и съвременен учебник по Фармакология с Токсикология у нас. Авторският колектив, който обединява водещи лекари и фармацевти от всички Медицински университети у нас, се обедини около идеята да се направи пропедевтичен учебник с най-актуална информация по фармакология и токсикология.

Съдържанието на учебника съответства на учебните програми в Медицинските университети у нас. Редакторите поканиха всички хабилитирани преподаватели за настоящия учебник. Опитът на наши водещи академични преподаватели е вплетен в този учебник, нови актуални раздели са въведени, които настоящата динамика в медицинската наука изисква.

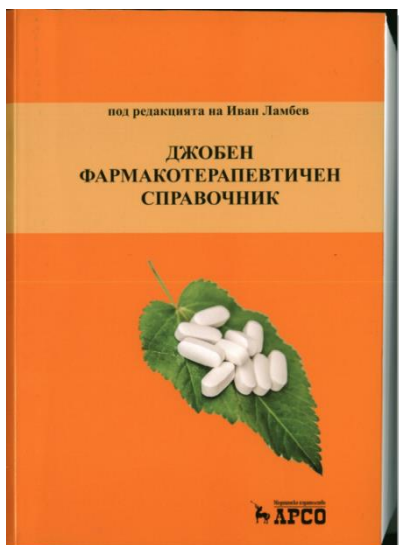
Идеята на студенти от различни университети да се дадат повече академични знания в областта на токсикологията бе възприета от нас, поканихме водещите токсиколози. Реално този учебник е първият нов съвременен обединен учебник на знанията по фармакология с токсикология.

На добър час. Успех и знания, за да сме полезни на българите и за най-святото нещо – здравето и живота на хората.

От редакторите

14. Джобен фармакотерапевтичен справочник. Под ред. на Ив. Ламбев. Медицинско изд. „АРСО“. София, 2015 г.

14.1. Ив. Ламбев, Д. Пендичева-Духленска. Лекарства, действащи на ЦНС. стр. 8-45.



ISBN: 9786191970025

Автор: под ред. на Иван Ламбев

Издател: Арсо

Година на издаване: 2015

Брой на страници: 1185

На работещите в Родината ни лекари, фармацевти и стоматолози.

ПРЕДГОВОР

В около 95% от случаите диагностиката, профилактиката и терапията на заболяванията, а също планираната репродукция са свързани с използване на лекарства. Точно затова за медицинската теория и практика е изключително важно лавинообразно нарастващите научни факти в областта на фармакологията и фармакотерапията да бъдат периодично актуализирани, анализирани и систематизирани.

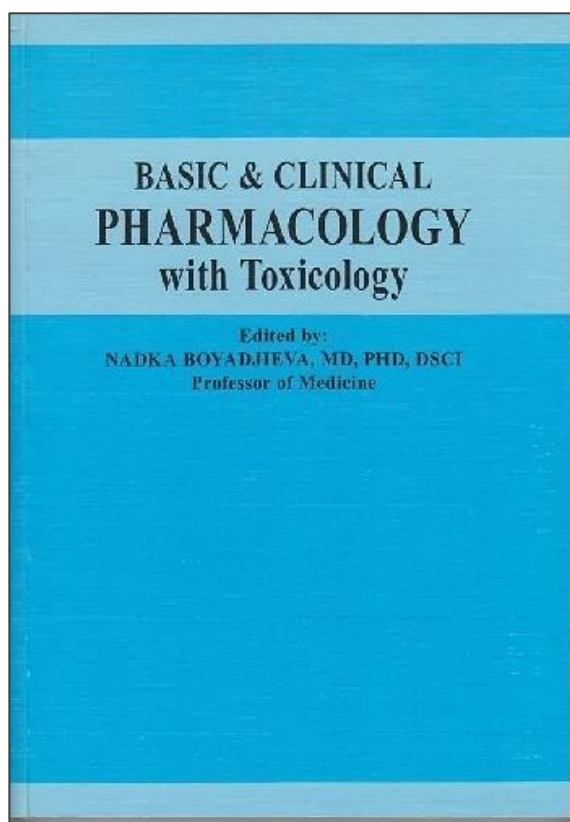
Предлаганият справочник съдържа над 5500 лекарствени продукти, значителен брой хомеопатични продукти, фитопродукти, хранителни и други биологично активни добавки. Състои се от 20 раздела, съдържащи 180 глави. Лекарствата са систематизирани рационално съобразно анатомо-терапевтично-химичната класификация на СЗО и основните медицински специалности. Значително внимание е отделено на продукти за лечение на социално значимите заболявания. Поради ограничения обем на книгата се акцентира главно върху показанията, дозовите режими (вкл. при деца и ПНВ) и противопоказанията (или нежеланите реакции) на лекарствата. Използвани са подходящи аббревиатури, с които читателят трябва добре да се запознае. За по-голяма яснота на някои места са направени отделни повторения и препратки (особено ако дадено лекарство има повече от един механизъм на действие и/или показание).

Справочникът е разработен от фармаколози и клиницисти с голям преподавателски и клиничен опит въз основа на базата данни на ИАП, ЕМА, FDA и задълбочена литературна справка от наши и чужди литературни източници. Настоящият справочник е ПРЕДНАЗНАЧЕН за лекари, фармацевти, стоматолози, научни работници, докторанти, представители на фармацевтични фирми, студенти и колежани от медицинските университети и др. Приканваме представителите на фармацевтични компании, работещи в Република България, да поддържат контакт с нас, за да може информацията в настоящия справочник да бъде възможно по-пълна и прецизна. С благодарност очакваме конструктивни критики и препоръки.

Доц. д-р Ив. Т. Ламбев (itlambev@mail.bg)

15. Basic & Clinical pharmacology with Toxicology. Edited by Nadka Boyadjieva MD, PhD DSc, Publishing house "ARSO". Sofia, 2015.

15.1. Pendicheva D., Iv. Lambev. Pain and Opioid Analgesics. 145-56.



ISBN: 9789549301847

Автор: под ред. на Надка Бояджиева

Издателство: Арсо

Година на издаване: 2015

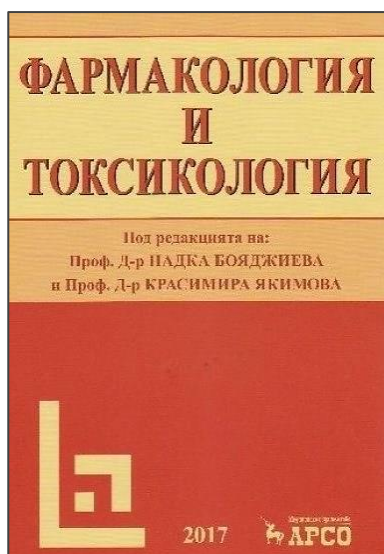
Обем: 388 стр.

AUTHORS	
Nadka Boyadjieva, MD, PhD, DScI Professor of Medicine, Chairman, Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty, Medical University, Sofia	Tsvetanka Markova, MD, PhD Associate Professor of Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty, Medical University, Sofia
Georgiya Racheva, MD, PhD Associate Professor of Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty, Medical University, Sofia	Rumen Nikolov, MD, PhD Associate Professor of Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty, Medical University, Sofia
Georgi Bogdanov, MD Assistant Professor of Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty, Medical University, Sofia	Irina Nikolova, MD, PhD Associate Professor of Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Medical University, Sofia
Anna Betsheva, MD, PhD, DScI Professor of Medicine, Department of Experimental and Clinical Pharmacology & Toxicology, Medical University, Varna	Zorina Petrova, MD Chief, Pharmaceutical Department, Sofia
Nikolai Danchev, MD, PhD, DScI Professor of Medicine, Chairman, Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Medical University, Sofia	Lyudmil Peychev, MD, PhD Professor of Medicine, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Medical University, Plovdiv
Todor Hristova-Durlevska, MD, PhD Chief Assistant Professor of Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty, Medical University, Sofia	Maria Zhelezkova-Sevova, MD, PhD Associate Professor of Medicine, Chairman, Department of Experimental and Clinical Pharmacology & Toxicology, Medical University, Varna
Galina Dubrevska, BS Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty, Medical University, Sofia	Katerina Simionova, MD Chief Assistant Professor of Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty, Medical University, Sofia
Biana Pendicheva-Daskalova, MD Chief Assistant Professor of Medicine, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Medical University, Plovdiv	Galya Marinova-Shareva, MD Associate Professor of Medicine, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Medical University, Plovdiv
Marian Ivanov, MD European School of Clinical Homeopathy-Sofia	Slavina Sarcheva, MD, PhD Professor of Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty, Medical University, Sofia
Emil Gatchev, MD, PhD Associate Professor of Medicine, Chairman, Department of Clinical Pharmacology, Medical Faculty, Medical University, Sofia	Dobrin Stanev, MD, PhD, DScI Professor of Medicine, Head of the Central Laboratory of Therapeutic Drug Management and Clinical Pharmacology at Alexandrovska University Hospital, Medical Faculty, Medical University, Sofia
Pavlina Andreeva-Gutova, MD, PhD Chief Assistant Professor of Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty, Medical University, Sofia	Rayna Tomova, MD European School of Clinical Homeopathy-Sofia
Daniela Getova, MD, PhD, DScI Professor of Medicine, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Medical University, Plovdiv	Maria Traykova, PhD Assistant Professor Chemistry, Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty, Medical University, Sofia
Slavi Fiklev, MD European School of Clinical Homeopathy-Sofia	Zorka Ugrasova, MD European School of Clinical Homeopathy-Sofia
Evelin Harizan, MD Assistant Professor of Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty, Medical University, Sofia	Kraimira Yakimova, MD, PhD, DScI Professor of Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty, Medical University, Sofia
Stefka Vukcheva-Kamenova, MD, PhD Associate Professor of Medicine, Department of Experimental and Clinical Pharmacology & Toxicology, Medical University, Varna	Miroslava Varadinova, MD, PhD Chief Assistant Professor of Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty, Medical University, Sofia
Roseta Koycheva, MD Clinical Pharmacology, Medical Faculty, Medical University, Sofia	
Ivan Lambev, MD, PhD Associate Professor of Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty, Medical University, Sofia	

16. Фармакология и токсикология. Второ издание. Под ред. на Н. Бояджиева и Кр. Якимова. Изд. „АРСО“. София, 2017 г.

16.1. Диана Пендичева. Сънотворни лекарства (хипнотици). Стр. 196-205.

16.2. Диана Пендичева. Седативни лекарства. Стр. 205-9.



ISBN : 978-619-197-024-7

Автор: Под редакцията на Н. Бояджиева и Кр. Якимова

Издател: АРСО

Брой страници : 750

Издание: Второ

Година на издаване: 2017

ПРЕГОВОР КЪМ ВТОРОТО ИЗДАНИЕ

Авторският колектив, който обединява водещи лекари и фармацевти от всички Медицински Университети у нас се обедини около идеята да се направи пропедевтичен учебник с най-актуална информация по фармакология и токсикология. В настоящия учебник няма дълги и понякога трудно запомнящи се обяснения по отделни въпроси. Страхме се всички факти да бъдат представени ясно и разбираемо. Съдържанието на учебника съответства на учебните програми в Медицинските Университети у нас. Редакторите поканиха всички хабилитирани преподаватели за настоящия учебник, благодарим на тези от вас, които се отзовахте. Опитът на наши водещи академични преподаватели е вплетен в този учебник, нови актуални раздели са въведени, които настоящата динамика в медицинската наука и образование ги изисква.

Фармакологията е динамична наука и учебна дисциплина, ежегодно се публикуват много нови факти, ефективни лекарства навлизат в лечението на пациентите и това определя нашето задължение да актуализираме учебниците, така че студенти, лекари и специалисти да получат най-съвременни знания. С обич и отговорност написохме настоящия учебник. Идеята на студенти от различни университети да се дадат повече академични знания в областта на Токсикология бе възприета от нас, поканихме водещите токсиколози, така че читателят „пие вода от изворите на знания по токсикология. Реално този учебник е и първият нов съвременен обединен учебник на знанията по фармакология с токсикология.

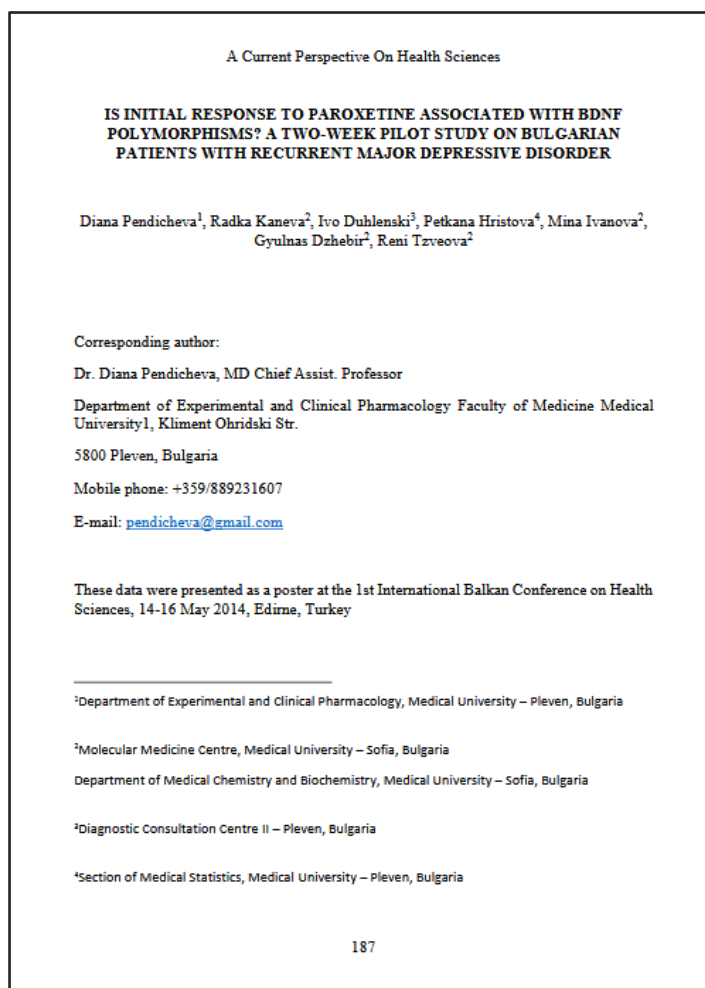
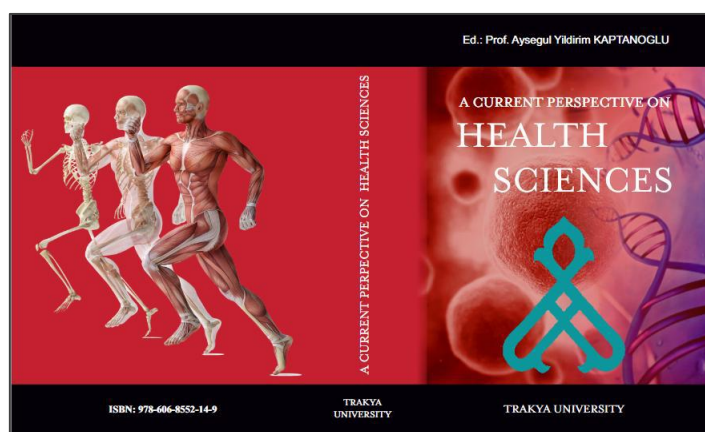
Идеята фармакологията с токсикологията да е част от държавен изпит не е нова. Наскоро всички ръководители на академичните катедри в университетите у нас, преподаващи фармакология и токсикология подкрепиха тази идея и вярваме, че скоро това ще е факт. Настоящият учебник ще бъде полезен, както в хода на целия курс на обучение на медици, фармацевти и дентални медици, така и за подготовката на държавните изпити. Нашите учители, тези на които обединените фармаколози на България поднасят настоящия учебник в знак на признателност и поклон, ни учеха че няма прогрес без знания и труд. Много труд вложи всеки от авторите, за да имате сега най-съвременни познания в нов учебник. Сега обаче е ваш ред, да учите и творите. Вие, нашите обичани студенти да последвате завета на учителите ни - да четете и изучите фармакологията и токсикологията, като помните, че тези две дисциплини са гръбнакът на фармакотерапията в медицината и фармацията.

От редакторите

ПУБЛИКАЦИИ В ЧУЖДИ НАУЧНИ СПИСАНИЯ

Свързани с дисертацията

17. **Pendicheva D**, Kaneva R, Duhlenki I, Hristova P, Ivanova M, Dzhebir G, Tzveova R. Is initial response to paroxetine associated with BDNF polymorphisms? A two-week pilot study on Bulgarian patients with recurrent major depressive disorder. In: Ed. Prof. A. Y. Kaptanoglu. A current perspective on health sciences. Bucuresti: Trakia University. 2014; 187-99.



ABSTRACT

Introduction: Treatment response to antidepressants is delayed in time and clinical alteration is generally seen after 4-6 weeks of therapy. Recent studies reevaluate the role of early response and emphasize its importance in prediction of later outcome. Variations in brain-derived neurotrophic factor gene (*BDNF*) have been suggested to influence the time course for treatment response in patients with major depression (MDD), but data are still inconsistent.

Aim: Our study aimed to test the association between *BDNF* polymorphisms and 2-week improvement with paroxetine in Bulgarian outpatients with MDD.

Methods: We recruited 50 unrelated patients with MDD (18 males and 32 females, mean age 46.5 ± 11.09) who signed informed consent. The study was approved by the Ethics committee of Medical University-Pleven (grant No18/2012). Whole blood DNA was tested for *BDNF* rs6265, rs12273363 and rs16917237 SNPs using the TaqMan method. The HAMD-21 scale was applied for clinical assessment. Initial response (IR) was defined as $\geq 25\%$ reduction in HAMD.

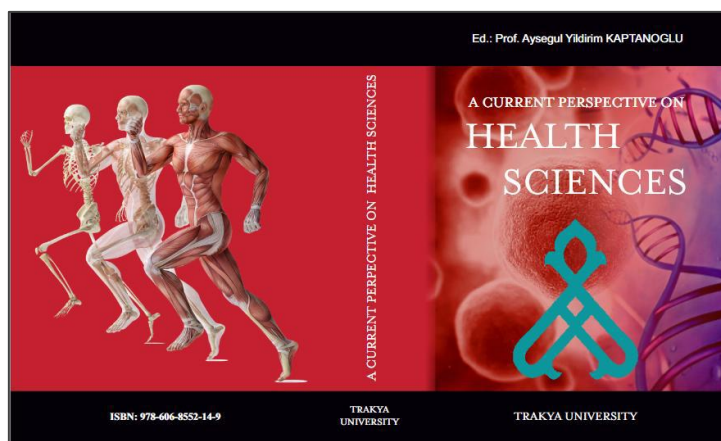
Results: A total of 22 patients met IR criteria after 2-week treatment with 20 mg/day paroxetine. Of them, 82% were homozygous or heterozygous carriers of at least one minor variant (T/C/T) and 18% were homozygous for all major alleles (C/T/G). Two- and three-marker haplotypes were found in 55.6% of IRs. Initial responders with minor allele presented 60% of all carriers versus 20% of major allele carriers ($t=3.17$; $p<0.05$).

Conclusion: Despite the limitations, our study supports the role of *BDNF* polymorphisms in initial improvement of depressive symptoms. Further investigations will clarify our findings.

Keywords: *BDNF* polymorphisms, early response, paroxetine, recurrent MDD

Несвързани с дисертацията

18. Dilova P, Dimitrova E, Staneva H, **Pendicheva D.** Kabuki syndrome – problems and solutions: a case report. In: Ed. Prof. A. Y. Kaptanoglu. A current perspective on health sciences. Bucuresti: Trakia University. 2014; 200-5.



A Current Perspective On Health Sciences

KABUKI SYNDROME - PROBLEMS AND SOLUTIONS: A CASE REPORT

P.Dilova¹, E. Dimitrova², Hr. Staneva³, D. Pendicheva⁴

Corresponding author: P. Dilova
Asst. Prof., Medical University - Pleven
e-mail: petya_dilova@abv.bg

ABSTRACT

Introduction: Kabuki syndrome (KS) is a congenital condition with numerous anomalies. It often remains unrecognized at birth and may take years to be accurately diagnosed.

Objective: The study aimed to monitor a female child with KS, identify specific care needed, and the family's social problems.

Material and Methods: The study was conducted using medical records, objective monitoring and interviews with the mother.

Discussion: The child was born in the 38th gestational week, weighing 2220 g, after a fourth complicated pregnancy. The mother had had three miscarriages, and was with a

¹ Asst. Prof., Medical University - Pleven

² Assoc. Prof., Medical University - Pleven

³ RM, Medical University – Pleven, University Hospital – Pleven, Neonatology Ward

⁴ Chief Asst. Prof., Medical University – Pleven, Department of Experimental and Clinical Pharmacology

19. Tzveova R, Naydenova G, Yaneva T, Dimitrov G, Vandeva S, Matrozova Y, **Pendicheva-Duhlenka D**, Popov I, Beltheva O, Naydenov C, Tarnovska-Kadrev R, Nachev G, Mitev V, Kaneva R. Gender-specific effect of CYP2C8*3 on the risk of essential hypertension in Bulgarian patients. *Biochem Genet.* 2015;53(11-12):319-33. doi: 10.1007/s10528-015-9696-7. Epub 2015 Sep 24. (2015/16 IF: 0.952) (7 цитирания)

Biochem Genet (2015) 53:319–333
DOI 10.1007/s10528-015-9696-7



ORIGINAL ARTICLE

Gender-Specific Effect of CYP2C8*3 on the Risk of Essential Hypertension in Bulgarian Patients

Reni Tzveova¹ · Galya Naydenova² · Teodora Yaneva³ ·
Georgi Dimitrov³ · Silviya Vandeva⁴ ·
Yoanna Matrozova⁴ · Diana Pendicheva-Duhlenka⁵ ·
Ivan Popov¹ · Olga Beltheva¹ · Cyrill Naydenov⁶ ·
Rumiana Tarnovska-Kadrev³ · Gencho Nachev⁷ ·
Vanio Mitev¹ · Radka Kaneva¹

Received: 6 April 2015 / Accepted: 19 September 2015 / Published online: 24 September 2015
© Springer Science+Business Media New York 2015

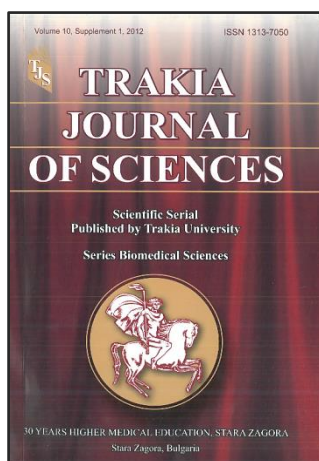
Abstract We conducted a case–control study to determine the contribution of polymorphisms in *CYP2C8* (*CYP2C8**3) and *CYP2J2* (*CYP2J2**7) to increased risk of coronary artery disease and essential hypertension in Bulgarians. The current analysis included 192 unrelated hypertensive patients, 261 patients with angiographically documented CAD (153 with myocardial infarction and 108 without myocardial infarction), and 496 population controls. The *CYP2C8**3 and *CYP2J2**7 polymorphisms were genotyped by TaqMan SNP Genotyping Assay. PLINK version 1.07 was used for the statistical analysis. No overall association was observed for the studied polymorphisms with coronary artery disease and essential hypertension. The frequency of -50T mutant allele of *CYP2J2**7 was significantly higher in male with coronary artery disease without history of myocardial infarction (OR 2.16 95% CI 1.04–4.48 $p = 0.035$) compared to population control group, but this association did not survive after Bonferroni correction ($p_{\text{adj}} = 0.07$). A significant association of *CYP2C8**3 allele with increased risk of essential hypertension has found in men (OR 2.12 95% CI 1.18–3.81

$p = 0.015$) and this relationship remained significant after adjustment for multiple comparisons ($p_{\text{adj}} = 0.03$). This is the first study showing significant gene–sex interaction for *CYP2C8**3 with twofold increase in the relative risk of essential hypertension and a similar tendency for *CYP2J2**7 associated with coronary artery disease without myocardial infarction in Bulgarian males. The association is not seen in females and in the whole group of patients. This result could be partly explained by the effect of estrogens on the vascular tone of coronary arteries and *CYP2C8* gene expression.

Keywords *CYP2C8* · *CYP2J2* · Coronary artery disease · Essential hypertension

Свързани с дисертацията

20. **Pendicheva D₁**, Tzveova R, Pandurska A. Variants in metabolic genes and their influence on the treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. TJS. 2012;10(1):225-9.



Trakia Journal of Sciences, Vol. 10, Suppl. 1, 225-229, 2012
Copyright © 2012 Trakia University
Available online at:
<http://www.uni-sz.bg>

ISSN 1313-7050 (print)
ISSN 1313-3551 (online)

VARIANTS IN METABOLIC GENES AND THEIR INFLUENCE ON THE TREATMENT WITH SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS

D. Pendicheva^{1*}, R. Tzveova², A. Pandurska¹

¹Department of Experimental and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, Medical University, Pleven, Bulgaria

²Molecular Medicine Center and Department of Medical Chemistry and Biochemistry, Medical University, Sofia, Bulgaria

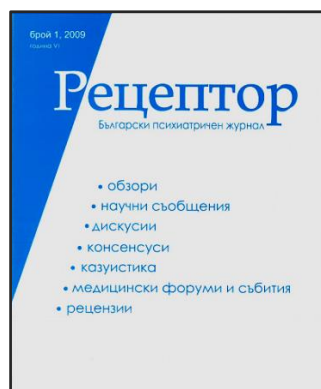
ABSTRACT

Depression is the third most common cause of moderate to severe disability, predicted to become the leading one worldwide by 2030. Despite the continuous efforts in optimizing antidepressant drug design and selection, still 30-40% of depressive patients do not show significant treatment response, 60-70 % of them do not experience complete remission and 50% are at higher risk of relapse or worsening conditions with up to four treatment trials needed to achieve clinical improvement. No strong pharmacological predictor is available and drug choice is still based on a trial and error principle. Over the last decade, many pharmacogenetic studies on sequence variations in metabolic genes provided information about inter-individual differences in psychotropic drug response and focused the personalized approach in pharmacotherapy of depression. Candidate-genes with impact on psychotropic drug metabolism have been identified and some pharmacogenetic tests were clinically introduced. Dysfunctional alleles of several polymorphic cytochrome P450 (CYP) genes have been suspected of affecting pharmacokinetics and treatment response to antidepressants.

This article reviews the current psychopharmacogenetic knowledge of *CYP2D6*, *CYP2C19* and *CYP2C9* variants, their influence on antidepressant response and contribution to the treatment with selective serotonin reuptake inhibitors in patients with major depression.

Key words: pharmacogenetics of SSRIs, cytochrome P450 polymorphisms, *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP2C9*, pharmacogenomics of major depression.

21. **Пендичева Д.**, Духленски И, Кънева Р, Пандурска А, Марев Р, Мицевски Д. Роля на генетичните полиморфизми на чернодробните цитохром P450 2C19 (CYP2C19) изоензими за определяне на индивидуалния отговор при терапия с психотропни лекарства. *Рецептор – Български психиатричен журнал*. 2009;1:25-33.



■ ТЕРАПИЯ

Роля на генетичните полиморфизми на чернодробните цитохром P450 2C19 (CYP2C19) изоензими за определяне на индивидуалния отговор при терапия с психотропни лекарства

Диана Пендичева¹, Иво Духленски², Радка Кънева¹,
Антоанета Пандурска¹, Руси Марев¹, Дарян Мицевски¹
Катедра „Експериментална и клинична фармакология, Дерматология и
венерология“, Факултет по медицина, Медицински университет, Плевен¹
Психиатричен кабинет, Диагностично-консултативен център II ЕООД, Плевен²
Център по молекулярна медицина, СБАЛАГ, Медицински университет, София³

Експерименталната дейност по проучване, свързано с настоящия обзор, се финансира от Медицински университет, Плевен (проект № 10/2008 г.).

Ключови думи: психотропни лекарства, CYP2C19 полиморфизми, лекарствен отговор

Резюме: Терапията с психотропни лекарства завършва с неуспех при около 40% от пациентите, следващи стандартни режими. Множество комплексни фактори, влияещи върху индивидуалния отговор на лечение, могат да компрометират клиничния изход чрез промяна в ефикасността, честата смърт на лекарствата, повишен риск от нежелани реакции и намалено сътрудничество от страна на пациентите. Психофармакогенетиката предоставя данни за генетично базираните интериндивидуални вариации в терапевтичния отговор и връзката им с ефикасността и безопасността на лекарствата. CYP2C19 участва в метаболизма на около 10% от познатите медикаменти. Наред с други CYP той регулира биотрансформацията на някои антиепилептични лекарства, антидепресанти и анксиолитици. Дефектните алели на CYP2C19 ген са отговорни за индивидуалните отклонения във фармакокинетичните параметри на някои от психотропните лекарства. Редица фармакогенетични проучвания демонстрират значимата корелация между CYP2C19 генотип/фенотип и фармакокинетиката на лекарствата с CYP2C19-зависим метаболизъм.

Несвързани с дисертацията

22. Пендичева Д, Славчева В, Ставрева Г, Пандурска А. Антимикотична профилактика при неутропенични пациенти с хематологични малигнени заболявания. Издателство „Пейчински“. Годишен сборник (Научни трудове) ИМАБ. 2003;9(1):105-9.

Годишен сборник ИМАБ том 9, кн. 1, 2003; Annual Proceedings IMAB Volume 9

АНТИМИКОТИЧНА ПРОФИЛАКТИКА ПРИ НЕУТРОПЕНИЧНИ ПАЦИЕНТИ С ХЕМАТОЛОГИЧНИ МАЛИГНЕНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Д. Пендичева, В. Славчева*, Г. Ставрева, А. Пандурска
Катедра "Експериментална и клинична фармакология",
Висш медицински институт – Плевен
*Клиника по хематология, МБАЛ - Плевен

ANTIFUNGAL PROPHYLAXIS IN NEUTROPENIC PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES - FUNGOLON VERSUS DIFLUCAN

D. Pendicheva, V. Slavcheva*, G. Stavreva, A. Pandurska

*Department of Experimental and Clinic Pharmacology,
Medical University, Pleven*

**Clinic of Hematology,
MHAT - Pleven*

ABSTRACT

The triazole antifungal agent *fluconazole* has been shown to significantly reduce the rate of superficial and systemic fungal infections in immunocompromised patients.

This study compares Diflucan (Pfizer) and Fungolon (Balkanpharma) – two bioequivalent oral dosage forms of *fluconazole*, to determine an optimal cost-minimization strategy of the antifungal prophylaxis in elderly patients with hematological malignancies during the high-risk period of neutropenia.

Data were gathered through a literature survey and a retrospective review of hospital documentation. Various antifungal prophylactic regimens were analyzed and the expected costs of the prophylactic courses with Diflucan and Fungolon were determined. Direct costs of Diflucan (50 mg/day p.o.) for mean course of prophylaxis (14 days) were calculated. Direct prevention-related costs of Diflucan (50 mg/day p.o.) and Fungolon (50 mg/day p.o.) were compared.

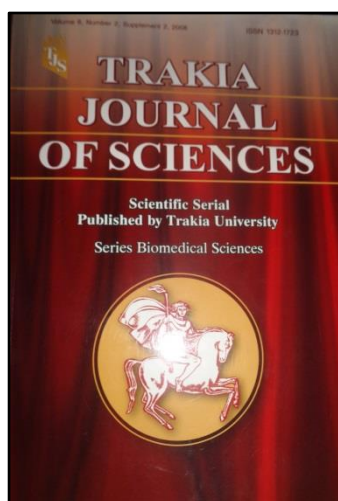
The direct cost of the prophylactic treatment resulted in 86,12 (±9,2) lv for Diflucan, and 11,96 (±1,21) lv for Fungolon.

In view of the published data for a bioequivalence of the oral formulations of Diflucan and Fungolon, the use of Fungolon as a low-price alternative to prevent fungal infections in neutropenic patients follows to be recommended. The cost-saving preventive treatment with Fungolon could reflect in reduced price of the antifun-

gal prophylaxis in the population of high-risk patients at a dose of 50 mg/day p.o.

Key words: antifungal prophylaxis, neutropenia, fluconazole, cost.

23. Пендичева Д., Духленски И., Пандурска А. Динамика на метаболитни показатели в хода на лечение с атипични антипсихотици. TJS. 2008;6(2): 68-71.



Ефект на ранната рехабилитация върху церебралния синдром след оперативно лечение на болни с дегенеративна лумбална стеноза Елена Добришкова	55
Към темата за ранната рехабилитация и критично-болните пациенти Анелия Узунова	59
Провеждане на допълнителна рехабилитация в дома по индивидуални рехабилитационни програми при пациенти след мозъчен инсулт А. Генкова, А. Панова	62
C-реактивният протеин - индикатор за клиничния изход на пациенти със спонтанен интрацеребрален кръвоизлив Миха Давидова, Маргарита Александрова, Петлю Бочев Бойко Стаменов	65
Динамика на метаболитни показатели в хода на лечение с атипични антипсихотици Д. Пендичева, И. Духленски, А. Пандурска	68
Neuropathic pain in diabetic peripheral neuropathy - optimization of treatment with neuronitin T. Vasileva, V. Dosheva, V. Temenlieva, M. Kostadinova	72
Possibilities for influence of kinesitherapy over the motor deficit in patients with diabetic polyneuropathy D. Lyubenova, A. Dimitrova, N. Gencheva, K. Grigorova	76
The influence of kinesitherapy over dynamic balance in patients with ischemic stroke in vertebral basilar system A. Dimitrova, A. Simeonova, K. Grigorova, D. Stefanova	80

ДИНАМИКА НА МЕТАБОЛИТНИ ПОКАЗАТЕЛИ В ХОДА НА ЛЕЧЕНИЕ С АТИПИЧНИ АНТИПСИХОТИЦИ

Д. Пендичева¹, И. Духленски², А. Пандурска¹

¹Катедра „Физиология, Експериментална и клинична фармакология“, ФМ, МУ-Плевен
ул. „Климент Охридски“ 1, 5800 гр. Плевен; ²Психиатричен кабинет, ДКЦ II – ЕООД, гр. Плевен
E-mail: pendicheva@gmail.com

DYNAMICS OF METABOLIC MARKERS IN THE COURSE OF TREATMENT WITH ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS

D. Pendicheva¹, I. Duhleniski², A. Pandurska¹

¹Department of Physiology, Experimental and Clinical Pharmacology, FM, MU-Pleven
1, Kliment Ohridski str., 5800 Pleven; Psychiatric office, Diagnostic Consult Center II, Pleven
E-mail: pendicheva@gmail.com

Abstract. The aim of this study was to follow-up the dynamics of metabolic markers in the course of treatment with atypical antipsychotics routinely used in the treatment of outpatients with schizophrenia. Records with documented metabolic markers (glucose, cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides) and measurements of height, body weight, BMI and blood pressure for one-year period (Jan 2006-Jan 2007) were obtained from a psychiatric office in Diagnostic Consult Center II-Pleven. Patients (N=50) on amisulpride, clozapine, olanzapine, quetiapine and risperidone were followed-up. Metabolic changes were detected in the groups, receiving olanzapine, clozapine and amisulpride, with insignificant variations within normal range in the groups of risperidone and quetiapine.

Key words: metabolic markers, metabolic syndrome, atypical antipsychotics.

24. Stavreva G, **Pendicheva D**, Pandurska A, Marev R. Detection of adverse drug reactions to antimicrobial drugs in hospitalized patients. Trakia Journal of Sciences. 2008;6(1):7-9.
(21 цитирания)



Trakia Journal of Sciences, Vol. 6, Suppl. 1, pp 7-9, 2008

Copyright © 2007 Trakia University

Available online at:

<http://www.uni-sz.bg>

ISSN 1312-1723

DETECTION OF ADVERSE DRUG REACTIONS TO ANTIMICROBIAL DRUGS IN HOSPITALIZED PATIENTS

G. Stavreva, D. Pendicheva, A. Pandurska, R. Marev

Department of Experimental and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, Medical University,
Pleven, Bulgaria

ABSTRACT

PURPOSE of this study was to detect and analyze adverse drug reactions (ADR) to antimicrobial drugs in hospitalized patients. METHODS: An observational prospective study was carried out in two departments of University hospital, Pleven. Patients were included in order to their hospitalization in Gastroenterology and Nephrology Departments. Demographic data, diagnosis, drug treatment, co-morbidity and ADR to antibiotics were registered in a patient chart. Type, causality, severity and incidence of ADR were assessed according to accepted criteria. RESULTS: Of all 485 inpatients evaluated (58,7% male and 41,3% female), 133 received an antibiotic. In 22 patients (4,54%) antibiotics were responsible for ADR (63,64% determined as type A; 31,82% as type B). CONCLUSIONS: ADR to antibiotics in inpatients are frequent, often predictable and with a moderate severity. Surveillance and risk factor considered treatment could improve the outcomes and reduce the incidence of ADR in hospitalized patients.

Keywords: antibiotics, adverse drug reactions, hospitalized patients.

25. Цвеова Р, Янева Т, Димитров Г, **Пендичева-Духленска Д**, Въндева С, Матрозова И, Найденов К, Белчева О, Миткова А, Захаријева С, Търновска-Къдрева Р, Начев Г, Митев В, Кънева Р. Геномните асоциативни проучвания като съвременен подход за изясняване на генетичните основи на артериалната хипертония – част втора. Сърдечно-съдови заболявания. 2014;3:30-8. **(1 цитиране)**

Дата на Публикуване:	Сеп-2014
Издател:	Централна медицинска библиотека, МУ София/Central Medical Library, MU Sofia
Цитиране:	Р. Цвеова, Т. Янева, Г. Димитров, Д. Пендичева-Духленска, С. Въндева, Й. Матрозова, К. Найденов, О. Белчева, А. Миткова, С. Захаријева, Р. Търновска-Къдрева, Г. Начев, В. Митев и Р. Кънева. Геномните асоциативни проучвания като съвременен подход за изясняване на генетичните основи на артериалната хипертония – част втора - Сърдечно-съдови заболявания, 45, 2014, № 3, 30-38.
Резюме:	Резюме. Артериалната хипертония (АХ) представлява основен сърдечно-съдов рисков фактор, отговорен за над 50% от сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност по целия свят, особено в развитите страни. Епидемиологичните данни от голям брой проучвания показват, че възникването на АХ се дължи на едновременното и комбинирано влияние на генетични фактори и фактори на променящата се околна среда. Именно поради тази причина хипертонията е определена като комплексно, мултифакторно заболяване, при което делът на генетичния компонент е между 30 и 50%. Първият опит за провеждане на широкомащабно, геномно изследване, имащо за цел да идентифицира гени и генни локуси, асоциирани с АХ, е направен през 2007 год. от Wellcome Trust Case Control Consortium, но въпросното проучване не успява да идентифицира генетични варианти, повишаващи чувствителността към високи стойности на АХ при европейци. От този момент нататък са проведени няколко големи проучвания, покриващи целия човешки геном, като са идентифицирани над 50 на брой рискови варианта в различни хромозомни локуси, свързани с промени в стойностите на систолното и диастолното артериално налягане (САН и ДАН) или АХ като цяло. *****Summary. Arterial hypertension (AH) is a major quantitative cardiovascular risk factor, responsible for over 50% of cardiovascular morbidity and mortality worldwide, especially in developed countries. Epidemiological data from a large number of studies have shown that the occurrence of hypertension is due to simultaneous and combined influence of genetic factors and the evolving environment. Arterial hypertension is defined as a complex, multifactorial disease, in which the proportion of the genetic component is between 30% and 50%. The first attempt to conduct a large-scale genomic study, aimed to identify genes and gene loci associated with arterial hypertension was carried out in 2007 by the Wellcome Trust Case Control Consortium. The purpose of this study was to detect genetic variants that increase susceptibility to high levels of blood pressure in Europeans. Later, different research groups conducted several large studies covering the entire human genome and identified over 50 risk variants in various chromosomal loci associated with changes in systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP) or arterial hypertension in general.
URI:	http://hdl.handle.net/10861/1126
ISSN:	0204-6865
Показва се в Колекции:	Сърдечно-съдови заболявания / Cardiovascular Diseases

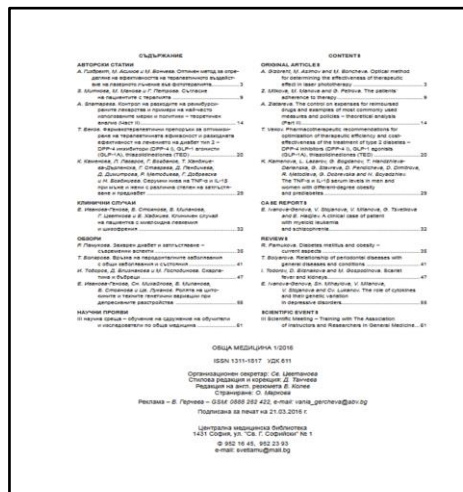
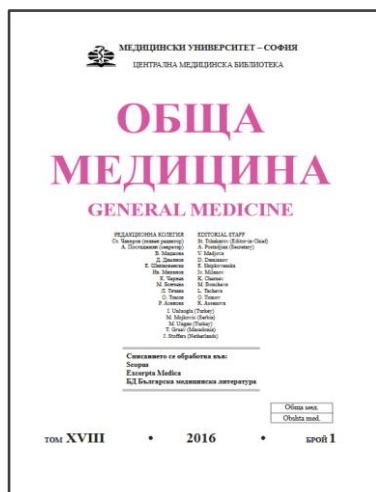
26. Цвеова Р, Върндева С, Матрозова Й, Найденова Г, Пендичева-Духленска Д, Миткова А, Захаријева С, Начев Г, Митев В, Кърнева Р. Полиморфни варианти във водещи кандидат-гени от геномни асоциативни проучвания и тяхната роля при определяне на риска от развитие на исхемична болест на сърцето – втора част. Сърдечно-съдови заболявания. 2014;2:48-58. (1 цитиране)

Дата на Публикуване:	Май-2014
Издател:	Централна медицинска библиотека - МУ София / Central Medical Library - MU Sofia
Цитиране:	Р. Цвеова, С. Върндева, Й. Матрозова, Г. Найденова, Д. Пендичева-Духленска, А. Миткова, С. Захаријева, Г. Начев, В. Митев и Р. Кърнева. Полиморфни варианти във водещи кандидат-гени от геномни асоциативни проучвания и тяхната роля при определяне на риска от развитие на исхемична болест на сърцето – II част - Сърдечно-съдови заболявания, 45, 2014, № 2, 48-57.
Резюме:	Резюме. Исхемичната болест на сърцето (ИБС) представлява сложно, мултифакторно заболяване, в основата на което стоят както рисковите фактори на средата, така и генетичната предразположеност на всеки отделен индивид. Заболяването се дължи на атеросклероза на коронарните артерии, водеща до намаление на кръвоснабдяването на сърдечния миокард. Към класическите рискови фактори за развитие на ИБС се отнасят: повишеното съдържание на холестерол и липопротеини с ниска плътност в кръвта, артериалната хипертония (АХ), тютюнопушенето, наднорменото тегло, обездвижването, захарният диабет и други. Въпреки големия брой проучвания в тази насока генетиката на ИБС все още остава недобре изучена. Най-новите постижения в областта на молекулярната генетика, биология и биоинформатика позволяват да се проучи взаимодействието на екзогенните и ендогенните фактори, повлияващи риска от развитие на това заболяване. Първото геномно асоциативно проучване, свързано с ИБС, е проведено през 2007 г. от Samani и съавт. Впоследствие три други асоциативни проучвания от подобен мащаб успешно определят варианти, разположени върху хромозома 9p21.3, като силно свързани с риска от развитие на ИБС или миокарден инфаркт (МИ). По-късно множество геномни, асоциативни проучвания за различни етносни групи, разкриват асоциацията на над 50 генетични варианта с риска от развитие на ИБС и МИ. ***** Summary. The coronary artery disease (CAD) is a complex, multifactorial disease caused by environmental risk factors and genetic predisposition of each subject. The atherosclerosis of coronary arteries results in reduction of blood supply to the heart myocardium. The classic risk factors for CAD include: total cholesterol and LDL levels, arterial hypertension (AH), smoking, obesity, diabetes and others. Despite the large number of studies in this area, the genetics of CAD remains unexplained. Recent advances in molecular genetics, biology and bioinformatics allow studying the interaction of exogenous and endogenous factors that affect the risk of developing the disease. The first genomic analysis associated with CAD was conducted in 2007 by Samani et al. Subsequently, three other association studies successfully identified polymorphic variants located on chromosome 9p21.3 as strongly linked to the risk of CAD and myocardial infarction. Later, many genetic studies in various populations revealed associations of 50 genetic variants with higher risk of CAD and MI.
URI:	http://hdl.handle.net/10861/998
ISSN:	0204-6865
Показва се в Колекции:	Сърдечно-съдови заболявания / Cardiovascular Diseases

27. Цвеова Р, Янева Т, Димитров Г, **Пендичева-Духленска Д**, Въндева С, Матрозова И, Белчева О, Миткова А, Найденов К, Захаријева С, Търновска-Къдрева Р, Начев Г, Митев В, Кънева Р. Локус 9p21 и революцията в генетиката на сърдечно-съдовите заболявания – роля в съдовата патология и риска от развитие на исхемична болест на сърцето. Сърдечно-съдови заболявания. 2015;46(1):31-9.

Дата на Публикуване:	Апр-2015
Издател:	Централна медицинска библиотека, МУ София / Central Medical Library, MU Sofia
Цитиране:	Р. Цвеова, Т. Янева, Г. Димитров, Д. Пендичева-Духленска, С. Въндева, Й. Матрозова, О. Белчева, Ат. Миткова, К. Найденов, С. Захаријева, Р. Търновска-Къдрева, Г. Начев, В. Митев И Р. Кънева. Локус 9P21 и революцията в генетиката на сърдечно-съдовите заболявания – роля в съдовата патология и риска от развитие на исхемична болест на сърцето - Сърдечно-съдови заболявания, 46, 2015, № 1, 31-39.
Резюме:	Резюме. Исхемичната болест на сърцето (ИБС) е многофакторно заболяване, възникващо в резултат на сложното взаимодействие на генетични и екологични рискови фактори. Към традиционните рискови фактори се отнасят тютюнопушенето, дислипидемията, артериалната хипертония (АХ), наднорменото тегло и диабетът. Резултатите от голям брой епидемиологични проучвания определят наследствеността като независим рисков фактор за развитие на заболяването. През 2007 г. три големи асоциативни изследвания на целия геном (GWASs), едновременно и независимо разкриват убедителни доказателства за връзката на полиморфни варианти в приблизително 100 kb регион на девета хромозома, локус 9p21 и риска от развитие на ИБС. Нещо повече, различни изследователски колективи показват връзката на вариациите в локус 9p21 с редица допълнителни характеристики на сърдечно-съдовите заболявания като формиране на плака в областта на сънната артерия, инсулт, аневризма, периферна артериална болест, сърдечна недостатъчност и сърдечно-съдова смъртност, което предполага една по-обща роля в съдовата патология. Понастоящем, асоциацията на този геномен участък с риска от развитие на ИБС е потвърдена при различни популационни групи. Той би могъл да се определи като „най-силния“ генетичен маркер за болестта. Важно е да се отбележи, че локус 9p21 не показва асоциация с традиционните сърдечно-съдови рискови фактори, като нива на липиди и АХ, което показва, че генът(ите) и генетичните варианти в него оказват своя ефект чрез напълно нов механизъм. ***** Summary. The coronary artery disease (CAD) is a multifactorial disorder which arises as a result of complex interaction of genetic and environmental risk factors. The traditional risk factors are smoking, dislipidemia, arterial hypertension (AH), obesity and diabetes. Furthermore, the results of a large number of epidemiological studies defi ned heredity as an independent risk factor for development of this disease. In 2007, three major studies demonstrated conclusive evidence of the association between common variations in approximately 100 kb region on 9p21 chromosome and CAD risk. Several studies have also demonstrated relationship of variations in the 9p21 locus with a number of additional features of cardiovascular diseases, such as formation of carotid artery plaques, ischemic stroke, aortic aneurysm, peripheral arterial disease, heart failure and cardiovascular death. All of this suggests a more general role of this locus in the vascular pathology. At present, the association between 9p21 polymorphisms and the risk of cardiovascular complications has been confi rmed in different population groups and are considered the “strongest” genetic marker for coronary artery disease. Importantly, the locus 9p21 show no associations with traditional cardiovascular risk factors such as lipid levels and arterial hypertension, which demonstrates that this region exert its effect by completely novel mechanism
Описание:	Адрес за кореспонденция Д-р Р. Цвеова; Център по молекулярна медицина; Катедра "Медицинска химия и биохимия; Медицински университет; ул. "Св. Г. Софийски" № 1; 1431 София ***** Adress for correspondance: R. Tsveova, MD; Centrer of Molecular Medicine Department of Medical Chemistry and Biochemistry; Medical University; 1, Sv. G. Sofi yski, St.; 1431 Sofia
URI:	http://hdl.handle.net/10861/1238
ISSN:	0204-6865
Показва се в	Сърдечно-съдови заболявания / Cardiovascular Diseases

28. Каменова К, Лазаров Л, Богданов Г, Ханджиева-Дърленска Т, Ставрева Г, Пендичева Д, Димитрова Д, Добревска Г, Методиева Р, Гетова Д, Бояджиева Н. Серумни нива на TNF- α и IL-1 β при мъже и жени с различна степен на затлъстяване и преддиабет. ОБЩА МЕДИЦИНА. 2016;18(1):29-31. (2015 SJR 0.100)



СЕРУМНИ НИВА НА TNF- α И IL-1 β ПРИ МЪЖЕ И ЖЕНИ С РАЗЛИЧНА СТЕПЕН НА ЗАТЪЛЪСТЯВАНЕ И ПРЕДИАБЕТ

К. Каменова¹, Л. Лазаров¹, Г. Богданов¹, Т. Ханджиева-Дърленска¹, Г. Ставрева², Д. Пендичева³, Д. Димитрова³, Р. Методиева³, Г. Добревска³ и Н. Бояджиева³

¹Катедра по фармакология и токсикология, Медицински факултет, Медицински университет – София
²Медицински университет – Пловдив
³Медицински университет – Плевен

THE TNF- α И IL-1 β SERUM LEVELS IN MEN AND WOMEN WITH DIFFERENT DEGREE OBESITY AND PREDIABETES

K. Kamenova¹, L. Lazarov¹, G. Bogdanov¹, T. Handzhieva-Darlenska¹, G. Stavreva², D. Pendicheva³, D. Dimitrova³, R. Metodieva³, G. Dobrevska³ and N. Boyadzhieva³

¹Chair of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty, Medical University – Sofia
²Medical University – Plovdiv
³Medical University – Pleven

Резюме. Затлъстяването е една от причините за развитие на инсулинова резистентност и захарен диабет тип 2 (ЗД2). В механизмите и на бегте патологични състояния (затлъстяване и диабет) се включва ролята на възпаление. Документирано е, че цитокините TNF- α и IL-1 β имат роля като провъзпалителни цитокини в механизми на възпалението. И други цитокини се разглеждат при затлъстяване и преддиабет, но най-значимо участие в механизмите на затлъстяване имат TNF- α и IL-1 β . В допълнение е документирано, че интерлевкин 1 (IL-1) действа като локален медиатор на възпалението, води до оток, придвижване на левкоцитите към огнището, а попаднал в кръвообращението, води до повишена продукция на неутрофилни левкоцити от костния мозък, повлиява отделянето на други възпалителни белтъци (острофазови протеини от черния дроб), повишава разграждането на белтъци в мускулите, повишава телесната температура (треска) чрез действие върху центъра, регулиращ температурата, в хипоталамуса.

Ключови думи: затлъстяване, диабет тип 2, преддиабет, TNF- α , IL-1 бета

Summary. Obesity is one of the reasons for the development of insulin resistance and diabetes mellitus type 2. The mechanisms of both pathological conditions (obesity and diabetes) include the role of inflammation. It is well documented that the cytokines TNF- α and IL-1 β play a role as a pro-inflammatory cytokine in mechanisms of inflammation. Other cytokines are also considered in obesity and prediabetes, but TNF- α and IL-1 β have most significant participation in mechanisms of obesity. In addition, it is documented that interleukin 1 (IL-1) act as a local mediator of inflammation, leading to edema, movement of the leucocytes to focus, and entering the bloodstream it leads to increased production of neutrophilic leukocytes from the bone marrow, affects the secretion of other inflammatory proteins (acute phase proteins from liver), increases the decay of proteins in muscle, increases body temperature (fever) through an action on the central temperature regulation in the hypothalamus.

Key words: obesity, diabetes mellitus type 2, prediabetes, TNF- α , IL-1 β

29. Каменова К, Лазаров Л, Богданов Г, Ханджиева-Дърленска Т, Ставрева Г, Пендичева Д, Димитрова Д, Добревска Г, Методиева Р, Гетова Д, Бояджиева Н. Плазмени нива на лептин, грелин и адипонектин при мъже и жени със затлъстяване и предиабет. ОБЩА МЕДИЦИНА. 2016;18(3):8-12. (2015 SJR 0.100)



НАЗИВАНИЕ	АВТОРИ
1. Ефект на витамин В12 при лечението на деменция	Д. Димитрова, Г. Добревска, Р. Методиева, Д. Гетова, Н. Бояджиева
2. Ефект на витамин В12 при лечението на деменция	Д. Димитрова, Г. Добревска, Р. Методиева, Д. Гетова, Н. Бояджиева
3. Ефект на витамин В12 при лечението на деменция	Д. Димитрова, Г. Добревска, Р. Методиева, Д. Гетова, Н. Бояджиева
4. Ефект на витамин В12 при лечението на деменция	Д. Димитрова, Г. Добревска, Р. Методиева, Д. Гетова, Н. Бояджиева
5. Ефект на витамин В12 при лечението на деменция	Д. Димитрова, Г. Добревска, Р. Методиева, Д. Гетова, Н. Бояджиева
6. Ефект на витамин В12 при лечението на деменция	Д. Димитрова, Г. Добревска, Р. Методиева, Д. Гетова, Н. Бояджиева
7. Ефект на витамин В12 при лечението на деменция	Д. Димитрова, Г. Добревска, Р. Методиева, Д. Гетова, Н. Бояджиева
8. Ефект на витамин В12 при лечението на деменция	Д. Димитрова, Г. Добревска, Р. Методиева, Д. Гетова, Н. Бояджиева
9. Ефект на витамин В12 при лечението на деменция	Д. Димитрова, Г. Добревска, Р. Методиева, Д. Гетова, Н. Бояджиева
10. Ефект на витамин В12 при лечението на деменция	Д. Димитрова, Г. Добревска, Р. Методиева, Д. Гетова, Н. Бояджиева
11. Ефект на витамин В12 при лечението на деменция	Д. Димитрова, Г. Добревска, Р. Методиева, Д. Гетова, Н. Бояджиева
12. Ефект на витамин В12 при лечението на деменция	Д. Димитрова, Г. Добревска, Р. Методиева, Д. Гетова, Н. Бояджиева
13. Ефект на витамин В12 при лечението на деменция	Д. Димитрова, Г. Добревска, Р. Методиева, Д. Гетова, Н. Бояджиева
14. Ефект на витамин В12 при лечението на деменция	Д. Димитрова, Г. Добревска, Р. Методиева, Д. Гетова, Н. Бояджиева
15. Ефект на витамин В12 при лечението на деменция	Д. Димитрова, Г. Добревска, Р. Методиева, Д. Гетова, Н. Бояджиева
16. Ефект на витамин В12 при лечението на деменция	Д. Димитрова, Г. Добревска, Р. Методиева, Д. Гетова, Н. Бояджиева
17. Ефект на витамин В12 при лечението на деменция	Д. Димитрова, Г. Добревска, Р. Методиева, Д. Гетова, Н. Бояджиева
18. Ефект на витамин В12 при лечението на деменция	Д. Димитрова, Г. Добревска, Р. Методиева, Д. Гетова, Н. Бояджиева
19. Ефект на витамин В12 при лечението на деменция	Д. Димитрова, Г. Добревска, Р. Методиева, Д. Гетова, Н. Бояджиева
20. Ефект на витамин В12 при лечението на деменция	Д. Димитрова, Г. Добревска, Р. Методиева, Д. Гетова, Н. Бояджиева

ПЛАЗМЕНИ НИВА НА ЛЕПТИН, ГРЕЛИН И АДИПОНЕКТИН ПРИ МЪЖЕ И ЖЕНИ СЪС ЗАТЪЛЪСТЯВАНЕ И ПРЕДИАБЕТ

К. Каменова¹, Л. Лазаров¹, Г. Богданов¹, Т. Ханджиева-Дърленска¹, Г. Ставрева¹, Д. Пендичева²,
Д. Димитрова², Г. Добревска², Р. Методиева², Д. Гетова² и Н. Бояджиева²

¹Катедра по фармакология и токсикология, Медицински факултет, Медицински университет – София

²Медицински университет – Пловдив

³Медицински университет – Плевен

PLASMA LEVELS OF LEPTIN, GHRELIN, AND ADIPONECTIN IN MALE AND FEMALE PATIENTS WITH OBESITY AND PREDIABETES

K. Kamenova¹, L. Lazarov¹, G. Bogdanov¹, T. Handzhieva-Darlenska¹, G. Stavreva¹, D. Pendicheva²,
D. Dimitrova², G. Dobrevska², R. Metodieva², D. Getova² and N. Boyadzhieva²

¹Department of Pharmacology and Toxicology, Medical University – Sofia

²Medical University – Plovdiv

³Medical University – Pleven

Резюме. Затлъстяването е хронично метаболитно заболяване, което се характеризира с дълготраен позитивен енергиен баланс и натрупване на прекомерно количество мастна тъкан в организма. Регулацията на метаболизма и апетита е сложен, взаимосвързан процес. Основните хормони, които играят ключова роля в регулацията на апетита, са лептин, грелин и адипонектин. Лептинът и адипонектинът са адипокини, които се секретират от мастната тъкан и намаляват апетита. Грелинът е хормон, който се отделя от стомашната лигавица в зависимост от приема на храна и повишава апетита. Целта на проучването е да се установят плазмените концентрации на лептин, адипонектин и грелин при лица със затлъстяване и предиабет на нискокалорийна диета в комбинация с пробиотици от три различни области в България. Нашите резултати демонстрират понижени нива на лептин и повишени нива на адипонектин и грелин в кръта в зависимост от индекс на телесна маса на изследваните лица. Тези данни са новост по отношение на баланса между лептин, адипонектин и грелин при лица с различна степен на затлъстяване. Различията между хормоналните нива в кръта биха могли да изяснят механизмите в дисрегулацията на апетита и степента на редукция на телесното.

Ключови думи: затлъстяване, предиабет, лептин, адипонектин, грелин

Summary. Obesity is a chronic metabolic disease which is characterized by a long-term positive energy balance, and an accumulation of an excess fat tissue in the body. Regulation of metabolism and appetite is a complex inter-linked process. The main hormones involved in the regulation of the appetite are leptin, adiponectin and ghrelin. Leptin and adiponectin are adipokines secreted by the fat tissue which decrease appetite. Ghrelin is a hormone secreted by the stomach mucosa that increases appetite in correlation with food intake. The aim of the present study is to establish the plasma levels of leptin, adiponectin and ghrelin in subjects with obesity and prediabetes that are on a low-calorie diet combined with probiotic from three

regions in Bulgaria. Our results demonstrate decreased leptin levels and increased ghrelin and adiponectin plasma concentrations according to the subject's body mass index. These data are a novelty into the understanding of the balance between leptin, adiponectin and ghrelin in subjects with different level of obesity. The difference in the hormonal levels could give a light on the mechanisms in appetite dysregulation and the level of reduction of body weight.

Key words: obesity, prediabetes, leptin, adiponectin, ghrelin

30. Kovacheva KS, Nikolova PA, Hristov VV, **Pendicheva DI**, Marchev ST, Rashev TR, Golemanov GM, Kamburova ZB, Simeonova MN, Marev RG. Preliminary data from a study on polymorphism rs4244285 of P4502c19 Cytochrome gene in patients with acute coronary syndrome, undergoing treatment with dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin. J Biomed Clin Res. 2016;9(1):65-71.

Kovacheva K, et al. Preliminary data from a study on polymorphism...

Original Article

PRELIMINARY DATA FROM A STUDY ON POLYMORPHISM RS4244285 OF P4502C19 CYTOCHROME GENE IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME, UNDERGOING TREATMENT WITH DUAL ANTIPLATELET THERAPY WITH CLOPIDOGREL AND ASPIRIN

Katya S. Kovacheva,
Petya A. Nikolova,
Valentin V. Hristov¹,
Diana I. Pendicheva²,
Sotir T. Marchev¹,
Tihomir R. Rashev³,
Georgi M. Golemanov⁴,
Zornica B. Kamburova,
Maria N. Simeonova,
Rusi G. Marev²

*Section of Medical Genetics,
Medical University – Pleven,
Bulgaria*

*¹Specialized Hospital for Active
Treatment in Cardiology – Pleven,
Bulgaria*

*²Section of Experimental and Clinical
Pharmacology,
Medical University – Pleven,
Bulgaria*

*³University Scientific Research
Laboratory,
Medical University – Pleven,
Bulgaria*

*⁴Department of Biochemistry,
Medical University – Pleven,
Bulgaria*

Summary

Administration of antiplatelet therapy Aspirin and Clopidogrel (CLP) is a corner stone in patients with Acute Coronary Syndrome (ACS) undergoing Percutaneous Coronary Intervention (PCI) with/without stent implantation. The CYP2C19*2 allele is the most important genetic variant determining response to CLP. We aim to investigate frequency of CYP2C19*2 polymorphism in patients with ACS and significance for the individual response to CLP therapy. The preliminary data of a study including a total of 120 patients with ACS undergoing PCI with stent placement and treated with dual antiplatelet therapy (CLP and Aspirin) are presented. So far 18 patients (41-81 year age) are tested for CYP2C19*1/*2 polymorphisms. The genotype CYP2C19*1/*1; CYP2C19*1/*2 and CYP2C19*2/*2 is demonstrated in 50%, 33%, 17% respectively, of the patients. The established frequency of CYP2C19*2 allele (33%) is significantly higher ($\chi^2=5.220$; $p=0.022$) than in healthy Bulgarian individuals (16%). In-stent thrombosis have developed 3 (17%) of patients: 2 are CYP2C19*1/*2 carriers, and 1 – homozygous CYP2C19*2/*2. The preliminary data demonstrate high prevalence of CYP2C19*2 polymorphism in patients with ACS and point to significance of the variant for CLP therapy. Further extension of the study with larger samples and monitoring of the patients are required to determine the effects of the polymorphism on the prognosis for major adverse cardiovascular events.

Key words: CYP2C19 polymorphism, Clopidogrel, Acute Coronary Syndrome, in-stent thrombosis

31. Лазаров Л, Ханджиева-Дърленска Т, Богданов Г, Пендичева Д, Димитрова Д, Бояджиева Н. Ефект на двумесечна нискокалорийна диета върху теглото и мастната обмяна на хора с предиабет и затлъстяване. Лекарска практика. 2017;2:722-26.

Ефект на двумесечна нискокалорийна диета върху теглото и мастната обмяна на хора с предиабет и затлъстяване

Изследвания по проект НИРДИАБО

Д-р Людмил ЛАЗАРОВ¹, доц. Теодора ХАНДЖИЕВА-ДЪРЛЕНСКА¹, д-р Георги БОГДАНОВ¹, д-р Диана ПЕНДИЧЕВА², д-р Даринка ДИМИТРОВА², Росица МЕТОДИЕВА¹, проф. Надка БОЯДЖИЕВА¹

¹Катедра по фармакология и токсикология на Медицински университет – София

²Медицински университет – Пловдив

³Медицински университет – Плевен

Захарен диабет тип 2 (ЗД2) е хронично заболяване, което се увеличава по честота както у нас, така и по света. Причините за заболяването са различни, но могат да се разделят в две водещи групи: свързани с индивидуалните особености на организма (генетични фактори, раса, възраст, пол, придружаващи заболявания, начин на хранене, физическа активност и др.); фактори на околната среда (стрес, алкохол, тютюнопушене, видове храни и др.).

Нашите научни изследвания показват, че затлъстяването е рисков фактор за развитие на ЗД2. Ние разработваме въпросите за предиабет от 1985 г., когато установихме редица фактори, отговорни за развитието на захарен диабет в потомството, когато майката е изложена на влияние на фармакологични средства или на стрес по време на бременността. Нашият колектив е един от първите в литературата,

който се фокусира върху предиабет – състояние, рисково за много хора, които имат генетично унаследяване, затлъстяване и лоши хранителни режими, с намалена физическа активност.

През последните години ние разработваме проблемите на предиабет и затлъстяване при експериментални и клинични изследвания. Наш колектив установи развитието на предиабет и захарен диабет тип 2 при експериментални животни с модел на затлъстяване. Повишени нива на провъзпалителни цитокини при плъхове с експериментално затлъстяване също бяха установени и публикувани. Анализът на нашия и чуждестранния опит с резултати показва, че затлъстяването, което започва да се развива значимо в много държави, е един от водещите рискови фактори за развитие на ЗД2. В допълнение наши предишни изследвания документират, че колкото по-рано се окаже лечение на затлъстяването, толкова по-сигурно се намалява рискът от предиабет и ЗД2. Научните изследвания върху конкурсен проект НИРДИАБО, финансиран от фонд „Научни изследвания“ към МОН, са свързани

За контакт:
Д-р Л. Лазаров
Катедра по фармакология и токсикология
Медицински университет – София

с приложението на нефармакологични подходи и методи за намаляване на затлъстяването и риска от захарен диабет при мъже и жени на възраст от 20 до 70 години. Целта на настоящото проучване е задача на НИРДИАБО – да се изследва влиянието на двумесечен период на нискокалорийна хранителна диета в комбинация с пробиотик върху участниците – доброволци, със затлъстяване и доказан предиабет с риск от ЗД2.

Материал и методи

Проучването беше извършено съгласно

1200 калории, включва 5 хранения, разнообразен внос на протеини, минерали, масти и въглехидрати. Храненето следобед бе заместено от пробиотик (фирма Ел Би Булгарикум) 15 г дневно на един прием, разтворен във вода. Паралелно с хранителния режим участниците бяха включени в работни групи за контрол и мотивираност по време на двумесечния период на нискокалорисен хранителен режим с пробиотик. В края на посочения период всеки участник премина през цялостно клинично клинколабораторно изследване с определяне на всички показатели, съгласно проекта.

ПУБЛИКАЦИИ (ПЪЛНОТЕКСТОВИ) В СБОРНИЦИ ОТ НАУЧНИ ФОРУМИ В БЪЛГАРИЯ И ЧУЖБИНА

Свързани с дисертацията

32. **Пендичева Д.**, Духленски И, Пандурска А. Генотипизиране на цитохром P450 2D6 при пациенти с депресивни разстройства, провеждащи лечение с антидепресанти. Сборник с доклади от Международна научна конференция "Предизвикателствата пред науката във връзка с членството на България в ЕС", 7-8 юни 2007 год., гр. Стара Загора, България. Изд. къща "СУБ-Стара Загора", 2007; 7:184-90.

ГЕНОТИПИЗИРАНЕ НА ЦИТОХРОМ P450 2D6 ПРИ ПАЦИЕНТИ С ДЕПРЕСИВНИ РАЗСТРОЙСТВА, ПРОВЕЖДАЩИ ЛЕЧЕНИЕ С АНТИДЕПРЕСАНТИ

Диана Пендичева*, Иво Духленски, Антоанета Пандурска***

**Катедра „Физиология, Експериментална и клинична фармакология“, Факултет по медицина,
Медицински Университет, ул. „Кл. Охридски“ 1, 5800 гр. Плевен, България;*

***Психиатричен кабинет, Диагностично-консултативен център II ЕООД,
5800 гр. Плевен, България*

E-mail: pendicheva@gmail.com

GENOTYPING OF CYP450 2D6 IN DEPRESSIVE PATIENTS ON ANTIDEPRESSANT DRUG THERAPY

Diana Pendicheva*, Ivo Duhlenksi, Antoaneta Pandurska***

**Department of Experimental and Clinical Pharmacology
Faculty of Medicine, Medical University – Pleven, 1 Kliment Ohridski str., 5800 Pleven;*

***Psychiatric office, Medical Diagnostic Centre II, 5800 Pleven, Bulgaria
E-mail: pendicheva@gmail.com*

ABSTRACT

Genotyping of cytochrome P 450 (CYP) 2D6 is a valid alternative to therapeutic drug monitoring (TDM) and conventional phenotyping in drug metabolism analysis.

Methods of genotyping are informative about the individual metabolic capacity and allow differentiation of genetically based metabolic changes from noncompliance in potential non-responders.

CYP2D6 is involved in metabolism of tricyclic antidepressants, some selective serotonin uptake inhibitors and antipsychotics.

Analysis of CYP2D6 polymorphisms could be applied for optimization of antidepressant drug therapy in depressive patients and for prediction of response to potential co-medication.

Key words: genotyping, CYP2D6, antidepressants.

33. **Пендичева Д**, Духленски И, Пандурска А, Марев Р, Мицевски Д. Генотипизиране на цитохром Р450 2С19 при пациенти с депресивни разстройства, провеждащи лечение с антидепресанти. Сборник с доклади (електронен носител) от Международна научна конференция "Българската наука и Европейското изследователско пространство", 5-6 юни 2008, гр. Стара Загора, България. Изд. къща "СУБ-Стара Загора", 2008. Секция "Медико-биологични науки". 2008;3:1-5.

**ГЕНОТИПИЗИРАНЕ НА ЦИТОХРОМ Р450 2С19 ПРИ ПАЦИЕНТИ С ДЕПРЕСИВНИ
РАЗСТРОЙСТВА, ПРОВЕЖДАЩИ ЛЕЧЕНИЕ С АНТИДЕПРЕСАНТИ**

Диана Пендичева*, Иво Духленски, Антоанета Пандурска*, Руси Марев*
Дарян Мицевски***

**Катедра „Физиология, Експериментална и клинична фармакология“, Факултет по медицина,
Медицински Университет, ул. „Кл. Охридски“ 1, 5800 гр. Плевен, България;*

***Психиатричен кабинет, Диагностично-консултативен център II ЕООД,
5800 гр. Плевен, България*

E-mail: pendicheva@gmail.com

**GENOTYPING OF CYP450 2C19 IN DEPRESSIVE PATIENTS ON ANTIDEPRESSANT
DRUG THERAPY**

Diana Pendicheva*, Ivo Duhlenksi, Antoaneta Pandurska*, Rusi Marev*, Daryan Micevski***

**Department of Experimental and Clinical Pharmacology*

Faculty of Medicine, Medical University – Pleven, 1 Kliment Ohridski str., 5800 Pleven;

***Psychiatric office, Medical Diagnostic Centre II, 5800 Pleven, Bulgaria*

E-mail: pendicheva@gmail.com

ABSTRACT

Cytochrome P 450 (CYP) 2C19 is a polymorphic liver enzyme involved in phase I biotransformation of 4-10% of clinically useful drugs, including some antidepressants.

Genetic polymorphisms in CYP 2C19 are common and could affect therapeutic response to psychotropic drugs. Detecting genetic variations in metabolic capacitance is useful for identifying individuals with poor tolerance and compromised drug response to conventional doses of certain antidepressants. Methods of genotyping are informative about the individual metabolic capacity and allow differentiation of genetically based metabolic changes from noncompliance in potential non-responders.

Analysis of CYP 2C19 polymorphisms could be applied for optimization of antidepressant drug therapy and prediction of drug-drug interactions in depressive patients.

Key words: *genotyping, CYP2C19, antidepressants.*

34. **Пендичева Д.**, Духленски И, Кънева Р, Пандурска А. Анализ на 5-HTTLPR и CYP 2D6*4 генетични варианти при пациент с рецидивиращо депресивно разстройство и антидепресант-асоциирана мания – клиничен случай. Секция „Медикобиологични науки“ Сборник с материали от XI Международна научна конференция „50 години СУБ-Стара Загора“, 2-3 юни 2011 г., гр. Стара Загора. Електронен ресурс. 2011:1-5.

АНАЛИЗ НА 5-HTTLPR И CYP 2D6*4 ГЕНЕТИЧНИ ВАРИАНТИ ПРИ ПАЦИЕНТ С РЕЦИДИВИРАЩО ДЕПРЕСИВНО РАЗСТРОЙСТВО И АНТИДЕПРЕСАНТ-АСОЦИИРАНА МАНИЯ – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Диана Пендичева*, Иво Духленски, Радка Кънева*** Антоанета Пандурска***

**Сектор „Експериментална и клинична фармакология“, Факултет по медицина, Медицински университет, 5800 гр. Плевен, България; E-mail: pendicheva@gmail.com*

***Диагностично-консултативен център II ЕООД – гр. Плевен*

**** Център по Молекулна Медицина, Медицински университет – гр. София*

Представен е клиничен случай на 40-годишен амбулаторен пациент с умерено тежък епизод на рецидивиращо депресивно разстройство по МКБ-10 и антидепресант-индуцирана мания (ААМ) след двумесечно лечение с пароксетин (ДД=20 мг). От историята на заболяването няма данни за манийни, смесени или хипоманийни симптоми при описаните депресивни епизоди и на фона на предходна терапия. От диагностичното интервю не са установени психиатрична коморбидност, злоупотреба с психоактивни вещества и наличие на темпераментови предиктори на ААМ.

След получено информирано съгласие за ДНК анализ, в хода на одобрено от Комисия по етика на научно-изследователската дейност в МУ-Плевен проучване, на пациента бяха извършени фармакогенетични изследвания на 5-HTTLPR и CYP2D6*4, с цел установяване на значими генетични полиморфизми и тяхната предполагаема връзка с наблюдаваната реакция. Установено е хомозиготно носителство на полиморфния 5-HTTLPR S алел и отсъствие на носителство на полиморфния CYP2D6*4 вариант, което кореспондира с данните от литературния обзор.

*Ключови думи: антидепресант-асоциирана мания, 5-HTTLPR, CYP2D6*4, пароксетин.*

АНАЛИЗ НА 5-HTTLPR И CYP 2D6*4 ГЕНЕТИЧНИ ВАРИАНТИ ПРИ ПАЦИЕНТ С РЕЦИДИВИРАЩО ДЕПРЕСИВНО РАЗСТРОЙСТВО И АНТИДЕПРЕСАНТ-АСОЦИИРАНА МАНИЯ – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

ВЪВЕДЕНИЕ

Какво е известно до момента?

В хода на антидепресивно лечение, суспектни за връзка с терапията хипоманиоподобни и/или маниоподобни епизоди са документирани при почти всички основни класове антидепресанти (АД) – MAOI, TCA, SSRIs, SNRIs и др.; По литературни данни, честотата на медикаментозно-индуцираните епизоди варира: от 20-40% при пациенти с биполарно разстройство (Goldberg et al., 2003) до 6-7% при пациенти с рецидивиращо депресивно разстройство (Meyler's Side Effects of Psychiatric Drugs, 2009); В ретроспективно проучване на 533 психиатрични хоспитализации за период от 14 мес., 8,1% от случаите са били във връзка с АД-индуцирана мания и/или психоза (Preda et al., 2003); Клинични случаи на АИМ са описани при редица антидепресанти:

- Трициклични антидепресанти (Young et al., 2003);
- Флуоксетин (Ruiz et al., 2002);
- Флувоксамин (Won et al., 2003);
- Пароксетин (Morishita et al., 2003);
- Сертралин (Mendhekar et al., 2003);
- Циталопрам, есциталопрам (Sharma, 2009);
- Венлафаксин (Jagadheesan et al. 2001, Leverish et al., 2006);
- Десвенлафаксин (Kalia et al., 2009);
- Дулоксетин и милнаципран (Peritogiannis et al., 2008);
- Миртазапин (Liu et al., 2008);
- Бупропион (Goren et al., 2000) и др.;

Установена е по-висока честота и по-тежко протичане на АИМ при лечение с TCA и MAOI, в сравнение със SSRIs (Nolen et al., 2000), както и връзка на АИМ с честа смяна и приложение на високи дози SSRIs (Ramasubbi, 2001).

35. Марев Р, Каменова А, Пендичева Д, Ставрева Г, Пандурска А. Медикаментозно обусловени промени в нивото на 2,3-дифосфоглицерата у плъхове. Доклади от Юбилейна научна сесия „20 години ВМИ-Плевен“, 20-22 октомври 1994, ВМИ-Плевен. стр. 1-5

МЕДИКАМЕНТОЗНО ОБУСЛОВЕНИ ПРОМЕНИ В НИВОТО НА
2,3-ДИФОСФОГЛИЦЕРАТА У ПЛЪХОВЕ

Р.МАРЕВ¹, А.КАМЕНОВА², Д.ПЕНДИЧЕВА¹, Г.СТАВРЕВА¹,
А.ПАНДУРСКА¹

¹КАТЕДРА ПО ФАРМАКОЛОГИЯ ВМИ - ПЛЕВЕН

²КАТЕДРА ПО ХИМИЯ И БИОХИМИЯ ВМИ - ПЛЕВЕН

ЮБИЛЕЙНА НАУЧНА СЕСИЯ
20-ГОДИШНИНА НА ВМИ - ПЛЕВЕН

ИЗВЕСТНО Е, ЧЕ 2,3-ДИФОСФОГЛИЦЕРАТЪТ (2,3 ДФГ) ОКАЗВА МОДУЛИРАЩ ЕФЕКТ ВЪРХУ СВЪРЗВАНЕТО НА ХЕМОГЛОБИНА С КИСЛОРОД. ПО-ВИСОКОТО МУ СЪДЪРЖАНИЕ В ЕРИТРОЦИТИТЕ ИЗМЕСТВА ДИСОЦИАЦИОННАТА КРИВА НА ОКСИ-ХЕМОГЛОБИНА НАДЯСНО, С КОЕТО УЛЕСНЯВА ОКСИГЕНАЦИЯТА НА ТЪКАНИТЕ (1,2,3,4). 2,3 ДФГ Е МАКРОЕРГИЧНО СЪЕДИНЕНИЕ, КОЕТО СЕ ПОЛУЧАВА ОТ 1,3 ДФГ ПОД КАТАЛИЗИРАЩОТО ДЕЙСТВИЕ НА ЕНЗИМА ГЛИЦЕРАТКИНАЗА. И ТЪЯ КАТО 1,3 ДФГ Е ЕЛЕМЕНТ ОТ ГЛИКОЛИТИЧНАТА ВЕРИГА, НИВОТО НА 2,3 ДФГ БИ НАРАСТВАЛО ПРИ АКТИВИРАНЕ НА ГЛИКОЛИЗАТА.

ВАЗИРАЙКИ СЕ НА ТАЗИ ПОСТАНОВКА, НИЕ СИ ПОСТНАВИХМЕ ЗА ЦЕЛ ДА ИЗСЛЕДВАМЕ ВЛИЯНИЕТО НА МЕДИКАМЕНТОЗНИ СРЕДСТВА С ДОКАЗАН СТИМУЛИРАЩ ЕФЕКТ НА АЕРОБНАТА ГЛИКОЛИЗА, ВЪРХУ СЪДЪРЖАНИЕТО НА 2,3 ДФГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

ЕКСПЕРИМЕНТЪТ ПРОВЕДОХМЕ ВЪРХУ 30 МЪЖКИ БЕЛИ ПЛЪХА, НА ВЪЗРАСТ 15 МЕСЕЦА С ТЕЛЕСНО ТЕГЛО 260-300 ГРАМА. ЖИВОТНИТЕ БЯХА РАЗДЕЛЕНИ В 5 ГРУПИ: I ГРУПА - КОНТРОЛНА, ОТ 10 ПЛЪХА, ИНЖЕКТИРАНИ С АЦВА РЕДЕСТИЛЛАТА ЕДНОКРАТНО ИНТРАПЕРИТОНЕАЛНО В ДОЗА 0,1 МЛ. НА 100 ГР. II ГРУПА - ОПИТНА, ОТ 8 ЖИВОТНИ, ИНЖЕКТИРАНИ ЕДНОКРАТНО, ИНТРАПЕРИТОНЕАЛНО С АДРЕНАЛИН В ДОЗА 10 МКГ.КГ.Т., 20 МИНУТИ СЛЕД КОЕТО ИМ СЕ ВЗЕМАШЕ КРЪВ ЗА ИЗСЛЕДВАНЕ. III ГРУПА - ОПИТНА, ОТ 6 ЖИВОТНИ, ИНЖЕКТИРАНИ ПО СЪЩИЯ НАЧИН И СЪС СЪЩАТА ДОЗА АДРЕНАЛИН, ОТ КОИТО СЕ ВЗЕМАШЕ КРЪВ ЗА ИЗСЛЕДВАНЕ НА 60 МИНУТА СЛЕД АПЛИКАЦИЯТА. IV ГРУПА - ОПИТНА, ОТ 8 ПЛЪХА, ИНЖЕКТИРАНИ ЕДНОКРАТНО, ИНТРАПЕРИТОНЕАЛНО С COFFEINI NATRII-BENZOAS В ДОЗА 10 МГ.КГ.Т., 20 МИНУТИ СЛЕД КОЕТО ИМ СЕ ВЗЕМАШЕ КРЪВ ЗА ИЗСЛЕДВАНЕ. ПЕТА ГРУПА - ОПИТНА, ОТ 6 ЖИВОТНИ, ИНЖЕКТИРАНИ ПО СЪЩИЯ НАЧИН, СЪС СЪЩАТА ДОЗА КОФЕИН, КАКТО ТЕЗИ ОТ ЧЕТВЪРТА ГРУПА. КРЪВ ЗА ИЗСЛЕДВАНЕ СЕ ВЗЕМА НА 60 МИНУТА ОТ ИНЖЕКТИРАНЕТО.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

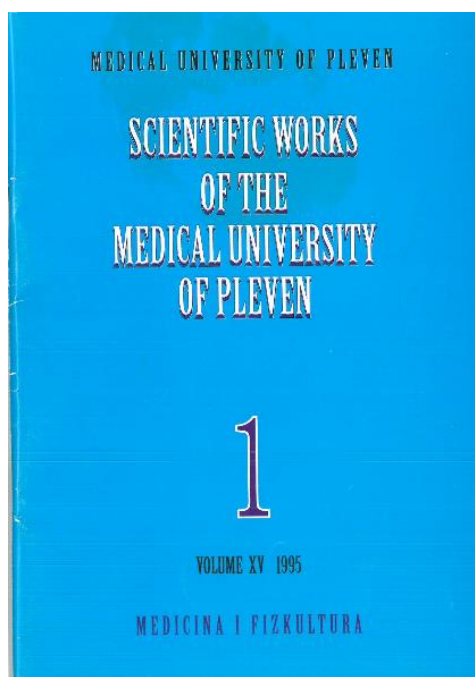
РЕЗУЛТАТИТЕ ОТ ЕКСПЕРИМЕНТА СА ПРЕДСТАВЕНИ В ТАБЛИЦА.

СРЕДНИ СТОЙНОСТИ НА ГЛЮКОЗАТА И 2,3 ДФГ В ЕРИТРОЦИТИТЕ
НА КОНТРОЛНИ И ОПИТНИ ЖИВОТНИ

ГРУПА ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ЖИВОТНИ	ИЗСЛЕДВАНИ ПОКАЗАТЕЛИ	
	ГЛЮКОЗА D MMOL/L	2,3 ДФГ D MMOL/L
КОНТРОЛНА ГРУПА	4,43 ± 0,62	16,49 ± 1,06
ОПИТНА, 20 МИН. СРЕД АДР.	9,86 ± 0,43	20,04 ± 1,05
ОПИТНА, 60 МИН. СРЕД АДР.	11,34 ± 1,68	22,43 ± 0,96
ОПИТНА, 20 МИН. СРЕД СОФ.	5,23 ± 0,20	23,09 ± 1,62
ОПИТНА, 60 МИН. СРЕД СОФ.	6,39 ± 1,00	22,72 ± 1,23

НА БАЗАТА НА ПОЛУЧЕНИТЕ РЕЗУЛТАТИ МОЖЕ ДА СЕ НАПРАВИ ИЗВОД, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ СРЕДСТВА, КОИТО РЕАЛИЗИРАТ ЕФЕКТИТЕ СИ, ЧРЕЗ ПОСРЕДНИЧЕСТВОТО НА Ц.АМО И КОНКРЕТНО ТЕЗИ ОТ ТЯХ, КОИТО УВЕЛИЧАВАТ РНТ-РЕСУЛТАТНАТА МУ КОНЦЕНТРАЦИЯ, ПРЕДИЗВИКАТ УВЕЛИЧЕНИЕ НА ГЛЮКОЗАТА И 2,3 ДФГ В ЕРИТРОЦИТИТЕ.

36. Marev R, Gercheva L, Pandurska A, Stavreva G, Salovsky P, Ruskova A, **Pendicheva D.** Complex Cadmium and EDTA Effect on Haematopoietic Function of Rats. Scientific Works of the Medical University of Pleven. 1995:XV(1):20-22.



COMPLEX CADMIUM AND EDTA EFFECT ON HAEMATOPOIETIC FUNCTION OF RATS

**R. Marev¹, L. Gercheva², A. Pandurska¹, G. Stavreva¹, P. Salovsky³,
A. Ruskova², D. Pendicheva¹**

¹*Department of Pharmacology, MU, Pleven*

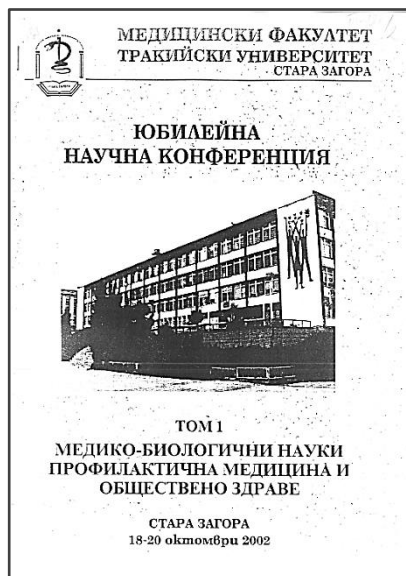
²*Clinic of Haematology, MU, Pleven*

³*Department of Disaster Medicine, MU, Pleven*

ABSTRACT. An experiment was carried out to estimate the effect of combined cadmium chloride and ethylene-diamine-tetraacetic acid (EDTA) application on the haematopoietic function of bone marrow in rats. It was established that triple application of EDTA-calcium dinatrium (200 mg/kg b.w.) almost completely neutralizes the toxic effect of cadmium chloride on neutrophilic granulocytopoiesis and erythrocytopoiesis at a dose of $\frac{1}{20}$ of LD₅₀. It is assumed that this action of EDTA is due to its property to form a chelating complex with cadmium.

KEY WORDS: haematopoiesis, cadmium, EDTA

37. Христова П, Ставрева Г, Пандурска А, Пендичева Д, Христова И, Недялков А. Сексуално поведение и познания за полово-преносими заболявания сред ученици от 11 до 15 годишна възраст. Секция „Медкобиологични науки“. Сборник с доклади от Юбилейна научна конференция 18-20 октомври 2002 г., Медицински факултет, Тракийски университет, Стара Загора. 2002;1:218-22.



THE REPRODUCTIVE BEHAVIOUR OF THE WOMEN FROM THE ROMANY MINORITY

P.Christova¹, G.Stavreva², D.Pendicheva²,
I.Hristova³, A.Pandurska², A. Nedialkov⁴, K. Romanov⁵

¹Dept of Social Medicine;

²Dept of Experimental and Clinical Pharmacology;

³Dept of Obstetrician and Gynecology;
High Medical School-Pleven;

⁴Town of Chiprovtsi, Social cares;

⁵Bulgarian Association of Planned Parenthood-D.Mitropoliia

ABSTRACT. The aim of the study was to analyze the reproductive behaviour and to realize the planned parenthood among the Romany community. Standard interview with 820 women of Romany origin was held. The age is between 15 and 40, living in the cities of Sofia, Pleven, and Sliven. Up to the moment of the study 71,2% of the women have up to 4 kids: 13,4% - more than 4, and 7,4% still don't have any children. The coincidence between the desired and the real number of children from the three regions exist ($F=12,4$; $P=0,01$). 2/3 of the women made their first delivery up to 17 years of age. That's why educational and health activities regarding the reproductive behaviour of women are instant. These activities have to commence from the age of 11 and to continue in the next age group.

Key words: reproductive behaviour, Roman community, planned parenthood, first delivery age.

38. Christova P, Stavreva G, **Pendicheva D**, Hristova I, Pandurska A, Nedialkov A, Romanov K. The reproductive behavior of women from the Romany minority. Сборник с доклади от Юбилейна научна сесия 2002 г., Медицински факултет, Стара Загора. 2002;1:223-7.



THE REPRODUCTIVE BEHAVIOUR OF THE WOMEN FROM THE ROMANY MINORITY

P.Christova¹, G.Stavreva², D.Pendicheva²,
I.Hristova³, A.Pandurska², A. Nedialkov⁴, K. Romanov⁵

¹Dept of Social Medicine;

²Dept of Experimental and Clinical Pharmacology;

³Dept of Obstetrician and Gynecology;

High Medical School-Pleven;

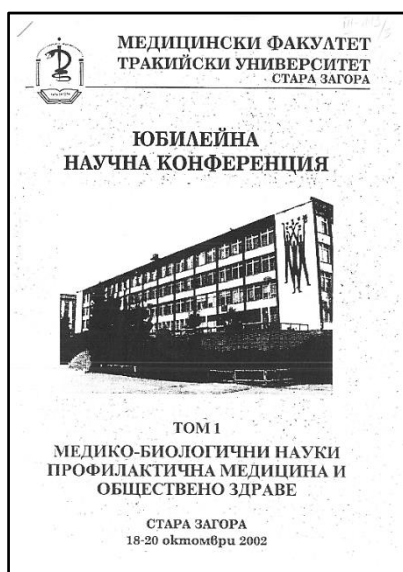
⁴Town of Chiprovtsi, Social cares;

⁵Bulgarian Association of Planned Parenthood-D.Mitropoliia

ABSTRACT. The aim of the study was to analyze the reproductive behaviour and to realize the planned parenthood among the Romany community. Standard interview with 820 women of Romany origin was held. The age is between 15 and 40, living in the cities of Sofia, Pleven, and Sliven. Up to the moment of the study 71,2% of the women have up to 4 kids: 13,4% - more than 4, and 7,4% still don't have any children. The coincidence between the desired and the real number of children from the three regions exist ($F=12,4$; $P=0,01$). 2/3 of the women made their first delivery up to 17 years of age. That's why educational and health activities regarding the reproductive behaviour of women are instant. These activities have to commence from the age of 11 and to continue in the next age group.

Key words: reproductive behaviour, Roman community, planned parenthood, first delivery age.

39. Ставрева Г, Пендичева Д, Христова П. Аprobация на изпитни тестове по фармакология. Сборник с доклади от Юбилейна научна сесия 2002 г., Медицински факултет, Стара Загора. 2002;1:295-9.



АПРОБАЦИЯ НА ИЗПИТНИ ТЕСТОВЕ ПО ФАРМАКОЛОГИЯ

Г.Ставрева¹, Д.Пендичева¹, П.Христова²

¹Катедра по експ. и клинична фармакология;

²Катедра по социална медицина и здравен мениджмънт
ВМИ - Плевен,

APROBATION OF DIDACTIC TESTS IN PHARMACOLOGY

G. Stavreva¹, D. Pendicheva¹, P. Christova²

¹Dept of Experimental and Clinical pharmacology;

²Dept of Social medicine and health management
High Medical Institut – Pleven

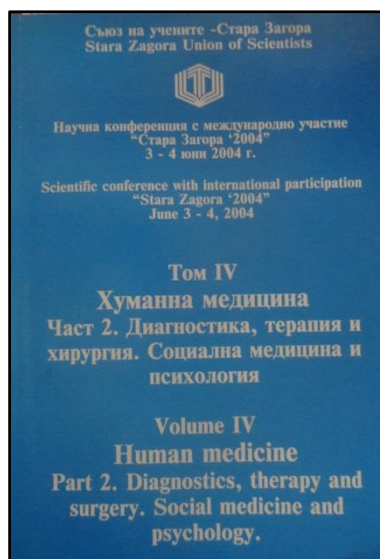
ABSTRACT. The aim of this study was to analyze didactic tests applied to evaluate knowledge of IVth-year students at the end of their course of pharmacology. 113 questions were analyzed according to the criteria: difficulty, discrimination and distractors. 78,8% of the questions covered the docimologic requirements; 1,8% were assessed as "difficult"; and the rest were "easy". The scores were divided in two groups: "good" /40-61 points/ and "bad" /19-39 points/, with a level of significance $F=111,0$; $P=0,0001$. A correlation was found between the test scores and the final marks. 50 questions need to be corrected according to the criterion-referenced measurement. Combined use of didactic tests, a practical and theory exams results in a more precise summative evaluation of students' knowledge and skills.

Key words: test, docimologic criteria, approbation of test

Качеството на учебния процес в медицинските висши учебни заведения се определя от прецизния контрол на знанията и уменията на студентите, от избора на контролно-оценъчни процедури, позволяващи адекватна преценка на постигнатия ефект в обучението в съответствие с формулираните учебни цели [3].

Сред съвременните обективни методи за контрол и оценка на ефективността на обучение са дидактическите тестове, прилагани за проверка на цялостната теоретична подготовка на студентите и техните умения за решаване на различни видове учебни задачи [2, 3]. Коректното използване на програмирани тестове изисква те да бъдат адаптирани към съответната учебна обстановка, да съответстват на учебното съдържание и целите на обучение на съответния университет [1, 3].

40. Ставрева Г, Пендичева Д, Христова П. Аprobация на писмено представени казуси по клинична фармакология. Сборник с доклади от Научна конференция с международно участие „Стара Загора – 2004“. Издателство „Съюз на учените – Стара Загора“. 2004;1:236-41.



АПРОБАЦИЯ НА ПИСМЕНО ПРЕДСТАВЕНИ КАЗУСИ ПО КЛИНИЧНА ФАРМАКОЛОГИЯ

Галя Ставрева, Диана Пендичева, Петкана Христова*

Катедра "Експериментална и клинична фармакология"; *Катедра "Социална медицина"
ВМИ – Плевен, ул "Кл. Охридски" 1, 5800 Плевен, България

APPROBATION OF PAPER-CASES IN CLINICAL PHARMACOLOGY

Galya Stavreva, Diana Pendicheva, Petkana Hristova*

Department of Experimental and Clinical Pharmacology;
*Department of Social Medicine

Higher Medical Institute – Pleven, 1 Kliment Ohridski str., 5800 Pleven, Bulgaria

ABSTRACT:

The aim of study was to approbate paper-cases in clinical pharmacology and optimize their adequacy, validity and effectiveness.

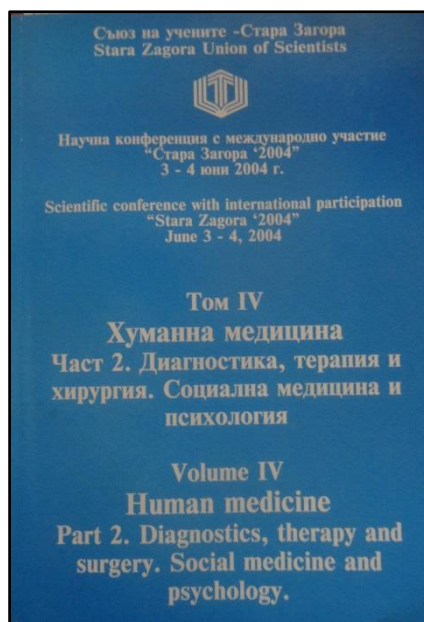
Written patient cases on important diseases were applied on 115 students and were analyzed according to criteria difficulty and discrimination.

Results show that cases on bronchial asthma, CHF, hypertension, and pain are difficult, but acceptable with excellent index of discrimination. Study results demonstrate that cases on IHD and antimicrobial therapy are the best according to difficulty, with excellent index of discrimination. A correlation was found between test scores and final marks.

Combined use of paper-cases with a theory exam results in a precise summative evaluation of students' knowledge and skills.

Key words: paper-case, difficulty, discrimination, approbation.

41. **Пендичева Д.,** Ставрева Г, Христова П. Избор на Р-лекарство от студенти-медици в V-ти курс. Сборник с материали от Научна конференция с международно участие „Стара Загора – 2004“. Издателство „Съюз на учените – Стара Загора“. 2004;IV(2):242-45.



ИЗБОР НА Р-ЛЕКАРСТВО ОТ СТУДЕНТИ - МЕДИЦИ В VTH КУРС

Диана Пендичева, Галя Ставрева, Петкана Христова*

*Катедра "Експериментална и клинична фармакология"; *Ка-
тедра "Социална медицина"*

ВМИ – Плевен, ул "Кл. Охридски" 1, 5800 Плевен, България

P-DRUG SELECTION BY VTH-YEAR MEDICAL STUDENTS

Diana Pendicheva, Galya Stavreva, Petkana Hristova*

Department of Experimental and Clinical Pharmacology;

**Department of Social Medicine*

*Higher Medical Institute – Pleven, 1 Kliment Ohridski str., 5800
Pleven, Bulgaria*

ABSTRACT:

The aim of study was to assess accuracy of P-drug selection by Vth-year medical students according to WHO model for rational drug therapy.

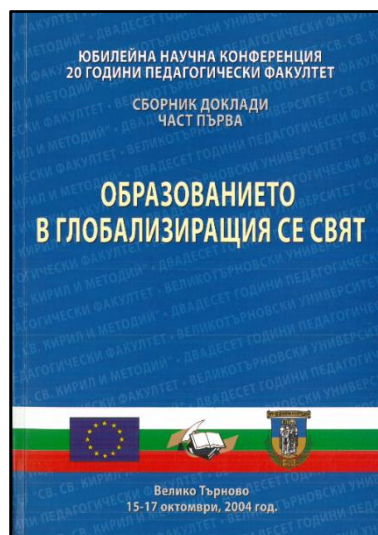
115 students at the end of problem-based course of clinical pharmacology were evaluated using case-based test.

Excellent and very good results are found in 93,8% for definition of problem (1); 66,3% -contraindications (2); 65,5% - drug interactions (3); 89,4% - drug name (4); 83,3% - dosage form (5); 65,4% - dosage schedule (6); 78,8% - duration of treatment (7), and 83,2% - prescription writing (8). Unsatisfactory results were not shown for criteria 1, 4, 7.

Study results determine strong and weak points in teaching and learning process.

Key words: P-drug selection, case-based test, rational drug therapy.

42. **Пендичева Д**, Ставрева Г, Пандурска А. Формира ли проблемно-базираното обучение комуникативни умения у студенти-медици V-ти курс при назначаване на рационална лекарствена терапия? Сборник доклади (Част първа) от Юбилейна научна конференция „20 години Педагогически факултет „Образованието в глобализацията се свят“, Велико Търново. 2004;1:476-78.



ФОРМИРА ЛИ ПРОБЛЕМНО-БАЗИРАНОТО ОБУЧЕНИЕ КОМУНИКАТИВНИ УМЕНИЯ У СТУДЕНТИ-МЕДИЦИ V КУРС ПРИ НАЗНАЧАВАНЕ НА Р-ЛЕКАРСТВО

д-р Диана Пендичева, д-р Галя Ставрева, д-р Антоанета Пандурска
Катедра „Експериментална и клинична фармакология и МБС“,
Медицински Университет, гр. Плевен

Резюме: Целта на проучването е да се оценят комуникативните умения на студенти-медици V курс, формирани в процеса на проблемно-базирано обучение по клинична фармакология, съобразено с утвърдената концепция на СЗО за избор и назначаване на Р-лекарство

На 115 студенти от V курс, МУ – гр. Плевен е приложен тест, базиран на писмен клиничен случай върху шест основни социално-значими заболявания и синдроми. Комуникативните умения на студентите са оценявани от преподавател в ролята на симулиран пациент.

Ключови думи: оценка, комуникативни умения, студенти-медици, Р-лекарство.

Способността да се общува е неотделим елемент от цялостното формиране на отношенията лекар-пациент. Диагностично-терапевтичният процес е сложен и нееднозначен. Освен теоретични познания и професионален опит, той изисква и утвърдени умения за разбиране на човешкото поведение,

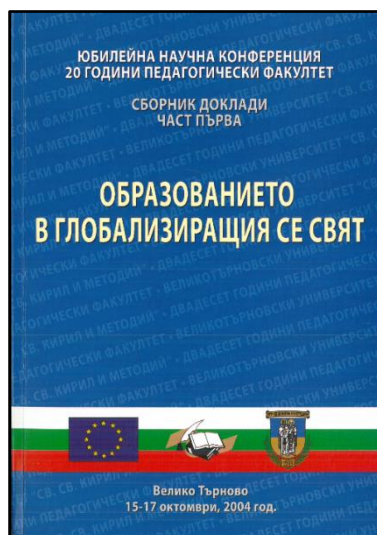
за реално оказване на помощ по възможно най-ефективен начин [5,8].

Как да се говори с пациента, как да бъде изслушван; как да се разбират посланията му; как да се разпознава онова, което е под повърхността на видимото поведение; как да бъде избран най-рационалният път за разрешаване на проблемите – тези професионални умения далеч надхвърлят обичайните рамки на учебния процес. Те се изграждат последователно, с обединени усилия на интердисциплинарно ниво, успоредно с преподаването на основните знания [3,4,6,8].

Връзката лекар-пациент, реална или симулирана, протича в три основни фази. В първата фаза експерт е пациентът. Той най-добре познава своите оплаквания, тревоги, страхове или потребности. Лекарят внимателно изслушва, проследява и приема онова, което пациентът съобщава.

В следващата фаза експерт е лекарят. Той преглежда пациента и, прилагайки знанията и опита си, поставя диагноза и назначава терапия. Естеството на въпросите, тонът и поведе-

43. Ставрева Г, Пендичева Д. Оценка на уменията на студентите за избор на рационална лекарствена терапия чрез тест, базиран на писмен клиничен случай. Сборник доклади (Част първа) от Юбилейна научна конференция „20 години Педагогически факултет „Образованието в глобализацията се свят“, Велико Търново. 2004;1:479-80.



ОЦЕНКА НА УМЕНИЯТА НА СТУДЕНТИТЕ ЗА ИЗБОР НА РАЦИОНАЛНА ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ ЧРЕЗ ТЕСТ, БАЗИРАН НА ПИСМЕН КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

д-р Галя Ставрева, д-р Диана Пендичева,
Катедра „Експериментална и клинична фармакология и МБС“,
Медицински Университет, гр. Плевен

Резюме: Целта на проучването е да се оценят уменията на студентите-медици от пети курс за избор на рационална лекарствена терапия чрез тест, базиран на писмен клиничен случай.

На 115 студенти, завършили проблемно-базирано обучение по клинична фармакология, бяха приложени 19 апробиран писмени клинични случаи върху шест основни социално-значими заболявания и синдроми. Уменията на студентите бяха оценявани чрез стандартизиран тест, базиран на писмен случай. Резултатите показват, че 75% от участниците се справят много добре и отлично с избора на ефикасна, сигурна, удачна и финансово съобразна лекарствена терапия.

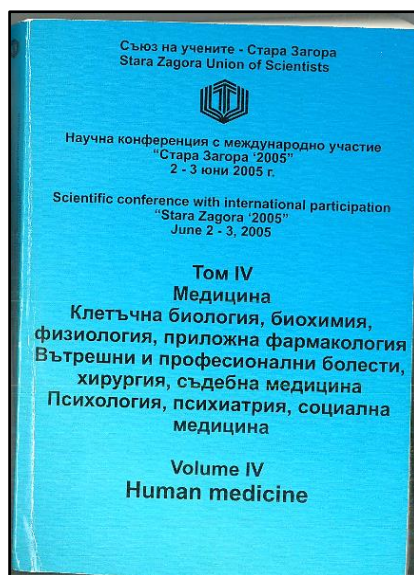
Ключови думи: оценка, умения на студентите, рационална лекарствена терапия, тест.

ЦЕЛТА на проучването е да се оценят уменията на студентите-медици от пети курс за избор на рационална лекарствена терапия чрез тест, базиран на писмен клиничен случай.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ: На 115 студенти от V курс-АЕО, преминали проблемно-базиран курс на обучение по клинична фармакология, е проведен стандартизиран тест върху 19 апробиран писмено представени клинични случаи, обхващащи шест основни социално-значими заболявания и синдроми (исхемична болест на сърцето, хипертония, сърдечна недостатъчност, бронхиална астма, болков синдром, бактериални инфекции). На всеки от участниците е предоставен един случай за самостоятелен анализ в рамките на 45 минути.

Уменията на студентите са оценявани чрез стандартно интервю, съобразно утвърдените критерии на СЗО за избор на рационална лекарствена терапия — ефикасност, сигурност,

44. Ставрева Г, Пендичева Д, Пандурска А. Сурогат-крайни цели като предиктори на клиничния изход Сборник доклади от Научна конференция с международно участие на СУБ – Стара Загора. Издателство „Съюз на учените – Стара Загора”. 2005;IV:110-6.



СУРОГАТ-КРАЙНИ ЦЕЛИ КАТО ПРЕДИКТОРИ НА КЛИНИЧНИЯ ИЗХОД

Галия Ставрева, Диана Пендичева, Антоанета Пандурска
*Катедра „Експериментална и клинична фармакология”,
Медицински факултет, Медицински Университет, ул. „Кл.
Охридски” 1, 5800 гр. Плевен, България*

SURROGATE ENDPOINTS AS PREDICTORS OF CLINICAL OUTCOME

Galya Stavreva, Diana Pendicheva, Antoaneta Pandurska
*Department of Experimental and Clinical Pharmacology, Medical
University, Medical University – Pleven, 1 Kliment Ohridski str., 5800
Pleven, Bulgaria*

ABSTRACT

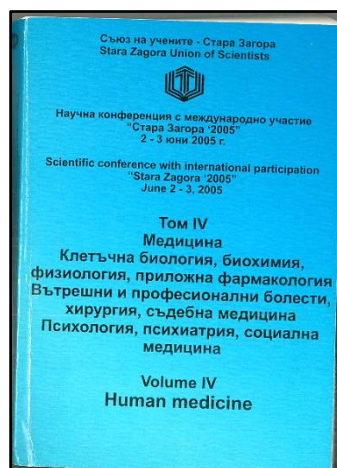
The terms “surrogates”, “surrogate-endpoints” and “endpoints” were considered. Their clinical role and their influence on the new drug development were discussed.

Surrogate-endpoints are laboratory or physical signs that are used in therapeutic trials as

substitutes for a clinically meaningful endpoint that is a direct measure of how a patient feels, functions, or survives. Surrogate-endpoints replace a distant endpoint with a more proximal one, can be measured more easily or frequently; can be measured with higher precision; are less invasive; reduce sample size requirements and decrease the cost of the clinical trials. They are expected to predict the effect of the therapy.

Key words: surrogates, surrogate-endpoints, endpoints.

45. **Пендичева Д**, Духленски И, Ставрева Г, Пандурска А. Amisulpride – ефективност и качество на живот при лечение на пациенти с незадоволителен терапевтичен отговор на други антипсихотици. Сборник доклади от Научна конференция с международно участие на СУБ – Стара Загора. Издателство „Съюз на учените – Стара Загора“. 2005;IV:391-7.



AMISULPRIDE – ЕФЕКТИВНОСТ И КАЧЕСТВО НА ЖИВОТ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С НЕЗАДОВОЛИТЕЛЕН ТЕРАПЕВТИЧЕН ОТГОВОР НА ДРУГИ АНТИПСИХОТИЦИ

Диана Пендичева, Иво Духленски*, Галя Ставрева, Антоанета Пандурска

Катедра „Експериментална и клинична фармакология“, Медицински факултет, Медицински Университет, ул. „Кл. Охридски“ 1, 5800 гр. Плевен, България;

**Диагностично-консултативен център II ЕООД, 5800 гр. Плевен, България*

AMISULPRIDE – EFFECTIVENESS AND QUALITY OF LIFE IN OUTPATIENTS WITH LOW THERAPEUTIC RESPONSE TO OTHER ANTIPSYCHOTICS

Diana Pendicheva, Ivo Duhlenksi*, Galya Stavreva, Antoaneta Pandurska

*Department of Experimental and Clinical Pharmacology
Faculty of Medicine, Medical University – Plevan, 1 Kliment Ohridski str., 5800 Plevan;*

Medical Diagnostic Centre II, 5800 Plevan, Bulgaria

ABSTRACT

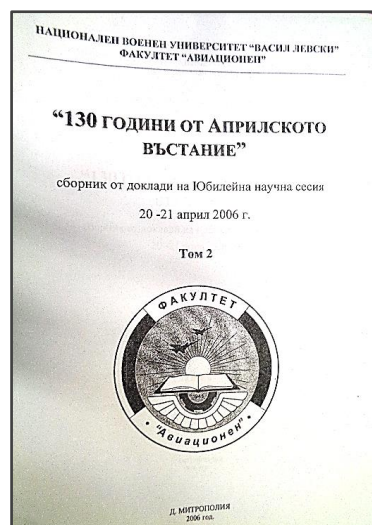
The aim of our study was to evaluate Amisulpride (Solian) effectiveness and quality of life in long-term treatment of outpatients with low therapeutic response to conventional and other atypical neuroleptics.

53 outpatients (29 males and 24 females) of the psychiatric service in MDC II – Plevan with schizophrenia according to DSM IV criteria, who were switched on Solian, were followed up from June 2003 to June 2004. Effectiveness of long-term treatment with Solian and quality of life were evaluated with PANSS and SQLS (Wilkinson et al.).

Clinical improvement was documented in 88,4% of patients. Significant reduction of the total PANSS score and early improvement in the affective-emotional domain were registered.

Key words: Solian, schizophrenia, effectiveness, quality of life.

46. Пандурска А, Пендичева Д, Ставрева Г, Михайлова М, Димитрова А, Христова П. Нашият опит от въведеното факултативно обучение по хомеопатия на студенти-медици. Сборник от доклади от Юбилейна научна сесия „130 години от Априлското въстание“, Долна Митрополия. 2006;378-81.



НАШИЯТ ОПИТ ОТ ВЪВЕДЕНОТО ФАКУЛТАТИВНО ОБУЧЕНИЕ ПО ХОМЕОПАТИЯ НА СТУДЕНТИ-МЕДИЦИ

А. М. Пандурска, П. А. Христова, Д. И. Пендичева, Г. Ц. Ставрева, М. П. Михайлова, А. А. Димитрова
Медицински факултет, Медицински университет-Плевен

Хомеопатията е терапевтичен метод, базиран на индивидуалния подход, принципа на подобие и безкрайно малките разреждания. Името ѝ произхожда от гръцки език: *homeos* – подобен и *pathos* – болест. Това е терапия, при която на болния се назначават малки, или безкрайно малки дози от вещество, което прието при здрав човек в измерими количества би предизвикало симптоми, подобни на тези, у болния [1,7,9,10,11,12].

В много страни по света (Франция, Великобритания, Белгия, Германия и др.) тя навлиза като терапевтичен метод и медицинска концепция в клиничната практика [2,3,4,5], като хомеопатичните лекарства се реимбурсират от здравноосигурителните каси и фондове.

През 1994 год. на Петия Международен конгрес на Световната Медицинска Хомеопатична Организация, състоял се в Париж, официален представител на СЗО, определи хомеопатията, като призова да даде своя дял за постигане на инициативата на СЗО «Здраве за всички». СЗО препоръчва на всички страни в света да усвоят и използват този терапевтичен метод, който има и икономически предимства [6].

Днес преподаването по хомеопатия е включено в програмите за следдипломна квалификация на лекари, фармацевти и стоматолози, както и като факултативна дисциплина в редица престижни университети и медицински образователни центрове [8].

В България от 1995 г. се осъществява следдипломно медицинско обучение на медици чрез курсове, организирани от Център за обучение и развитие на хомеопатията (ЦОРХ) в София, Пловдив и Варна.

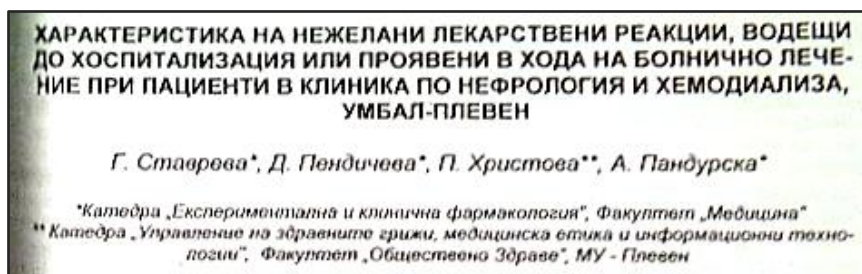
Хомеопатичните лекарства са разрешени за употреба и регистрирани от ИАЛ през януари 1996 год [1].

Нарастващият интерес към хомеопатията в страната и конкретно сред студентите от Плевен е една от причините в програмата на Медицински Университет да бъде включен факултативен лекционен курс по хомеопатия.

ЦЕЛИТЕ на проучването са:

1. Оценка на резултатите от първия в страната факултативен курс по хомеопатия, проведен в Медицински университет - гр. Плевен през зимния семестър на 2004-2005 учебна година.

47. Ставрева Г, Пендичева Д, Христова П, Пандурска А, Марев Р, Кръстева Г. Нежелани лекарствени реакции, довели до хоспитализация – проспективен фармакоепидемиологичен анализ на 485 пациенти. Сборник доклади от Научна конференция с международно участие на СУБ-Стара Загора. 2006; IV:218-22.



Abstract

The aim of this pharmacovigilance study was to identify the admissions to Dept. of Gastroenterology and Nephrology due to Adverse Drug Reactions (ADRs) over three-month period. Therefore, we undertook a prospective analysis to evaluate the prevalence of admissions related to an ADR, types, causality, and severity of ADRs, length of stay, avoidability, and outcome. Among 485 admissions, we found 2,68% to be ADR-related; 2/3 of hospitalizations were caused by GIT haemorrhages, few cases of toxic hepatitis, hypoglycaemia, and acute renal failure. 92,31% were determined to be Type A according to Edwards&Aronson. Most ADRs were predictable and either definitely or possibly avoidable, considering patients' risk factors assessment and limitation of polypragmacy.

Key words: adverse drug reaction, hospital admission

48. Михайлова М, Ставрева Г, Пендичева Д, Пандурска А, Димитрова А: Хомеопатична терапия на доброкачествена простатна хиперплазия – клиничен случай. "Съвременна хомеопатия". Издателство "Енола 21" ЕООД, София. 2006;9: 6-7.

6 Брой 9, 2006 г.

СЪВРЕМЕННА ХОМЕОПАТИЯ

ХОМЕОПАТИЧНА ТЕРАПИЯ НА ДОБРОКАЧЕСТВЕНА

М. П. Михайлова, Г. Ставрева, Д. Пендичева, А. Пандурска, А. Димитрова
Медицински Университет - Плевен, България

Касае се за мъж на 74 години, пенсионер.

● ПЪРВИЧЕН ПРЕГЛЕД (17.12.2004 год.)

Повод за консултация:

- диспурични смущения с чести позиви за уриниране през деня и през нощта с отделение на малко количество урина на тънка струйка; парене между микците; изтичане на урина на капки в края на уринирането; непродуктивни капки с болка в областта на малкия таз; Пациентът не съобщава за видими промени в цвета на урината;
- болки в кръста с ирадиация към дясна ингвинална област, а в ляво - по хода на п. ischiadicus;
- виене на свят сутрин при ставане от леглото.

Минали и придружаващи заболявания:

- Ревматизъм в детска възраст;
- Травма в лумбалната област преди 13 години;
- Хипертонична болест. Сърдечна недостатъчност II степен. Стеноза на митрална клапа;
- Захарен диабет тип 2 с добър метаболитен контрол.

Фамилна обремененост:

- не съобщава

Сегашна анамнеза:

Диспуричните смущения на пациента датират от 7 години, когато е била установена хипертрофия на простатата. Паренето по хода на уретрата е особено силно след уриниране, състоянието се влошава след баня, изхожд и при запек. Не пуши. Събужда се 5-6 пъти през нощта от позиви за уриниране.

Провеждана терапия:

От 6 месеца приема лекарството Omnis (Tamsulosin), предписано от уролог, но не намира промяна в състоянието си.

Поддържаща терапия за придружаващите заболявания:

Enalapril tab 10 mg 2 tab/24 h; Diaprel MR (Gliclazide) tab 30 mg 1 tab/24 h.

Статус

Пациентът е енергичен, външни възрастта си и заболяванията. По време на хомеопатичното интервю се опитва да доминира. Уचित, въпитан, но изискващ. Запазено общо състояние. Астеничен хабитус. Кожа - бледа. Глава и шия - б. о. При аускултация: Отслабено везикуларно дишане, с леко удължен експиратор. Ритмична сърдечна дейност, акцентуиран I тон на върха с диастолен шум. Артериално налягане 160/90 mmHg. Корем - на нивото на гръдния кош, черен дроб - на 1 см под ребрената дъга, неболезнен при палпация. Succussio renalis - двустранно отрицателно. Крайници - мраморирани долни крайници, запазени пулсации двустранно. Клинично важни рефлекс - запазени.

Локален статус (описан от специалист-уролог)

Простата - 5 x 5,5 см (норма 4 x 3 см), гладка, плътнорастна консистенция, неболезнена. Изгледен sulcus medialis, добре ограничени ръбове, несраснали с правото черво. Остатъчна урина в обем над 300 ml (определен при абдоминална ехография).

Параклинични изследвания

Пълна кръвна картина: WBC - 6,5 X 10⁹ /l; RBC - 4,62 X 10¹² /l; Hgb - 141 g/l; PLT - 185 X 10⁹ /l; PCT - 137 X 10⁻²; MCV - 92 fl; LYM - 30,6 %; MON - 9,2 %; LYM - 2,0 X 10⁹ /l; MON - 0,6 X 10⁹ /l; GRA - 4,0 X 10⁹ /l; CPE - 4 mm.

Биохимични показатели: Сер. глюкоза - 6,0 mmol/l; урея - 5,2 mmol/l; креатинин - 88 (mol/l); общ белтък - 76,3 g/l; албумин - 42,7 g/l; общ билирубин - 10,55 (mol/l); ASAT - 20,1 IU/l; ALAT - 10,4 IU/l; LDH - 22,0 IU/l; AP - 84 IU/l; холестерол - 3,59 mmol/l; HDL - 0,91 mmol/l; триглицериди - 0,79 mmol/l.

Урина: Белтък - отриц.; глюкоза - отриц.; седимент - 8 Lew и единични Еу.

Урокултура: Липса на бактериален растеж.

Диагноза: ДОБРОКАЧЕСТВЕНА ПРОСТАТНА ХИПЕРПЛАЗИЯ (ДПХ)

Лечение

Схема за 1 месец:

Silphium 15 CH - по 5 гранули сутрин на гладно за 7 дни, последвано от 1 доза глобули седмично.

Conium maculatum 9 CH - по 5 гранули вечер преди лягане за 28 дни.

Medorrhinum 30 CH - по 1 доза глобули 2 пъти месечно.

● КОНТРОЛЕН ПРЕГЛЕД (17.01.2005 год.)

Пациентът е бодр, с добро самочувствие и в добро общо състояние. Нощните позиви за уриниране са се ограничили до 1-2, а чувството за парене е изчезнало! Болките в кръста и "дърпането в левия крак" са намалели. За периода е прекратен приемът на Omnis. Терапията на ДПХ е провеждана само с назначените хомеопатични лекарства. Поддържащите алопатични лекарств-

49. **Пендичева Д.**, Духленски И, Пандурска А. Генотипизиране на цитохром P450 2D6 при пациенти с депресивни разстройства, провеждащи лечение с антидепресанти. Сборник с доклади от Международна научна конференция "Предизвикателствата пред науката във връзка с членството на България в ЕС", 7-8 юни 2007 год., гр. Стара Загора, България. Изд. къща "СУБ-Стара Загора". 2007;7:184-90.



**ГЕНОТИПИЗИРАНЕ НА ЦИТОХРОМ P450 2D6 ПРИ
ПАЦИЕНТИ С ДЕПРЕСИВНИ РАЗСТРОЙСТВА,
ПРОВЕЖДАЩИ ЛЕЧЕНИЕ С АНТИДЕПРЕСАНТИ**

Диана Пендичева*, Иво Духленски**, Антоанета Пандурска*
*Катедра „Физиология, Експериментална и клинична фармако-
логия“, Факултет по медицина, Медицински Университет,
ул. „Кл. Охридски“ 1, 5800 гр. Плевен, България;
**Психиатричен кабинет,
Диагностично-консултативен център II ЕООД,
5800 гр. Плевен, България
E-mail: pendicheva@gmail.com

**GENOTYPING OF CYP450 2D6 IN DEPRESSIVE PATIENTS
ON ANTIDEPRESSANT DRUG THERAPY**

Diana Pendicheva*, Ivo Duhleniski**, Antoaneta Pandurska*
*Department of Experimental and Clinical Pharmacology
Faculty of Medicine, Medical University – Pleven, 1 Kliment Ohridski
str., 5800 Pleven;
**Psychiatric office, Medical Diagnostic Centre II, 5800 Pleven, Bulgaria
E-mail: pendicheva@gmail.com

ABSTRACT

Genotyping of cytochrome P 450 (CYP) 2D6 is a valid alternative to therapeutic drug monitoring (TDM) and conventional phenotyping in drug metabolism analysis.

Methods of genotyping are informative about the individual metabolic capacity and allow differentiation of genetically based metabolic changes from noncompliance in potential non-responders.

CYP2D6 is involved in metabolism of tricyclic antidepressants, some selective serotonin uptake inhibitors and antipsychotics.

Analysis of CYP2D6 polymorphisms could be applied for optimization of antidepressant drug therapy in depressive patients and for prediction of response to potential co-medication.

Key words: genotyping, CYP2D6, antidepressants.

50. Ставрева Г, Пендичева Д, Христова П, Пандурска А: Характеристика на нежелани лекарствени реакции, водещи до хоспитализация или проявени в хода на болнично лечение при пациенти в Клиника по нефрология и хемодиализа, УМБАЛ-Плевен. Доклади от Юбилейна научна конференция "Дни на общественото здраве", 5-7 октомври 2006 г. Издателски център на МУ-Плевен. 2007;133-7.



ХАРАКТЕРИСТИКА НА НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ, ВОДЕЩИ ДО ХОСПИТАЛИЗАЦИЯ ИЛИ ПРОЯВЕНИ В ХОДА НА БОЛНИЧНО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ В КЛИНИКА ПО НЕФРОЛОГИЯ И ХЕМОДИАЛИЗА, УМБАЛ-ПЛЕВЕН

Г. Ставрева*, Д. Пендичева*, П. Христова**, А. Пандурска*

*Катедра „Експериментална и клинична фармакология“, Факултет „Медицина“

** Катедра „Управление на здравните грижи, медицинска етика и информационни технологии“, Факултет „Обществено здраве“, МУ - Плевен

ВЪВЕДЕНИЕ

Според СЗО нежелана лекарствена реакция (НЛР) е всеки вреден и неочакван отговор на организма към лекарство, който възниква при дози, използвани нормално за профилактика, диагноза или лечение на болести или за модификация на физиологични функции.

По литературни данни от 2 до 6% от пациентите постъпват в болничните заведения поради НЛР (1,2,4,15). Редица проучвания показват, че НЛР водят до усложнения по време на болничния престой при 6,6 до 30% от пациентите, и са причина за фатален изход при 3% (5,7,9,11,14). НЛР могат да удължат болничния престой, увеличат болничните разходи и представляват значителна икономическа тежест (4,3,6,9,10,12,14). По данни от различни проучвания продължителността на хоспитализация се удължава средно с 9 дни в САЩ (12) и 13 дни в Германия (13,14).

Хроничните бъбречни заболявания значимо променят фармакокинетичните параметри на лекарствата и увеличават риска от развитие на НЛР. Намалената орална резорбция и гломерулна филтрация, нарушената тубулна секреция и реабсорбция, промените в чревния, чернодробен и бъбречен метаболизъм създават условия за повишена токсичност и нежелани лекарствени взаимодействия, което налага прецизиране на терапевтичните режими в съответствие с настъпилите промени в бъбречната функция.

Целта на настоящото фармакоепидемиологично проучване е да характеризира типа, причинно-следствената връзка, тежестта и честотата на регистрираните НЛР, довели до хоспитализация и/или проявени в хода на болнично лечение при пациенти в Клиника по нефрология и хемодиализа на УМБАЛ-Плевен.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проспективно фармакоепидемиологично проучване на 223 пациенти на възраст над 18 години, хоспитализирани в Клиника по нефрология и хемодиализа на УМБАЛ-Плевен, е проведено в периода декември 2005 г. – февруари 2006 г. от експертен екип нефролози и клинични фармаколози. Проектът е одобрен от Комисия по етика на научно-изследователската дейност при МУ-Плевен.

Регистрираните при постъпване в клиниката и в хода на болничния престой НЛР, описани в индивидуална „Карта на пациента за епидемиологично проучване на нежелани лекарствени реакции“ след детайлна оценка на клинични прояви и параклинични промени, са характеризирани по тип, причинно-следствена връзка, тежест и честота чрез следните методи:

51. Пейчев Л, Бояджиева Н, Желязкова-Савова М, Вълчева-Кузманова С, Радев Р, Пандурска А, Пендичева Д, Ставрева Г, Милев Е, Георгиева М, Георгиев К, Ганчева С, Евтимов М. Емпирично социологическо изследване на представата за хомеопатията сред студентите от медицинските университети в България. Научни трудове на Съюза на учените - Пловдив, Годишник серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина, том XI. Академично издателство на ВСИ - Пловдив, 5-6 ноември 2010; стр.223-7.

Научни трудове на Съюза на учените в България-Пловдив, серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина. Том XI. Научна сесия „Медицина и дентална медицина“, 5-6 ноември 2009 Scientific researches of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XI, ISSN 1311-9427 Medicine and Stomatology Session, 5-6 november 2009

**ЕМПИРИЧНО СОЦИОЛОГИЧЕСКО ИЗСЛЕДВАНЕ НА
ПРЕДСТАВАТА ЗА ХОМЕОПАТИЯ СРЕД СТУДЕНТИТЕ ОТ
МЕДИЦИНСКИТЕ УНИВЕРСИТЕТИ В БЪЛГАРИЯ**

Пейчев Л¹, Бояджиева Н², Желязкова-Савова А³, Вълчева-Кузманова С³,
Радев Р⁴, Пандурска А⁵, Пендичева Д⁵, Ставрева Г⁵
МУ Пловдив¹, МУ София², МУ Варна³, ТУ Ст.Загора⁴, МУ Плевен⁵

**SOCIO-EMPIRICAL INVESTIGATION OF THE IDEA THE
BULGARIAN MEDICAL STUDENTS HAVE OF HOMEOPATHY**
Peychev L¹, Boyadjeva N², Zhelyazkova-Savova M³, Valcheva-Kuzmanova S³,
Radev R⁴, Pandurska A⁵, Pendicheva D⁵, Stavreva G⁵
MU Plovdiv¹, MU Sofia², MU Varna³, TU St.Zagora⁴, MU Pleven⁵.

Abstract

Material and methods. A socio-empirical investigation was held on among 1018 students of medicine, pharmacy and dentistry by inquiry. It included 15 questions of administrative and cognitive character about homeopathy, questions on the interrelation between homeopathy and modern medicine, as well as on risk/benefit of homeopathy. The aim of this study is to investigate the idea, understanding and the way the medical students in Bulgaria take homeopathy as a whole. **Results:** Students willing to study homeopathy were as follows: 94,6% pharmacists, 94,3% doctors, 70,1% dentists. About 35% of them had chosen homeopathy as a non compulsory subject before. All the students suggested that Homeopathy should be included in the curriculum of clinical pharmacology or clinical pharmacy. Many of the inquired students 861 (84,6%) define homeopathy as a method of treatment with very low doses, 165 (16,2%) consider it a nontraditional method and 224 (22%) identify it with phytotherapy. Very few 29 (2,8%) students don't know what homeopathy is. Boys knew less about homeopathy than girls. Students from upper courses had better idea of the means of homeopathy. There wasn't significant difference in the idea of homeopathy between the students of medicine, pharmacy and dentistry. As of the effect of the treatment with homeopathy - 414 (40,7%) girls and 170 (16,7%) boys consider it significant. Negative answer gave only 9 (0,9%). The question "Is Homeopathy safe?" was given a positive answer by 711 (69,8%), 225 (31,7%) of them were boys, 486 (68,3%) girls, 522 (51,3%) of them had passed the homeopathy course. **Conclusion:** The students from the medical universities in Bulgaria are highly motivated to study homeopathy. Their knowledge of the means of homeopathy is rising.

Key words: homeopathy, education.

52. Кръстева Г, Лакова Е, Пендичева Д, Ставрева Г. Интрацелуларната ренин-ангиотензинова система в сърцето – ново предизвикателство пред фармакотерапията. Science & Technologies. Medicine. 2011;1:102-6.

<http://www.sustz.com/journal/Volumel/Number1/Papers/GenkaKrasteva.pdf>

Science & Technologies

**ИНТРАЦЕЛУЛАРНАТА РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВА СИСТЕМА В СЪРЦЕТО –
НОВО ПРЕДИЗВОКАТЕЛСТВО ПРЕД ФАРМАКОТЕРАПИЯТА**

Г. Кръстева, Е. Лакова*, Д. Пендичева, Г. Ставрева

*Сектор „Експериментална и клинична фармакология”, *Сектор „Патофизиология”
Медицински факултет, Медицински университет, 5800 Плевен, ул. „Кл. Охридски” 1
krusteva_med@abv.bg*

**INTRACELLULAR RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM IN THE HEART – A NEW
CHALLENGE FOR PHARMACOTHERAPY**

G. Krasteva, E. Lakova*, D. Pendicheva, G. Stavreva

*Division of Experimental and Clinical Pharmacology, *Division of Pathophysiology, Medical
Faculty, Medical University, 5800 Pleven, 1 Kl. Ohridski str., Bulgaria, krusteva_med@abv.bg*

ABSTRACT

The physiological implications of the renin-angiotensin system (RAS) continue to expand with the identification of intracellular RAS (iRAS). The functional iRAS is described in cardiac and vascular cells. The iRAS may play an important role in cardiac remodeling under pathologic conditions that is not completely blocked by ACE inhibitors and AT1-receptor blockers. The clearest example of “intracrine” pharmacology in the RAS is provided by renin inhibitor aliskiren with its ability to block both extracellular and intracellular generation of AT-II. The knowledge of the iRAS may assist in the understanding and effective treatment of the cardiovascular disorders.

Key words: intracellular RAS, intracellular AT-II, chymase, hyperglycemia, renin inhibitors

РЕЗЮМЕТА ОТ УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ

Резюме на участие в международни научни форуми

1. **Pendicheva D, Duhlenki I, Pandurska A.** The safety of selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy – preclinical and clinical data review. European Neuropsychopharmacology. Papers of the 9th ECNP Regional Meeting, Sofia, Bulgaria. 2007;17, Suppl. 3: S157-158. **(2007 IF: 4.430)**



P.2.007 The safety of selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy – a preclinical and clinical data review

D.I. Pendicheva¹, I.B. Duhlenki², A.M. Pandurska¹.
¹Medical University, Department of Physiology, Experimental and Clinical Pharmacology, Pleven, Bulgaria; ²Diagnostic Consult Center II, Psychiatric Office, Pleven, Bulgaria

Affective disorders are common in women of reproductive age with a reported prevalence of depression 10–16% during pregnancy. Preconception treatment planning is often unfeasible as nearly 50% of all pregnancies are unplanned, making early detection and adequate treatment of primary significance to mother and fetus' wellbeing.

The purpose of the present review was to provide available preclinical and clinical data of existing risks of prenatal SSRI exposure during pregnancy.

Methods: Current published data from toxicological animal studies on the maternal-fetal unit pharmacokinetics of SSRIs, their embryotoxicity, teratogenic risk and perinatal mother and fetus toxicity were reviewed together with the existing information from epidemiological studies on short-term neonatal adaptation and neurobehavioural development of the newborn. Reports of prospective controlled trials, bibliographies of review articles and expert opinion discussions were searched from MEDLINEplus, PubMed, BioMedNet, Medscape, HealthStar and SafeFetus medical databases by using the search terms

S158

Post

SSRIs, citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline in depression and pregnancy.

Results: No published preclinical data were found for any teratogenic potential of SSRIs, but there were few reports attributable to isolated fetal toxicity in animal reproductive studies (reduced fetus ossification with sertraline, affected duration of pregnancy and low birth weight with fluoxetine). There have been no reported neonatal deaths associated with SSRI exposure during pregnancy. However, some human studies report a shorter mean gestational age, irritability, mild respiratory distress, weak cry, poor muscle tone, and neurobehavioral changes, especially with chronic use and near the term exposure. Neonatal cardiac dysrhythmias, intestinal motility disorders and urinary retention were found to be rare events. The older SSRIs, as fluoxetine, sertraline and citalopram, having FDA Pregnancy Risk Category B/C, seemed to be considered agents of choice for the treatment of depression during pregnancy. Fluoxetine was found to be the only extensively studied SSRI in pregnancy. Recent data on the use of paroxetine in early pregnancy have raised discussions about the increased risk of congenital heart malformations and persistent pulmonary hypertension in the newborn, leading to its PRC labeling D. If appropriate, the dose of the antidepressant should be tapered three to four weeks before the expected date of delivery to minimize the neonatal withdrawal risk.

Conclusions: There is sufficient evidence to show that failure to adequately treat depression in pregnancy can compromise maternal-fetal health and pregnancy outcome. Moreover, abrupt discontinuation of antidepressants during pregnancy can lead to serious maternal morbidity. A careful weighing of the risks and benefits for each individual pregnant patient is needed. SSRIs (with the exception of paroxetine) are an adequate treatment choice during pregnancy due to their favourable safety profile.

2. **Pendicheva D, Duhlenki I, Nakov V, Donchev T, Pandurska A.** Distribution of Cytochrome P450 2D6 in the human brain: potential role in psychotropic drug response. Papers of 3rd International Congress on Brain and Behaviour, Nov 28th-Dec 2nd 2007, Thessaloniki, Greece. Program and Book of abstracts, P032:146. Annals of General Psychiatry. 2008;7(Suppl 1):S127. doi: 10.1186/1744-859X-7-S1-S127. (1 цитиране)



3rd International Congress on Brain and Behaviour - Posters

Poster No 032

Distribution of Cytochrome P450 2D6 in the human brain: potential role in psychotropic drug response

Diana Pendicheva¹, Ivo Duhlenki², Tony Donchev³, Vladimir Nakov⁴, Antoaneta Pandurska⁵

1. Dept of Physiology, Experimental&Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, Medical University, Pleven, Bulgaria

2. Psychiatrist, Diagnostic Consultative Centre II, Pleven, Bulgaria

3. Psychiatrist, Military Medical Academy, Department of Psychiatry, Sofia, Bulgaria

4. Psychiatrist, Diagnostic Consultative Centre XXVIII, Sofia, Bulgaria

5. Dept of Physiology, Experimental&Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, Medical University, Pleven, Bulgaria

Annals of General Psychiatry, 2007, 7(suppl 1):S127

BACKGROUND:

The cytochromes P450 (CYP450) 1-3 are involved in 70-80% of all phase-I dependent metabolism of drugs. Highly polymorphic CYP450 2D6 gene is coding biotransformation of about 25% of clinically used medications, including opioid analgesics, antipsychotics and antidepressants. Its liver tissue expression is well investigated, but still controversial information is available regarding the presence in the human brain, as well as the contribution to psychotropic drug actions and adverse drug reactions. This review followed-up the published data according to the localization, regional distribution and protein expression of CYP 2D6 in CNS and analyzed the current information about its role in local drug pharmacokinetics and drug response.

MATERIALS AND METHODS:

MEDLINEplus, PubMed, Entrez and Medscape databases and electronic journals were searched for studies on CYP 2D6 in the human brain. Published research articles and reviews on pharmacogenetics of oxidative metabolism and psychotropic drug response were observed for the potential role of CYP 2D6 brain expression.

RESULTS:

Reviewed studies demonstrated CYP2D6 distribution, CYP2D6 mRNA and protein constitutive expression in neuronal and glial cells in certain CNS regions. [1,2,3] Some data supported differences in brain CYP2 induction, depending on the region, cell type and inducer. CYP2D6 was found to be involved in the brain endogenous substances metabolism and its enzyme activity could be under various regulatory mechanisms with potential influence on drug response. [4]

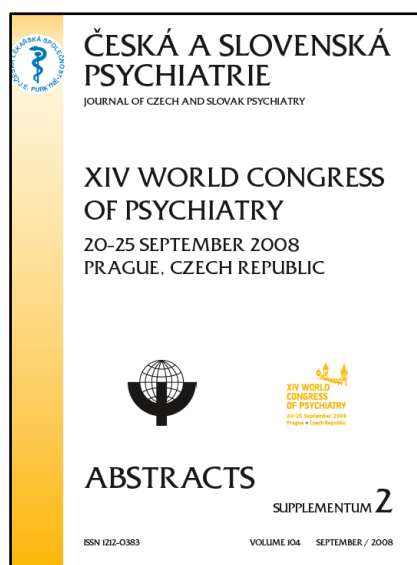
CONCLUSIONS:

Constitutive expression of CYP2D6 in CNS may create a local environment of drug metabolism, which, along with the potential neurotransmitter modulation, may contribute to altered sensitivity and inter-individual variability in psychotropic drug response.

REFERENCES:

1. E. Hedlund, J.-A. Gustafsson, M. Warner: Cytochrome P450 in the Brain. Current Drug Metabolism 2001, 2: 245-263
2. S. Chinta, H. Pai, S. Upadhyay, M. Boyd, V. Ravindranath: Constitutive expression and localization of the major drug metabolizing enzyme, cytochrome P4502D in human brain. Brain Res Mol Brain Res 2002, 103(1-2):49-61
3. I. Siegle, P. Fritz, K. Eckhardt, U. Zanger, M. Eichelbaum: Cellular localization and regional distribution of CYP2D6 mRNA and protein expression in human brain. Pharmacogenetics 2001, 11(3):237-245
4. S. Miksys, R Tyndale: The unique regulation of brain cytochrome P450 2 (CYP2) family enzymes by drugs and genetics. Drug Metab Rev. 2004, 36(2): 313-333

3. **Pendicheva D**, Duhlenksi I, Kaneva R, Saraeva R, Pandurska A, Marev R. Influence of different factors on drug response to antidepressants in patients with depression. XIV World Congress of Psychiatry, 20-25 September 2008, Prague, Czech Republic. Journal of Czech and Slovak Psychiatry. 2008;104(Suppl.2):P-01-217:918.



POSTERS – THERAPY

P-01-217

INFLUENCE OF DIFFERENT FACTORS ON DRUG RESPONSE TO ANTIDEPRESSANTS IN PATIENTS WITH DEPRESSION

INSTITUTIONS

1. Medical University, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Plovdiv, Bulgaria
2. Medical Diagnostic Centre II, Psychiatric office, Plovdiv, Bulgaria
3. Medical University, Molecular Medicine Centre, Sofia, Bulgaria

AUTHORS

1. Diana I. Pendicheva¹, Dr., MD, pendicheva@gmail.com
2. Ivo B. Duhlenksi², Dr., MD, duhlenksi@abv.bg
3. Radka P. Kaneva³, Mrs., PhD
4. Radoslava Saraeva³, Ms.
5. Antoaneta M. Pandurska¹, Mrs., MD, toni_panda@yahoo.com
6. Russi G. Marev¹, Dr., PhD

Aims: Standard antidepressant treatment was found to fail in 30-40% of patients with depression. Multiple complex factors may govern individual drug response and could affect the positive outcome of therapy, resulting in lack of efficacy, often switch to another antidepressant, higher risk of adverse drug reactions (ADRs) and compromised patient compliance. This pilot study follows up the influence of different factors, such as age, gender, comorbidity, concomitant drug treatment and genetic variations on antidepressant efficacy and safety, as well as compliance with therapy.

Methods: Six-month opened prospective study was carried out in a psychiatric office by a team of psychiatrist and clinical pharmacologists. Outpatients with depression were enrolled in order of attendance, according to inclusion criteria. Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) was applied for rating the severity of depression. DNA analysis protocol for genotyping of drug metabolizing enzymes is currently approved and tested in healthy controls by molecular biologists.

Results: Eighty depressive outpatients (35 male, 45 female) with HRSD 16 on day first were followed up for antidepressant efficacy, safety and patient compliance. Medication history, potential substance abuse, concomitant drug therapy and ADRs to antidepressants were documented. Analysis of detected drug metabolizing enzymes polymorphisms and their potential role in antidepressant drug response is in process.

Conclusions: Preliminary study results suggest that age, gender, comorbidity, concomitant drug use and genetic variations may have a complex influence on the treatment outcome of depression and should be considered in optimizing the individual patient drug response.

Keywords: depression, antidepressant treatment, drug response.

4. **Pendicheva DI, Kaneva RP, Duhlenki IB, Pandurska AM, Marev RG.** Serotonin transporter gene promoter region polymorphism and antidepressant drug response in outpatients with depression. 23rd ECNP Congress, 28.08.-01.09. 2010, Amsterdam, The Netherlands. Program 2010;P.2.g Affective disorders and antidepressants - Other (clinical): P.2.g.304.

23rd ECNP Congress, 28.08.-01.09. 2010, Amsterdam, The Netherlands.
Program 2010;P.2.g Affective disorders and antidepressants - Other (clinical): P.2.g.304

P.2. Affective disorders and antidepressants

S141

their level is reduced in smokers; calcium channel blockers: 1A2, 3A34; antiarrhythmics: 2D6, 3A34; endocrine (HMGCoA reductase inhibitors: 3A457; oral hypoglycemic agents: 2C9; insulin: 1A2; glucocorticoids: 3A34) and gastrointestinal (proton pump inhibitors: 1A2, 2C9, 2C19, 3A34; H2 blockers: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A34).

Psychiatric drug categories administered were

- Mood stabilizers – valproate (2C9, 2B6, 2C19, 3A34 and increases olanzapine, diazepam, lorazepam levels), lithium (its level is decreased by caffeine and is increased by non-steroidal anti-inflammatory drugs) and carbamazepine (1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 3A34 and decreased betablockers and quetiapine levels). Carbamazepine and valproate increase glipizide level and enhance the therapeutic effect of lithium, but also the risk of lithium neurotoxicity and confusion. Co-administration of paracetamol and carbamazepine increases hepatotoxicity risk.
- Antipsychotic – the most frequent were quetiapine (2D6, 3A34), risperidone (2D6, 3A34) and olanzapine (1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A34 and important weight gain and sedation as an additive effect when co-administered with mood stabilizers) and rarely haloperidol (1A2, 2D6, 3A34), sertindol (2D6, 3A34, cimetidine with sertindol is contraindicated due to 3A4 inhibition).
- Anxiolytics and hypnotics – these were present in the treatment of almost all patients, usually clonazepam, lorazepam, alprazolam, nitrazepam (benzodiazepines are mainly metabolized by CYP 2C and 3A34). Among antidepressants the most frequent were: mirtazapine (1A2, 2D6, 3A34), venlafaxine (2D6, 3A34) and escitalopram (2C19, 2D6, 3A34 and increases metoprolol level). Trazodone (2D6, 3A34 and increases carbamazepine level) was used mostly as a hypnotic agent.

75% of patients received 3–4 drugs in the therapeutic scheme.

Conclusions: Drug-drug interactions are underestimated and undervalued. The more drugs a patient is taking the greater is the risk of undesirable drug-drug interactions and adverse events. So, not seeing is not equivalent to not occurring.

References

- [1] Preskorn SJH, Hockhart D. 2010 Guide to Psychiatric Drug Interactions. Primary Psychiatry 2009; 16(12):45–74.
- [2] Sandson NH, Armstrong S.C., Cozza K.L. An Overview of Psychotropic Drug-Drug Interactions. Psychosomatics 2005; 46:464–494.
- [3] Hazare S. Psychotropic Drug Directory. Tarsiene, Malta: Gutenberg Press Limited, 2009.

P.2.009 Analysis of CYP2D6*4 and 5-HTTLPR polymorphisms in a sample of North Bulgarian outpatients with depression and antidepressant treatment

D. Pendicheva¹*, R. Kaneva², P. Hristova³, A. Pandurska¹, I. Duhlenki⁴, R. Marev¹. ¹Medical University, Department of Pharmacology, Plovdiv, Bulgaria; ²Medical University, Molecular Medicine Centre, Sofia, Bulgaria; ³Medical University, Department of Medical Statistics, Plovdiv, Bulgaria; ⁴Medical Diagnostic Centre II, Psychiatric office, Plovdiv, Bulgaria

Depression is the fourth major cause of morbidity and associated mortality, predicted to become the leading one worldwide. Despite standard antidepressant medication, 40% of adults with depression do not respond adequately to first treatment. Genetic influence on antidepressant response is investigated for optimizing therapy and outcome prognosis. CYP2D6*4, the most frequent variant allele accounting for CYP2D6 substrate low tolerance in

Caucasians, and the 43 bp insertion/deletion polymorphism within 5-HTTLPR of the serotonin transporter gene (SLC6A4) have been proposed as pharmacogenetic markers for antidepressant efficacy and tolerability [1–3].

Purpose: To analyze the frequency of CYP2D6*4 and 5-HTTLPR polymorphisms and genotype-related influences on antidepressant treatment in a sample of Bulgarian outpatients with depression.

Methods: A pilot study, approved by the Ethics Committee of Medical University-Pleven, was performed at Medical Diagnostic Centre II – Pleven, Bulgaria. One hundred outpatients with depression (ICD-10) were recruited in order of attendance, with written informed consent obtained a priori. Presence and severity of depression were assessed by Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D). Adapted salting out procedure was applied for DNA isolation from peripheral blood. CYP2D6*4 allele was detected by PCR amplification according to adapted Heim and Meyer protocol. 5-HTTLPR polymorphism of the SLC6A4 gene was amplified by PCR following optimized Wendland, et al. protocol. The amplification products were tested on 1.5% agarose gel with ethidium bromide visualization. Statistical analysis was performed by Statgraphics plus and MS Office Excel 2003.

Results: Study population: Bulgarian Caucasian patients n = 100 (31 males and 69 females, average age 49.53±15.64) with ICD-10 diagnosis of depressive episode (n = 30) and recurrent depressive disorder (n = 70). Antidepressant intolerance and often medication switch n = 14. HAM-D 21 scores 32.93±7.95 on day first. Antidepressant medication: on selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) n = 91; on tricyclic antidepressants n = 6; on other antidepressant n = 3.

CYP2D6*4 allele was identified in 41% of individuals, with genotype frequency of 8% and estimated allele frequency of 0.245. Of all individuals, 59 % were homozygous for the "wild" allele CYP2D6*1 and 33% were heterozygous. Often medication switch was documented in 25% of CYP2D6*4 homozygous vs. 8.47% of CYP2D6*1 homozygous individuals, with 87.5% of them being treated with psychotropic CYP2D6*4 substrates. Antidepressant intolerance and noncompliance was documented for 37.5% of CYP2D6*4 carriers.

For 5-HTTLPR short (S) and long (L) allele distribution, 55.56% of patients were genotyped as S/S, 31.94% as S/L, and 12.5% as L/L. Often medication switch was reported by 12% of S/S, vs. 5% of L/L carriers. Intolerance and noncompliance with SSRI treatment was documented for 75.5% of S/S carriers. No significant sex- and age-related differences were found.

Conclusions: CYP2D6*4 distribution in the study sample was not significantly different from estimated for Bulgarian population (Saraeva R. 2008). For 5-HTTLPR, S-genotype and allele frequencies were higher and L-allele frequency was lower from estimated for healthy Caucasians and for Bulgarian population. Association was supposed between CYP2D6*4 and 5-HTTLPR S/S genotype, and history of often switch or noncompliance with preceding antidepressant treatment. Further more complete studies with detailed pharmacogenetic analysis would permit generalization of the results.

References

- [1] Serretti A., 2007 Pharmacogenetics of antidepressants. *Salud Mental* 30(6), 1–12.
- [2] Lohoff, F.W., Ferraro T.N., 2010 Pharmacogenetic considerations in the treatment of psychiatric disorders. *Expert Opin. Pharmacother.* 11(3), 423–439.
- [3] Kirchheiner, J., Nickchen, K., Haer, M., et al., 2004 Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 9, 442–473.

5. **Pendicheva DI, Kaneva RP, Hristova PA, Pandurska AM, Duhlenki IB, Marev RG.** Analysis of CYP2D6*4 and 5-HTTLPR genetic polymorphisms in North Bulgarian outpatients with depression and antidepressant treatment – a pilot study. Papers of the 11th ECNP Regional Meeting, 14-16 April 2011, St. Petersburg, Russia. European Neuropsychopharmacology. 2011; 21(2): S 141. (2011 IF: 4,046)



European Neuropsychopharmacology
Volume 21, Supplement 2, 1 April 2011, Pages S141
Papers of the 11th ECNP Regional Meeting

P2. Affective disorders and antidepressants

S141

their level is reduced in smokers; calcium channel blockers: 1A2, 3A34; antiarrhythmics: 2D6, 3A34), endocrine (HMGCoA reductase inhibitors: 3A457; oral hypoglycemic agents: 2C9; insulin: 1A2; glucocorticoids: 3A34) and gastrointestinal (proton pump inhibitors: 1A2, 2C9, 2C19, 3A34; H2 blockers: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A34).

Psychiatric drug categories administered were

- Mood stabilizers – valproate (2C9, 2B6, 2C19, 3A34 and increases olanzapine, diazepam, lorazepam levels), lithium (its level is decreased by caffeine and is increased by non-steroidal anti-inflammatory drugs) and carbamazepine (1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 3A34 and decreased betablockers and quetiapine levels). Carbamazepine and valproate increase glipizide level and enhance the therapeutic effect of lithium, but also the risk of lithium neurotoxicity and confusion. Co-administration of paracetamol and carbamazepine increases hepatotoxicity risk.
- Antipsychotics – the most frequent were quetiapine (2D6, 3A34), risperidone (2D6, 3A34) and olanzapine (1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A34 and important weight gain and sedation as an additive effect when co-administered with mood stabilizers) and rarely haloperidol (1A2, 2D6, 3A34), sertindol (2D6, 3A34, cimetidine with sertindol is contraindicated due to 3A4 inhibition).
- Anxiolytics and hypnotics – these were present in the treatment of almost all patients, usually clonazepam, lorazepam, alprazolam, nitrazepam (benzodiazepines are mainly metabolized by CYP2C and 3A34). Among antidepressants the most frequent were mirtazapine (1A2, 2D6, 3A34), venlafaxine (2D6, 3A34) and escitalopram (2C19, 2D6, 3A34 and increases metoprolol level). Trazodone (2D6, 3A34 and increases carbamazepine level) was used mostly as a hypnotic agent.

75% of patients received 3–4 drugs in the therapeutic scheme. Conclusions: Drug–drug interactions are underestimated and undervalued. The more drugs a patient is taking the greater is the risk of undesirable drug–drug interactions and adverse events. So, not seeing is not equivalent to not occurring.

References

- [1] Preskorn SJ, Hockhart D. 2010 Guide to Psychiatric Drug Interactions. Primary Psychiatry 2009; 16(12):45–74.
- [2] Sandson MJ, Armstrong SC, Cizza KL. An Overview of Psychotropic Drug–Drug Interactions. Psychosomatics 2005; 46:464–494.
- [3] Hazare S. Psychotropic Drug Directory. Tarsiene, Malia: Galenberg Press Limited, 2009.

P2.009 Analysis of CYP2D6*4 and 5-HTTLPR polymorphisms in a sample of North Bulgarian outpatients with depression and antidepressant treatment

D. Pendicheva¹*, R. Kaneva², P. Hristova³, A. Pandurska⁴, I. Duhlenki⁴, R. Marev¹. ¹Medical University, Department of Pharmacology, Pleven, Bulgaria; ²Medical University, Molecular Medicine Centre, Sofia, Bulgaria; ³Medical University, Department of Medical Statistics, Pleven, Bulgaria; ⁴Medical Diagnostic Centre II, Psychiatric office, Pleven, Bulgaria

Depression is the fourth major cause of morbidity and associated mortality, predicted to become the leading one worldwide. Despite standard antidepressant medication, 40% of adults with depression do not respond adequately to first treatment. Genetic influence on antidepressant response is investigated for optimizing therapy and outcome prognosis. CYP2D6*4, the most frequent variant allele accounting for CYP2D6 substrate low tolerance in

Caucasians, and the 43 bp insertion/deletion polymorphism within 5-HTTLPR of the serotonin transporter gene (SLC6A4) have been proposed as pharmacogenetic markers for antidepressant efficacy and tolerability [1–3].

Purpose: To analyze the frequency of CYP2D6*4 and 5-HTTLPR polymorphisms and genotype-related influences on antidepressant treatment in a sample of Bulgarian outpatients with depression.

Methods: A pilot study, approved by the Ethics Committee of Medical University-Pleven, was performed at Medical Diagnostic Centre II – Pleven, Bulgaria. One hundred outpatients with depression (ICD-10) were recruited in order of attendance, with written informed consent obtained a priori. Presence and severity of depression were assessed by Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D). Adapted salting out procedure was applied for DNA isolation from peripheral blood. CYP2D6*4 allele was detected by PCR amplification according to adapted Heim and Meyer protocol. 5-HTTLPR polymorphism of the SLC6A4 gene was amplified by PCR following optimized Wendland, et al. protocol. The amplification products were tested on 1.5% agarose gel with ethidium bromide visualization. Statistical analysis was performed by Statgraphics plus and MS Office Excel 2003.

Results: Study population: Bulgarian Caucasian patients n=100 (31 males and 69 females, average age 49.53±15.64) with ICD-10 diagnosis of depressive episode (n=30) and recurrent depressive disorder (n=70). Antidepressant intolerance and often medication switch n=14. HAM-D 21 scores 32.93±7.95 on day first. Antidepressant medication: on selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) n=91; on tricyclic antidepressants n=6; on other antidepressant n=3.

CYP2D6*4 allele was identified in 41% of individuals, with genotype frequency of 8% and estimated allele frequency of 0.245. Of all individuals, 59 % were homozygous for the “wild” allele CYP2D6*1 and 33% were heterozygous. Often medication switch was documented in 25% of CYP2D6*4 homozygous vs. 8.47% of CYP2D6*1 homozygous individuals, with 87.5% of them being treated with psychotropic CYP2D6*4 substrates. Antidepressant intolerance and noncompliance was documented for 37.5% of CYP2D6*4 carriers.

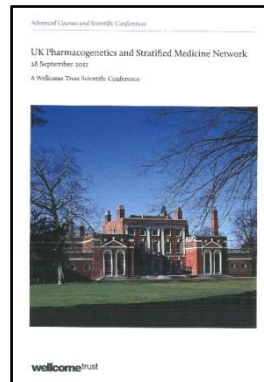
For 5-HTTLPR short (S) and long (L) allele distribution, 55.56% of patients were genotyped as S/S, 31.94% as S/L, and 12.5% as L/L. Often medication switch was reported by 12% of S/S, vs. 5% of L/L carriers. Intolerance and noncompliance with SSRI treatment was documented for 75.5% of S/S carriers. No significant sex- and age-related differences were found.

Conclusions: CYP2D6*4 distribution in the study sample was not significantly different from estimated for Bulgarian population (Saravva R. 2008). For 5-HTTLPR, S-genotype and allele frequencies were higher and L-allele frequency was lower from estimated for healthy Caucasians and for Bulgarian population. Association was supposed between CYP2D6*4 and 5-HTTLPR S/S genotype, and history of often switch or noncompliance with preceding antidepressant treatment. Further more complete studies with detailed pharmacogenetic analysis would permit generalization of the results.

References

- [1] Serretti A. 2007 Pharmacogenetics of antidepressants. *Salut Mental* 34(6), 1–12.
- [2] Lohoff FW, Ferraro TN. 2010 Pharmacogenetic considerations in the treatment of psychiatric disorders. *Expert Opin. Pharmacother.* 11(3), 423–439.
- [3] Kirchheiner J, Niekhen K, Hauck M, et al. 2004 Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 9, 442–473.

6. **Pendicheva DI**, Kaneva RP, Duhlenki IB, Pandurska AM, Marev RG, Izmaylov AV, Tsvyatkovska TsM. Influence of the serotonin transporter gene promoter polymorphism 5-HTTLPR on adverse drug reactions to antidepressants in a sample of Bulgarian outpatients with depression. UK Pharmacogenetics and Stratified Medicine Network, 28. 09. 2011, Hinxton, Cambridge, UK. Abstract book 2011:10.



Influence of the serotonin transporter gene promoter polymorphism 5-HTTLPR on adverse drug reactions to antidepressants in a sample of Bulgarian outpatients with depression

Diana Pendicheva¹, Radka Kaneva², Ivo Duhlenki I.³, Antoaneta Pandurska¹, Rusi Marev¹, Alim Izmaylov⁴, Tsvetomira Tsvyatkovska

¹Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Medical University, Pleven, Bulgaria;

²Psychiatric Office, Medical Diagnostic Centre II, Pleven, Bulgaria;

³Molecular Medicine Centre, Medical University, Sofia, Bulgaria;

⁴Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Medical University, Pleven, Bulgaria

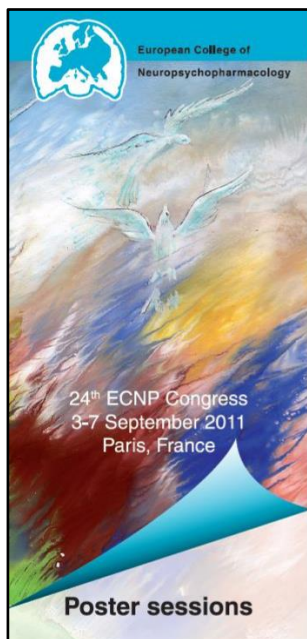
Depression is the third most common cause of moderate to severe disability worldwide. One in five people may receive an antidepressant treatment and only 1/3 of treated patients exhibit a beneficial response. Newer classes of antidepressants are relatively safe and well tolerated. Nevertheless, they can cause adverse drug reactions (ADRs) with significant influence on treatment compliance. The serotonin transporter gene promoter polymorphism 5-HTTLPR has been extensively studied as a pharmacogenetic marker for antidepressant efficacy and tolerability. The short (S) allele of the 5-HTTLPR polymorphism has been associated with a wide range of ADRs of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). Aims: To investigate the frequency of 5-HTTLPR polymorphism and genotype-related association with ADRs of antidepressant treatment in a sample of Bulgarian outpatients with depression.

Methods: A pilot pharmacogenetic study on outpatients with depression (ICD-10), enrolled in order of psychiatric office attendance, with written informed consent obtained a priori. The study was approved by the local Ethics Committee. Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) was used for depression assessment. Self-reported ADRs were repetitively documented by Antidepressant Side-Effect Checklist. Whole blood genomic DNA was isolated via salting out procedure. The 5-HTTLPR polymorphism was amplified by standard PCR, according to adapted protocol (Wendland, et al.).

Results: Caucasian outpatients n=100 (31 males and 69 females; at average age of 49.53±15.64). Diagnosis (ICD-10): Depressive episode n=30; Recurrent depressive disorder n=70. HAM-D 21 scores 32.93±7.95 on day first. Of all patients, 43% were homozygous for the S allele, 26% were homozygous for the L allele and 31% were heterozygous. ADRs were detected in 46% of patients, 50% of whom were homozygous for the S allele. Of all patients with S/S genotype, 39% reported multiple neurological, autonomic and gastrointestinal adverse reactions. History of often medication switch was documented in 93% of S allele carriers.

Conclusions: The S allele of the 5-HTTLPR polymorphism is likely to predict ADRs probability, lower tolerability and often medication switch in Caucasian outpatients with depression treated predominantly with SSRIs. Further more complete pharmacogenetic studies would permit generalization of the results.

7. **Pendicheva DI, Kaneva RP, Duhlenki IB, Pandurska AM, Marev RG, Izmaylov AV, Tsvyatkovska TsM.** A pilot study on genetic variants of 5-HTTLPR and adverse drug reactions to antidepressants in a sample of outpatients with depression. 24-th ECNP Congress, 3-7 September 2011, Paris, France. Program 2011;P.2.c (Affective disorders and antidepressants - Antidepressants clinical):P.2.c.306.



Monday 5 September 2011	
Poster session P.2	
Affective disorders and antidepressants	
Antidepressants (clinical) P.2.c.306 A pilot study on genetic variants of 5-HTTLPR and adverse drug reactions to antidepressants in a sample of outpatients with depression D. Pendicheva¹, R.P. Kaneva, I.B. Duhlenki, A.M. Pandurska, R.G. Marev, A.V. Izmaylov, Ts.M. Tsvyatkovska, Bulgaria Antidepressants (basic) P.2.d.001 1,2,3,4-Tetrahydroquinoline produces antidepressant-like effects in modified rat forced swimming test: comparison with imipramine A. Wasik¹, J. Michaluk, E. Mozdzen, I. Romanika, L. Andkiewicz-Michaluk, Poland P.2.d.002 An atypical antidepressant tianeptine prevents unpredictable chronic mild stress-induced depressive effects in mice O. Mutlu, I. Calkiyurt Komsuoglu, E. Gümüski, F. Yıldız Akar¹, F. Erden, G. Ulsik, Turkey P.2.d.003 Acute and subchronic Lu AA21004 induces monoamine release through a mechanism involving multiple serotonergic receptors A. Petersen¹, T. Cronies, S. Westerman, L. Jorgensen, M. Madsen, B. Ebert, C. Sanchez, USA P.2.d.004 Participation of the NMDA-NO-sGCG pathway of the ventral hippocampus in the modulation of depressive-like behaviour in rats C. Diniz¹, S. Joca, P. Casarotto, Brazil P.2.d.005 Systematic review of the efficacy of duloxetine in major depressive disorder of the elderly A. Devanahayam, J.D. Subramani, S. Cuman¹, United Kingdom P.2.d.006 The novel antidepressant Lu AA21004 exerts its multi-modal activity through serotonergic targets C. Sanchez¹, S.M. Nielsen, A. Peterson, H. Zhong, A.B. Lassen, S. Blauko, A. Mark, G. Wiegner, T.B. Staatsbek, USA	
56	

A PILOT STUDY ON GENETIC VARIANTS OF 5-HTTLPR AND ADVERSE DRUG REACTIONS TO ANTIDEPRESSANTS IN A SAMPLE OF OUTPATIENTS WITH DEPRESSION

Pendicheva D. I.¹, Kaneva R. P.², Duhlenki I. B.², Pandurska A. M.¹, Marev R. G.¹, Izmaylov A. V.¹, Tsvyatkovska Ts. M.¹

¹Dept. of Pharmacology, Medical University, 1 Kliment Ohridski str., 5800 Pleven, Bulgaria

²Psychiatric office, Medical Diagnostic Centre II, 1 San Stefano str., 5800 Pleven, Bulgaria

³Molecular Medicine Centre, Medical University, 2 Zdrave str., 1431 Sofia, Bulgaria

⁴Dept of Biochemistry, Medical University, 1 Kliment Ohridski str., 5800 Pleven, Bulgaria

Depression is the third most common cause of moderate to severe disability, predicted to become the leading one worldwide by 2030. One in five people at some point in their lives may receive an antidepressant treatment for a depressive episode severe enough to warrant medication. Newer classes of antidepressants are relatively safe and many of them are well tolerated. However, drugs differ in their side-effect profile and individual tolerability. They may elicit significant adverse reactions to initial treatment and may increase the rate of treatment dropouts followed by switching to another antidepressant as a result of insufficient patient compliance. Genetic variants of the serotonin transporter gene SLC6A4 have been extensively studied to determine the relationship between the genotype and individual antidepressant drug response. The most common polymorphism 5-HTTLPR has been reported as a pharmacogenetic marker for antidepressant efficacy and tolerability [1]. The short (S) allele reduces transcription efficiency of the gene, with reduced expression of the transporter protein. An association was supposed between S allele and greater sensitivity to unavoidable side effect of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) [2, 3]. The long (L) allele has been reported to confer better response to SSRIs.

Purpose: To follow up the frequency of 5-HTTLPR polymorphism and genotype-related association with adverse reactions to antidepressants in a sample of Bulgarian outpatients with depression.

Methods: A total of 100 Caucasian Bulgarian outpatients with depression (ICD-10) were enrolled in the study in order of their attendance, with written informed consent obtained a priori. The study was approved by the local Ethics Committee. Presence and severity of depression were assessed by Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D). Patients were treated with various antidepressants according to local clinical practice experience. Self-reported adverse drug reactions (ADRs) were registered on second visit with adapted UKU (Udvalg for Kliniske Undersogelser) scale. Genomic DNA was isolated from whole blood specimens via adapted standard salting out procedure. The 5-HTTLPR polymorphism of the SLC6A4 gene was amplified by standard PCR using primers flanking the SLC6A4 gene-linked polymorphic region. PCR amplification was performed according to adapted Wendland, et al. protocol.

Results: Bulgarian Caucasian outpatients n=100 (31 males and 69 females; at average age of 49.53±15.64). Diagnosis of depression according to ICD-10: depressive episode n=30; recurrent depressive disorder n=70. HAM-D 21 scores 32.93±7.95 on day first. History of antidepressant intolerance and often medication switch n=15. Antidepressant medication: SSRIs n=91; on tricyclic antidepressants n=6; on other antidepressant n=3. Of all patients, 43% were homozygous for S allele, 26% were homozygous for L allele and 31% were heterozygous. Adverse reactions were detected in 46% of patients, 50% of whom were homozygous for the L allele. Of all patients with S/S genotype, 39% have experienced multiple neurological, autonomic and gastrointestinal adverse reactions. Ninety three percents of patients with often medication switch were homozygous S/S and heterozygous S/L.

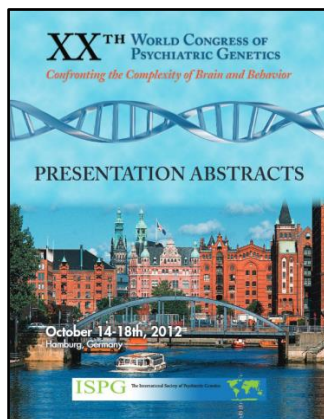
Conclusions: Homozygous carriage of the 5-HTTLPR short allele may have a predictive role for antidepressant ADRs probability, lower tolerability and often switching to another drug in Caucasian outpatients with depression treated predominantly with SSRIs.

[1] Bondy, B., 2009 Genomics and depression. In: Willard, H., Ginsburg, G., Genomics and personalized medicine. Elsevier, Vol. 1, 1289-1296

[2] Serretti A., 2007 Pharmacogenetics of antidepressants. Salud Mental 30(6), 1-12

[3] Thomas, K., Ellingrod, V., 2009 Pharmacogenetics of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Associated Adverse

8. **Pendicheva D, Kaneva R, Cebir G, Tzveova R, Pandurska A.** Analysis of the Intron 2 VNTR Polymorphism (STin2) of the Serotonin Transporter Gene (SLC6A4) in a Sample of Bulgarian Outpatients with Recurrent Major Depressive Disorder. XX-th World Congress of Psychiatric Genetics "Confronting of complexity of brain and behavior". 14-18 October, 2012, Hamburg, Germany. Presentation abstracts; P35:111.



Poster 34

P2RX7 Reveals Association to Alcoholism and Comorbid Psychiatric Disorders in a Population-based Sample

Tiina Paunio¹, Outi Mantere², Pia Soronen², Timo Partonen², Erkki Isometsä³, Siddheshwar Utga⁴
¹National Institute for Health and Welfare, ²Department of Psychiatry, Jorvi Hospital, ³Helsinki University Central Hospital, ⁴Public Health Genomics Unit, National Institute for Health and Welfare, ⁵Department of Mental Health and Substance Abuse Services, National Institute for Health and Welfare

Background: Several linkage and association studies have found a susceptibility locus on chromosome 12q24 for mood disorders related personality traits (Serretti and Mandelli, 2005). The genes in 12q24 include P2RX7 (purinergic receptor P2X, ligand-gated ion channel, 7), which codes for an ATP-gated non-selective cation channel. Previously, we found association of two non-synonymous allelic variants of P2RX7 gene, rs208294 (His155Tyr) and rs2320912 (Gln460Arg), consistently with mood disorders in three clinical cohorts (OR=1.5), in particular in cases with familial risk (OR=1.4) and comorbid anxiety and alcoholism (OR=1.5). Furthermore, the risk variants also predicted clinical course, the proportion of time that individuals with mood disorders spend ill in prospective follow-up ("time ill"), (Sorensen et al., 2011), which was found to be mediated through neuroticism and anxiety in our subsequent study (Mantere et al., in press). Here, we hypothesized that allelic variants of P2RX7 could increase risk for depression anxiety disorder or alcoholism, as well as their comorbid states, also at population level.

Methods: In a Finnish population-based Health 2000 dataset, 5788 people (males N=2651, females N=3137) were interviewed for diagnosis of MDD, anxiety and alcoholism during the last 12 months based on the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) criteria. We examined association of cases with MDD (males N=127, females N=272), anxiety disorder (males N=186, females N=371) or alcohol use disorder (males N=487, females N=113) to four single nucleotide polymorphisms (SNPs) in P2RX7. SNPs were genotyped with MassArray® iPLEX technology (Sequenom®, San Diego, CA). The genetic association analyses were performed using a logistic-regression model with max (T) permutation procedure as implemented in the PLINK software package, web-based version 1.07 (Purcell et al., 2007). The results were analyzed separately in males and females including age as covariates.

Results: Our results show association of an allelic variant of P2RX7 gene in males with alcoholism (P=0.0005, permutation-based corrected empirical P=0.0025; OR=1.42). The minor allele frequency of P2RX7 variant was higher in males with comorbid depression, anxiety disorder, and alcoholism (OR=1.69). However, no prominent associations were found among females with depression, anxiety or alcoholism (P>0.5).

Discussion: These results provide evidence that gene involved in glutamatergic neurotransmission, P2RX7, is one of the susceptibility factors behind psychiatric disorders. The results may indicate sex-dependent differences in the genetic background of alcoholism. Thus, the results have to be replicated.

Poster 35

Analysis of the Intron 2 VNTR Polymorphism (STin2) of the Serotonin Transporter Gene (SLC6A4) in a Sample of Bulgarian Outpatients with Recurrent Major Depressive Disorder

Dianna Pendicheva¹, Radka Kaneva², Gyulnas Cebir², Rami Tzveova², Antoneta Pandurska³
¹Department of Experimental and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, Medical University Plovdiv, ²Molecular Medicine Center and Department of Medical Chemistry and Biochemistry, Medical University Plovdiv

Background: A positive association with major depressive disorder (MDD) has been reported for some SLC6A4 genetic variants among different ethnic populations. The VNTR polymorphism within the second intron of SLC6A4 gene (STin2) has been demonstrated to act as transcriptional regulator of SLC6A4 expression in an allele-dependent manner, with higher enhancer-like properties supposed for the 12/12 allele than for the 10/10 allele. The aim of our study was to investigate genotype and allele frequencies of STin2 VNTR polymorphism in a sample of Bulgarian outpatients with recurrent depression compared to healthy controls.

Methods: A total of 237 unrelated ethnic Bulgarians (100 patients and 137 controls) who signed an informed consent for genetic analysis, were recruited in the study. The research protocol was approved by the Ethical Committee of Medical University-Plovdiv. Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D21) was applied by an experienced psychiatrist at first patient visit for severity assessment of the current MD episode. A semi-structured interview and outpatient protocols revision were used for depression history documentation. The matched controls were screened for psychiatric, neurological and other somatic illness and formulated inclusion and exclusion criteria were applied for the group selection. Genomic DNA was isolated from whole blood and PCR amplification was performed according to adapted protocol (Wendland, et al., 2006) for STin2 genotyping. The VNTR polymorphism was determined by 3.5% agarose gels electrophoresis and visualized by ethidium bromide stain. The sizes for the 9, 10 and 12 variant alleles were 250, 267 and 300-bp, respectively.

Results: Of all participants, 100 were outpatients with DSM-IV-TR diagnosis of recurrent MDD (male/female = 31/69; mean age ±SD = 45.58±11.3) and 137 were healthy subjects (male/female = 49/88; mean age ±SD = 47.91±11.9). Distributions of genotype frequencies were in accordance with Hardy-Weinberg equilibrium. Genotype distribution rates in the patient and control groups, respectively, were: 32% and 37.23% for the 12/12 genotype; 43% and 49.64% for the 10/12 genotype; 20% and 13.14% for the 10/10 genotype. The 9/10 (3%) and 9/12 (2%) genotypes were found only in the patient group (P=0.036). Allele 12 was determined in 62.04% of the controls, and in 54.5% of the patients. The 10 allele frequency was 43% (patients) and 37.96% (controls). No significant difference was found in the 12 and 10 allele distribution between patients and controls. The frequency of the 9 allele in the patient group only was 2.5%.

Discussion: Our preliminary data did not show significant association of STin2 VNTR polymorphism with the history of recurrent MDD. Slight, but not significant increase in 12/12 genotype distribution was found in the control group, as well as a slight increase in 10/10 genotype in the patient group. The 9 allele, which was detected only in the patient group and predominantly in females, may be associated with higher risk of recurrent MDD in a gender-dependent manner. Further detailed statistical and complete genetic analyses of SLC6A4 gene polymorphisms and variant interactions would permit generalization of the results.

9. **Pendicheva D**, Dzhebir G, Tzveova R. Analysis of common pharmacokinetic and pharmacodynamic gene polymorphisms in a sample of Bulgarian outpatients with recurrent depression. From the The 10th EACPT Summer School 2013; 4-6 Jul 2013, Royal College of Physicians, Edinburgh, UK. Abstract book, 2013; P038. Available at: <http://www.pA2online.org/abstracts/Vol11Issue2abst027P.pdf> (Proceedings of the British Pharmacological Society) (2013 IF 3.688)

Proceedings of the British Pharmacological Society at <http://www.pA2online.org/abstracts/Vol11Issue2abst027P.pdf>

Analysis of common pharmacokinetic and pharmacodynamic gene polymorphisms in a sample of Bulgarian outpatients with recurrent depression

Diana Pendicheva¹, Gylunas Dzhebir², Reni Tzveova². ¹Medical University, Pleven, Bulgaria, ²Molecular Medicine Center, Sofia, Bulgaria

Major depression (MDD) is a multi-gene multifactorial complex disorder and after years of extensive genetic research, no reliable single-gene predictor of clinical course is yet generated. Interaction of genes encoding metabolic proteins and controlling drug targets is supposed to play a role in both pathogenesis of depression and treatment response, but genomic data are still controversial. Recent studies have reassessed the hypothesis of genetic-based differences in transcriptional regulation of neurotrophins and their influence on neuronal plasticity and behavioral pattern, but the exact mechanisms of gene-gene and gene-environment interplay with MDD are largely unidentified.

This study aimed to investigate the genotype and allele frequencies of common polymorphic pharmacokinetic and pharmacodynamic genes and their association with MDD in a sample of Bulgarian outpatients with recurrent depression compared to healthy controls.

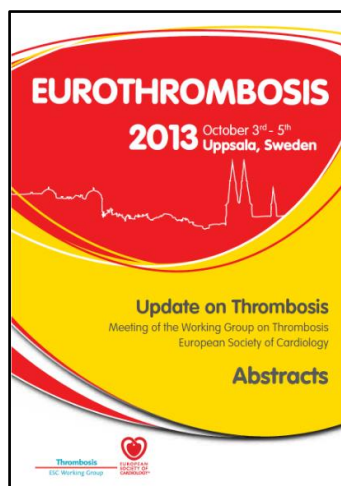
A total of 100 white Bulgarian unrelated patients with recurrent depression (31% males and 69% females; mean age 45.58 ±11.09) and 142 psychiatrically healthy controls (35% males and 65% females; mean age 47.54 ±12.09) were genotyped for 9 variants in 5 genes: insertion/deletion variant (5-HTTLPR) and functional SNP (rs25531) within serotonin transporter promoter, and intron 2 VNTR (STin2 VNTR) in SLC6A4 gene; CYP2D6*4, CYP2C19*2 and CYP2C19*17 variants in cytochrome P 450 genes; Val66Met, rs12273363 and rs16917237 SNPs in BDNF gene. The study was supported by a grant of Medical University-Pleven (No18/2012) and approved by the Ethics committee. A written informed consent was obtained a priori. Genomic DNA was isolated from whole blood via salting out procedure. The CYP2D6*4 allele was detected by PCR amplification (adapted by Heim and Meyer). The CYP2C19*2 and *7 variants were genotyped by high-resolution melting curve analysis (Qiagen Rotor Gene Q). The SLC6A4 variants were amplified by PCR (optimized Wendland, et al. Protocol). A TaqMan method was used for genotyping of BDNF SNPs.

Distributions of all tested genotype and allele frequencies were in accordance with Hardy-Weinberg equilibrium. The genotype distributions were: for 5-HTTLPR long (L) and short(S) variant – 39% L/L, 41% S/L, 20% S/S (patients), and 28% L/L, 50% S/L, 22% S/S (controls) (p=0.52); for rs25531 – 34% LA/LA, 34% LA/SA, 18% SA/SA; 4% LG/SA and 7% LG/LA (patients), and 29.6% LA/LA, 44.4% LA/SA, 19.7% SA/SA; 3.5% LG/SA, 2.8% LG/LA (controls) (p=0.24, for LG/LA p<0.05); for STin2 – 32% 12/12, 43%10/12, 13.14% 10/10 (patients), and 37.23% 12/12, 49.64% 10/12, 20% 10/10 (controls). The 9/10 (3%) and 9/12 (2%) genotypes were found only in the patient group (p=0.036). CYP2D6*4 allele was identified in 41% of patients. CYP2D6*4 distribution in the study sample was not significantly different from estimated for Bulgarian population (Saraeva R. 2008). No significant difference was found for the genotyped BDNF variants in both groups.

In summary, our study found an association of rs25531 LG/LA genotype with MDD in the sample of Bulgarian outpatients with recurrent depression. A tendency was found for higher distribution of 5HTTLPR L/L and STin2 9/10 and 9/12 in patients. Further larger studies would clarify our research suggestions.

10. Tzveova R, Naydenova G, **Pendicheva D**, Vandeva S, Atanasov P, Kaneva R. No evidence of association of rs7865618 in locus 9p21 and coronary artery disease in Bulgarian population. Eurothrombosis 2013; 3-5 Oct 2013, Uppsala, Sweden. Meeting of the Working group on thrombosis "Update on thrombosis" Abstracts 2013; P48:55.

(1 цитиране)



P48

No evidence of association between rs7865618 in locus 9p21 and coronary artery disease in Bulgarian population

R. Tzveova^{1,2}, G. Naydenova³, I. D. Pendicheva⁵, S. Vandeva⁶, Petar Atanasov⁷, R. Kaneva^{1,2}, G. Nachev⁴, V. Mitev^{1,2}

¹ Molecular Medicine Centre, Medical University - Sofia, Bulgaria

² Departments of Medical Chemistry and Biochemistry, Medical University - Sofia, Bulgaria

³ Second Department of Cardiology, UMBAL "Dr. G. Stranski" - Pleven, Bulgaria

⁴ St. Ekaterina University, National Multi-profile Active Treatment Hospital, Sofia

⁵ Department of Experimental and Clinical Pharmacology, Medical University - Pleven, Bulgaria

⁶ Clinical center of endocrinology and gerontology, Medical University - Sofia, Bulgaria

⁷ National Sport Academy - Sofia, Bulgaria

Coronary artery disease (CAD) has become a major health problem in development countries. Recent genome-wide association studies have identified the association between polymorphisms in 9p21 locus and susceptibility to CAD in different populations.

The aim of this study was to investigate a possible association of rs7865618 in 9p21 locus with CAD in Bulgarian population.

A total of 496 consecutive patients were studied including 168 cases with coronary stenosis $\geq 50\%$ or previous myocardial infarction and 328 controls without documented coronary artery disease. Genomic DNA was extracted from leucocytes following standard procedures. Participants were genotyped for rs7865618 in 9p21 locus, previously associated with CAD in white populations. Genotypes were determined by use of High Resolution Melting genotyping assay. Reactions were performed with the Corbett 6000, Qiagen. Genotype frequencies were tested for Hardy-Weinberg equilibrium and allele and genotype frequencies between control and CAD subjects were compared by chi-square test.

The distribution frequencies of the healthy control and CAD groups conformed to the Hardy-Weinberg genetic balance rule ($p > 0.05$). In the CAD subjects, the AA, AG, and GG genotype frequencies were 39.0%, 44.0% and 17.0% respectively, compared to 39.0%, 47.0% and 15.0% respectively for the control group. There was also no significant difference between cases and controls in the allele frequency. The A and G allele frequencies were 61.0% and 39.0% in the CAD group respectively and 62.0% and 38.0% respectively in control group. There was no statistical significant different in distribution in allele and genotype frequencies between cases and controls in this study.

In our study we found no difference in the frequencies of genotypes and alleles of rs7865618 between cases and controls in Bulgarian population. Further investigations with a large number of cases and controls will need to evaluate a possible association between rs7865618 and CAD in Bulgarians.

11. Tzveova R, Matrozova Y, Yaneva T, Naydenova G, Vandeva S, **Pendicheva D**, Kaneva R, Tarnovska R, Nachev G, Mitev V. Single nucleotide polymorphisms in the CYP2J2 and CYP2C8 genes and the risk of hypertension in Bulgarian population. World Hypertension Congress 2013; 27-30 Jun 2013, Istanbul, Turkey. Abstracts 2013; P-56. (1 цитиране)

**WORLD HYPERTENSION CONGRESS 2013
SUBMITTED ABSTRACTS**

Abstract No: P-56

Category: Common and important genetic variations in different races

**SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS IN THE CYP2J2 AND CYP2C8 GENES
AND THE RISK OF HYPERTENSION IN BULGARIAN POPULATION**

Reni TZVEOVA, Medical University - Molecular Medicine Center,

Yoanna MATROZOVA, Medical University - Clinical Center of Endocrinology,

Teodora YANEVA, UMATH "Aleksandrovska" Medical University - Clinical of Cardiology,

Galya NAYDENOVA, UMATH "Dr. G. Stansky" - Second Department of Cardiology,

Silvia VANDEVA, Medical University - Clinical Center of Endocrinology,

Diana PENDICHEVA, Medical University - Department of Pharmacology,

Radka KANEVA, Medical University - Molecular Medicine Center,

Rumiana TARNOVSKA, UMATH "Aleksandrovska" Medical University - Clinical of Cardiology,

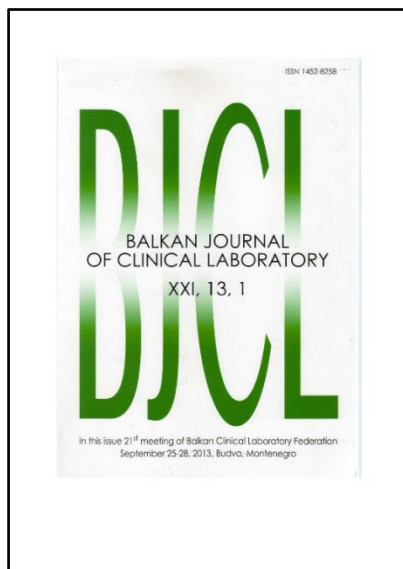
Gencho NACHEV, Medical University - . Ekaterina University, National Multi-profile Active Treatment Hospital,

Vanio MITEV, Medical University - Department of Medical Chemistry and Biochemistry,

The cytochrome P450 (CYP) epoxygenase pathway produces arachidonic acid metabolites that are vasoactive, that affect renal sodium handling, and that have been proposed to play a mechanistic role in hypertension. Multiple single nucleotide polymorphisms (SNP) in CYP2C8 and CYP2J2 have been identified, many of which have altered functional activity in vitro. We performed a case-control study to determine the prevalence of epoxygenase-related SNP CYP2C8*3 and CYP2J2*7 in Bulgarian individuals and to evaluate whether these SNP are associated with increased risk of hypertension. Normotensive Bulgarian individuals (N = 388) and Bulgarian patients with hypertension (N = 233) were recruited. Genome DNA was extracted from venous blood samples and genotyped for CYP2C8*3 and CYP2J2*7 variant alleles by allelic discrimination using real-time polymerase chain reaction. Genotype and allele frequencies were calculated and associations with hypertension were estimated using χ^2 . The allelic frequencies of CYP2C8*3 and CYP2J2*7 variants in the control group were 6% and 10% and 8% and 12% in the affected group, respectively. No significant genotype and allele associations have been found in our study for Bulgarian population. Interestingly, in the subgroup analysis the allele frequency of CYP2C8*3 is more often in group of men with hypertension than control group of healthy individuals (14% vs. 9%), but the difference does not reach statistical significance. In conclusion, comparison of genotype and allele frequencies between patients and controls in this study of CYP2C8*3 and CYP2J2*7 polymorphisms did not provide a statistically significant association with hypertension. These results suggest that these epoxygenase-related SNP are not associated with increased risk of hypertension in the Bulgarian population.

Keywords: Hypertension CYP2J2 CYP2C8 risk factor single nucleotide polymorphisms

12. Tzveova R, Naydenova G, **Pendicheva D**, Vandeva S, Atanasov P, Karamfilova D, Tzecova M, Kaneva R, Nachev G, Mitev V. Association study of rs7865618 polymorphism at 9p21.3 locus in Bulgarian patients with coronary disease. 21st Meeting of Balkan Clinical Laboratory Federation; 25-28 Sept 2013, Budva, Montenegro. Balkan Journal of Clinical Laboratory 2013; XXI, 13(1):68.



PT58

ASSOCIATION STUDY OF rs7865618 POLYMORPHISM AT 9p21.3 LOCUS IN BULGARIAN PATIENTS WITH CORONARY DISEASE

Tzveova R.^{1,4}, Naydenova G.², Pendicheva D.³, Vandeva S.⁶, Atanasov P.⁷, Dimitrova Karamfilova A.⁴, Tzekova M.³, Kaneva R.^{1,2}, Nachev G.⁴, Mitev V.^{1,2}

¹Molecular Medicine Centre, Medical University, Sofia, Bulgaria

²Departments of Medical Chemistry and Biochemistry, Medical University, Sofia, Bulgaria

³Second Department of Cardiology, UMBAL "Dr. G. Stranski", Pleven, Bulgaria

⁴St. Ekaterina University, National Multi-profile Active Treatment Hospital, Sofia, Bulgaria

⁵Department of Experimental and Clinical Pharmacology, Medical University, Pleven, Bulgaria

⁶Clinical center of endocrinology and gerontology, Medical University, Sofia, Bulgaria

⁷National Sport Academy, Sofia, Bulgaria

Using a genome wide association study (GWAS), the Ottawa Heart Genomic Study and the de-CODE group simultaneously identified the first genetic risk variant, at chromosome 9p21. Later studies established that 9p21 is a risk locus for coronary artery disease (CAD). The participation of rs7865618 at 9p21 locus in the pathogenesis of CAD has been proven in many populations of European descent, but not yet in populations in the Balkan region.

We conducted a study to determine whether the rs7865618 is associated with CAD in Bulgarian patients.

We studied 760 subjects aged 22–85 years, divided into two groups: (1) patients with angiographically proven CAD (n=276), and (2) blood donors as a population control group (n=484). The rs 7865618 was genotyped by High resolution melting analysis

on Rotor-Gene Q using control DNA for each genotype.

Both the frequencies of the A allele and the AA homozygotes were higher in patients than in controls (41.3% vs. 34.1%, $p=0.05$, and 63.8% vs. 58.8%, $p=0.055$, respectively). Both the AA homozygosity (OR=1.36, 95% CI: 1.00-1.84) as well as the A allele (OR=1.23, 95% CI: 0.99-1.53) show a weak association with CAD in our population, which is expected for this polymorphism in the light of previous studies.

The polymorphic variant rs 7865618 at locus 9p21 may be considered as risk factor in the Bulgarian population. A better estimation of the risk for CAD associated with the investigated SNP in the Bulgarian population could be achieved by further analyses in increased sample of patients and controls.

13. Tzveova R, Yaneva T, Matrozova Y, Vandeva S, Naydenova G, **Pendicheva D**, Tarnovska R, Kaneva R, Nachev G, Mitev V. Association study of ApoE polymorphisms with essential hypertension in Bulgarian patients. Artery 13; Mermaid Conference and Events Centre, 17-19 Oct 2013, London, UK. Artery Research 2013;7(3):133-4. **(2013 SJR 0.411) (1 цитиране)**



P3.27

Association study of ApoE polymorphisms with essential hypertension in Bulgarian patients

Tzveova R^{1,2}, Yaneva T³, Matrozoza Y⁵, Vandeva S⁵, Naydenova G⁶, Pendicheva D⁷,
Tarnovska R³, Kaneva R^{1,2}, Nachev G⁴, Mitev V^{1,2}

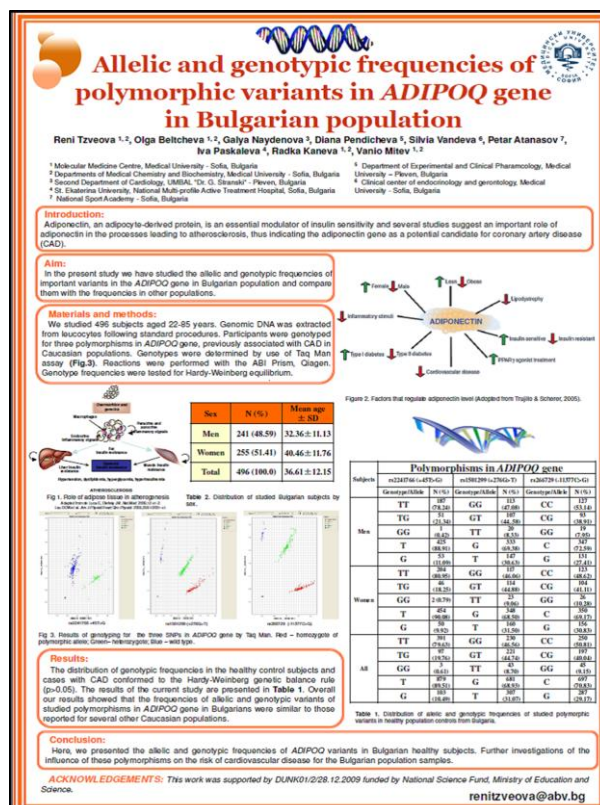
14. Tzveova R, Beltcheva O, Naydenova G, **Pendicheva D**, Vandeva S, Atanasov P, Paskaleva I, Kaneva R, Mitev V. Allelic and genotypic frequencies of polymorphic variants of ADPOQ gene in Bulgarian population. The 17th World Congress on Clinical Nutrition and 7th International Congress on Cardiovascular Diseases; 24-26 Oct 2013, Sofia, Bulgaria. Program book 2013;P4:12. (1 цитиране)



Poster presentations on 17th WCCN and 7th ICCD

25-26 October 2013 / 8:30-18:00

- Inflammatory status of Obese middle-aged Subjects is reduced after Short-Term Energy Restriction Diet
I. IBERO-BARAIBAR, S. NAVAS-CARRETERO, I. ABETE, M.A. ZULET, J.A. MARTINEZ (Spain)
- Nutraceuticals: Yield Fluctuations due to Genotype X Environment Interactions and Need for Developing locally Adapted cultivars for Optimal Yield
S. K. BASU, R. PRASAD (CANADA)
- Genomics And Nutrigenomics Of Common Obesity
Maria NIKOLOVA (Bulgaria)
- Allelic and genotypic frequencies of polymorphic variants in ADIPOQ gene in Bulgarian population
Reni TZVEOVA, Olga BELTCHEVA, Galya NAYDENOVA, Diana PENDICHEVA, Silvia VANDEVA, Petar ATANASOV, Iva PASKALEVA, Radka KANEVA, Vanio MITEV (Bulgaria)
- Incidence of pulmonary hypertension in patients with thyrotoxicosis
B. KANAZIREV, K. HRISTOZOV, M. BACHVAROVA, M. DIMOVA (Bulgaria)
- High serum osteoprotegerin levels in males with newly detected prediabetic disturbances and coronary artery disease
M. BOYADZIEVA, K. HRISTOZOV, S. GEORGIEV, R. JORDANOV (Bulgaria)
- ProMoFast a new approach to obesity by means of PSMF by tube
Samir SUKKAR (Italy)
- To find out the to find out the Dietary Habits and Haemoglobin Level and weight forage status (GOMEZ Classification) of Children in the Age Group of Two to Six years Male and Female coming to Aims
Soumen ACHARYA, P. VENUGOPAL (India)
- Acute and Chronic Effects of Losartan on parameters of autonomic function in patients with hypertension
Tatjana GLIGORIEVIC, Slavica MUTAVDZIN, Jovana PAUNOVIC, Branislav MILOVANOVIC (Serbia)



15. **Pendicheva D**, Kaneva R, Duhlenki I, Hristova P, Ivanova M, Dzhebiri G, Tzveova R. Is initial response to paroxetine associated with BDNF polymorphisms? A two-week pilot study on Bulgarian patients with recurrent major depressive disorder. 1st Balkan Congress on Health Sciences; 14-16 May, Trakya University, Edirne, Turkey 1st International Balkan Conference on Health Sciences; 14-16 May 2014, Edirne, Turkey. Abstract book, Health Sciences (Medical) 2014; p. 9.



1st International Balkan Conference on Health Sciences	
The Balkan Congress on Health Sciences Abstract Submitting Form	
Conference	1 st International Balkan Conference on Health Sciences, 14-16 May 2014, Edirne, Turkey
Title of Paper	Is initial response to paroxetine associated with BDNF polymorphisms? A two-week pilot study on Bulgarian patients with recurrent major depressive disorder
Author(s) First and Family Name(s)	Asst. Prof. Diana Pendicheva(1), Assoc. Prof. Petkana Hristova(2), Assoc. Prof. Radka Kaneva(3,4), Mina Ivanova(3,4), Gyulnas Dzhebiri(3,4), Rani Tzveova(3,4), MD Ivo Duhlenki(5)
Position of Presentation	Oral
Affiliation	Chief Assist. Prof. Department of Experimental and Clinical Pharmacology, Medical University – Pleven(1), Section of Medical Statistics, Medical University – Pleven(2), Molecular Medicine Centre, Medical University – Sofia(3), Department of Medical Chemistry and Biochemistry, Medical University – Sofia(4), Diagnostic Consultation Centre II – Pleven(5)
Country	Bulgaria
E-mail	pendicheva@gmail.com
Mobile Telephone(s)	+359/889231607
Abstract	Introduction: Treatment response to antidepressants is delayed in time and clinical alteration is generally seen after 4-6 weeks of therapy. Recent studies reevaluate the role of early response and emphasize its importance in prediction of later outcome. Variations in brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) have been suggested to influence the time course for treatment response in patients with major depression (MDD), but data are still inconsistent. Aim: Our study aimed to test the association between BDNF polymorphisms and 2-week improvement with paroxetine in Bulgarian outpatients with MDD. Methods: We recruited 50 unrelated patients with MDD (18 males and 32 females, mean age 46.5 ± 11.09) who signed informed consent. The study was approved by the Ethics committee of Medical University-Pleven (grant No18/2012). Whole blood DNA was tested for BDNF rs6265, rs12273363 and rs16917237 SNPs using the TaqMan method. The HAM-D-21 scale was applied for clinical assessment. Initial response (IR) was defined as ≥25% reduction in HAM-D. Results: A total of 22 patients met IR criteria after 2-week treatment with 20 mg/day paroxetine. Of them, 82% were homozygous or heterozygous carriers of at least one minor variant (T/C/T) and 18% were homozygous for all major alleles (C/T/G). Two- and three-marker haplotypes were found in 55.6% of IRs. Initial responders with minor allele presented 60% of all carriers versus 20% of major allele carriers (t=3.17; p<0.05). Conclusion: Despite the limitations, our study supports the role of BDNF polymorphisms in initial improvement of depressive symptoms. Further investigations will clarify our findings.
Keywords	BDNF polymorphisms, early response, paroxetine, recurrent MDD

16. Dilova P, Dimitrova E, Staneva H, **Pendicheva D.** Kabuki syndrome - problems and solutions: a case report. First International Balkan Conference on Health Sciences; 14-16 May 2014, Edirne, Turkey. Abstract book, Health Sciences (Medical) 2014; p. 10.



1st International Balkan Conference on Health Sciences

The Balkan Congress on Health Sciences Abstract Submitting Form	
Conference	1 st International Balkan Conference on Health Sciences, 14-16 May 2014, Edirne, Turkey
Title of Paper	Kabuki syndrome - problems and solutions: a case report
Author(s) First and Family Name(s)	Asst. Prof. Petya Dilova (1) , Assoc. Prof. Evgeniya Dimitrova (2), MS midwife Hristina Staneva (3), Asst. Prof. Diana Pendicheva (4)
Position of Presentation	Poster
Affiliation	Medical University – Pleven (1), Medical University – Pleven(2), Medical University–Pleven (3), Department of Experimental and Clinical Pharmacology, Medical University – Pleven(4)
Country	Bulgaria
E-mail	petya_dilova@abv.bg nia62@abv.bg pendicheva@gmail.com
Mobile Telephone(s)	+359/886833847 +359/889231607
Abstract	Introduction: Kabuki syndrome (KS) is a congenital condition with numerous anomalies. It often remains unrecognized at birth and may take years to be accurately diagnosed. Objective: The study aimed to monitor a female child with KS, identify specific care needed, and the family's social problems. Material and Methods: The study was conducted using medical records, objective monitoring and interviews with the mother. Discussion: The child was born in the 38th gestational week, weighing 2220 g, after a fourth complicated pregnancy. The mother had had three miscarriages, and was with a severe vaginal infection and oligohydramnion. Cardiorespiratory adaptation was normal. Examination revealed small weight for the gestational age, hypotonia and malformation signs non-attributable to a specific syndrome. At one, the child could not talk or sit and had had recurrent respiratory and urinary infections. At three, after consulting at a German clinic and tests, KS was diagnosed. Following continuous physical and speech rehabilitation, she walked at five and, at seven, can produce simple sentences and dress. Conclusion: Children with KS need special care regarding feeding and physical and speech rehabilitation. Parents need counselling, resources, faith and patience.
Keywords	Kabuki syndrome, problems, special care

17. **Pendicheva D**, Tzveova R, Dimitrova-Karamfilova A, Naydenova G, Atanasov P, Mitkova A, Nachev G, Mitev V, Kaneva R. Genetic polymorphisms in clopidogrel and acenocoumarol-related genes and their frequencies in South-Eastern European population. Abstracts presented at the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics Focus Meeting. Clin Ther. 2014; 36(8):Suppl. e7. Available at: <http://bit.ly/1oxsRKn>. (2014 IF 2.731) (1 цитиране)

Cardiovascular Pharmacology: Other

costs of 1 year of treatment of 11 commonly prescribed drugs used in cardiovascular disease (CVD) (table).

Medication	Actual Costs of 1 Year of Therapy (Mean ± SD, EUR)	Bachelor Students (n = 75)	Master Students (n = 30)	Registrars (n = 9)	Specialists (n = 6)
Aspirin 100 mg	€5.34 (€4.28 / €7.30)	€98.17	€70.85	€101.67	€40.50
Isosorbide 100 mg	€6.23 (€4.75 / €7.81)	€98.45	€184.90	€105.56	€58.22
Acenocoumarol 7.5 mg	€6.80 (€5.17 / €8.63)	€115.77	€151.67	€153.11	€187.50
Simvastatin 10 mg	€7.91 (€5.93 / €9.89)	€63.88	€98.84	€91.44	€37.40
Acetylsalicylic acid 100 mg	€9.73 (€7.30 / €12.16)	€43.77	€76.54	€51.83	€41.67
Metoprolol 100 mg	€10.87 (€8.11 / €13.63)	€75.73	€178.91	€116.67	€63.22
Hydrochlorothiazide 100 mg	€12.38 (€9.88 / €14.88)	€61.89	€146.03	€59.44	€48.22
Metformin 1000 mg	€14.84 (€11.79 / €17.89)	€93.15	€76.05	€103.23	€78.80
Sildenafil 100 mg	€46.43 (€34.80 / €58.06)	€153.45	€130.11	€678.80	€740.00
Isosorbide 100 mg	€75.81 (€59.76 / €91.86)	€70.17	€79.88	€473.23	€380.00
Acetylsalicylic acid 100 mg	€88.83 (€67.73 / €109.93)	€474.31	€94.37	€667.78	€773.23

*Data on actual costs excluding pharmacy dispensing costs obtained from www.medicprices.net; February 2014.

Results: Attitudes toward cost consciousness in students was scored lower (mean [SD], 15.56 [3.25]) than physicians (17.81 [2.25]); scaled, 0–24; $P = 0.001$). There was no statistically significant difference between bachelor/master students ($P = 0.28$) or physicians/registrar ($P = 0.82$). Of 11 commonly prescribed CVD drugs, specialists scored low (1.50/11 estimations within 25% range); bachelor students (0.96/11), master students (0.74/11), and registrars (0.33/11) scored even lower.

Conclusions: Both students and physicians consider cost consciousness important; however, this importance is not reflected in their ability to estimate costs of frequently prescribed CVD drugs. In this era of increasing health care budget constraints, we think cost awareness has become important in therapeutic reasoning and cost-effective prescribing. Both should be taught in medical (pharmacotherapy) curricula and postgraduate education.

Disclosure of Interest: None declared.

EACPT-0045—GENETIC POLYMORPHISMS IN CLOPIDOGREL AND ACENOCOUMAROL-RELATED GENES AND THEIR FREQUENCIES IN SOUTH-EASTERN EUROPEAN POPULATION

D. Pendicheva¹; R. Tzveova²; A. Dimitrova-Karamfilova³; G. Naydenova⁴; P. Atanasov⁵; A. Mitkova⁶; G. Nachev⁷; V. Mitev⁸; and R. Kaneva⁹

¹Experimental and Clinical Pharmacology, Medical University, Plovdiv, Bulgaria; ²Molecular Medicine Centre, Medical University, Sofia, Bulgaria; ³Department of Clinical Laboratory, University National Multi-profile Active Treatment Hospital "St. Ekaterina," Sofia, Bulgaria; ⁴Second Department of Cardiology, UMBAL, "Dr. C. Stranski," Plovdiv, Bulgaria; ⁵National Sport Academy, Sofia, Bulgaria; ⁶Molecular Medicine Centre Departments of

Medical Chemistry and Biochemistry, Medical University, Sofia, Bulgaria; and ⁷Department of Cardiac Surgery, University National Multi-profile Active Treatment Hospital "St. Ekaterina," Sofia, Bulgaria

Introduction: Variants in different genes may significantly influence response to acenocoumarol and clopidogrel in patients with a high risk of thrombosis. Polymorphisms in CYP2C9 and VKORC1 genes change acenocoumarol's pharmacokinetics and pharmacodynamics. Polymorphisms in CYP3A5 and CYP2C19 genes are supposed to affect clopidogrel pharmacokinetics. Our study aimed to determine the allelic and genotypic frequencies of important variants in CYP3A5, CYP2C9, CYP2C19, and VKORC1 genes in a Bulgarian population and to compare them with frequencies in other European populations.

Patients (or Materials) and Methods: We examined 142 unrelated healthy subjects for selected polymorphisms by using high-resolution melting on Rotor-Gene Q (Qiagen). All participants were Bulgarians. The distributions of CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17, CYP3A5*3, VKORC1 1173C>T, and VKORC1 -1639C>A polymorphisms were compared between Bulgarians and other European populations by using Fisher's exact probability test.

Results: A total of 142 healthy Bulgarians were genotyped for CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17, CYP3A5*3, VKORC1 1173C>T, and VKORC1 -1639C>A polymorphisms by HRMA. No deviation from Hardy-Weinberg equilibrium was observed. The frequencies of CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C19*2, CYP2C19*3, and CYP2C19*17 alleles were 11.9%, 3.9%, 16.2%, 0.0%, and 25.0%; no subjects were carrying CYP2C19*3. Seventy-one individuals (50.0%) were heterozygous for VKORC1 1639C>A, and 15 (10.6%) were CYP3A5*3 heterozygous. Twenty-eight subjects (19.8%) were homozygous for VKORC1 1639C>A. Six subjects (4.23%) were CYP2C19*2 homozygous and 9 (6.3%) were CYP2C19*17 homozygous. The allele frequencies of VKORC1 1639C>A and CYP3A5*3 were 44.7% and 5.3%, respectively. **Conclusion:** No significant difference in the frequency of studied polymorphisms was found compared with a white population. Further studies on antithrombotic response with a focus on local practice are necessary.

Disclosure of Interest: None declared.

EACPT-0008—NICORANDIL AND GASTROINTESTINAL SIDE EFFECTS: A SYSTEMATIC REVIEW

U. Pisano¹; J. Deesaran²; A. Watson³; and G. Rushworth²

¹General Surgery, Raigmore Hospital, Inverness, United Kingdom; and ²Highland Clinical Research Facility, Highland Diabetes Centre, Inverness, United Kingdom

Introduction: Nicorandil is an antianginal drug with vasodilator effects and a double mechanism of action, featuring a nicotinamide portion, which acts on K_{ATP} channels, and a nitric oxide group, which relaxes vascular smooth cells. Apart from the common gastrointestinal adverse effects documented in trials and clinical practice, the safety and tolerability of nicorandil are considered satisfactory. No ulceration involving the gastrointestinal tract was officially associated with it before 1997. The association of gastrointestinal ulcerations and fistulas with the use of nicorandil had been suggested by several reports in the last years. The study, in compliance with the PRISMA statement, examines the pharmacovigilance databases and identifies all relevant literature attesting adverse drug reactions of nicorandil on the gastrointestinal system divided according to anatomical location. A summative report was produced after extraction of data from the

18. Tzveova R, Naydenova G, **Pendicheva D**, Vandeva S, Atanasov P, Paskaleva I, Tzekova M, Kaneva R, Mitev V. Association of Apolipoprotein E polymorphisms with coronary heart disease in Bulgarian population. The European Human Genetics Conference, May 31 - June 3 2014, Milano, Italy. Eur J Hum Genet. 2014;22(Suppl.1) P05.08-M:113. **(2014 IF 4.349)**

ABSTRACTS POSTERS

[Back to index](#)

0.02 respectively). For fasting insulin, in secondary analysis, we found a larger effect of adiposity in males than in females ($P_{\text{sex}}=0.01$ using FTO variant as a genetic instrument).

We provide evidence for a causal effect of adiposity on many cardiovascular risk factors, and observe differential estimates across age and sex for insulin and circulating lipids.

P05.05-S

Genetics in acquired Long QT Syndrome (aLQTS)

M. Pedrazzini¹, M. Ito², L. Croci³, T. Aiba⁴, J. Geng⁵, K. Franz⁶, K. Nakajima⁷, T. Nakajima⁸, S. Okano⁹, T. Makiyama¹⁰, J. Wu¹¹, K. Hasegawa¹², E. Matsuura¹³, R. Diago¹⁴, M. Yamaguchi¹⁵, M. Berthel¹⁶, W. Shimizu¹⁷, R. Goshima¹⁸, R. J. Schwartz¹⁹, M. Horie²⁰. ¹IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Cuneo, Italy; ²Department of Cardiovascular and Respiratory Medicine, Shiga University of Medical Science, Seta Tsukubano-cho, Otsu, Japan; ³Department of Molecular Medicine, University of Pavia, Pavia, Italy; ⁴IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Center for Cardiac Arrhythmias of Genetic Origin and Laboratory of Cardiovascular Genetics, Milan, Italy; ⁵Institute of Human Genetics, Heinrich Heine University, Düsseldorf, Germany; ⁶Department of Cardiovascular Medicine, National Central and Cardiovascular Center, Osaka, Japan; ⁷AP-HP Hôpital Saint-Louis, Service de Cardiologie, Centre de Référence des Maladies Cardiaques Héritables, Université Denis Diderot, Paris 7, Paris, France; ⁸InsERM, UMR, S1166, Paris, France; ⁹Cardiologie Université, UPMC Univ Paris 06, UMR, S1166, Institut de recherche sur les maladies cardiovasculaires, du métabolisme et de la nutrition, Paris, France; ¹⁰ICAN Institute of Cardiovascular and Nutrition, Pierre et Marie Curie, Univ Paris 06, Paris, France; ¹¹Division of Cardiovascular Medicine, Kanazawa University Graduate School of Medical Science, Kanazawa, Japan; ¹²Department of Medicine and Biological Science, Gifu University Graduate School of Medicine, Gifu, Japan; ¹³The Department of Cardiovascular Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan; ¹⁴Department of Cardiovascular Medicine, Rigshospitalet Medical School, Copenhagen, Denmark.

Background: Long QT Syndrome (LQTS) is an inherited arrhythmogenic disease characterized by a prolonged QT interval in association with life-threatening arrhythmias. The LQTS can be congenital (cLQTS) or acquired (aLQTS) as an adverse response to drugs, hypokalemia or bradycardia. Mutations in 13 genes have been associated with cLQTS, while the genetic background of aLQTS remains unclear. The aim was therefore to evaluate if a genetic substrate may contribute to aLQTS. **Methods:** Through a multicentre study, 211 aLQTS probands were collected from Japan, Italy and France. They were clinically evaluated and divided into 3 groups according to the baseline QTc interval: "true-aLQTS" (females QTc < 460ms, males QTc < 450ms, n=112), "unmasked-aLQTS" (females QTc < 460ms, males QTc < 450ms, n=74), and "unclassified-aLQTS" (without ECG, n=25). Genetic screening of the 5 major cLQTS genes was performed and mutations were compared to those of 875 genotyped cLQTS families. **Results:** Genetic analysis led to the identification of mutations in LQTS-susceptibility genes in 27% of aLQTS probands (57/211). In the "true-aLQTS" and "unmasked-aLQTS", a mutation was detected in 23% and 38% of cases, respectively ($p=0.04$). Interestingly, KCNH2 was the most mutated gene (62% vs 15% of KCNQ1), while the frequency of mutations in the cLQTS population were 30% and 48%, respectively. **Conclusions:** Genes implicated in cLQTS play an important role also in aLQTS. The likely underlying mechanism would be a critical loss in repolarization reserve even in the presence of just a modest QT interval prolongation. KCNH2 mutations seem to have a prominent role.

P05.06-M

Angiotensinogen is Associated with Occurrence of Rastemosis in Patients After Myocardial Infarction

J. Novak¹, R. Hecova², J. Zizmar³, J. Novak⁴, J. Vekoslav⁵, I. Kucenas⁶, D. Altmann⁷, L. Groch⁸, J. Pivovar⁹, O. Joky¹⁰, J. Rencusova-Voksa¹¹. ¹Department of Pathological Physiology, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic; ²Molecular Oncology M, Central-European Technological Institute (CECTI); ³Brno, Czech Republic; ⁴Interventional Clinical Research Center - Department of Cardiovascular Diseases, St. Anne's University Hospital Brno, Brno, Czech Republic.

Introduction:

Angiotensinogen (AGT) is a key component of the renin-angiotensin-aldosterone system that plays a crucial role in blood pressure (BP) regulation. Increased BP is a well-known risk factor for various cardiovascular diseases. With the discovery of microRNAs, polymorphisms in 3'-untranslated regions (3'-UTR) of known genes became of interest. The aim of our study was to investigate the possible association of rs7079 in 3'-UTR of AGT gene with the outcome in patients after myocardial infarction (MI).

Methods:

Total of 652 patients (mean) presenting at the emergency room with chest pain with suspicious MI underwent selective coronary angiography. Diagnosis of MI was confirmed in 571 patients. Peripheral blood for DNA isolation was sampled during hospitalization and the genotypes were determined using TaqMan Genotyping Assay.

Results:

Statistically significant differences in age at onset of the first MI were observed among the genotypes of investigated polymorphism, the homozygote genotypes practicing with MI at younger age (AA/CC vs. AC; 58.3±9.7 years vs. 59.9±9.62 years, $p=0.04$). Furthermore, statistically significant association was found between the occurrence of restenosis and AGT genotypes ($p=0.008$). The logistic regression model revealed that the CC and AA homozygotes were at the higher risk of restenosis before 45 years of age compared to AC heterozygotes.

Conclusions:

Our study shows that rs7079 homozygotes present with MI at younger age and that the risk of restenosis is higher in these patients. This may be partially explained by altered miR-30 and miR-584 binding to 3'UTR region of AGT, as shown previously.

P05.07-S

Targeted next generation sequencing in heritable aortopathies uncovers unexpected findings

K. Mayer, I. Hög, T. Filipova, S. Dörm, M. Klein. Center for Human Genetics and Laboratory Diagnostics, Marburg, Germany.

Aortopathies are characterized by aneurysms, dissections, dilation, and tortuosity of predominantly the thoracic aorta (TAA) but also the abdominal aorta. Inherited forms comprising both syndromic and non-syndromic entities are genetically heterogeneous and phenotypically overlapping. Currently, mutations in at least 15 genes are known to cause familial thoracic aortic aneurysms (AAT3-AAT18), as well as dominant and recessive syndromic aortopathies. Molecular testing is impeded by similar phenotypes caused by mutations in different genes and mutations in the same gene leading to a wide clinical variability. In this setting NGS of an aortopathy gene panel offers an efficient alternative to conventional gene-by-gene Sanger sequencing.

We developed a NGS aortopathy multigene panel encompassing 15 genes (ACTA2, COL3A1, EFEMP2, ELN, FBN1, FLNA, MYH11, MYLK, NOTCH1, PRKG1, SLC2A10, SMAD3, TGFBI, TGFBR1 and TGFBR2). Coding and adjacent intronic regions were analyzed using Nextera Rapid Capture Custom Enrichment and Zet150 by paired-end sequencing on a MiSeq instrument (Illumina). So far, the analysis of 20 patients with both syndromic and non-syndromic aortic disease identified eight disease causing mutations in seven patients in the genes COL3A1, EFEMP2 (compound heterozygous), FBN1 (2x), SMAD3, TGFBI and TGFBR2, representing a diagnostic sensitivity of 35%. Additionally, two rare variants of unknown clinical significance were identified in the MYH11 and TGFBR2 gene. Surprisingly, two patients with FBN1 and TGFBR2 mutations were clinically diagnosed with vascular Ehlers-Danlos syndrome supported by ultrastructural findings of a skin biopsy. In conclusion, patients with aortopathies will benefit from a parallel testing approach enabling efficient and appropriate surveillance and intervention measures.

P05.08-M

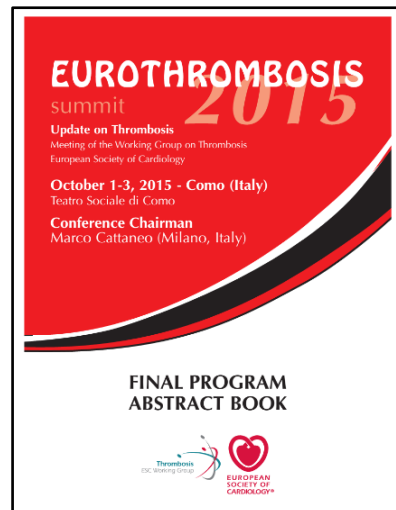
Association of Apolipoprotein E polymorphism with coronary heart disease in Bulgarian population

R. Tzveova¹, G. Naydenova², D. Pendicheva³, S. Vandeva⁴, R. Atanasov⁵, G. Nachev⁶, K. Mitev⁷, R. Kaneva⁸.

¹Department of Medical Chemistry and Biochemistry, Medical University, Sofia, Bulgaria; ²Molecular Medicine Centre, Medical University, Sofia, Bulgaria; ³Second Department of Cardiology, UMGAL, Plovdiv, Bulgaria; ⁴Department of Experimental and Clinical Pharmacology, Medical University, Plovdiv, Bulgaria; ⁵Clinical center of endocrinology and gerontology, Medical University, Sofia, Bulgaria; ⁶National Sport Academy, Sofia, Bulgaria; ⁷University Hospital of Cardiovascular Surgery and Cardiology "St. Klimentine", Sofia, Bulgaria.

Apolipoprotein E (ApoE) plays a role in the regulation of lipid metabolism in humans. The objective of this work was to examine the association between ApoE gene polymorphisms and the risk of coronary heart disease (CHD) in Bulgarians. The case-control study was carried out on a total of 725 samples including 104 patients with angiographically verified coronary artery disease, 151 patients with myocardial infarction and 470 population controls without data for cardiovascular complications. ApoE gene polymorphisms were genotyped by High Resolution Melting Analysis. The differences in allele frequency between the CHD patients and controls were evaluated with chi-square test. The frequencies of ApoE alleles in the CHD subjects were 0.81 for E3, 0.14 for E4 and 0.06 for E2, and in the control group were 0.84 for E3, 0.09 for E4 and 0.07 for E2. The ApoE4 allele frequency was significantly higher in the CHD patients than in the control group (OR=1.68, $p=0.002$). The carriers of E4 containing genotypes (E2/E4, E3/E4 and E4/E4) had a higher risk to develop CHD than carriers of E2 and E3 containing genotypes (OR=1.72, $p=0.004$). There were no significant differences in patients between the mean of total cholesterol, triglycerides, low density lipoproteins and high density lipoproteins levels among different ApoE ge-

19. Tzveova R, Naydenova G, **Pendicheva D**, Vandeva S, Atanasov P, Paskaleva I, Tzekova M, Mitev V, Kaneva R. Association study of six polymorphic variants in locus 9p21 with myocardial infarction in Bulgarian population. Eurothrombosis Summit 2015, 1-3 Oct 2015, Como, Italy. Abstract book P12:164



CORONARY AND CEREBROSCULAR ARTERY DISEASE

P127 (Sala Turca)

Association study of six polymorphic variants in locus 9p21 with myocardial infarction in Bulgarian population

Reni Tzveova ¹, Galya Naydenova ², Diana Pendicheva ³, Silvy Vandeva ⁴, Petar Atanasov ⁵, Iva Paskaleva ⁶, Maria Tzekova ², Vanio Mitev ¹, Radka Kaneva ¹

¹ Molecular Medicine Centre, Departments of Medical Chemistry and Biochemistry, Medical University - Sofia, Bulgaria

² Assistant professor, Department of Internal Medicine Propaedeutics, University Hospital "Dr. Georgi Stranski" - Pleven, Bulgaria

³ Department of Experimental and Clinical Pharmacology, Medical University - Pleven, Bulgaria

⁴ National Sport Academy - Sofia, Bulgaria

⁵ Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University - Sofia, Bulgaria

⁶ National Heart Hospital - Sofia, Bulgaria

Purpose: The first report of GWASs about CAD and its most common complication, myocardial infarction (MI), were obtained in 2007. The aim of our study was to investigate the possible association of six polymorphic variants (rs7865618, rs1537378, rs7857345, rs10757274, rs2383206 and rs10757278) in locus 9p21 with MI in Bulgarian population.

Materials and methods: Genomic DNA was extracted from leucocytes following standard procedures. A total of 199 consecutive patients with history of previous myocardial infarction and 496 population controls were genotyped for six polymorphisms in 9p21 locus by High Resolution Melting genotyping assay. Reactions were performed with the RotorGene 6000, Qiagen. Genotype frequencies were tested for Hardy-Weinberg equilibrium and allele and genotype frequencies between control and MI subjects were compared by chi-square test.

Results: The distribution frequencies of the healthy control and MI groups conformed to the Hardy-Weinberg genetic balance rule ($p > 0.05$) for all polymorphic variants. In the MI subjects, the AA, AG, and GG genotype frequencies for rs7865618 were 42.21%, 45.73% and 12.06% respectively, compared to 33.54%, 49.49% and 16.97% respectively for the control group (genotypic model $p = 0.06$). There was significant difference between cases and controls in the allele frequency (for A allele $p = 0.019$, OR 1.40 CI 1.04-1.70). The A and G allele frequencies were 65.08% and 34.92% in the MI group respectively and 58.28% and 41.72% respectively in control group. There was no statistical significant different in distribution in allele and genotype frequencies between cases and controls for another five polymorphic variants.

Conclusion: In our study we found a difference in the allele frequencies of rs7865618 between cases with MI and controls in Bulgarian population. Further investigations with a large number of cases and controls will need to evaluate a possible association between studied polymorphisms and MI in Bulgarians.

20. Tzveova R, Naydenova G, Yaneva T, Dimitrov G, Vandeva S, **Pendicheva D**, Atanasov P, Popov I, Naydenov C, Turnovska-Kadrev R, Nachev G, Mitev V, Kaneva R. Association study of polymorphic variants in leading candidate-genes from genome-wide association study in Bulgarian coronary artery disease patients and healthy population controls. European Human Genetics Conference 21-24 May 2016, Barcelona, Spain. Eur J Hum Genet. 2016;24(E-Suppl.1):119-P05.11. **(2016 IF 4.287)**

P05.11

Association study of polymorphic variants in leading candidate-genes from genome-wide association study in Bulgarian coronary artery disease patients and healthy population controls

R. Tzveova¹, G. Naydenova², T. Yaneva-Sirakova³, G. Dimitrov³, S. Vandeva⁴, D. Pendicheva⁵, P. Atanasov⁶, I. Popov⁴, C. Naydenov⁷, R. Turnovska-Kadrev³, G. Nachev⁸, V. Mitev⁴, R. Kaneva⁴;

¹Molecular Medicine Center, Department of Medical Chemistry and Biochemistry, Medical University, Sofia, Bulgaria, ²Second Department of Cardiology, UMHAT „Dr. Georgi Stranski“, Pleven, Bulgaria, ³Department of Internal Medicine, UMHAT „Alexandrovskia“, Cardiology clinic, Medical University, Sofia, Bulgaria, ⁴Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Sofia, Bulgaria, ⁵Department of Experimental and Clinical Pharmacology, Medical University, Pleven, Bulgaria, ⁶National Sport Academy, Sofia, Bulgaria, ⁷Department of Medical Chemistry and Biochemistry, Medical University, Sofia, Bulgaria, ⁸University National Specialized Hospital for Active Treatment Hospital „Sv. Ekaterina“, Medical University, Sofia, Bulgaria.

The polymorphic variants in or near NRP3, ATP2B1 and CDH13 genes have been found to be associated with blood pressure measurements in some European populations. Hypertension is a major cause for coronary atherosclerosis, therefore the aim of this study was to investigate the possible association of three markers, rs1173771 (NRP3-C5orf23), rs2681472 (ATP2B1), and rs11646213 (CDH13), with the risk of coronary artery disease (CAD) and myocardial infarction (MI) in Bulgarians.

The study included both 324 CAD patients (199 with MI and 125 without MI) and 496 population controls. The studied variants were genotyped by using TaqMan genotyping assays. Genotype and allele frequencies were calculated and associations with disease were estimated using χ^2 .

The polymorphic variant rs1173771 did not show association with coronary atherosclerosis in the studied group (Allele OR1.03;CI0.78-1.37;p=0.58). The Allele of rs2681472 showed a link to higher risk of both CAD without MI(OR1.40;CI1.09-1.82;p=0.01) and with MI (OR1.48;CI0.10-1.99;p=0.009). In the subgroup analysis, this dependence was recorded only in men with CAD without MI(OR1.60;CI1.14-2.24;p=0.01). Furthermore, the same allele was associated with an increased risk of MI in men (OR1.87;CI1.29-2.72;p=0.001). Finally, allele A of rs11646213 showed an association with lower risk of MI(OR0.56;CI 95:0.38-0.85;p=0.005).

In this study we found for the first time association between investigated polymorphisms and CAD with/without MI in Bulgarians. Further studies in larger cohorts are needed to confirm the obtained results.

ACKNOWLEDGEMENTS: This work was supported by Project №78/07.01.2015, Grant №1/29.06.2015 by the Science Fund, MU-Sofia and DUNK01/2/28.12.2009 funded by National Science Fund, Ministry of Education and Science, Bulgaria.

21. Kamenova K, Lazarov L, Hadjieva-Darlenska T, Bogdanov G, Metodieva R, **Pendicheva D**, Stavreva G, Getova D, Boyadjieva N. Effect of a low-calorie diet plus a probiotic on cytokines in obese prediabetic adults. European Obesity Summit, 1-4 June 2016, Gothenburg, Sweden. Programme book. P02.224:254.



PO2.224

Effect of a low caloric diet plus a probiotic on cytokines in obese prediabetic adults

Kamenova, K.¹; Lazarov, L.¹; Handjieva Darlenska, T.¹; Bogdanov, G.¹; Metodieva, R.¹; Pendicheva, A.²; Stavreva, G.²; Getova, D.³; Boyadjieva, N.¹

¹Department of pharmacology and toxicology, Medical Faculty, Medical University, Sofia, Bulgaria

²Department of pharmacology and toxicology, Medical Faculty, Medical University, Pleven, Bulgaria

³Department of pharmacology and toxicology, Medical Faculty, Medical University, Plovdiv, Bulgaria

Introduction: Obesity is characterized by a low inflammation and a high risk of cancerogenesis. Cytokines play a crucial role in both inflammation and cancer development. In addition, cytokines are responsible for complication of diabetes type 2 and obesity. Thereafter, the aim of our study was to examine three pro-inflammatory cytokines in individuals with obesity and prediabetes.

Methods: Males and females were enrolled in a multicenter study for prevention of type 2 diabetes (NIRDIABO) in a Bulgarian cohort from three big cities. They received a low calorie diet (1200 kcal) with a probiotic (15 g, ELBI) every day for a 2-month dietary period. Before and after the intervention all subjects had medical examination with several anthropometric and biochemical measurements. OGTT was performed to evaluate the prediabetic status. HOMA index was measured based on a fasting blood glucose and insulin (ELISA method). Three pro-inflam-

matory cytokines (TNF alfa, IL1 beta, IL6) were measured in plasma by ELISA methods.

Results: Data demonstrated a significant decrease in plasma levels of TNF alfa, IL1 beta, and IL6 after a 2-month dietary intervention. The parameters of obesity and prediabetes also decreased significantly.

Conclusion: Our data suggest a possible inhibitory role of probiotics on inflammation in obesity and prediabetes. Further study is needed to elucidate this novel mechanism of probiotics that could be used in the prevention of type 2 diabetes. Funding: NIRDIABO project is supported by a Grant from the Ministry of education and science

22. Hadjieva-Darlenska T, Bogdanov G, Lazarov L, Stavreva G, **Pendicheva D**, Dobrevska G, Dimitrova V, Boyadjieva N. Effect of a low-calorie diet combined with a probiotic on carbohydrate metabolism in adults with obesity and prediabetes. European Obesity Summit, 1-4 June 2016, Gothenburg, Sweden. Programme book. P02.225:254.



P02.225

Effect of a low calorie diet combined with a probiotic on carbohydrate metabolism in adults with obesity and prediabetes

Handjieva-Darlenska, T.¹; Bogdanov, G.¹; Lazarov, L.¹; Stavreva, G.²; Pendicheva, A.²; Dobrevska, G.¹; Dimitrova, V.³; Boyadjieva, N.¹

¹Department of pharmacology and toxicology, Medical Faculty, Medical University, Sofia, Bulgaria

²Department of pharmacology and toxicology, Medical Faculty, Medical University, Pleven, Bulgaria

³Department of pharmacology and toxicology, Medical Faculty, Medical University, Plovdiv, Bulgaria

Introduction: Epidemiological study showed that 6% of the adult population in Bulgaria was with prediabetes. Obesity and prediabetes are risk factors for the development of type 2 diabetes in adults. Thus, the purpose of our study was to evaluate the effect of a low calorie diet plus a probiotic on parameters of carbohydrate metabolism in obese prediabetic subjects.

Methods: Males and females were screened for obesity and prediabetes and enrolled in a multicenter study for prevention of type 2 diabetes (NIRDIABO) in a Bulgarian cohort from three big cities. They received a low calorie diet (1200 kcal) with a probiotic (15 g, ELBI) every day for a 2-month dietary period. Before and after the intervention all subjects had medical examination with several anthropometric and biochemical measurements. OGTT was performed to evaluate the prediabetic status. HOMA index was measured based on a fasting blood glucose and insulin (ELISA method).

Results: At the beginning of the intervention the fasting blood glucose was between the range of 5.6–6.9 mmol/l. After 2-month dietary intervention the blood sugar decreases to the physiological rates (< 5.6). HOMA index decreased from 2.8 to 1.8, and the BMI decreased significantly. Glucose in urine was not present.

Conclusion: Low calorie diet in combination with probiotic exerts a strong beneficial effect on the carbohydrate metabolism. Furthermore, this combination decreases significantly the risk for development of type 2 diabetes in obese prediabetes adults. Funding: NIRDIABO project is supported by a Grant from the Ministry of education and science

23. Lazarov L, Handjieva Darlenska T, Bogdanov G, Stavreva G, **Pendicheva D**, Getova D; Boyadjieva N. Effect of low calorie diet plus probiotic on obesity parameters. European Obesity Summit, 1-4 June 2016, Gothenburg, Sweden. Programme book. P02.229:255.



P02.225

Effect of a low calorie diet combined with a probiotic on carbohydrate metabolism in adults with obesity and prediabetes

Handjieva-Darlenska, T.¹; Bogdanov, G.¹; Lazarov, L.¹; Stavreva, G.²; Pendicheva, A.²; Dobrevska, G.¹; Dimitrova, V.³; Boyadjieva, N.¹

¹Department of pharmacology and toxicology, Medical Faculty, Medical University, Sofia, Bulgaria

²Department of pharmacology and toxicology, Medical Faculty, Medical University, Pleven, Bulgaria

³Department of pharmacology and toxicology, Medical Faculty, Medical University, Plovdiv, Bulgaria

Introduction: Epidemiological study showed that 6% of the adult population in Bulgaria was with prediabetes. Obesity and prediabetes are risk factors for the development of type 2 diabetes in adults. Thus, the purpose of our study was to evaluate the effect of a low calorie diet plus a probiotic on parameters of carbohydrate metabolism in obese prediabetic subjects.

Methods: Males and females were screened for obesity and prediabetes and enrolled in a multicenter study for prevention of type 2 diabetes (NIRDIABO) in a Bulgarian cohort from three big cities. They received a low calorie diet (1200 kcal) with a probiotic (15 g, ELBI) every day for a 2-month dietary period. Before and after the intervention all subjects had medical examination with several anthropometric and biochemical measurements. OGTT was performed to evaluate the prediabetic status. HOMA index was measured based on a fasting blood glucose and insulin (ELISA method).

Results: At the beginning of the intervention the fasting blood glucose was between the range of 5.6–6.9 mmol/l. After 2-month dietary intervention the blood sugar decreases to the physiological rates (< 5.6). HOMA index decreased from 2.8 to 1.8, and the BMI decreased significantly. Glucose in urine was not present.

Conclusion: Low calorie diet in combination with probiotic exerts a strong beneficial effect on the carbohydrate metabolism. Furthermore, this combination decreases significantly the risk for development of type 2 diabetes in obese prediabetes adults. Funding: NIRDIABO project is supported by a Grant from the Ministry of education and science

24. Tzveova R, Naydenova G, Yaneva T, Vandeva S, **Pendicheva D**, Atanasov P, Popov I, Naydenov C, Vassilev D, Mitev V, Kaneva R. Common variation in PHACTR1 gene is associated with susceptibility to coronary artery disease and myocardial infarction in Bulgarian population. European Human Genetics Conference 27-30 May 2017, Copenhagen, Denmark. Presentation abstracts of ECHG 2017; Cardiovascular disorders:E-P05.

<http://www.abstractsonline.com/Plan/ViewAbstract.aspx?mID=4401&sKey=93d402d3-cf3b-4df4-9e30-3de4ac5a135f&cKey=443823f1-3d1c-4bc9-900d-7cc7874ed98d&mKey=15a3630e-7769-4d64-a80a-47f190ac2f4f>

The
ESHG 2017
Programme
Planner



ESHG
EUROPEAN SOCIETY OF HUMAN GENETICS



European Human Genetics Conference
Copenhagen, Denmark | May 27-30, 2017
1967 - 2017 - 50th Anniversary Meeting

ADVANCED SEARCH

PRESENTER INDEX

BROWSE

MY ITINERARY

> Presentation Detail

Presentation Abstract

Title: E-P05.22 - PHACTR1 gene is associated with susceptibility to coronary artery disease and myocardial infarction in Bulgarian population

Keywords: PHACTR1; coronary artery disease; Bulgarian population

Authors: R. Tzveova¹, G. Naydenova², T. Yaneva³, S. Vandeva⁴, D. Pendicheva⁵, P. Atanasov⁶, I. Popov¹, C. Naydenov¹, D. Vassilev³, V. Mitev¹, R. Kaneva¹;

¹Department of Medical Chemistry and Biochemistry, Medical University - Sofia, Sofia, Bulgaria, ²Second Department of Cardiology, UMHAT "Dr. Georgi Stranski", Pleven, Bulgaria, ³Department of Internal Medicine, UMHAT "Alexandrovska", Cardiology clinic, Medical University - Sofia, Sofia, Bulgaria, ⁴Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University - Sofia, Sofia, Bulgaria, ⁵Department of Pharmacology and Toxicology, Medical University - Pleven, Pleven, Bulgaria, ⁶National Sport Academy - Sofia, Sofia, Bulgaria.

Abstract: A meta-analysis of replication case-control studies has shown significant evidence for association of the polymorphic variant rs9349379 in PHACTR1 gene with arterial stenosis. The aim of this study was to investigate the possible association between the polymorphism rs9349379 (PHACTR1) and the risk of coronary artery disease (CAD) and myocardial infarction (MI) in Bulgarians. A total of 820 subjects were included in the analysis. Of them, 324 were patients with angiographically documented CAD (199 with MI and 125 without MI) and 496 were population-based controls. The rs9349379 in PHACTR1 was genotyped by TaqMan SNP Genotyping Assay. Non-adjusted χ^2 -based analysis was applied for evaluation of PHACTR1 genotype and allele association with CAD and MI by PLINK 1.07. The rs9349379 allele C showed association with an increased risk of both CAD (OR1.33, CI95:1.01-1.74, $p=0.046$) and MI (OR1.28, CI95:1.01-1.63, $p=0.037$) and this trend was higher in the men's group (OR1.45, CI95:1.07-1.97, $p=0.017$). As regards the risk of MI in the background of cardiac ischemia, the incidence of rs9349379 allele G was higher among patients with CAD without MI compared to patients with CAD who have experienced MI (44.59% vs 36.58 %). These findings determine the protective role of allele G in stressful complications of already established CAD (OR0.71, CI95:0.52-0.99, $p=0.046$). The contribution of PHACTR1 to the risk of developing cardiovascular complications still remains unclear and it has yet to be clarified by further genetic and functional analyses. Acknowledgements: This work was supported by Grant: [unable to display character: №]26/27.05.2016 and DUNK01/2/28.12.2009 "National University Complex in Biomedical and Translational Research", funded by National Science Fund, Ministry of Education, Youth and Science, Bulgaria.

25. **Pendicheva D, Tzveova R, Kaneva R, Duhlenki I.** Is pharmacogenetics of antidepressant-related metabolic genes applicable to clinical reality of recurrent depression? Abstracts presented at EACPT 2017, 24-27 June 2017, Prague, Czech Republic (supplemental to Clinical Therapeutics 39/8S). Clin Ther. 2017;39(8):e6. (2017 IF 2.947)

Clinical Therapeutics

Introduction: Imatinib is a tyrosine kinase inhibitor approved in France for several malignant blood diseases and stromal gastrointestinal tumors. Many adverse drug reactions (ADR) are known and mentioned in the summary of product of imatinib. However, skin porphyria is not mentioned despite its description in the literature.

Method: We report a case of pseudoporphyria induced by imatinib and review cases of pseudoporphyria and skin porphyria induced by imatinib reported in the literature.

Results: Our case involved an 11-year-old girl, treated with imatinib for chronic myelogenous leukemia. After 44 months of treatment, she presented with crusty vesiculo-bullous lesions with urinary and blood balance negative for the porphyria. The diagnosis of cutaneous pseudo-porphyria was made. Imatinib was stopped and dasatinib was introduced. Cutaneous lesions disappeared and did not recur during dasatinib treatment.

The literature review found 7 cases of pseudo-porphyria, and 3 cases of late skin porphyria induced by imatinib. Cutaneous disorders appeared from 3 months to 3 years after imatinib introduction. Treatment was discontinued in 4 patients and symptoms resolved in the following months for 3 of them. One of them subsequently started treatment with nilotinib and another with dasatinib without recurrence of skin disorders. Imatinib dosage was reduced for 2 patients, leading to symptoms resolution in six weeks for one patient, and a partial regression for the second patient. For 4 patients, imatinib treatment was continued with the same dose according to the patients' choices and symptoms decreased for one case. The mechanism involved is not known.

Conclusion: This ADR of imatinib appears to be rare. According to our case and the literature review, symptoms decreased for some patients with dose reduction and for others when imatinib was stopped. It doesn't seem to be a class effect. This ADR can have consequences on the patient's compliance, and it should be known by clinicians in order to optimize therapeutic management.

IS PHARMACOGENETICS OF ANTIDEPRESSANT-RELATED METABOLIC GENES APPLICABLE TO CLINICAL REALITY OF RECURRENT DEPRESSION?

D. Pendicheva¹, R. Tzveova^{2,3}, R. Kaneva^{2,3}, and I. Duhlenki⁴

¹Medical University-Pleven, Pleven, Bulgaria; ²Molecular Medicine Center, Sofia, Bulgaria; ³Medical University-Sofia, Sofia, Bulgaria; and ⁴Diagnostic Consultation Center II, Pleven, Bulgaria

Background: Depression is the leading contributor to mental disability worldwide. National data show that 6.2% of Bulgarians suffer from depression and about 1/3 has attempted suicide with 1:4 success rate. Moreover, 30% of patients may not respond adequately to treatment or may react individually with 42% genetic-based variances. We investigated the opportunity for prognostic application of genotyping data for antidepressant-related metabolic genes in patients with recurrent depression by determining genetically vulnerable target subgroups.

Material and methods: The study was performed in 2009-2016 at Medical University-Pleven, Bulgaria. It was approved by the Research Ethics Committee of MU-Pleven. All 99 patients were Caucasians aged 18-64 and diagnosed with recurrent depression (DSM-IV-TR). Clinical examinations and severity assessment with HAMD-21 were performed at first visit, on week 2, 4, 6 and 18. Isolated genomic DNA was genotyped for CYP2D6*4, CYP2C19*2 and CYP2C19*17 by standard PCR and High Resolution Melting Analysis.

Results: All patients completed the study: age 45.58, SD=11.08; 31 males/69 females; episodes N=2.8 (2-6); duration 6.35 years, SD=3.9; HAMD 1 mean 30.97, SD=4.95. Distribution of genotypes: (1) CYP2D6*4: wt/wt (0.59), wt/*4 (0.33) and *4/*4 (0.08); (2) CYP2C19*2: wt/wt (0.76), wt/*2 (0.24), *2/*2 (0); (3) CYP2C19*17: wt/wt (0.64), wt/*17 (0.24), *17/*17 (0). The variant

CYP2D6*4 demonstrated 0.2 step improvement in HAMD on week 2 ($R^2=0.05336$, $P=0.02143$).

Conclusions: Genotyping-based optimization of next-episode treatment is applicable to 8% of our patients. Technical and clinical misinterpretation may arise for the rest of sample. Findings need to be reproduced in larger groups and replicated with newer genomic technologies in multidisciplinary collaboration.

LYMPHOMA INDUCED BY CLOZAPINE ? ANALYZE OF DATAS FROM FRENCH AND INTERNATIONAL PHARMACOVIGILANCE DATABASES

Elodie Matusik; Claire Pagnucco; Régis Bordet; Marine Auffret; Christophe Debien; Sophie Gautier
CHRU Lille, France

Introduction: Lymphoma are not described in the monographs of clozapine. However, a possible case of follicular lymphoma (form of non-Hodgkin lymphoma) was notified to the Pharmacovigilance Center of Lille.

Aim: to describe a possible case of lymphoma induced by clozapine and to analyze cases registered in the French Pharmacovigilance Database (FPVD) and in the WHO pharmacovigilance database Vigibase.

Material and methods: We analyzed all cases of the FPVD selecting clozapine use and, according to the MedDRA classification, "benign, malignant and unspecified tumours" (LTT), "leukemia" (PT) and all cases of Vigibase selecting clozapine use (WHO-drug) and non-Hodgkin lymphoma (WHO-art).

Results: In our case, Naranjo score application was 2, suggesting a possible link between NHL and clozapine. In the FPVD, 4 cases of NHL and 8 cases of lymphocytosis/chronic lymphocytic leukemia were recorded for schizophrenic patients treated for long term with clozapine. In Vigibase, 166 cases of NHL were recorded with clozapine. Among these cases, we found a male/female ratio of 3,1 and seemed to affect young people (mean age of 49,78 $\pm$ 11,27 years old). The indication of these cases was schizophrenia for 93,98% of patients. Other patients were treated for chronic psychosis, psychosis related to Parkinson's disease, affective psychotic disorders... The evolution of NHL was known for 74 cases: 10,84% of patients were cured or in remission, 30,12% were not restored and 14,46% died. Clozapine was stopped in 47 cases but information lack for the other cases. Clozapine was the only suspected drug in 67,47% of cases. Median time to occurrence was 6,2 years.

Discussion, conclusion: The link between clozapine and NHL cannot be certainly assessed. We notice that several alerts were already made on this risk at the world level. This study highlights a pharmacovigilance signal which needs to be followed and investigated.

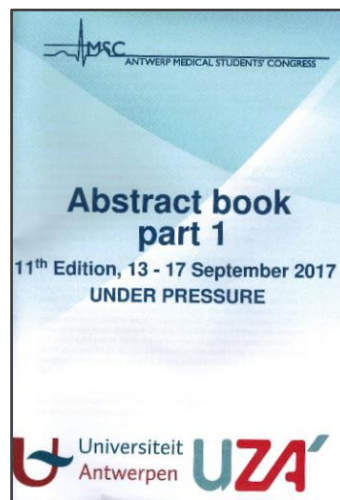
RESULTS OF THE POPULATION PK MODELLING OF RTXMB83, A RITUXIMAB BIOSIMILAR CANDIDATE IN PATIENTS WITH DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (DLBCL)

M. Candelaria¹; D. Gonzalez²; M. Torresan³; D. Bar⁴; A. Florez⁵; A. Paravisini⁵; F. Fernandez⁵; and S. Millan⁵

¹Instituto Nacional de Cancerología, Tlalpan, Sección XVI, Mexico DF, México; ²Instituto Privado de Hematología E Investigación Clínica (IPHIC), Asunción, Paraguay; ³Hemocentro da Universidade Estadual de Campinas/UNICAMP, Campinas, São Paulo, Brazil; ⁴Hospital Iruarape, Santa Fe, Argentina; and ⁵Mabxience, Madrid, Spain

Background: Rituximab has demonstrated to be efficacious in adults with haematological malignancies such as Non-Hodgkin's lymphoma (NHL). A population PK (Pop-PK) modelling is foreseen to demonstrate biosimilarity between RTXMB83 (biosimilar) and Mabthera®

26. Valkov Al, Duhlenki B, **Pendicheva D**, Duhlenki Il. Pilot comparative study on coblation-assisted and conventional tonsillectomy in Northern Bulgarian patients. AMSC 2017, 13-17 September 2017, Antwerp, Belgium. Abstract book, p.34.



Title	Pilot comparative study on coblation-assisted and conventional tonsillectomy in northern bulgarian patients
Presenter	Iliya Duhlshenki
Author	Aleksandar Valkov
Co-authors	Boris Duhlenki, Diana Pendicheva, Iliya Duhlenki

Introduction:

Coblation is a surgical method which generates bipolar current at a lower frequency than standard diathermy and the thermal effect on nearby tissues is milder. It is applicable to children, adolescents and adults indicated for tonsillectomy. Coblation has been reported to minimize pain, speed up recovery and spare immunological functions. Our study aimed to compare coblation-assisted and conventional tonsillectomy in terms of bleeding, pain, medication and recovery.

Materials and methods:

The study was performed in 2016-2017 in Otorhinolaryngology Department at University Hospital-Pleven, Bulgaria. It was supported by Medical University-Pleven grant No19/2016 and approved by the Research Ethic Committee. A total of 52 participants who signed informed consent were enrolled on the basis of established criteria. Patients were divided into 2 groups regarding the method: Conventional tonsillectomy (n=25) and Tonsillectomy with ArthroCare CoblatorTM II surgery system (n=27). Assessment of perioperative status, adverse events and healing was performed for 10 days; recovery was followed-up for 1 month. The Visual-Analogue Scale and Wong-Baker scale were applied for pain assessment on day 1, 2 and 7. Statistical analysis was performed by Statgraphics Plus for Windows.

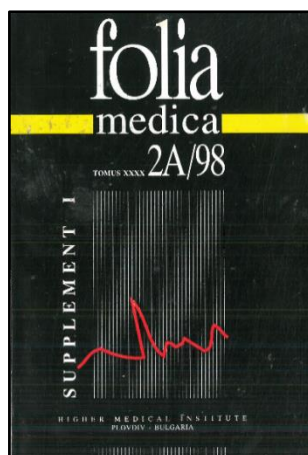
Results:

All 52 patients completed the study. The mean age was 25 ± 17 (1) and 26 ± 14 (2); males to females 12/13 and 14/13, respectively. The average pain was 7.12 ± 0.78 and 5.81 ± 1.39 on day 1 ($p=0.0001$); 5.68 ± 0.95 and 3.34 ± 1.04 ($p=2.80584E-11$) on day 2; 3.48 ± 0.82 and 1.93 ± 0.92 ($p=4.93786E-8$) on day 7. Analgesics were additionally prescribed to 86% of patients in group 1 versus 42% in group 2.

Conclusion:

This study investigated a new for our region method of coblation tonsillectomy. We found significantly less pain, less medication and faster recovery after coblation compared to cold dissection. Our results support the effectiveness and safety of coblation as alternative to traditional tonsillectomy.

27. **Pendicheva D**, Duhlenki I, Marev R. Comparative pharmacoeconomic profile of maintenance therapy with antipsychotic drugs. First joint symposium of the Bulgarian and German societies of Clinical pharmacology and Therapy, September 3-4, 1998, Plovdiv, Bulgaria. *Folia medica*. 1998;XXXX(2A):C26.80.



80 FIRST JOINT SYMPOSIUM OF THE BULGARIAN AND GERMAN SOCIETIES OF CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPY

C.26. **COMPARATIVE PHARMACOECONOMIC PROFILE OF MAINTENANCE THERAPY WITH ANTIPSYCHOTIC DRUGS**

D. Pendicheva¹, I. Duchlenski², R. Marev¹

¹Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, ²Department of Psychiatry and Medical psychology, Higher Medical Institute, Pleven, Bulgaria

Key words: schizophrenia, maintenance therapy, cost-effectiveness

Objective: The aim of this study was to compare the cost-effectiveness evaluations of three therapeutic regimens for a maintenance neuroleptic treatment of outpatients with chronic schizophrenia.

Methods: The therapy outcomes and the clinical responses of 53 (31 male and 22 female, aged 23 - 68 years) randomly selected outpatients with long-term duration of illness to classic antipsychotic drugs for a one-year period (1997-98) were examined. The data were collected from a retrospective review of ambulatory documents, inpatients' case histories and current psychiatric examinations. The total study group was assigned to three neuroleptic regimens: T1 (17 cases with conventional oral neuroleptics e.g., haloperidol, trifluoperazin, chlorazin), T2 (14 cases with oral depot neuroleptics e. g., penfluridol) and T3 (22 cases with depot neuroleptics e. g., fluphenazin decanoat, i.m. suppl.). The number of exacerbations, hospitalizations and hospital duration

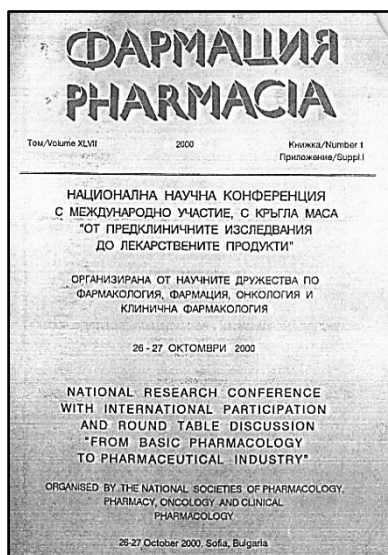
of stay were measured. The average cost of patient treatment per year, additive therapeutic correction, adverse drug events treatment and hospital inpatient costs were calculated to evaluate the cost-effectiveness ratio for the observed regimens. The clinical status, side effects and social adaptability were assessed by PANSS, MSFSA and Simpson scale.

Results:

Parameter	T1	T2	T3
Outcome related cost (lv)	90607	102374	116333
Cost-effectiveness ratio (lv)	721636	311389	192439

Conclusion: The data presented indicate that injectable depot neuroleptic treatment of outpatients with chronic schizophrenia could result in lower total direct treatment costs mainly because of the reduced number and duration of hospitalizations and the number of exacerbations.

28. Stavreva G, Marinov A, **Pendicheva D**. Pharmacoeconomic profile of therapy of peripheral obstructive arterial disease stage IIA-IIB - Национална конференция с международно участие с кръгла маса "От предклиничните изследвания до лекарствените продукти" - 26-27.X.2000 г., София. Фармация. 2000;XLVII(1 Supp. 1):58.



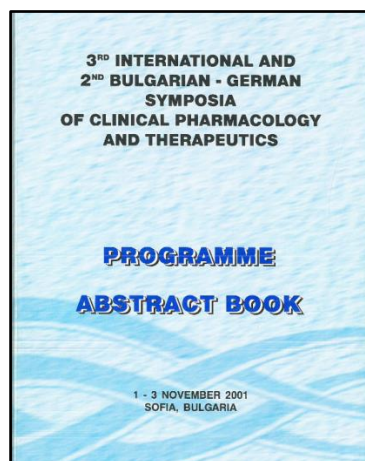
81. PHARMACOECONOMIC PROFILE OF THERAPY OF PERIPHERAL OBSTRUCTIVE ARTERIAL DISEASE STAGE II A – II B

Stavreva¹ G., A. Marinov², D. Pendicheva¹

¹Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, ²Clinic of Vascular Surgery, High Medical School, Pleven.

The aim of this study was to compare the cost-effectiveness evaluations of two therapeutic regimens for a treatment of outpatients with peripheral obstructive arterial disease stage II A – II B. Methods: 42 patients divided in two groups were studied for 2 months (between May 1999 and July 2000). First group – 20 patients treated with Vessel Due F (Soludexine, CSC Pharmaceuticals): 1 ampoule (2 ml) i.m. daily for 10 days after that 1 capsule twice daily for 50 days (T₁). Second group – 22 patients treated with Trental (Pentoxifilline, Aventis): 2 ampoules (5 ml) by i.v. infusion 2 times daily for 15 days after that 1 tablet (400 mg) twice daily for 45 days (T₂). The efficacy of the therapy (subjective complaints, Doppler ultrasonography, claudicatio intermitens, ABPI) was the main criterion. A decision model was used for cost-effectiveness pharmacoeconomic comparison. The total cost included the cost of the drugs, administration procedures, all consumables (syringes, needles, etc.). Results: T₁ - a successful outcome in 18 patients with cost-effectiveness ratio 184,2 lv. and T₂ - a successful outcome in 17 patients with cost-effectiveness ratio 69,36 lv. Conclusion: T₁ is more expensive than T₂ but it decreases the hidden cost, ensures better patient quality of life.

29. **Pendicheva D**, Pandurska A, Stavreva G, Slavcheva V, Tzvetcov N, Marev R, Krusteva G, Todorova J. Antifungal prophylaxis in neutropenic patients with hematological malignancies – Fungolon vs. Diflucan. Third International and Second Bulgarian-German symposia of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 1-3 November 2001, Sofia. Abstract book, P 36:82.



ANTIFUNGAL PROPHYLAXIS IN NEUTROPENIC PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES – FUNGOLON VERSUS DIFLUCAN

D. Pendicheva, A. Pandurska, G. Stavreva, N. Tzvetkov, R. Marev, G. Krusteva, J. Todorova

*Department of Experimental and Clinical Pharmacology,
High Medical Institute, Pleven, Bulgaria*

The triazole antifungal agent fluconazole has been shown to significantly reduce the rate of superficial and systemic fungal infections in immunocompromised patients.

This study compares Diflucan (Pfizer) and Fungolon (Balkanpharma) - two bioequivalent oral dosage forms of fluconazole, to determinate an optimal cost-minimisation strategy of the antifungal prophylaxis in elderly patients with hematological malignancies during the high-risk period of neutropenia.

Data was gathered through a literature survey and a retrospective review of hospital documentation. Various antifungal prophylactic regimens were analyzed and the expected costs of the prophylactic courses with Diflucan and Fungolon were determined. Using a fluconazole dosage of 200 mg/day p.o., demonstrated to prevent fungal infections in immunocompromised patients, the direct costs of Diflucan and Fungolon for mean course of prophylaxis (14 days) were calculated. The direct costs of the prophylactic treatment resulted in 565,74 lv for Diflucan, resp. 69,72 lv for Fungolon.

In view of the published data for a bioequivalence of the oral formulations of Diflucan and Fungolon, the use of Fungolon as a low-price alternative to prevent fungal infections in neutropenic patients follows to be recommended.

The cost-saving preventive treatment with Fungolon could reflect in reduced price of the antifungal prophylaxis in an expanded population of high-risk patients at a considered optimal dose of 200 mg/day p.o.

30. Christova P, Stavreva G, **Pendicheva D**, Hristova I, Pandurska A, Nedjalkov A, Romanov K. The reproductive behavior of the women from the Romany minority. Сборник с доклади от Юбилейна Научна Сесия 2002 г., Медицински факултет, Стара Загора. 2002;1:223-7.



THE REPRODUCTIVE BEHAVIOUR OF THE WOMEN FROM THE ROMANY MINORITY

P.Christova¹, G.Stavreva², D.Pendicheva²,
I.Hristova³, A.Pandurska², A. Nedjalkov⁴, K. Romanov⁵

¹Dept of Social Medicine;

²Dept of Experimental and Clinical Pharmacology;

³Dept of Obstetrician and Gynecology;
High Medical School-Pleven;

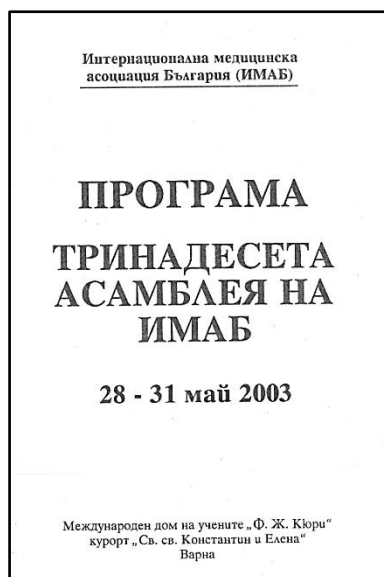
⁴Town of Chiprovtsi, Social cares;

⁵Bulgarian Association of Planned Parenthood-D.Mitropolia

ABSTRACT. The aim of the study was to analyze the reproductive behaviour and to realize the planned parenthood among the Romany community. Standard interview with 820 women of Romany origin was held. The age is between 15 and 40, living in the cities of Sofia, Pleven, and Sliven. Up to the moment of the study 71,2% of the women have up to 4 kids; 13,4% - more than 4, and 7,4% still don't have any children. The coincidence between the desired and the real number of children from the three regions exist ($F=12,4$; $P=0,01$). 2/3 of the women made their first delivery up to 17 years of age. That's why educational and health activities regarding the reproductive behaviour of women are instant. These activities have to commence from the age of 11 and to continue in the next age group.

Key words: reproductive behaviour, Roman community, planned parenthood, first delivery age.

31. **Пендичева Д**, Славчева В, Ставрева Г, Пандурска А. Антимикотична профилактика при неутропенични пациенти с хематологични малигнени заболявания. Тринадесета асамблея на ИМАБ, гр. Варна – 28-31 май 2003 г. Програма, стр. 6. Годишен сборник (Научни трудове) ИМАБ. 2003;9(1):105-9.



Abstract

The triazole antifungal agent fluconazole has been shown to significantly reduce the rate of superficial and systemic fungal infections in immunocompromised patients.

Aim: This study compares Diflucan (Pfizer) and Fungolon (Balkanpharma) – two bioequivalent oral dosage forms of fluconazole, to determine an optimal cost-minimization strategy of the antifungal prophylaxis in elderly patients with hematological malignancies during the high-risk period of neutropenia.

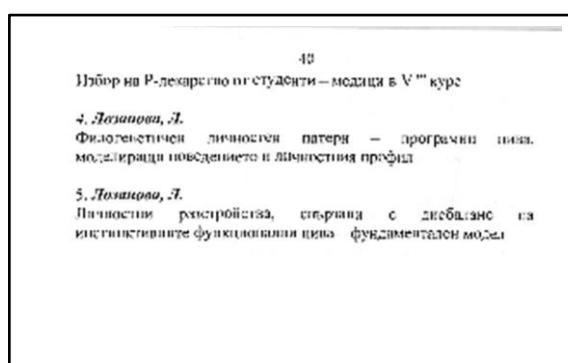
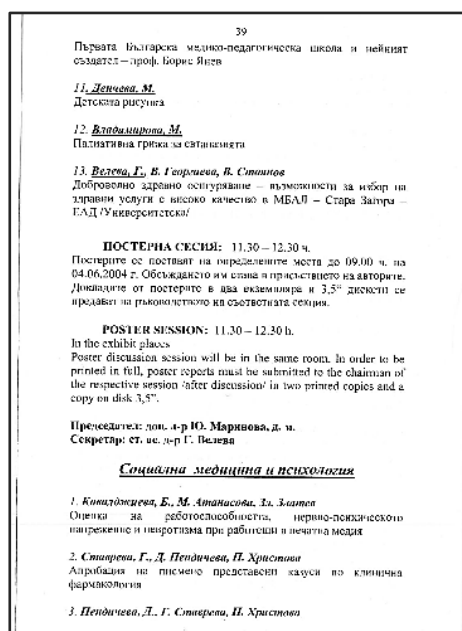
Methods: Data were gathered through a literature survey and a retrospective review of hospital documentation. Various antifungal prophylactic regimens were analyzed and the expected costs of the prophylactic courses with Diflucan and Fungolon were determined. Direct costs of Diflucan (50 mg/day p.o.) for mean course of prophylaxis (14 days) were calculated. Direct prevention-related costs of Diflucan (50 mg/day p.o.) and Fungolon (50 mg/day p.o.) were compared.

Results: The direct cost of the prophylactic treatment resulted in 86,12 (±9,2) lv for Diflucan, and 11,96 (±1,21) lv for Fungolon. In view of the published data for a bioequivalence of the oral formulations of Diflucan and Fungolon, the use of Fungolon as a low-price alternative to prevent fungal infections in neutropenic patients follows to be recommended.

Conclusion: The cost-saving preventive treatment with Fungolon could reflect in reduced price of the antifungal prophylaxis in the population of high-risk patients at a dose of 50 mg/day p.o.

Key words: antifungal prophylaxis, neutropenia, fluconazole, cost

32. **Пендичева Д**, Ставрева Г, Христова П. Избор на Р-лекарство от студенти – медици в V-ти курс. Научна конференция с международно участие, Стара Загора – 2004, 3-4 юни 2004 г. Програма, стр. 39-40.



Abstract

The aim of study was to assess accuracy of P-drug selection by Vth-year medical students according to WHO model for rational drug therapy.

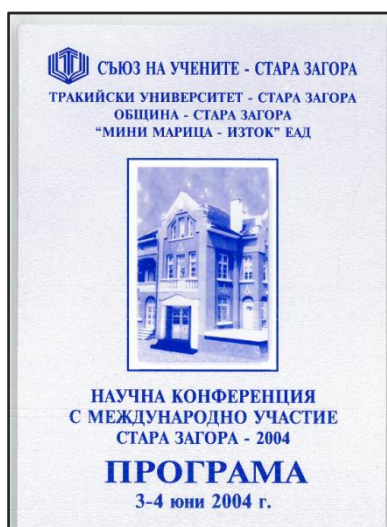
115 students at the end of problem-based course of clinical pharmacology were evaluated using case-based test.

Excellent and very good results are found in 93,8% for definition of problem (1) ; 66,3% - contraindications (2); 65,5% - drug interactions (3); 89,4% - drug name (4); 83,3% - dosage form (5); 65,4% - dosage schedule (6); 78,8% - duration of treatment (7), and 83,2% - prescription writing (8). Unsatisfactory results were not shown for criteria 1, 4, 7.

Study results determine strong and weak points in teaching and learning process.

Key words: *P*-drug selection, case-based test, rational drug therapy

33. Ставрева Г, **Пендичева Д**, Христова П. Аprobация на писмено представени казуси по клинична фармакология. Научна конференция с международно участие, гр. Стара Загора – 2004, 3-4 юни 2004 г. Програма, стр. 39.



Abstract

The aim of this study was to approbate paper-cases in clinical pharmacology and optimize their adequacy, validity and effectiveness.

Written patient cases on IHD, hypertension, CHF, bronchial asthma, pain and treatment with antibacterial drugs were applied on 115 students and were analyzed according to the criteria difficulty and discrimination.

Results show high level of difficulty in verification of suitability according to contraindications (10,5%); to drug interactions (7,1%) and duration of treatment (8,8%). Definition of the problem and drug name choice were accepted as very easy (>70%). A correlation was found between the test scores and the final marks.

Combined use of paper-cases with a theory exam results in a more precise summative evaluation of students' knowledge and skills.

Key words: paper-case, difficulty, discrimination, approbation

34. **Pendicheva D**, Duhlenki I, Stavreva G, Pandurska A. Solian and quality of life in schizophrenic patients. Fifth National congress of pharmacology and toxicology, Sofia, 21-23 October 2004. Abstract book, P131:181.



P131. SOLIAN AND QUALITY OF LIFE IN SCHIZOPHRENIC PATIENTS

Pendicheva D., I. Duhlenki*, G. Stavreva, A. Pandurska

Department of Experimental and Clinical Pharmacology, High Medical Institute – Pleven;

**Diagnostic Consultative Center II – Pleven*

THE AIM of our study was to evaluate quality of life in schizophrenic patients undergoing long-term maintenance treatment with atypical antipsychotic drug amisulpride (Solian).

MATERIALS AND METHODS: Fifty-three patients (29 males and 24 females) who attended the outpatient psychiatric service in DCC II – Pleven from June 2003 to June 2004 were enrolled in the study. All patients met diagnostic criteria for schizophrenia in DSM IV. Duration of illness ranged from a minimum of five years to maximum of 32 years. All observed patients had been previously treated with conventional or atypical antipsychotic drugs. Documented criteria for switching to Solian were poor therapeutic response, unwanted drug reactions or noncompliance. The maintenance dose of Solian was gradually titrated up to 800 mg within fourteen days. Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) was used for clinical evaluation. Schizophrenia Quality of Life Scale (SQLS) (Wilkinson et al.) was applied for self-report quality of life measure.

RESULTS: From 53 patients ten were eliminated from the study based on exclusion criteria. The age ranged from 23 to 66 years. Clinical efficacy was registered in 38 patients (88.4%). Five patients discontinued the treatment because of unwanted drug reactions or lack of improvement. Significant increase in the scores of the “motivation and energy” subscale of SQLS was found. There also significant improvement in the scores of psychosocial subscale. Remarkable change in psychopathology was also found, including negative symptoms.

CONCLUSIONS: Solian treatment results in improved self-reported quality of life in schizophrenic patients in long-term maintenance therapy.

KEY WORDS: Schizophrenia, quality of life, Solian.

35. Stavreva G, **Pendicheva D**, Hristova P. Case-based test assessment of student skills in rational drug selection. Fifth National Congress of Pharmacology and Toxicology, Sofia, 21-23 October 2004. Abstract book, P137:181.



P137. CASE-BASED TEST ASSESSMENT OF STUDENT SKILLS IN RATIONAL DRUG SELECTION

Stavreva G., D. Pendicheva, P. Hristova*

*Department of Experimental and Clinical Pharmacology; *Department of Social Medicine, High Medical Institute, Pleven*

ABSTRACT: The AIM of this study was to assess the skills of Vth year medical students in rational drug selection according to WHO-accepted model for rational drug therapy.

MATERIALS AND METHODS: 115 students at the conclusion of problem-based course of clinical pharmacology in Medical University – Pleven, were evaluated by standard interview on 19 approbated paper-cases using case-based test. Results were described by relative frequency, means, medians and coefficients of correlation, using Statgraphics Plus. Student t-test, Fisher F-test, Pirson χ^2 and Kruskal-Wallis-test were used for conclusions.

RESULTS: Excellent and very good results are found in 93.9% for definition of problem; 88.7% – active substance and dosage form; 87.5% – style of communication; 85.2% – future visits; 82.6% – prescription writing; 81.7% – effect of the drug; 79.1% – duration of treatment; 77.4% – feedback; 69.6% – patient instructions; 67.8% – warnings; 66.9% – contraindications; 66.1% – drug interactions; 65.2% – dose and dosage schedule; 63.5% – side effects. A correlation was found between test scores and final marks ($r = 0.66$; $p < 0.001$).

CONCLUSION: Study results show that 77.6% of students have very good and excellent therapeutic skills in rational drug selection. Study results determine strong and weak points in teaching and learning process in clinical pharmacology.

KEY WORDS: Assessment, student skills, rational drug selection, case-based test.

36. Ставрева Г, Пендичева Д, Пандурска А. Сурогат-крайни цели като предиктори на клиничния изход. Научна конференция с международно участие, гр. Стара Загора – 2005, 2-3 юни 2005 г. Програма, стр. 28. Сборник доклади 2005;IV:110-6.



СУРОГАТ-КРАЙНИ ЦЕЛИ КАТО ПРЕДИКТОРИ НА КЛИНИЧНИЯ ИЗХОД

Галия Ставрева, Диана Пендичева, Антоанета Пандурска
Катедра „Експериментална и клинична фармакология“,
Медицински факултет, Медицински Университет, ул. „Кл.
Охридски“ 1, 5800 гр. Плевен, България

SURROGATE ENDPOINTS AS PREDICTORS OF CLINICAL OUTCOME

Galya Stavreva, Diana Pendicheva, Antoaneta Pandurska
Department of Experimental and Clinical Pharmacology, Medical
University, Medical University – Pleven, 1 Kliment Ohridski str., 5800
Pleven, Bulgaria

ABSTRACT

The terms “surrogates”, “surrogate-endpoints” and “endpoints” were considered. Their clinical role and their influence on the new drug development were discussed.

Surrogate-endpoints are laboratory or physical signs that are used in therapeutic trials as

substitutes for a clinically meaningful endpoint that is a direct measure of how a patient feels, functions, or survives. Surrogate-endpoints replace a distant endpoint with a more proximal one, can be measured more easily or frequently; can be measured with higher precision; are less invasive; reduce sample size requirements and decrease the cost of the clinical trials. They are expected to predict the effect of the therapy.

Key words: surrogates, surrogate-endpoints, endpoints.

37. **Пендичева Д**, Духленски И, Ставрева Г, Пандурска А. Amisulpride – ефективност и качество на живот при лечение на пациенти с незадоволителен терапевтичен отговор на други антипсихотици. Научна конференция с международно участие, гр. Стара Загора, 2-3 юни 2005 г. Програма, стр. 35. Сборник доклади. 2005;IV:391.



AMISULPRIDE – EFFECTIVENESS AND QUALITY OF LIFE IN OUTPATIENTS WITH LOW THERAPEUTIC RESPONSE TO OTHER ANTIPSYCHOTICS

Diana Pendicheva, Ivo Duhlenki*, Galya Stavreva, Antoaneta Pandurska

*Department of Experimental and Clinical Pharmacology
Faculty of Medicine, Medical University – Pleven, 1 Kliment Ohridski
str., 5800 Pleven;
Medical Diagnostic Centre II, 5800 Pleven, Bulgaria*

ABSTRACT

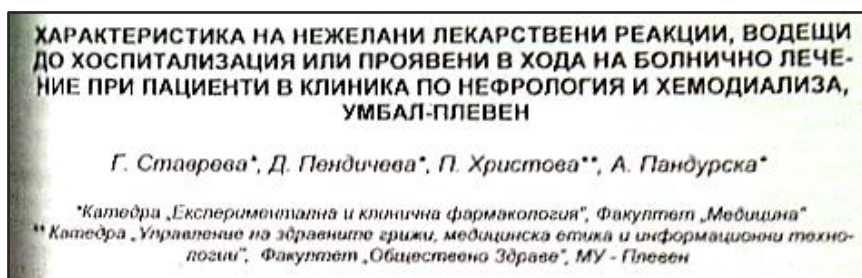
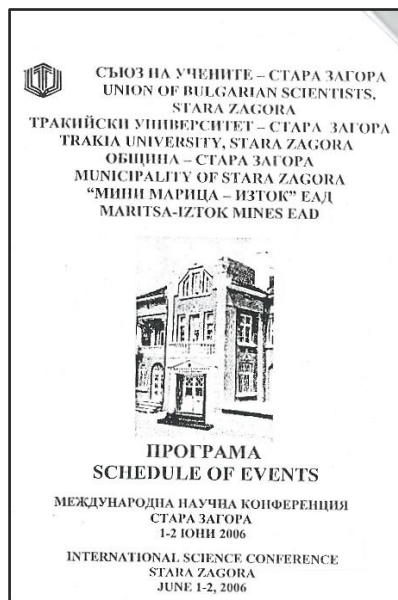
The aim of our study was to evaluate Amisulpride (Solian) effectiveness and quality of life in long-term treatment of outpatients with low therapeutic response to conventional and other atypical neuroleptics.

53 outpatients (29 males и 24 females) of the psychiatric service in MDC II – Pleven with schizophrenia according to DSM IV criteria, who were switched on Solian, were followed up from June 2003 to June 2004. Effectiveness of long-term treatment with Solian and quality of life were evaluated with PANSS и SQLS (Wilkinson et al.).

Clinical improvement was documented in 88,4% of patients. Significant reduction of the total PANSS score and early improvement in the affective-emotional domain were registered.

Key words: Solian, schizophrenia, effectiveness, quality of life.

38. Ставрева Г, Пендичева Д, Христова П, Пандурска А, Марев Р, Кръстева Г. Нежелани лекарствени реакции, довели до хоспитализация – проспективен фармакоепидемиологичен анализ на 485 пациенти. Научна конференция с международно участие, гр. Стара Загора, 1-2 юни 2006 г. Програма, стр. 38. Сборник доклади. 2006;IV:218-22.

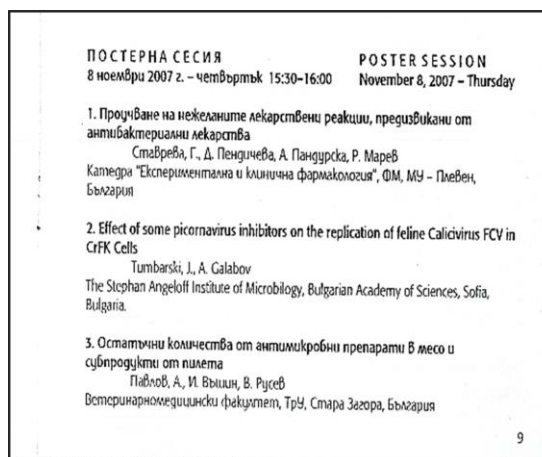
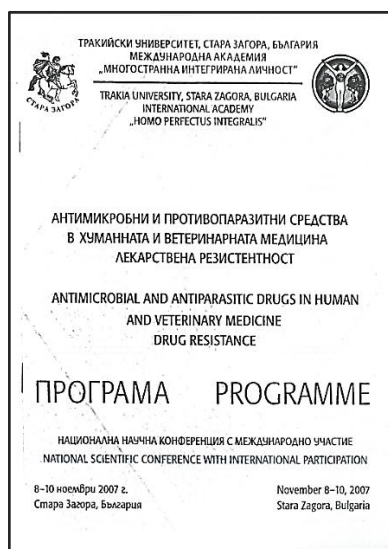


Abstract

The aim of this pharmacovigilance study was to identify the admissions to Dept. of Gastroenterology and Nephrology due to Adverse Drug Reactions (ADRs) over three-month period. Therefore, we undertook a prospective analysis to evaluate the prevalence of admissions related to an ADR, types, causality, and severity of ADRs, length of stay, avoidability, and outcome. Among 485 admissions, we found 2,68% to be ADR-related; 2/3 of hospitalizations were caused by GIT haemorrhages, few cases of toxic hepatitis, hypoglycaemia, and acute renal failure. 92,31% were determined to be Type A according to Edwards&Aronson. Most ADRs were predictable and either definitely or possibly avoidable, considering patients' risk factors assessment and limitation of polypragmacy.

Key words: adverse drug reaction, hospital admission

39. Ставрева Г, Пендичева Д, Пандурска А, Марев Р. Проучване на нежелани лекарствени реакции, предизвикани от антибактериални лекарства. Националната научна конференция с международно участие „Антимикробни и противопаразитни средства в хуманната и ветеринарната медицина. Лекарствена резистентност”, 8-10 ноември, 2007 г., Стара Загора, България. Програма. стр. 9. Trakia Journal of Sciences. 2008;6(Suppl.1): 7-10.



Trakia Journal of Sciences, Vol. 6, Suppl. 1, pp 7-9, 2008
Copyright © 2007 Trakia University
Available online at:
<http://www.uni-sz.bg>

ISSN 1312-1723

DETECTION OF ADVERSE DRUG REACTIONS TO ANTIMICROBIAL DRUGS IN HOSPITALIZED PATIENTS

G. Stavreva, D. Pendicheva, A. Pandurska, R. Marev

Department of Experimental and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, Medical University, Pleven, Bulgaria

ABSTRACT

PURPOSE of this study was to detect and analyze adverse drug reactions (ADR) to antimicrobial drugs in hospitalized patients. METHODS: An observational prospective study was carried out in two departments of University hospital, Plevan. Patients were included in order to their hospitalization in Gastroenterology and Nephrology Departments. Demographic data, diagnosis, drug treatment, co-morbidity and ADR to antibiotics were registered in a patient chart. Type, causality, severity and incidence of ADR were assessed according to accepted criteria. RESULTS: Of all 485 inpatients evaluated (58,7% male and 41,3% female), 133 received an antibiotic. In 22 patients (4,54%) antibiotics were responsible for ADR (63,64% determined as type A; 31,82% as type B). CONCLUSIONS: ADR to antibiotics in inpatients are frequent, often predictable and with a moderate severity. Surveillance and risk factor considered treatment could improve the outcomes and reduce the incidence of ADR in hospitalized patients.

Keywords: antibiotics, adverse drug reactions, hospitalized patients.

40. **Пендичева Д., И. Духленски, А. Пандурска.** Генотипизиране на цитохром P450 2D6 при пациенти с депресивни разстройства, провеждащи лечение с антидепресанти. Международна научна конференция "Предизвикателствата пред науката във връзка с членството на България в ЕС", 7-8 юни 2007 год., гр. Стара Загора, България. Програма. 2007; р.60.



8. Пендичева, Д., И. Духленски, А. Пандурска
Генотипизиране на цитохром P450 2D6 при пациенти с депресивни разстройства, провеждащи лечение с антидепресанти.

9. Дановска, М., Б. Стоиленов
Рискови фактори за церебрален кръвоизлив в условията на добре контролирана артериална хипертензия.

60

ГЕНОТИПИЗИРАНЕ НА ЦИТОХРОМ P450 2D6 ПРИ ПАЦИЕНТИ С ДЕПРЕСИВНИ РАЗСТРОЙСТВА, ПРОВЕЖДАЩИ ЛЕЧЕНИЕ С АНТИДЕПРЕСАНТИ

Диана Пендичева*, Иво Духленски, Антоанета Пандурска***
*Катедра „Физиология, Експериментална и клинична фармакология“, Факултет по медицина, Медицински Университет, ул. „Кл. Охридски“ 1, 5800 гр. Плевен, България;
**Психиатричен кабинет, Диагностично-консултативен център II ЕООД, 5800 гр. Плевен, България
E-mail: pendicheva@gmail.com

GENOTYPING OF CYP450 2D6 IN DEPRESSIVE PATIENTS ON ANTIDEPRESSANT DRUG THERAPY

Diana Pendicheva*, Ivo Duhleniski, Antoaneta Pandurska***
*Department of Experimental and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, Medical University – Plevan, 1 Kliment Ohridski str., 5800 Plevan;
**Psychiatric office, Medical Diagnostic Centre II, 5800 Plevan, Bulgaria
E-mail: pendicheva@gmail.com

ABSTRACT

Genotyping of cytochrome P 450 (CYP) 2D6 is a valid alternative to therapeutic drug monitoring (TDM) and conventional phenotyping in drug metabolism analysis.

Methods of genotyping are informative about the individual metabolic capacity and allow differentiation of genetically based metabolic changes from noncompliance in potential non-responders.

CYP2D6 is involved in metabolism of tricyclic antidepressants, some selective serotonin uptake inhibitors and antipsychotics.

Analysis of CYP2D6 polymorphisms could be applied for optimization of antidepressant drug therapy in depressive patients and for prediction of response to potential co-medication.

Key words: genotyping, CYP2D6, antidepressants.

Изоензимите от суперфамилията на цитохром P450 (CYP450), в познатите им повече от 50 форми, са хем-съдържащи протеини, катализиращи окислителния метаболизъм на редица ксенобиотици (включително лекарства) и ендогенни вещества.

CYP2D6 е единственият клинично значим изоензим от субфамилия CYPD, който представлява едва 5-8% от чернодробните CYP450 ензими, но кодира оксидативната биотрансформация на около 25% от всички използвани в клиничната практика лекарства: бета-блокери, антиаритмичи, антидепресанти, антипсихотици, опиоидни аналгетици и

41. **Пендичева Д**, Духленски И, Пандурска А, Марев Р, Мицевски Д. Генотипизиране на цитохром P450 2C19 при пациенти с депресивни разстройства, провеждащи лечение с антидепресанти. Материали от Международна научна конференция "Българската наука и Европейското изследователско пространство", 5-6 юни 2008, гр. Стара Загора, България, Д03:7.

 СЪЮЗ НА УЧЕНИТЕ - СТАРА ЗАГОРА UNION OF SCIENTISTS - STARA ZAGORA МЕЖДУНАРОДНА НАУЧНА КОНФЕРЕНЦИЯ 5-6 юни 2008 г. INTERNATIONAL SCIENTIFIC CONFERENCE JUNE 5-6, 2008		
Home	Technical Studies	Nautical & Environmental Studies
Genetics & Selection	Weeds, Diseases & Enemies	Issues in Plant Studies
Medical Biology Studies	Social Studies	Theological Studies
Education	Young Talents	Animal Studies
Veterinary Medicine	Medicine	Biology
		
ИЗСЛЕДВАНЕ НА КЛЕТЪЧНАТА ЛОКАЛИЗАЦИЯ НА TOF1 БЕЛТЪКА В ОТСЪСТВИЕ НА MRC1 СУБЕДИНИЦАТА НА КОМПЛЕКСА TOF1/MRC1-CSM3 <i>Anna Ivanova, Stoyko Stoykov, Marina Nedelcheva-Yelova</i>		
INVESTIGATION OF THE CELLULAR LOCALIZATION OF TOF1 PROTEIN IN THE ABSENCE OF MRC1 SUBUNIT OF THE MRC1/TOF1-CSM3 COMPLEX <i>Anna Ivanova, Stoyko Stoykov, Marina Nedelcheva-Yelova</i>		
АСЕ-ИНХИБИТОРНИ ПЕПТИДИ В МЛЯКОТО <i>Genka Krasteva, Emilia Lakova</i>		
MILK-DERIVED ACE-INHIBITOR PEPTIDES <i>Genka Krasteva, Emilia Lakova</i>		
ВЛИЯНИЕ НА УСЛОВИЯТА НА КУЛТИВИРАНЕ ВЪРХУ СЪСТАВА И СТРУКТУРАТА НА ПЛАЗМЕНИ МЕМБРАНИ ОТ ФИБРОБЛАСТИ <i>Albena Momchilova, Diana Petkova, Galia Staneva, Nageida Stefanova, Teodora Lupanova, Kamen Koumanov, Roumen Pankov</i>		
INFLUENCE OF CULTURE CONDITIONS ON THE PLASMA MEMBRANE COMPOSITION AND STRUCTURE OF FIBROBLASTS <i>Albena Momchilova, Diana Petkova, Galia Staneva, Nageida Stefanova, Teodora Lupanova, Kamen Koumanov, Roumen Pankov</i>		
ГЕНОТИПИЗИРАНЕ НА ЦИТОХРОМ P450 2C19 ПРИ ПАЦИЕНТИ С ДЕПРЕСИВНИ РАЗСТРОЙСТВА, ПРОВЕЖДАЩИ ЛЕЧЕНИЕ С АНТИДЕПРЕСАНТИ <i>Diana Pendicheva, Ivo Duhleniski, Antoaneta Pandurska, Rusi Marev, Daryan Micevski</i>		
GENOTYPING OF CYP450 2C19 IN DEPRESSIVE PATIENTS ON ANTIDEPRESSANT DRUG THERAPY <i>Diana Pendicheva, Ivo Duhleniski, Antoaneta Pandurska, Rusi Marev, Daryan Micevski</i>		
<<Prev 1 2 3 4 5 6 Next>>		

ГЕНОТИПИЗИРАНЕ НА ЦИТОХРОМ P450 2C19 ПРИ ПАЦИЕНТИ С ДЕПРЕСИВНИ РАЗСТРОЙСТВА, ПРОВЕЖДАЩИ ЛЕЧЕНИЕ С АНТИДЕПРЕСАНТИ

Диана Пендичева*, Иво Духленски, Антоанета Пандурска*, Руси Марев***
Дарян Мицевски*

*Катедра „Физиология, Експериментална и клинична фармакология“, Факултет по медицина, Медицински Университет, ул. „Кл. Охридски“ 1, 5800 гр. Плевен, България;

**Психиатричен кабинет, Диагностично-консултативен център II ЕООД, 5800 гр. Плевен, България

E-mail: pendicheva@gmail.com

GENOTYPING OF CYP450 2C19 IN DEPRESSIVE PATIENTS ON ANTIDEPRESSANT DRUG THERAPY

Diana Pendicheva*, Ivo Duhleniski, Antoaneta Pandurska*, Rusi Marev*, Daryan Micevski***

*Department of Experimental and Clinical Pharmacology

Faculty of Medicine, Medical University – Plevan, 1 Kliment Ohridski str., 5800 Plevan;

**Psychiatric office, Medical Diagnostic Centre II, 5800 Plevan, Bulgaria

E-mail: pendicheva@gmail.com

ABSTRACT

Cytochrome P 450 (CYP) 2C19 is a polymorphic liver enzyme involved in phase I biotransformation of 4-10% of clinically useful drugs, including some antidepressants.

Genetic polymorphisms in CYP 2C19 are common and could affect therapeutic response to psychotropic drugs. Detecting genetic variations in metabolic capacitance is useful for identifying individuals with poor tolerance and compromised drug response to conventional doses of certain antidepressants. Methods of genotyping are informative about the individual metabolic capacity and allow differentiation of genetically based metabolic changes from noncompliance in potential non-responders.

Analysis of CYP 2C19 polymorphisms could be applied for optimization of antidepressant drug therapy and prediction of drug-drug interactions in depressive patients.

Key words: genotyping, CYP2C19, antidepressants.

42. Mihaylova M, Stavreva G, **Pendicheva D**, Pandurska A, Dimitrova A. Approaches to homeopathic treatment of ADHD – clinical cases. VI National Congress of Pharmacology, 1-4 October 2009, Varna, Bulgaria. VI National Congress of Pharmacology, 1-4 October 2009, Varna, Bulgaria. Proceedings of the VI National Congress of Pharmacology. Auton Autacoid Pharmacol. 2010 Jan;30(1):2-95. doi: 10.1111/j.1474-8673.2009.00451.x.2009;30(1) **(2010 SJR 0.401)**

Autonomic & Autacoid Pharmacology



Autonomic & Autacoid
Pharmacology
2010, 30, 1–65

PROCEEDINGS OF THE VI NATIONAL CONGRESS OF
PHARMACOLOGY OCTOBER 2009

Approaches to homeopathic treatment of Attention-Deficit Hyperactivity disorder (ADHD) clinical cases

M. P. Mihaylova¹, G. Stavreva², D. I. Pendicheva², A. M. Pandurska² & A. A. Dimitrova³

¹Department of Biochemistry, Medical University, 1 Kliment Ohridski St., 5800 Plevan, Bulgaria, ²Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Medical University, 1 Kliment Ohridski St., 5800 Plevan, Bulgaria and

³Department of Pathophysiology, Medical University, 1 Kliment Ohridski St., 5800 Plevan, Bulgaria

Attention-Deficit Hyperactivity disorder (ADHD) is a neurobehavioural developmental disorder, most commonly affecting children with symptoms starting before 7 years of age. It is diagnosed twice as frequently in boys as in girls by a persistent pattern of impulsiveness, hyperactivity and inattention, with or without a component of hyperactivity.

Homeopathy is a reliable therapeutic method, successfully controlling symptoms in 63% of cases.

Individual characteristics of clinical symptoms are the key for achieving maximum similarity between the patient and Materia medica.

In monotherapy, homeopathic drug is administered in low dilutions for long-course treatment (five CH, nine CH).

Combined treatment is another homeopathic approach in ADHD. Several homeopathic drugs, corresponding to the four quadrants of Hering crest are administered: symptomatic, corresponding to modalities; for sensitive type; for patient terrain and clinical manifestation of disease.

Most commonly prescribed homeopathic drugs for ADHD in inattention, mental tiredness and irritability in growing-ups are: Kalium phosphoricum, Phosphoricum acidum, Anacardium. If symptoms of exhaustion, anger outbursts and fidgeting are dominating, drugs of choice are: Nux vomica, China, Chamomilla. Patients with impaired concentration and attention, with feelings of insecurity, anxious of forthcoming situations, restlessness and nervous exhaustion reply well to Gelsemium and Argentum nitricum.

Reported are clinical cases, illustrating both approaches in homeopathic treatment of ADHD.

Course in phytotherapy for pharmacy students in the medical college – Varna

E. Milev

Department of Preclinical and Clinical Pharmacology and Toxicology, Medical University, Varna, 55 M. Drinov St., Varna, Bulgaria

The course 'Phytotherapy' is introduced in the Medical University of Varna in the academic year 2008/2009. It is included in the teaching plan for the pharmacy students in the Medical College.

The primary aim of the course is to provide a sufficient knowledge about the main groups of medicinal plants, their most important phyto-biochemical features and their correct and evidence-based medical applications.

The course contains up to date information on the most widely used medicinal plants and phytoproducts, mostly labeled in Bulgaria. The products are discussed in groups according to their therapeutic use. Special attention is paid to the use of phytoproducts in the therapy and prevention of diseases of major social impact – cardiovascular, gastrointestinal, infections and neoplastic diseases.

43. Peychev L, Boyadjieva N, Zhelyazkova-Savova M, Valcheva-Kuzmanova S, Radev R, Pandurska A, **Pendicheva D**, Stavreva G, Milev E, Georgieva M, Georgiev K, Gancheva S, Eftimov M. Socio-empirical investigation of the idea the Bulgarian medical students have of homeopathy. VI National Congress of Pharmacology, 1-4 October 2009, Varna, Bulgaria. VI National Congress of Pharmacology, 1-4 October 2009, Varna, Bulgaria. Proceedings of the VI National Congress of Pharmacology. Auton Autacoid Pharmacol. 2010 Jan;30(1):44. doi: 10.1111/j.1474-8673.2009.00451.x.2009;30(1) **(2010 SJR 0.401)**

Autonomic & Autacoid Pharmacology



Autonomic & Autacoid
Pharmacology
2010, 30, 1-65

PROCEEDINGS OF THE VI NATIONAL CONGRESS OF PHARMACOLOGY OCTOBER 2009

Socio-empirical investigation of the idea the Bulgarian medical students have of homeopathy

L. Peychev¹, N. Boyadjieva², M. Zhelyazkova-Savova³, S. Valcheva-Kuzmanova³, R. Radev⁴, A. Pandurska⁵, D. Pendicheva⁵, G. Stavreva⁵, E. Milev³, M. Georgieva³, K. Georgiev³, S. Gancheva³ & M. Eftimov³

¹Department of Pharmacology and Drug Toxicology, Medical University, Plovdiv, Bulgaria, ²Department of Pharmacology and Toxicology, Medical University, Sofia, Bulgaria, ³Department of Pre-clinical, Clinical Pharmacology and Toxicology, Medical University, Varna, Bulgaria, ⁴Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Trakia University, St.Zagora, Bulgaria and ⁵Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Medical University, Pleven, Bulgaria

Material and methods A socio-empirical investigation was held on among 1018 students of medicine, pharmacy and dentistry by inquiry. It included 15 questions of administrative and cognitive character about homeopathy, questions on the interrelation between homeopathy and modern medicine, as well as on risk/benefit of homeopathy. The aim of this study is to investigate the idea, understanding and the way the medical students in Bulgaria take homeopathy as a whole.

Results Students willing to study homeopathy were as follows: 94.6% pharmacists, 94.3% doctors, 70.1% dentists. About 35% of them had chosen homeopathy as a non-compulsory subject before. All the students suggested that Homeopathy should be included in the curriculum of clinical pharmacology or clinical pharmacy. Many of the inquired students 861 (84.6%) define homeopathy as a method of treatment with very low doses, 165 (16.2%) consider it a non-traditional method and 72 (22%) identify it with phytotherapy.

Very few 29 (2.8%) students do not know what homeopathy is. Boys knew less about homeopathy than girls. Students from upper courses had better idea of the means of homeopathy. There was not significant difference in the idea of homeopathy between the students of medicine, pharmacy and dentistry. As of the effect of the treatment with homeopathy – 414 (40.7%) girls and 170 (16.7%) boys consider it significant. Negative answer gave only 9 (0.9%). The question 'Is Homeopathy safe?' was given a positive answer by 711 (69.8%), 225 (31.7%) of them were boys, 486 (68.3%) girls, 365 (51.3%) of them had passed the homeopathy course.

Conclusion The students from the medical universities in Bulgaria are highly motivated to study homeopathy. Their knowledge of the means of homeopathy is rising.

44. **Pendicheva D.**, I. Duhlenki, R. Kaneva, A. Pandurska, R. Marev. A pilot study on CYP2D6*4 genetic polymorphism in outpatients with depression and antidepressant treatment. VI National Congress of Pharmacology, 1-4 October 2009, Varna, Bulgaria. Proceedings of the VI National Congress of Pharmacology. Auton Autacoid Pharmacol. 2010 Jan;30(1):2-95. doi: 10.1111/j.1474-8673.2009.00451.x.2009;30(1) (2010 SJR 0.401)

Autonomic & Autacoid Pharmacology



Autonomic & Autacoid
Pharmacology
2010, 30, 1-65

PROCEEDINGS OF THE VI NATIONAL CONGRESS OF PHARMACOLOGY OCTOBER 2009

A pilot study on CYP2D6*4 genetic polymorphism in outpatients with depression and antidepressant treatment

D. I. Pendicheva¹, I. B. Duhlenki², R. P. Kaneva³, A. M. Pandurska¹ & R. G. Marev¹

¹Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Medical University, I Kliment Ohridski St., 5800 Plevan, Bulgaria, ²Psychiatric office, Medical Diagnostic Centre II, I San Stefano St., 5800 Plevan, Bulgaria and ³Molecular Medicine Centre, Medical University, 2 Zdrave St., 1431 Sofia, Bulgaria

Antidepressant treatment was found to fail in 30–40% of patients with depressions. Individual drug response as well as intolerable side effects may affect the positive outcome of therapy, resulting in lack of efficacy; often switch to another antidepressant and insufficient patient compliance. CYP2D6*4 is the most frequent CYP2D6 non-functional allele in Caucasians, resulting in 'poor metabolizer' (PM) phenotype and predictably affecting pharmacokinetics of antidepressants – substrates of the enzyme.

Aim To investigate the frequency of CYP2D6*4 polymorphism in a group of Bulgarian outpatients with depression, receiving antidepressants.

Methods Outpatients with ICD-10 criteria for depression were enrolled in a six-month opened prospective study. Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D 21) was applied to assess presence and severity of depression. Blood specimens for DNA isolation were collected after obtaining informed consent. PCR followed by allele-specific PCR was performed for CYP2D6 genotyping and inactive CYP2D6*4 allele identification. Genotype and allele frequencies were estimated.

Results Caucasian patient $n = 100$ (31% males and 69% females at average age of 49.53 ± 15.64). HAM-D 21 scores = 33.21 ± 7.77 on day first. CYP2D6*4 allele was identified in 41 individuals, with estimated allele frequency of 0.245. Genotype frequency of 8% was determined for the mutant allele. Homozygotes for CYP2D6*4 were classified as PM. Fifty nine individuals were homozygous for the wild type allele CYP2D6*1, giving rise to 'extensive metabolizer' phenotype. Heterozygotes ($n = 33$) for CYP2D6*4 allele were considered as 'intermediate metabolizers'.

Conclusions Study results were comparable to the published data for Caucasian population. Genotype and allele frequencies were higher, but not significantly different from the estimated for the Bulgarian population. Further studies are necessary to follow up the influence of CYP2D6*4 on antidepressant drug response.

Keywords CYP2D6*4, outpatients, depression

Acknowledgements This study was supported by a grant from Medical University, Plevan – project No 22/2007. The study was approved by the Ethical Committee of MU-Plevan.

45. Пандурска А, Угринова З, Пендичева Д, Ставрева Г. Смушения на апетита в детската възраст – клинични случаи. Девета Национална конференция по клинична хомеопатия с международно участие, 28-30 май 2010 г., Албена, България. Програма. 2010:3.

СМУЩЕНИЯ НА АПЕТИТА В ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ – КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

Д-р А. Пандурска, Д-р Зорка Угринова**, Д-р Д. Пендичева*,
Д-р Г. Ставрева**

** Катедра „Експериментална и клинична фармакология”,
МУ – Плевен*

*** Медицински център “Фитолек”, София, ЦОРХ-България*

Смушенията на апетита при подрастващи като проява на разстройства в храненето включват промени в хранителното поведение с прекомерно увеличаване или нездравословна редукция на количеството и състава на приетата храна, придружени със свръхзагриженост за формата на тялото и телесното тегло и компенсаторно поведение с цел превенция от напълняване.

Представени са клинични случаи на прекомерна хранителна употреба и свръхтегло. Приложен е хомеопатичният метод на лечение, използвайки медикаментите *Anacardium orientale*, *Antimonium crudum* и *Natrium sulfuricum* за овладяване на повишения апетит и придружаващите промени в самооценката и социалните функции.

TROUBLES DE L'APPETIT CHEZ LES ENFANTS – CAS CLINIQUES

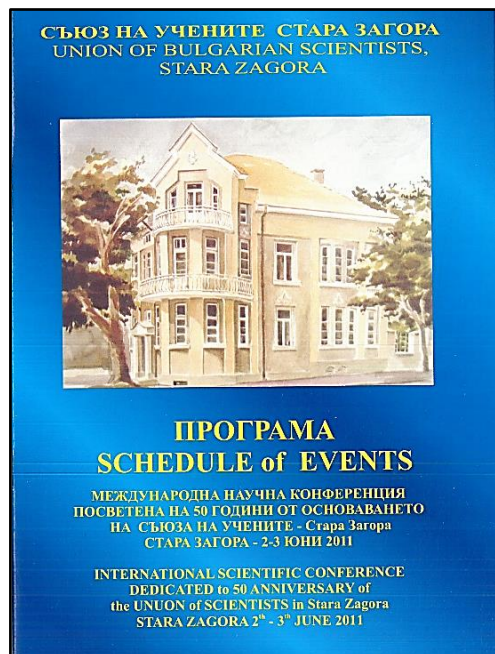
Dr A. Pandourska, Dr Z. Ougrinova**, Dr D. Penditchéva*,
Dr G. Stavreva**

** Chaire de Pharmacologie expérimentale et clinique, Université de
médecine – Plevén*

*** Centre médical « Phytolek », Sofia, CEDH – Bulgarie*

Les troubles de l'appétit chez les adolescents en tant que suites aux troubles de l'alimentation se traduisent par des modifications dans le comportement alimentaire avec augmentation et au contraire réduction de la quantité et du contenu de la nourriture, souvent accompagnées de soucis

46. **Пендичева Д**, Духленски И, Кънева Р, Пандурска А. Анализ на 5-HTTLPR и CYP 2D6*4 генетични варианти при пациент с рецидивиращо депресивно разстройство и антидепресант-асоциирана мания – клиничен случай. Секция „Медикобиологични науки“ XI Международна научна конференция „50 години СУБ-Стара Загора“, 2-3 юни 2011 г., гр. Стара Загора. Програма. П 10, стр. 39.



10. Диана Пендичева, Иво Духленски, Радка Кънева, Антоанета Пандурска АНАЛИЗ НА 5-HTTLPR И CYP2D6*4 ГЕНЕТИЧНИ ВАРИАНТИ ПРИ ПАЦИЕНТ С РЕЦИДИВИРАЩО ДЕПРЕСИВНО РАЗСТРОЙСТВО И АНТИДЕПРЕСАНТ-АСОЦИИРАНА МАНИЯ - КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ.
11. Маргарита Александрова, Мая Дановска, Прена Генчева, Снежана Гердески НИСКИЯТ ОБЩ АНТИОКСИДАНТЕН СТАТУС НА СЕРУМА ОТРАЗЯВА СТЕПЕНТА НА НЕВРОЛОГИЧНОТО УВРЕЖДАНЕ НА ПАЦИЕНТИ СЛЕД СПОНТАНЕН ИНТРАЦЕРЕБРАЛЕН КРЪВОИЗЛИВ.
12. Станислава Михайлова РЕНАЛНА ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ МОДЕЛИ НА ФРУКТОЗА-ИНДУЦИРАН МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ.
13. Даниел Тодоров, С. Шишков, М. Димитрова, К. Костова, А. Атанасова, В. Кавчина - Тотева БЪЛГАРСКИ МЕДИЦИНСКИ РАСТЕНИЯ С АНТИХЕРПЕСНА АКТИВНОСТ.
14. Boris Kadinov, Radomir Radomirov NANC RESPONSES OF GUINEA PIG ILEUM - IN VITRO STUDY.
15. Ангелия Емиларска, П. Гацова, М. Арсирова ПРОУЧВАНЕ ВЪРХУ СЪДЪРЖАНИЕТО НА ЙОД И ТИОЦИАНАТИ В УРИНАТА НА СТУДЕНТИ-ПУШАЧИ И НЕПУШАЧИ.
16. Ана Манева, Борислава Талева, Лилия Манева - Радичева ЕРИТРОЦИТИТЕ ИЗПОЛЗВАТ РАЗЛИЧНИ КЛЕТЪЧНИ СИГНАЛИ ЗА РЕГУЛАЦИЯ НА ГЛИКОЛИЗАТА И ЙОННИЯ ТРАНСПОРТ.
17. Ана Манева, Борислава Талева, Лилия Манева - Радичева ЧОВЕШКИТЕ ЕРИТРОЦИТИ СВЪРЗВАТ СПЕЦИФИЧНО ГОВЕЖДИ ⁵⁹ Fe-ТАКТОФЕРИН.

АНАЛИЗ НА 5-HTTLPR И CYP 2D6*4 ГЕНЕТИЧНИ ВАРИАНТИ ПРИ ПАЦИЕНТ С РЕЦИДИВИРАЩО ДЕПРЕСИВНО РАЗСТРОЙСТВО И АНТИДЕПРЕСАНТ-АСОЦИИРАНА МАНИЯ – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Диана Пендичева*, Иво Духленски, Радка Кънева*** Антоанета Пандурска***

*Сектор „Експериментална и клинична фармакология“, Факултет по медицина, Медицински университет, 5800 гр. Плевен, България; E-mail: pendicheva@gmail.com

**Диагностично-консултативен център II ЕООД – гр. Плевен

*** Център по Молекулна Медицина, Медицински университет – гр. София

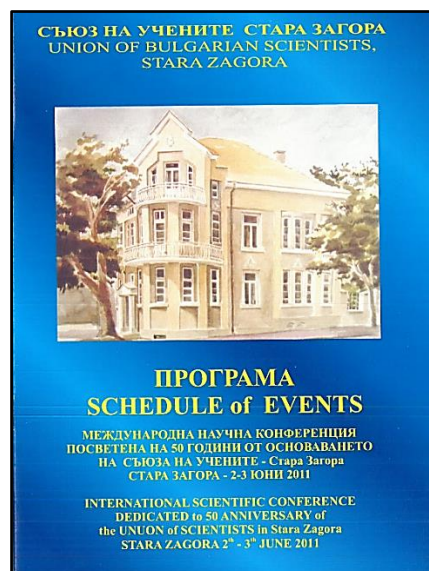
Представен е клиничен случай на 40-годишен амбулаторен пациент с умерено тежък епизод на рецидивиращо депресивно разстройство по МКБ-10 и антидепресант-индуцирана мания (ААМ) след двумесечно лечение с пароксетин (ДД=20 мг). От историята на заболяването няма данни за манийни, смесени или хипоманийни симптоми при описаните депресивни епизоди и на фона на предходна терапия. От диагностичното интервю не са установени психиатрична коморбидност, злоупотреба с психоактивни вещества и наличие на темпераментови предиктори на ААМ.

След получено информирано съгласие за ДНК анализ, в хода на одобрено от Комисия по етика на научно-изследователската дейност в МУ-Плевен проучване, на пациента бяха извършени фармакогенетични изследвания на 5-HTTLPR и CYP2D6*4, с цел установяване на значими генетични полиморфизми и тяхната предполагаема връзка с наблюдаваната реакция. Установено е хомозиготно носителство на полиморфния 5-HTTLPR S алел и отсъствие на носителство на полиморфния CYP2D6*4 вариант, което кореспондира с данните от литературния обзор.

*Ключови думи: антидепресант-асоциирана мания, 5-HTTLPR, CYP2D6*4, пароксетин.*

47. Кръстева Г, Лакова Е, Пендичева Д, Ставрева Г. Интрацелуларната ренин-ангиотензинова система в сърцето – ново предизвикателство пред фармакотерапията. Двадесет и първа международна научна конференция, СУБ, Стара Загора, 2-3 юни 2011. Програма, П 15, стр. 46.

<http://www.sustz.com/journal/Volumel/Number1/Papers/GenkaKrasteva.pdf>



Science & Technologies

ИНТРАЦЕЛУЛАРНАТА РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВА СИСТЕМА В СЪРЦЕТО – НОВО ПРЕДИЗВОКАТЕЛСТВО ПРЕД ФАРМАКОТЕРАПИЯТА

Г. Кръстева, Е. Лакова*, Д. Пендичева, Г. Ставрева

*Сектор „Експериментална и клинична фармакология”, *Сектор „Патофизиология”
Медицински факултет, Медицински университет, 5800 Плевен, ул. „Кл. Охридски” 1
krusteva_med@abv.bg*

INTRACELLULAR RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM IN THE HEART – A NEW CHALLENGE FOR PHARMACOTHERAPY

G. Krasteva, E. Lakova*, D. Pendicheva, G. Stavreva

*Division of Experimental and Clinical Pharmacology, *Division of Pathophysiology, Medical
Faculty, Medical University, 5800 Pleven, 1 Kl. Ohridski str., Bulgaria, krusteva_med@abv.bg*

ABSTRACT

The physiological implications of the renin-angiotensin system (RAS) continue to expand with the identification of intracellular RAS (iRAS). The functional iRAS is described in cardiac and vascular cells. The iRAS may play an important role in cardiac remodeling under pathologic conditions that is not completely blocked by ACE inhibitors and AT1-receptor blockers. The clearest example of “intracrine” pharmacology in the RAS is provided by renin inhibitor aliskiren with its ability to block both extracellular and intracellular generation of AT-II. The knowledge of the iRAS may assist in the understanding and effective treatment of the cardiovascular disorders.

Key words: intracellular RAS, intracellular AT-II, chymase, hyperglycemia, renin inhibitors

48. **Pendicheva D, Tzveova R, Pandurska A.** Variants in metabolic genes and their influence on the treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. Scientific anniversary conference with international participation "30 years Higher Medical Education", May 21-23, 2012, Stara Zagora, Bulgaria. Program book. P23:31.



P21. ЗАЩИТЕН ПОТЕНЦИАЛ НА ЕКСТРАКТ ОТ HABERLEA RHODOPENSIS СРЕДСТВО ГЕНОТОКСИЧНОТО ДЕЙСТВИЕ И НЕПРИЯТНА ПЕРОКСИДАЦИЯ ИДИШИРАНИ ОТ ЦИТОСОФОРАМИД ПРИ ЗАБИЛИ	S. Georgieva, B. Popov, G. Mitchev, G. Orlanova, G. Rusev Trakia University, Stara Zagora, Bulgaria
P22. CHRONIC GRANULOMATOUS DISEASE - DIAGNOSTIC AND GENETIC COUNSELLING EXPERIENCE	S. Lichev, B. Popov, S. Georgieva, Trakia University, Stara Zagora, Bulgaria
P23. VARIANTS IN METABOLIC GENES AND THEIR INFLUENCE ON THE TREATMENT WITH SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS	Diana Pendicheva, Ruzi Tzveova, Antoneta Pandurska Medical University - Plevan, Bulgaria
P24. SERUM LEVELS OF THE INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR I ACCORDING TO A SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM OF THE INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR I RECEPTOR GENE IN BULGARIAN POPULATION	Ilya Karakolev, Spaska Stancheva, Faculty of Medicine, Stara Zagora, Bulgaria
P25. HABERLEA RHODOPENSIS: A PLANT OF MULTIPLE PHARMACOLOGICAL ACTIVITIES	R. Radev, K. Sokolova, Zh. Todorova, St. Radev, G. Lazarova, D. Rukanzova, P. Nedelkov, V. Ivanov, Faculty of Medicine, Stara Zagora, Bulgaria
P26. EFFECT OF AMONIUM VANADATE ON VIABILITY AND PROLIFERATION OF RAT INSULINOMA CELLS	Lara Todorova, Tanya Zhivkova, Boyka Andonova-Lilova, Ruzi Kalif, Anna Todorova, Radostina Alexandrova, Bulgarian Academy of Sciences, Sofia
P27. EFFECTS OF EXHAUSTIVE EXERCISE ON BLOOD GLUCOSE, TOTAL CHOLESTEROL AND TRIGLYCERIDES IN CANINE EXPERIMENTAL MODEL	P. V. Dzhelchev, D. T. Gendacheva, M. J. Andonova, E. P. Slavov Trakia University, Stara Zagora, Bulgaria
P28. ДОКАЗНО ВЪВЕЖДАНЕ НА ПРОТИВОВЪЗПАЛИТЕЛНИ СРЕДСТВА ПРИ ПОБОИ СЪПЪРНИ НА ТЕЖЕЛБОЛНИ	Стефан Рачев, Желка Цонкова, Кристина Свещева, Медицински факултет, Стара Загора
P29. SPINAL OLIGODENDROCYTES IN DIABETIC NEUROPATHIC PAIN MODEL	K. Satchev, S. Satcheva, M. Vlastova, Medical University, Sofia, Bulgaria
P30. NEWLY SYNTHESIZED BIOMETAL COMPLEXES OF SALINOMYCIN: INFLUENCE ON TUMOR CELL VIABILITY AND PROLIFERATION	Tanya Florosova, Radoslava Alexandrova, Ivelia Panchova-Radova, Mariana Mitewa Bulgarian Academy of Sciences, Sofia
P31. STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP OF SOME NEW BIO-PHENOLICS. CORRELATIONS BETWEEN THEIR RADICAL SCAVENGING AND CHAIN-BREAKING ANTIOXIDANT ACTIVITIES	Vesela Kaneva, Adriana Slavova-Karavova, Jordan Neechev, Aydin Prasad, Viniting S. Pannar, Stara Zagora, Bulgaria, India

31



Trakia Journal of Sciences, Vol. 10, Suppl. 1, 225-229, 2012

Copyright © 2012 Trakia University

Available online at:

<http://www.uni-sz.bg>

ISSN 1313-7050 (print)

ISSN 1313-3551 (online)

VARIANTS IN METABOLIC GENES AND THEIR INFLUENCE ON THE TREATMENT WITH SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS

D. Pendicheva^{1*}, R. Tzveova², A. Pandurska¹

¹Department of Experimental and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, Medical University, Plevan, Bulgaria

²Molecular Medicine Center and Department of Medical Chemistry and Biochemistry, Medical University, Sofia, Bulgaria

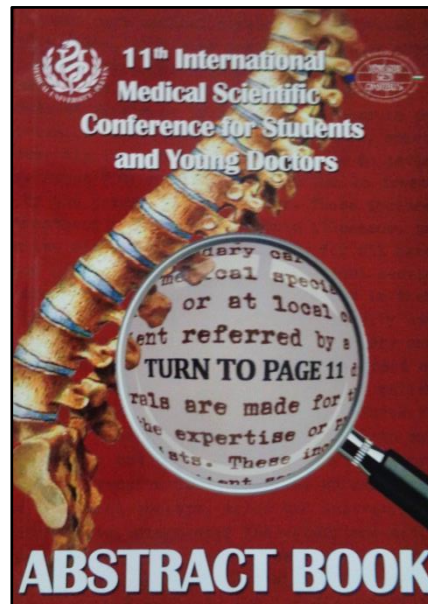
ABSTRACT

Depression is the third most common cause of moderate to severe disability, predicted to become the leading one worldwide by 2030. Despite the continuous efforts in optimizing antidepressant drug design and selection, still 30-40% of depressive patients do not show significant treatment response, 60-70 % of them do not experience complete remission and 50% are at higher risk of relapse or worsening conditions with up to four treatment trials needed to achieve clinical improvement. No strong pharmacological predictor is available and drug choice is still based on a trial and error principle. Over the last decade, many pharmacogenetic studies on sequence variations in metabolic genes provided information about inter-individual differences in psychotropic drug response and focused the personalized approach in pharmacotherapy of depression. Candidate-genes with impact on psychotropic drug metabolism have been identified and some pharmacogenetic tests were clinically introduced. Dysfunctional alleles of several polymorphic cytochrome P450 (CYP) genes have been suspected of affecting pharmacokinetics and treatment response to antidepressants.

This article reviews the current psychopharmacogenetic knowledge of *CYP2D6*, *CYP2C19* and *CYP2C9* variants, their influence on antidepressant response and contribution to the treatment with selective serotonin reuptake inhibitors in patients with major depression.

Key words: pharmacogenetics of SSRIs, cytochrome P450 polymorphisms, *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP2C9*, pharmacogenomics of major depression.

49. **Pendicheva D**, Tsveova R, Duhlenki I. Interaction of BDNF polymorphisms with serotonin transporter gene in a case of paroxetine-associated mania. The XI International medical scientific conference for students and young doctors; 16-19 October 2013, Pleven, Bulgaria. Abstract book 2013;60-1.



INTERACTION OF BDNF POLYMORPHISMS WITH SEROTONIN TRANSPORTER GENE IN A CASE OF PAROXETINE-ASSOCIATED MANIA

*Pendicheva D. *, Tsveova R. **, Duhlenki I. ****

**Dept. of Experimental and Clinical Pharmacology, Medical University, Pleven, Bulgaria*

***Molecular Medicine Centre, Medical University, Sofia, Bulgaria*

****Medical University, Pleven, Bulgaria*

Presenting author: Duhlenki I.

Correspondence: ilia1994@abv.bg

AIM

To investigate the individual genotype and the interaction of common *BDNF* and *SLC6A4* polymorphisms in a depressive patient with 4-year history of recurrent depression and manic switch following the use of SSRI paroxetine.

METHODS

A 40-year-old Caucasian male presented to the psychiatric office in manic state after 8-week paroxetine treatment for severe depressive episode. The M.I.N.I. (2006) and HAM-D rating scale were used for clinical assessment. The genetic analysis was approved by the Ethic Committee of Medical University-Pleven (Grant 18/2012) and written informed consent was obtained a priori. Genomic DNA was isolated from whole blood via adapted salting out procedure. The functional SNP rs6265 (Val66Met), rs12273363 and rs16917237 of *BDNF* were genotyped using the TaqMan™ method (Applied Biosystems). The polymorphisms at 5-HTTLPR, rs25531 and intron 2 VNTR loci of the *SLC6A4* were determined according to Wendland, et al.

RESULTS

From the clinical interview: age of onset 36; depressive episodes n=3; administered SSRIs n=2; BMI=25.8; paroxetine dose of 20 mg/day, co-therapy with amlodipine of 5 mg/day. The HAM-D scores were 30 at first visit, with 3-point decrease on week 1 and reduction to 5 on week 6. The initial fast response and good treatment adaptation were followed by manic switch on week 8. From genotyping: C/T rs6265, T/T rs122733 and G/T rs16917237 for the *BDNF* gene; 10/10 STin2 and LG/SA 5-HTTLPR for the *SLC6A4* gene.

CONCLUSIONS: The *SLC6A4* homozygous carriage of 10/10 STin2 and LG/SA 5-HTTLPR may interact with the *BDNF* heterozygous C/T rs6265 and homozygous T/T rs122733 carriage to attenuate neuronal connectivity, emotional reactivity and adaptive reactions. Individual recommendations based on the patient genotype would facilitate the treatment choice for next depressive episodes and would optimize the maintenance therapy for bipolar disorder. The combined genotype influence on manic switch should not be disregarded in future studies.

KEY WORDS: manic switch, paroxetine, BDNF, SLC6A4, polymorphisms.

50. **Pendicheva DI, Duhlenki IB, Pandurska AM.** Implementation of safety pharmacogenetics in preemptive risk-assessment of adverse drug reactions to antidepressants – current state and our experience with selective serotonin reuptake inhibitors. Abstracts Seventh National Congress of Pharmacology “Pharmacology: from experiment to clinical practice”, MU-Pleven, 17-19 Oct 2014. JBCR. 2014;7(1),Suppl.1:36.

quantity and EMND activity, without changing AH activity. In combination with nifedipine, however, EMND and AH activities were increased by 34% and 21%, versus controls. GSH levels and MDA quantity have not been influenced by nifedipine in this group. The *in vitro* part of the study, carried out in freshly isolated rat hepatocytes showed that nifedipine potentiated amphetamine cytotoxicity, judged by decreased cell viability, GSH levels, increased LDH activity and MDA production. Pre-incubation of nifedipine-treated hepatocytes with either amiodarone or quinidine significantly lowered amphetamine cytotoxicity. Using and inducer and inhibitor of CYP3A and CYP2D proved their involvement in amphetamine-mediated liver damage.

Key words: amphetamine toxicity, nifedipine, isolated hepatocytes, amiodarone, quinidine

IMPLEMENTATION OF SAFETY PHARMACOGENETICS IN PREEMPTIVE RISK-ASSESSMENT OF ADVERSE DRUG REACTIONS TO ANTIDEPRESSANTS – CURRENT STATE AND OUR EXPERIENCE WITH SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS

Diana I. Pendicheva, Ivo B. Duhlenki, Antoaneta M. Pandurska

*Department of Experimental and Clinical Pharmacology, Medical University – Pleven
Diagnostic Consultation Centre II, Pleven*

Corresponding Author:

Diana I. Pendicheva
e-mail: pendicheva@gmail.com

Summary

Depression represents the most costly brain disorder in Europe and the third leading cause of disability worldwide. About one in five people may receive an antidepressant at some point of their lives and as many as one third of patients do not respond to adequate treatment. To date, there is no reliable set of biomarkers for antidepressant selection and the initial treatment is still based on “trial and error” approach.

Despite the improved tolerability of newer agents, adverse drug reactions (ADRs) to antidepressants are still common and problema-

tic. About 86% of patients on selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) report at least one ADR (Hu et al.) and over 55% notify a high level of burden. Intolerable ADRs influence the patient compliance, affect the drug-related quality of life and may lead to antidepressant discontinuation, compromised achievement of remission and reduced prevention of relapse. Genetically based differences in patient profiles, along with environmental and personality factors, are considered as relevant to overall assessment of side effects and optimal antidepressant response. Genetic-guided therapy for cytochrome P 450 genes and older antidepressants has already been incorporated into clinical practice, but preemptive genotyping in regard to ADRs with newer drugs is still in its infancy.

We report current findings on safety pharmacogenetics of antidepressants and summarize the limitations and implementation challenges of genetic testing for prediction of ADRs to SSRIs. Results from our study on common genetic variants in important polymorphic genes and their influence on antidepressant switch and noncompliance with preceding treatment are discussed.

Key words: safety pharmacogenetics, antidepressants, SSRIs, adverse drug reactions

EFFECTS OF NALTREXONE ON METABOLIC FUNCTIONS

Paul G. Jurov, Nadka I. Boyadjieva

Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty, Medical University, Sofia

Corresponding Author:

Paul G. Jurov
e-mail: pauljurov@yahoo.com

Summary

Beta-endorphin is an endogenous opioid peptide and plays a role in regulation of various brain functions. It is an important mediator of food and drink intake. Endorphin production is associated with the metabolic syndrome. Published results demonstrated that the diet-induced obesity is associated with the changes of hypothalamic mu opioid receptors. We have been interested in the effects of alcohol on hypothalamic beta-endorphin. Our published data demonstrated that acute alcohol treatment of hypothalamic cells in

51. Pandurska AM, Krasteva GT, **Pendicheva DI**, Stavreva GT, Marev RG. Department of Pharmacology in the 40-year history of Medical University – Pleven. Abstracts from VII National Congress of Pharmacology: "Pharmacology: From Experiment to Clinical Practice", 17-19 Oct 2014, MU-Pleven. JBCR. 2014;7(1),Suppl. 1:85.

presence of atropine, L-NNA (0.5 mM) restored to a great extent the ascending contractions of the longitudinal muscle while the later contractions were strongly depressed after the addition of L-Arginine (0.5 mM).

Atropine inhibited the electrically-induced ascending contractile responses of the longitudinal muscle of colonic segments indicating the essential stimulatory role of the cholinergic system in the colonic contractility. The present experiments demonstrated the involvement of cholinergic, tachykinergic and nitergic neurotransmission in the ascending motor responses of the colonic longitudinal muscle.

Key words: atropine, L-arginine, NG-nitro-L-arginine, rat colon, reflex motor activity, spantide

CEREBRAL DOMINANCE AND PSYCHOPATHOLOGY

Katerina V. Akabalieva

Department of Psychiatry, UMHAT "Alexandrouska", Medical University-Sofia

Corresponding Author:

Katerina V. Akabalieva
e-mail: katerina_akabalieva@yahoo.com

Summary

In most respects, the left and right sides of the brain are asymmetrical in terms of function. Many researchers have looked for asymmetries that might "index" cerebral dominance (CD). If an easily observable asymmetries were diagnostic of brain laterality, then cerebral dominance could be studied in "normal" samples and that could help diagnose mental illness. Some brain areas show strong lateralization, particularly areas that are involved in language and spatial cognition. Brain function lateralization is also evident in the phenomena of right- or left-handedness. The most studied asymmetries related to mental illnesses are hand preference and language lateralization and findings support the hypothesis of decreased lateralization being a vulnerability model for schizophrenia-spectrum features. The review presents the mechanisms by which the disturbance of normal lateralization could lead to mental illness. It comments on possible origin of

psychosis and its connection with language lateralization and hand preference. The association between decreased cerebral dominance and psychosis is not restricted to schizophrenia, but has also been shown in patients with unipolar and bipolar affective psychosis and subjects with high genetic risk for psychosis and schizotypy.

Key words: cerebral dominance, language lateralization, hand preference, schizophrenia

DEPARTMENT OF PHARMACOLOGY IN THE 40-YEAR HISTORY OF MEDICAL UNIVERSITY – PLEVEN

Antoaneta M. Pandurska, Genka T. Krasteva, Diana I. Pendicheva, Galya T. Stavreva, Rusi G. Marev

Department of Experimental and Clinical Pharmacology, Medical University- Pleven

Corresponding Author:

Galya T. Stavreva
e-mail: drstavreva@yahoo.com

Summary

The department of pharmacology was founded in June 1976. The first head of the department was Assoc. Prof. Tzvetan Boyadziev. Since 1989, Assoc. Prof. Rusi Marev has been head of the department. In 1995, after teaching Clinical Pharmacology was introduced, the department was renamed to "Experimental and Clinical Pharmacology". The main activity is teaching pharmacology and clinical pharmacology to medical students, nurses, midwives, lab technicians, and PhD students. Today, the department provides training in these disciplines in both Bulgarian and English. Over the years, the teaching staff have participated in writing many textbooks and handbooks of pharmacology. The research activity of the staff in different fields of experimental and clinical pharmacology (drugs and physical activity, medical education, adverse drug reactions, pharmacogenetics, drug-induced lung toxicity, motor activity in colo-recto-anal region) has resulted in three PhD theses, and many publications in Bulgarian and foreign journals and participations in scientific events.

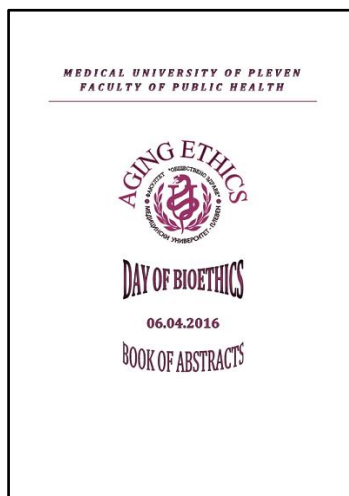
Key words: pharmacology, clinical pharmacology, department of pharmacology

52. Lazarov L, Stavreva G, **Pendicheva D**, Getova D, Handjieva-Darlenska T, Bogdanov G, Dimitrova G, Kamenova K, Boyadjieva N. Fat distribution in patients with obesity and pre-diabetes: study on nirdiabo-region Sofia, Pleven and Plovdiv. First National Congress of the BSNCH with International Participation 2-4 Oct 2015, Sofia, Bulgaria. Neurosonology and cerebral hemodynamics. 2015;11(2):PS2-117.



First National Congress of the BSNCH with International Participation	
INNOVATIONS IN MEDICINE	
Poster Session III. Modern Aspects of Obesity and Pediatric Tumors.	
PS1 EFFECT OF LOW CALORIC DIET ON METABOLIC PARAMETERS: STUDY ON NIRDIABO-REGION SOFIA L. Lazarov, T. Handjieva-Darlenska, G. Bogdanov, K. Kamenova, N. Boyadjieva <i>Bulgarian Academy of Sciences and Arts – Sofia, Bulgaria</i>	PS4 EFFECT OF TOPIRAMATE ON FREE RADICALS OF RATS WITH EXPERIMENTAL OBESITY R. Kiliurov, N. Boyadjieva <i>Bulgarian Academy of Sciences and Arts – Sofia, Bulgaria</i> Obesity is spreading globally and the management of obesity. Topiramate is well known antiepileptic drug. It modulates voltage-activated sodium channels and calcium channels as well as mediates GABA receptor-mediated inhibitory currents and antagonizes alpha-amino 3-hydroxy-5-4 isoxazole-propionic acid kainite receptors. There are data indicated that topiramate increase body weight in obese people. Our experimental results on rats with obesity demonstrated that topiramate influenced blood levels of insulin and leptin and may affect the appetite. Objective: To determine the effects of topiramate on free radicals in blood and liver of rats with experimental obesity. Materials and Methods: Male Wistar rats with or without experimental obesity were treated with topiramate for a period of 3 weeks. The levels of free radicals were determined in the blood and the liver of each rat. Results: The results demonstrated the effects of topiramate on free radicals of rats with experimental obesity. Discussion: Taken together our data and data published previously suggest that topiramate may affect the metabolism by acting on hormonal levels of insulin and leptin and on free radicals. Key words: experimental obesity, free radicals, rats.
PS2 FAT DISTRIBUTION IN PATIENTS WITH OBESITY AND PRE-DIABETES: STUDY ON NIRDIABO-REGION SOFIA, PLEVEN AND PLOVDIV L. Lazarov, T. G. Stavreva, A. Pendicheva, D. Getova, Handjieva-Darlenska, G. Bogdanov, G. Dimitrova, K. Kamenova, N. Boyadjieva <i>Bulgarian Academy of Sciences and Arts – Sofia, Bulgaria</i>	PS5 NIRDIABO-GRANT FOR THE PREVENTION OF DIABETES AND OBESITY IN BULGARIA: RECENT RESULTS N. Boyadjieva, K. Kamenova <i>Bulgarian Academy of Sciences and Arts – Sofia, Bulgaria</i> Type 2 Diabetes is a heterogeneous disease with different mechanisms of development. Type 2 Diabetes (T2D) develops through an intermediary state called prediabetes and for a successful prevention, it is important to understand the exact pathomechanisms of pre-diabetes, which is also heterogeneous. This state is heterogeneous and very important, because it already confers a higher risk for diabetes-associated complications. Effective therapeutic interventions based on lifestyle changes, weight reduction, increasing physical activity, and eating a balanced diet are often unsuccessful due to poor self-control of patients as well as to missing of established strategic prevention for people with pre-diabetes.
PS3 EFFECT OF TOPIRAMATE ON LEPTIN AND INSULIN OF RATS WITH EXPERIMENTAL OBESITY R. Kiliurov, K. Kamenova, N. Boyadjieva <i>Bulgarian Academy of Sciences and Arts – Sofia, Bulgaria</i> Objective: Obesity is spreading globally and the management of obesity includes lifestyle modifications. Topiramate is an antiepileptic drug and the mechanism for weight loss is not clear. The aim of our study is to investigate the effects of topiramate on male rats with experimental obesity. Materials and Methods: Male Wistar rats were used to develop the experimental obese. Rats were treated with topiramate for a period of 3 weeks. Control of non-obese rats were also treated with topiramate for a same period of time. The body weight was measure every week and the blood concentration of leptin and insulin were determined at the final point of experiments. Results: Topiramate changed the blood levels of both insulin and leptin in animals with experimental obesity. No significant change of both hormones in non obese rats. Discussion: Our data suggest that topiramate may modulate the metabolism of rats by affecting their hormonal levels of insulin and leptin. Moreover, it is possible that topiramate affects the appetite of animals. Key words: experimental obesity, rats.	
NEUROSONOLOGY AND CEREBRAL HEMODYNAMICS, vol. 11, 2015, No. 2	
117	

53. **Pendicheva D.** The ethical challenge of translational geroscience in providing healthy aging. Day of Bioethics 06.04.2016, MU-Pleven, Pleven, Bulgaria. Book of Abstracts 2016,18-9. <https://eupha.org/repository/countries/Bulgaria/Abstracts DAY OF BIOETHICS-FPH-2016.pdf>



8. The ethical challenge of translational geroscience in providing healthy aging

Diana Pendicheva, MD

Department of Experimental and Clinical Pharmacology, MU-Pleven

The modern biomedical research on aging has focused on developing preventive interventions to provide "optimal longevity" and lengthy "healthspan" at older ages.

Translational geroscience has equally challenged both experimental and clinical researchers with the emerging need to address the chronic degenerative pathology of aging and to extend the fundamental knowledge on ageing-related therapies from laboratory to humans ("bench to bedside") along with "reverse translation" of clinical research to preclinical level for developing new treatment options ("back to bench"). In social context, health policy providers have accelerated the translation of new

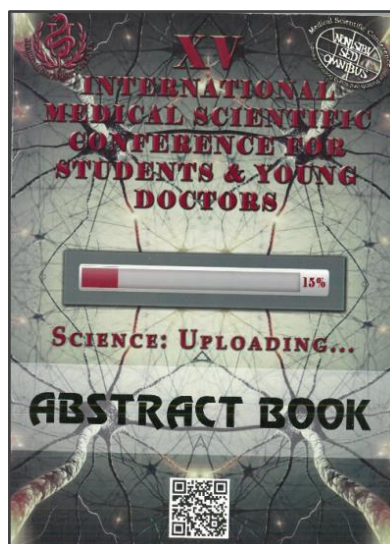
~ 18 ~

discoveries about healthy aging from clinical research and practice to the public ("bedside to community").

The translating era of geroscience has exposed not only the need of integrative bridging the critical areas of aging (gene variations, epigenetics, inflammation, metabolomics signature, macromolecular damage, stem cells and regeneration, etc.), but also the need of adjusting basic ethical principles to the specific context of translational research on aging in humans. Recruiting elderly subjects into clinical trials, reducing the duration of research phases to accelerate the translation of novel interventions into clinical practice, misjudgment of preclinical validity and mismatching the spectrum of evidence from laboratory to humans, insufficiently predicting the clinical promise and potential harm of new therapies in the elderly, and many other aspects of aging-related research may compromise the safety of participants and need special ethical consideration.

In conclusion, the competent ethical decisions regarding the translation of new preventive and therapeutic approaches to elderly should be taken in a multidisciplinary context to avoid misperception of the gaps between translational phases and with special attention to potential consequences and possible risks to participants during the whole translational process. This modern field of bioethics requires dedicated education and transfer of advanced knowledge on novel therapeutic techniques, as well as translational ethics training and guidance to researchers, clinicians and healthcare providers.

54. Valkov A, Duhlenki BI, **Pendicheva DI**, Duhlenki II, Akisheva A, Ivanova TO. Introduction of a new method of coblation-assisted tonsillectomy in the Department of Otorhinolaryngology at Medical University-Pleven. Fifteenth International medical scientific conference for students and young doctors 09-14 October 2017, MU-Pleven. Abstract book. 2017; P30:174.



P.30. INTRODUCTION OF A NEW METHOD OF COBLATION – ASSISTED TONSILLECTOMY IN THE DEPARTMENT OF OTORHYNOLARYNGOLOGY AT MEDICAL UNIVERSITY – PLEVEN

*Valkov A.I. *, Duhlenki B. I. *, Pendicheva D. I. **, Duhlenki I. I. ***, Akisheva A. M. ***, Ivanova T. O. ****

**Department of Otorhinolaryngology, UMHAT "Dr. Georgi Stranski", Pleven, Bulgaria*

***Department of Pharmacology and Toxicology, Medical University - Pleven, Bulgaria*

****Medical students, Medical University - Pleven, Bulgaria*

Presenting author: Duhlenki I. I.

Correspondence: illia1994@abv.bg

AIMS

Our prospective comparative study aimed to introduce the modern method of coblation-assisted tonsillectomy (CAT) in the regional otorhinolaryngology practice and to analyze the clinical outcome of this new surgical procedure compared to conventional dissection (CDT) among different age groups of patients indicated for tonsillectomy. Our study aimed to compare coblation-assisted and conventional tonsillectomy in terms of bleeding, pain, medication and recovery

METHODS

The study was performed in 2016-2017 at ORL Department of University Hospital-Pleven. It was supported by MU-Pleven grant No19/2016 and approved by the Research Ethic Committee. An informed consent on the procedure was obtained a priori. Patients were categorized into 2 groups: CDT (n=25); CAT (n=27). The ArthroCare Coblator™ II system EvacExtra 70 was applied for coblation. The outcome was assessed intra- and postoperatively on day 1st, 2nd and 7th, and 1 month after discharge. The VAS and Wong-Baker scales were applied for pain assessment. Bleeding, analgesic use, diet and hydration were documented. Statistics was performed by SPSS 19.

RESULTS

A total of 52 patients completed the study. The mean age was 25 ±17 (1) and 26 ±14 (2); males/females 12/13 and 14/13, respectively. Average blood loss was significantly higher in group 1 (93.84 ±7.45) compared to group 2 (29.89±12.45); p=0.0157. Average pain scores were 7.12±0.78 and 5.81±1.39 on day 1 (p 0.0001); 5.68±0.95 and 3.34±1.04 (p=2.80584E-11) on day 2; 3.48±0.82 and 1.93±0.92 (p=4.93786E-8) on day 7. Analgesics were additionally prescribed to 86% of patients in group 1 versus 42% in group 2. Spontaneous pain regression was reported by 38% of patients, 2/3 of whom in group 2.

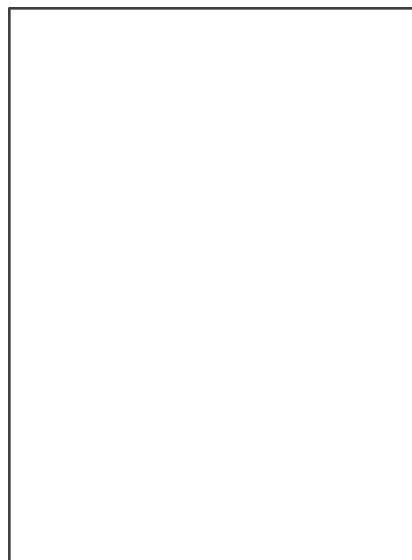
CONCLUSION

Our study supports the effectiveness and safety of coblation tonsillectomy as an alternative to cold dissection. Larger studies should confirm the usefulness of the method in ENT pathology for our region.

KEYWORDS: tonsillectomy, coblation, cold dissection

Резюмета от участие в научни форуми в България

55. Марев Р, Герчева Л, Съловски П, Пандурска А, Рускова А, Ставрева Г, **Пендичева Д.** Влияние на ЕДТА върху хемопоеза на плъхове. Юбилейна научна сесия - 20 години ВМИ-Плевен, 20-22 октомври 1994 г., гр. Плевен. Сборник резюмета. стр. 140.



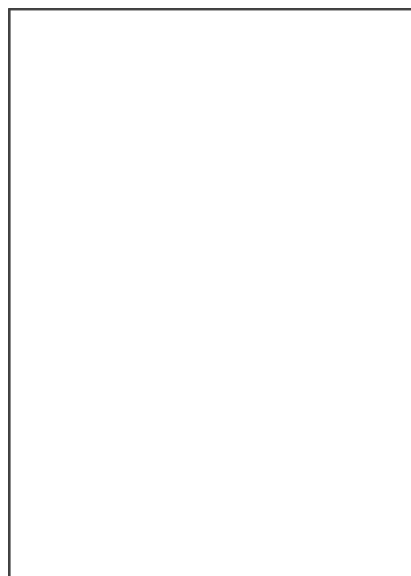
ВЛИЯНИЕ НА ЕДТА ВЪРХУ ХЕМОПОЕЗАТА У ПЛЪХОВЕ

Р. Марев, А. Герчева, П. Съловски, А. Пандурска, А. Рускова, Г. Ставрева, Д. Пендичева

МУ, Плевен

Изследвано е влиянието на трикратно приложения EDTA-CALCIUM DINATRIUM в доза 200 мг/кг.т. върху хемопоезата у плъхове. Установено е статистически значимо увеличение на относителния дял на миелобласти, млади еритробласти, в по-слаба степен на зрели еритробласти при същевременно понижаване на миелоцитите. Наблюдаваните съществени промени в белия и червения кръвен ред се обясняват с мощния хелатиращ ефект на ЕДТА, довел до дефицит на желязо и витамин В12 в серума, което от своя страна провокира компенсаторна пролиферация на миелобластните и еритробластни прогенитори.

56. Марев Р, Каменова А, **Пендичева Д**, Ставрева Г, Пандурска А. Медикаментозно обусловени промени в нивото на 2,3 дифосфоглицерата у плъхове. 20 години ВМИ-Плевен, 20-22.X.1994 г., гр. Плевен. Сборник резюмета. стр. 140.



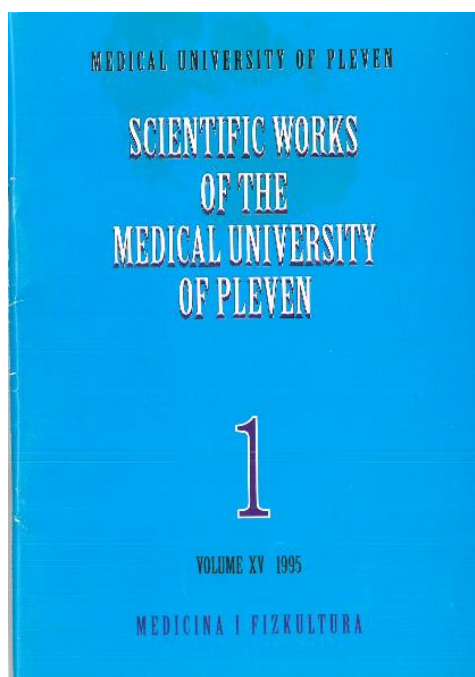
**МЕДИКАМЕНТОЗНО ОБУСЛОВЕНИ ПРОМЕНИ В НИВОТО НА
2,3-ДИФОСФОГЛИЦЕРАТА У ПЛЪХОВЕ**

Р. Марев, А. Каменова, Д. Пендичева, Г. Ставрева, А. Пандурска

МУ, Плевен

Изследвано е влиянието на адреналин и кофеин, съответно на 20 и 60 минута от интраперитонеалното им инжектиране върху нивото на глюкозата и 2,3 ДФГ в еритроцитите. Установено е, че и двете лекарствени вещества предизвикват статистически значимо увеличение на глюкозата и на 2,3 ДФГ в сравнение с контролата. При адреналина регистрираното увеличение на 2,3 ДФГ е по-голямо на 20 минута, а при кофеина то е с приблизително еднакви стойности на 20 и 60 минута. Прави се извод за пряка корелативна зависимост между нивото на глюкозата и 2,3 ДФГ в еритроцитите.

57. Р. Марев, Л. Герчева, А. Пандурска, Г. Ставрева, П. Съловски, А. Рускова, Д. Пендичева. Комбинирано действие на кадмий и йонизираща радиация върху хемопоезата на плъхове. Годишник с научни трудове на МУ-Плевен, 1995 г.



COMPLEX CADMIUM AND EDTA EFFECT ON HAEMATOPOIETIC FUNCTION OF RATS

R. Marev¹, L. Gercheva², A. Pandurska¹, G. Stavreva¹, P. Salovsky³,
A. Ruskova², D. Pendicheva¹

¹Department of Pharmacology, MU, Pleven

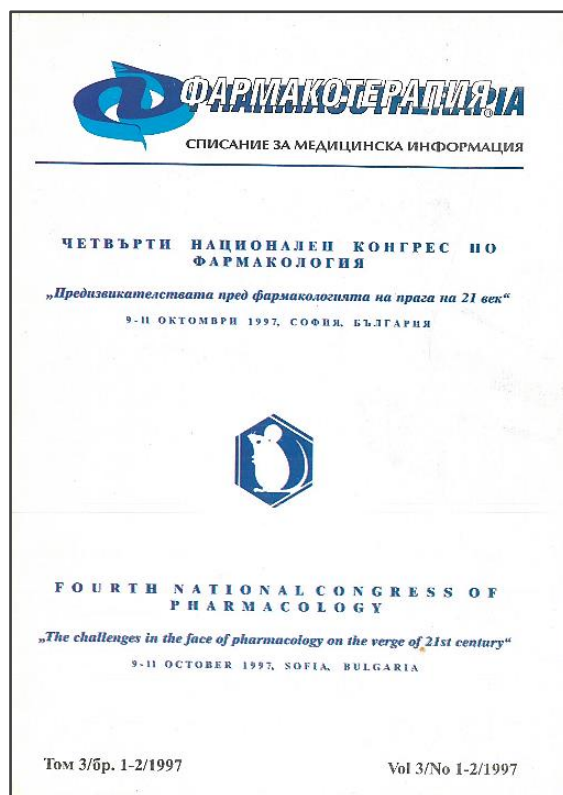
²Clinic of Haematology, MU, Pleven

³Department of Disaster Medicine, MU, Pleven

ABSTRACT. An experiment was carried out to estimate the effect of combined cadmium chloride and ethylene-diamine-tetraacetic acid (EDTA) application on the haematopoietic function of bone marrow in rats. It was established that triple application of EDTA-calcium dinatrium (200 mg/kg b.w.) almost completely neutralizes the toxic effect of cadmium chloride on neutrophilic granulocytopoiesis and erythrocytopoiesis at a dose of $\frac{1}{20}$ of LD₅₀. It is assumed that this action of EDTA is due to its property to form a chelating complex with cadmium.

KEY WORDS: haematopoiesis, cadmium, EDTA

58. **Пендичева Д**, Пандурска А, Ставрева Г, Тодорова Я, Кръстева Г, Марев Р. Протективен ефект на моноамониева сол на глициризиновата киселина върху експериментална улцерогенеза. IV Национален конгрес по фармакология, 9-11.X. 1997 г., София; П 163. Фармакотерапия. 1997;3(1-2):79.



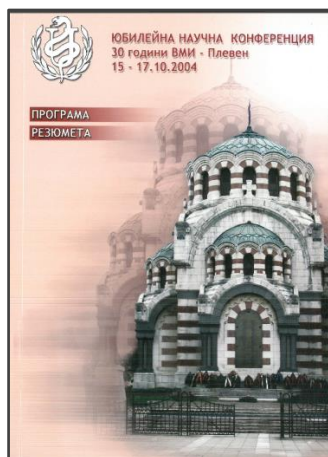
163.

ПРОТЕКТИВЕН ЕФЕКТ НА МОНОАМОНИЕВА СОЛ НА ГЛИЦИРИЗИНОВА КИСЕЛИНА (МАГК) ВЪРХУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА УЛЦЕРОГЕНЕЗА

Д. Пендичева, А. Пандурска, Г. Ставрева, Я. Тодорова, Г. Кръстева, Р. Марев
Катедра по фармакология, Висш медицински институт - Плевен

Цел на настоящото проучване е да се изследва влиянието на МАГК върху стрес-индуцирани стомашни лезии у плъхове. Експериментите са проведени върху мъжки бели плъхове порода Wistar с тегло 250-300 g, разделени в групи по 8 и 12 животни. Контролната група от 8 животни е инжектирана интраперитонеално трикратно с физиологичен разтвор. Две опитни групи по 12 животни са инжектирани също i.p. трикратно през 8 часа с МАГК в дози съответно 100 и 150 mg/kg. Две групи по 8 животни са третирани по същия начин с Cimetidin в дози 10 и 30 mg/kg. Стомашните лезии са предизвикани чрез водно-имерсионен стрес по метода на Takagi и Okabe, непосредствено след последната апликация на физиологичния разтвор, МАГК и Cimetidin. Животните са убити чрез декапитация, стомахчетата им са промити с вода и макроскопски са отчетени броя стомашни лезии и средната им дължина в милиметри, изразена в лезионен индекс. Същият в контролната група е 24,62, при третираните с МАГК в дози 100 и 150 mg/kg - съответно 11,96 и 6,15 и при тези с Cimetidin в доза 10 и 30 mg/kg - съответно 14,56 и 10,14. Разликата в стойностите на лезионния индекс е достоверна ($p < 0,05$). От получените резултати може да се направи извода, че МАГК в доза 100 mg/kg оказва протективен ефект по отношение на експериментално индуцираните стомашни лезии, който е съпоставим с ефекта на Cimetidin в доза 30 mg/kg.

59. Пандурска А, Михайлова М, Пендичева Д, Ставрева Г. Клинични и лабораторни доказателства за ефективността на хомеопатичните лекарства. Юбилейна научна конференция 30 год. ВМИ-Плевен, 15-17.10.2004 г. Сборник резюмета, П6, стр. 48.



СЕКЦИЯ МЕДИКО-БИОЛОГИЧНА

П6

КЛИНИЧНИ И ЛАБОРАТОРНИ ДОКАЗАТЕЛСТВА ЗА ЕФЕКТИВНОСТТА НА ХОМЕОПАТИЧНИТЕ ЛЕКАРСТВА

А. Пандурска¹, М. П. Михайлова², Д. Пендичева¹, Г. Ставрева¹

¹Катедра "Експериментална и клинична фармакология и МБС",

²Катедра "Химия и биохимия & Физика и биофизика", ВМИ – Плевен

Хомеопатията е терапевтичен метод, базиран на индивидуалния подход, принципа на подобие и безкрайно малките разреждания. През последните 50 години са проведени многобройни клинични и лабораторни изследвания, които оценяват ефективността на хомеопатичните лекарства.

Целта на настоящото съобщение е обзор на научните доказателства за клиничната ефективност на хомеопатичните лекарства.

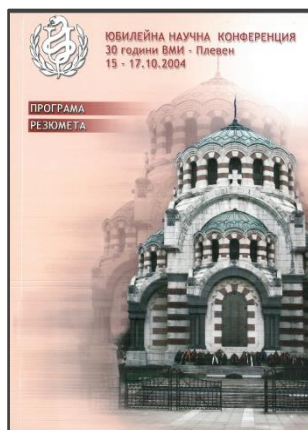
За проследяване и анализ на публикуваните резултати са въведени критерии, насочващи търсенето към престижни научни медицински списания (The Lancet, British Medical Journal, British Journal of Clinical Pharmacology, Pediatrics и др.) и база-данни (Medline и др.), и ограничаващи потока информация от неспециализирани източници. Прегледани са публикации на резултати от рандомизирани, двойно слепи проучвания, системни ревюта и проведени мета-анализи за период от 15 години (1989 – 2004 г.). Анализирани са заключенията относно ефективността на хомеопатичните лекарства.

Обработени са 60 тематични статии. С най-голяма информативна стойност от тях са 9 рандомизирани двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания за превенция и лечение с хомеопатични средства, 5 системни ревюта и мета-анализи, една публикация за атомно-абсорбционен анализ на кристалната структура на водата при хомеопатичните разтвори, едно експериментално изследване върху промените в ензимните активности на SDH и глутатионпероксидаза при плъхове, след приложение на хомеопатични лекарства. Прегледани са поредица обзори върху хомеопатично лечение на конкретни случаи, в острата и хронична патология.

Фундаменталните изследвания дават нови доказателства за специфичната структура на хомеопатичните разтвори и техните биологични ефекти. Резултатите от многобройните клинични проучвания отчитат сигнификантни разлики в сравнение с контролните групи за редица заболявания.

Ключови думи: хомеопатични лекарства, научен обзор

60. Духленски И, Пендичева Д. Ефективност на Solian при лечение на шизофренни пациенти с незадоволителен отговор на други антипсихотици. Юбилейна научна конференция 30 години ВМИ-Плевен, 15-17.10.2004 г. Сборник резюмета.



Юбилейна научна конференция 30 години ВМИ Плевен - Резюме

СЕКЦИЯ НЕВРОЛОГИЯ, НЕВРОХИРУРГИЯ И ПСИХИАТРИЯ

П2

ЕФЕКТИВНОСТ НА SOLIAN ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА ШИЗОФРЕННИ ПАЦИЕНТИ С НЕЗАДОВОЛИТЕЛЕН ТЕРАПЕВТИЧЕН ОТГОВОР НА ДРУГИ АНТИПСИХОТИЦИ

И. Духленски¹, Д. Пендичева²

¹Диагностично-консултативен център II – Плевен,

²Катедра „Експериментална и клинична фармакология и МБС“,
ВМИ – Плевен

Амисулприд (Solian) е атипичен антипсихотик, подходящ за лечение на пациенти с шизофрения във всички стадии на болестта.

Целта на проучването е да се установи ефективността на Solian при шизофренни пациенти с незадоволителен терапевтичен отговор на конвенционални или други атипични невролептици.

В проучването са включени 53 пациенти (29 мъже и 24 жени) с шизофрения, проследявани амбулаторно от юни 2003 г. до юни 2004 г. в психиатричен кабинет – ДКЦ II, Плевен.

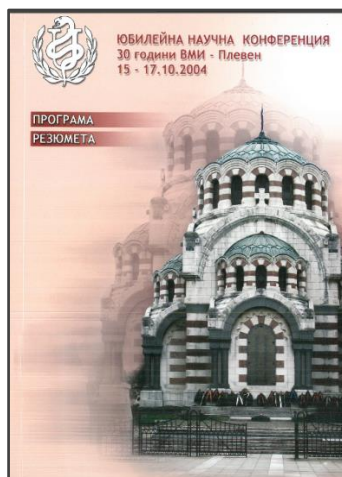
Диагнозата е поставяна съобразно критериите за форми на шизофрения по DSM IV. Продължителността на заболяването е от 5 до 32 г. Всички пациенти са били на предходеща антипсихотична терапия. Критериите за превключване към Solian са: незадоволителен терапевтичен отговор, нежелани лекарствени реакции или липса на съдърствис. Предшествващата антипсихотична терапия с спирана непосредствено преди превключване на Solian, който е стартиран в дневна доза 800 mg. При нежелани реакции на предходно лечение, дозата на Solian е титрирана в срок от две седмици. Ефективността на лечението е оценявана със Скала за позитивни и негативни синдроми (PANSS).

От 53 пациенти (на възраст от 23 до 66 г.), 10 са отстранени от проучването въз основа на установени критерии. Клинична ефективност е отчетена при 38 пациента (88,4%). Пет пациента (11,6%) са прекъснали лечението поради нежелани реакции или липса на подобрение. Отчетено е сигнификантно редуциране на общия сбор по PANSS, с рашно подобрение в афективно-емоционалната сфера.

Амисулприд (Solian) в доза 800 mg е ефективно средство на избор при шизофренни пациенти, показали незадоволителен терапевтичен отговор на друго антипсихотично лечение.

Ключови думи: Solian, атипичен антипсихотик, шизофрения

61. Ставрева Г, Пендичева Д, Пандурска А. Критерии ли са сурогат-крайни цели за реалния клиничен изход? Юбилейна научна конференция 30 години ВМИ-Плевен, 15-17.10.2004. Сборник резюмета, Д10, стр. 69.



Юбилейна научна конференция 30 години ВМИ Плевен - Резюмета

СЕКЦИЯ ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ

Д10

КРИТЕРИИ ЛИ СА СУРОГАТ-КРАЙНИ ЦЕЛИ ЗА РЕАЛНИЯ КЛИНИЧЕН ИЗХОД

Г. Ставрева, Д. Пендичева, А. Пандурска

*Катедра "Експериментална и клинична фармакология и МБС",
ВМИ-Плевен*

Обзорът разглежда понятията „сурогат“, „сурогат-крайна цел“ и „крайна цел“, тяхното значение и приложението им в процеса на създаване на нови лекарства, и в клиничната практика.

Сурогатът (surrogate) е биомаркер на нормалните биологични функции, на патологичните процеси или на промените в организма под въздействие на далесни лекарствени средства, който може да бъде обективно измерен и оценен.

Крайните цели на ефективната терапия (end-points) са увеличаване на продължителността на живота, намаляване на заболяемостта и повишаване на качеството на живота.

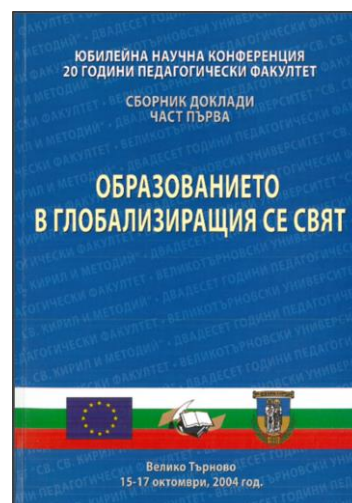
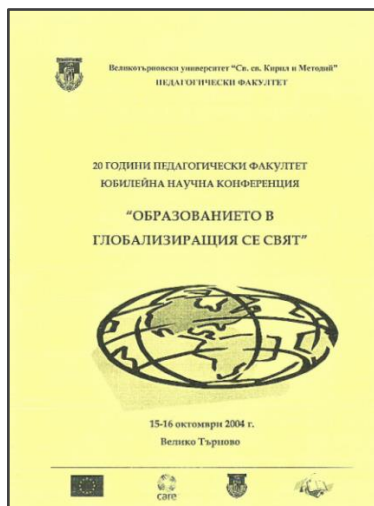
Сурогат-крайни цели (surrogate endpoints) са биомаркери, които се използват като междинни заместители на крайните критерии за ефективност. Те се предпочитат, защото могат да се измерват много по-рано и по-често в процеса на лечение, в сравнение с крайните критерии; по-малко инвазивни са; позволяват намаляване на размера и продължителността на клиничните проучвания и в крайна сметка редуцират цената им.

Примери за сурогати при сърдечно-съдови заболявания са HDL холестерол, липопротеини В, креатинин-киназа МВ, тропонини, С-реактивен протеин (hs фракция), фибриноген, фракция на изтласкване и телесистолен обем, ST-депресия и др., но списъкът на биомаркерите, утвърдени като сурогат-крайни цели е много по-кратък: стойности на артериалното налягане, холестерол и LDL.

Междинните заместители не са директна мярка за клиничната полза, а само предиктори на клиничния изход. „Идеален“ сурогат-крайна цел е този биомаркер, който надеждно насочва към клинично значимата крайна цел. За съжаление много заместители могат да бъдат подвеждащи, напр. лекарствено средство флекаинид овладява ритъмни нарушения (сурогат-крайна цел), но според проучването CAST увеличава смъртността (клинично значима крайна цел).

Ключови думи: сурогат, сурогат-крайна цел, крайна цел.

62. **Пендичева Д**, Ставрева Г, Пандурска А. Формира ли проблемно-базираното обучение комуникативни умения у студенти-медици V-ти курс при назначаване на рационална лекарствена терапия. Юбилейна научна конференция 20 години Педагогически факултет „Образованието в глобализацията се свят“, Велико Търново, 15-16 октомври 2004 г. Програма, стр. 12.



ФОРМИРА ЛИ ПРОБЛЕМНО-БАЗИРАНОТО ОБУЧЕНИЕ КОМУНИКАТИВНИ УМЕНИЯ У СТУДЕНТИ-МЕДИЦИ V КУРС ПРИ НАЗНАЧАВАНЕ НА Р-ЛЕКАРСТВО

д-р Диана Пендичева, д-р Галя Ставрева, д-р Антоанета Пандурска
Катедра „Експериментална и клинична фармакология и МБС“,
Медицински Университет, гр. Плевен

Резюме: Целта на проучването е да се оценят комуникативните умения на студенти-медици V курс, формирани в процеса на проблемно-базирано обучение по клинична фармакология, съобразено с утвърдената концепция на СЗО за избор и назначаване на Р-лекарство

На 115 студенти от V курс, МУ – гр. Плевен е приложен тест, базиран на писмен клиничен случай върху шест основни социално-значими заболявания и синдроми. Комуникативните умения на студентите са оценявани от преподавател в ролята на симулиран пациент.

Ключови думи: оценка, комуникативни умения, студенти-медици, Р-лекарство.

Способността да се общува е неотделим елемент от цялостното формиране на отношенията лекар-пациент. Диагностично-терапевтичният процес е сложен и нееднозначен. Освен теоретични познания и професионален опит, той изисква и утвърдени умения за разбиране на човешкото поведение,

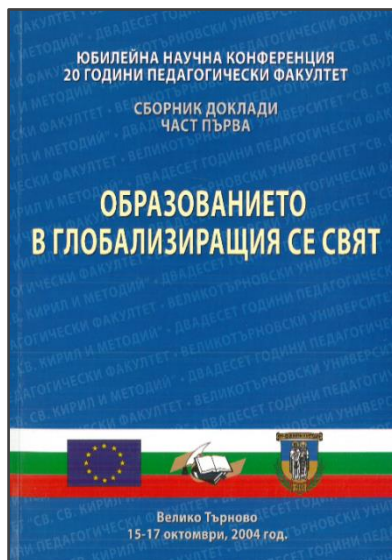
за реално оказване на помощ по възможно най-ефективен начин [5,8].

Как да се говори с пациента, как да бъде изслушван; как да се разбират посланията му; как да се разпознава онова, което е под повърхността на видимото поведение; как да бъде избран най-рационалният път за разрешаване на проблемите – тези професионални умения далеч надхвърлят обичайните рамки на учебния процес. Те се изграждат последователно, с обединени усилия на интердисциплинарно ниво, успоредно с преподаването на основните знания [3,4,6,8].

Връзката лекар-пациент, реална или симулирана, протича в три основни фази. В първата фаза експерт е пациентът. Той най-добре познава своите оплаквания, тревоги, страхове или потребности. Лекарят внимателно изслушва, проследява и приема онова, което пациентът съобщава.

В следващата фаза експерт е лекарят. Той преглежда пациента и, прилагайки знанията и опита си, поставя диагноза и назначава терапия. Естеството на въпросите, тонът и поведе-

63. Ставрева Г, Пендичева Д. Оценка на уменията на студентите за избор на рационална лекарствена терапия чрез тест, базиран на писмен клиничен случай. Юбилейна научна конференция 20 години Педагогически факултет „Образованието в глобализацията се свят“, Велико Търново, 15-16 октомври 2004 г. Програма, стр. 12.



ОЦЕНКА НА УМЕНИЯТА НА СТУДЕНТИТЕ ЗА ИЗБОР НА РАЦИОНАЛНА ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ ЧРЕЗ ТЕСТ, БАЗИРАН НА ПИСМЕН КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

д-р Галя Ставрева, д-р Диана Пендичева,
Катедра „Експериментална и клинична фармакология и МБС“,
Медицински Университет, гр. Плевен

Резюме: Целта на проучването е да се оценят уменията на студентите-медици от пети курс за избор на рационална лекарствена терапия чрез тест, базиран на писмен клиничен случай.

На 115 студенти, завършили проблемно-базирано обучение по клинична фармакология, бяха приложени 19 апробирани писмени клинични случаи върху шест основни социално-значими заболявания и синдроми. Уменията на студентите бяха оценявани чрез стандартизиран тест, базиран на писмен случай. Резултатите показват, че 75% от участниците се справят много добре и отлично с избора на ефикасна, сигурна, удачна и финансово съобразна лекарствена терапия.

Ключови думи: оценка, умения на студентите, рационална лекарствена терапия, тест.

ЦЕЛТА на проучването е да се оценят уменията на студентите-медици от пети курс за избор на рационална лекарствена терапия чрез тест, базиран на писмен клиничен случай.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ: На 115 студенти от V курс-АЕО, преминали проблемно-базиран курс на обучение по клинична фармакология, е проведен стандартизиран тест върху 19 апробирани писмено представени клинични случаи, обхващащи шест основни социално-значими заболявания и синдроми (исхемична болест на сърцето, хипертония, сърдечна недостатъчност, бронхиална астма, болков синдром, бактериални инфекции). На всеки от участниците е предоставен един случай за самостоятелен анализ в рамките на 45 минути.

Уменията на студентите са оценявани чрез стандартно интервю, съобразно утвърдените критерии на СЗО за избор на рационална лекарствена терапия – ефикасност, сигурност,

64. Наков В, Духленски И, **Пендичева Д.** Проблемът за съдействие на пациентите с шизофрения в клиничната практика. Национална конференция “Разстройство на импулсите и влеченията. Консенсус за лечение на депресивни състояния. „Психоендокринология”, Шумен, 14-17 април, 2005 г.

ПРОБЛЕМЪТ ЗА СЪДЕЙСТВИЕТО НА ПАЦИЕНТИТЕ С ШИЗОФРЕНИЯ В КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА

Наков, В., *Духленски, И., **Пендичева, Д.

*Консултативно-неотложно отделение - Областен диспансер за психични заболявания със стационар – София *Диагностично-консултативен център II – Плевен.*

***МУ-Плевен, Катедра “Експериментална и клинична фармакология и МБС”.*

Резюме

Въведение: Съгласието на пациента за съдействие на лекаря се обозначава с термина “комплайнс”. Интересът към проблема за терапевтичното сътрудничество през последните години се повиши във връзка с променената парадигма за лечение на психозите. Вниманието на психиатрите се концентрира все повече върху предотвратяването на рецидивите, а не върху купирането на остри симптоми, което придава особена роля на комплайнса. “Златен стандарт” все повече става дългосрочното водене на случаите, като се минимизират обострянията и се достига максимално социално приспособяване и качеството на живот.

Цел: Настоящото проучване има за цел оценката на терапевтичната съгласуваност между психиатъра и пациентите, както и връзката между приложението на новите невroleптици, качеството на живот и социалното функциониране на пациентите.

Материали и методи: Включени са 35 пациенти /19 мъже и 16 жени/, покриващи критериите на DSM IV за шизофрения с продължителност на заболяването от 5 до 32 години. Периодът на наблюдение е 1 година. Пациентите са провеждали терапия с амисулприд в стартова ДД 800mg и са оценявани по CGI, PANSS, GAF.

Резултати и обсъждане: Корекцията на комплаенса е важен елемент в общата система на обслужване на болния. Основни направления в оптимизацията на комплаенса са препаратите с малко странични ефекти и психосоциалните вмешателства. Разработката на нови антипсихотици е важен етап в борбата за осигуряване на лекарствен комплайнс. Атипичните антипсихотици в по-малка степен предизвикват ЕПС в сравнение с класическите. Те са в основата в борбата с психиатричната стигма и повишението на качеството на живот на болните с шизофрения. Въпреки това проблема за несъдействието остава дори при атипичните антипсихотици.

Ключови думи: комплайнс, шизофрения, амисулприд, социално функциониране.

65. Пандурска А, Пендичева Д, Ставрева Г, Михайлова М, Димитрова А. Нашият опит от въведеното факултативно обучение по хомеопатия на студенти-медици. Юбилейна научна сесия 60 години МУ-Пловдив, гр. Пловдив, 10-11 ноември 2005 г. Сборник резюмета, стр.42.

**НАШИЯТ ОПИТ ОТ ВЪВЕДЕНОТО ФАКУЛТАТИВНО ОБУЧЕНИЕ ПО
ХОМЕОПАТИЯ НА СТУДЕНТИ-МЕДИЦИ**

Литопалета М. Пандурска, Д. Пендичева, Г. Ставрева, М. Михайлова А. Димитрова**
Катедра Експериментална и клинична Фармакология, * Катедра Химия и биохимия и
физика и биофизика, ** Катедра Обща биология и патофизиология, МУ- Плевен, България*

Хомеопатията е терапевтичен метод, базиран на индивидуалния подход, принципът на подобие и на безкрайно ниските дози.

В повечето страни по света обучението по хомеопатия се осъществява на ниво следдипломно медицинско образование – Франция, САЩ, Полша и др. В Русия и Украйна хомеопатията се преподава факултативно в голям брой висши медицински учебни заведения. В България от 1995г. се осъществява следдипломно медицинско обучение на медици чрез курсове, организирани от Център за обучение и развитие на хомеопатията ЦОПХ/ в София, Пловдив и Варна.

Нарастващият интерес към хомеопатията в страната и конкретно сред студентите от МУ-Плевен е една от причините да бъде проведен факултативен лекционен курс. Изнесен бе цикъл от лекции, включващ основни понятия, подходи за лечение и по-важни медикаменти. Обучението завърши със семинар и заключителен тест, положен успешно от всички 22 студенти, получили право на явяване, 9% от явилите се показаха знания отговарящи на критериите за отлична оценка, а 91% - за много добра.

Получените резултати показват, че поставените цели са постигнати и у студентите има интерес за продължаване на обучението по хомеопатия в МУ-Плевен.

Ключови думи: хомеопатия, обучение.

Тип представяне: постер

66. Михайлова М, Пандурска А, Ставрева Г, Пендичева Д, Димитрова А. Хомеопатично лечение на пациент с хипертрофия на простатата. Пета национална конференция по клинична хомеопатия, 2-4 юни 2006 г., Албена. Сборник резюмета, стр. 6.

Брой 9, 2006 г.

СЪВРЕМЕННА ХОМЕОПАТИЯ

ХОМЕОПАТИЧНА ТЕРАПИЯ НА ДОБРОКАЧЕСТВЕНА

М. П. Михайлова, Г. Ставрева, Д. Пендичева, А. Пандурска, А. Димитрова
Медицински Университет - Плевен, България

Каско се за мъж на 74 години, пензионер.

ПЪРВИЧЕН ПРЕГЛЕД
(17.12.2004 год.)

Повод за консултацията:

- дижурни ситуации с чести позиви за уриниране през деня и през нощта с отделяне на малко количество урина на тънка струйка; парене между микците; изтичане на урина на капки в края на уринирането; непродуктивни напъни с болка в областта на малкия таз. Пациентът не съобщава за видими промени в цвета на урината;
- болки в кръста с иррадиация към дясна ингвинална област, а в ляво - по хода на п. ischiadicus;
- виене на свят сутрин при ставане от леглото.

Минали и придружаващи заболявания:

- Ревматизъм в детска възраст;
- Травма в лумбалната област преди 13 години;
- Хипертонична болест. Сърдечна недостатъчност II степен. Стеноза на митрална клапа;
- Захарен диабет тип 2 с добър метаболитен контрол.

Фамилна обремененост:

- не съобщава

Сегашна анамнеза:

Дижурни ситуации на пациента датират от 7 години, когато е била установена хипертрофия на простатата. Паренето по хода на уретрата е особено силно след уриниране, състоянието се влошава след баня, душ и при запек. Не пуши. Събужда се 5-6 пъти през нощта от позиви за уриниране.

Провеждана терапия:

От 6 месеца приема лекарството Omnic (Tamsulosin), предписано от уролог, но не намира промяна в състоянието си.

Поддържаща терапия за придружаващите заболявания: Eplavril tab 10 mg 2 tab/24 h; Diaprel MR (Gliclazide) tab 30 mg 1 tab/24 h.

Статус

Пациентът е енергичен, въпреки възрастта си и заболяванията. По време на хомеопатичното лечение се опитва да доминира, учтив, възпитан, но изискващ. Запазено общо състояние. Астеничен хабитус. Кожа - бледа. Глава и ши - 6.0.

При аускултация: Отслабено везикуларно дишане, с леко удължен експиратор.

Ритмична сърдечна дейност, акцентуиран 1 тон на върха с диастоличен шум.

Артериално налягане 160/90 mmHg

Корен - на нивото на гръдния кош; черен дроб - на 1 см под ребрената дъга, неболезнен при палпация. Succussio renalis - двустранно отрицателно.

Крайници - нормирани долни крайници, запазени пулсации двустранно.

Клинично важни рефлексни запазени.

Локален статус (описан от специалист-уролог)

Простата - 5 x 5,5 см (норма 4 x 3 см), гладка, плътнотелестна консистенция, неболезнена. Изгледен - salcus medialis, добре ограничени ръбове, несраснали с правото черво. Остатъчна урина в обем над 300 ml (определен при абдоминална ехография).

Параклинични изследвания

Пълна кръвна картина: WBC - 6,6 X 10⁹/l; RBC - 4,62 X 10¹²/l; Hgb - 141 g/l; PLT - 185 X 10⁹/l; RCT - 137 X 10⁻²; MCV - 92 fl; LYM - 30,6 %; MON - 9,2 %; LYM - 2,0 X 10⁹/l; MON - 0,6 X 10⁹/l; GRA - 4,0 X 10⁹/l; C/E - 4 mm.

Биохимични показатели: Сер. глюкоза - 6,0 mmol/l; урея - 5,2 mmol/l; креатинин - 88 (mol/l); общ белтък - 76,3 g/l; албумин - 42,7 g/l; общ билирубин - 10,55 (mol/l); ASAT - 20,1 IU/l; ALAT - 10,4 IU/l; LDH - 22,0 IU/l; AP - 84 IU/l; холестерол - 3,59 mmol/l; HDL - 0,91 mmol/l; триглицериди - 0,79 mmol/l.

Урина: Белтък - отриц.; глюкоза - отриц.; седимент - 8 Lew и единични Ery.

Урокултура: Липса на бактериален растеж.

Диагноза: ДОБРОКАЧЕСТВЕНА ПРОСТАТНА ХИПЕРПЛАЗИЯ (ДПХ)

Лечение

Схема за 1 месец:

Startusgan 15 CH - по 5 гранули сутрин на гладно за 7 дни, последвано от 1 доза глобули седмично.

Conium maculatum 9 CH - по 5 гранули вечер преди лягане за 28 дни.

Medorrhinum 30 CH - по 1 доза глобули 2 пъти месечно.

Пациентът е болен, с добро самочувствие и в добро общо състояние. Нощите позиви за уриниране са се ограничили до 1-2, а чувството за парене е изчезнало! Болките в кръста и "адрпането в левия крак" са намалели.

За периода е проведен приемът на Omnic. Терапията на ДПХ е провеждана само с назначените хомеопатични лекарства. Поддържащите алопатични лекарства



67. Михайлова М, Ставрева Г, **Пендичева Д**, Пандурска А, Димитрова А. Подходи в хомеопатичната терапия на синдрома на хиперреактивност и дефицит на вниманието (ADHD). Клинични случаи. Шеста Национална Конференция по Клинична хомеопатия, 01-03 юни 2007 г., Албена. Сборник резюмета, стр. 13.

Шестата Национална Конференция по Клинична Хомеопатия - Албена 2007

Резюмета на презентациите

НАЦИОНАЛНА РЕГУЛАЦИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ ХОМЕОПАТИЧНИЯ МЕТОД НА ЛЕЧЕНИЕ	ХИСТЕРИЧНИ ПРОЯВИ ПРИ ДЕЦАТА
ПРОЦЕДУРА ПО ВЗАИМНО ПРИЗНАВАНЕ ПРИ ХОМЕОПАТИЧНИТЕ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ В ЕВРОПЕЙСКИЯ СЪЮЗ	ПОДХОДИ В ХОМЕОПАТИЧНАТА ТЕРАПИЯ НА СИНДРОМА НА ХИПЕРАКТИВНОСТ И ДЕФИЦИТ НА ВНИМАНИЕТО (АДНД). КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ
ПУБЛИКАЦИИ В НАУЧНАТА ЛИТЕРАТУРА И ПРИЛОЖЕНИЕ НА ХОМЕОПАТИЧНИТЕ ЛЕКАРСТВА В ОБЛАСТТА НА АКУШЕРСТВОТО И ГИНЕКОЛОГИЯТА И ПСИХОЕМОЦИОНАЛНИТЕ СЪСТОЯНИЯ	ПСИХОПОВЕДЕНЧЕСКИ ПРОМЕНИ ПРИ ДОМАШНИТЕ ЖИВОТНИ
ВЪЗПАЛИТЕЛНИ ГИНЕКОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ	ПРОМЕНИ В СПОСОБНОСТТА ЗА ОБУЧЕНИЕ И ПАМЕТ НА ПЪЛХОВЕ ПОД ВЪЗДЕЙСТВИЕ НА ЧЕТИРИ ХОМЕОПАТИЧНИ СРЕДСТВА
ХРОНИЧНИ ГИНЕКОЛОГИЧНИ ИНФЕКЦИИ. ХОМЕОПАТИЯТА - АКТИВЕН ПАРТНЬОР НА КЛАСИЧЕСКОТО ЛЕЧЕНИЕ	УМОРА И ПРЕУМОРА ПРИ ПОДРАСТАВАЩИТЕ - ПРОЯВИ И ХОМЕОПАТИЧНО ЛЕЧЕНИЕ
ХОМЕОПАТИЧНО ЛЕЧЕНИЕ НА ГЕНИТАЛЕН ХЕРПЕС	ХОМЕОПАТИЧНА МЕДИКАЦИЯ В ПРЕДНАЧЕСТВИОЛОГИЧНАТА ПОДГОТОВКА И В РАНИИЯ СПЕДОПЕРАТИВЕН ПЕРИОД НА ПАЦИЕНТИТЕ
ХОМЕОПАТИЧЕН ПОДХОД ПРИ МИОМОТОЗНИ ВЪЗЛИ	ЕНУРЕЗИС НОКТУРНА - ПСИХОСОМАТИЧНИ АСПЕКТИ. РОЛЯТА НА ЛЕКАРЯ ХОМЕОПАТ
БРЕМЕННОСТ И ХОМЕОПАТИЧНО ЛЕЧЕНИЕ	ТЕХНИКА ЗА ИЗПИСВАНЕ НА ХОМЕОПАТИЧНИТЕ ЛЕКАРСТВА ПРИ ТИКОВЕ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ
ГАВАКТОСТАЗА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ	ОТС ЛЕКАРСТВА, ЗДРАВНИ И ИКОНОМИЧЕСКИ АСПЕКТИ. РОЛЯ НА ФАРМАЦЕВТА ЗА РАЦИОНАЛНАТА УПОТРЕБА
МЕНОПАУЗА. ТОПЛИ ВЪЛНИ	СТРЕС. ХОМЕОПАТИЧНИЯТ СЪВЕТ НА ФАРМАЦЕВТА
SERIA. ПРИЛОЖЕНИЕ НА МЕДИКАМЕНТА В ДЕТСКА, ЮНОШЕСКА И ЗРЛА ВЪЗРАСТ	ПРИТЕСНЕНИЕ. ХОМЕОПАТИЧНИЯТ СЪВЕТ НА ФАРМАЦЕВТА
ПСИХОЕМОЦИОНАЛНИ СЪСТОЯНИЯ, НОРМА И ПОВЕДЕНИЕ	БРЕМЕННОСТ, ПАДЕНЕ И ПОВРЪЩАНЕ. ХОМЕОПАТИЧНИЯТ СЪВЕТ НА ФАРМАЦЕВТА
ГРАНИЧНИ ПСИХИЧЕСКИ РАЗСТРОЙСТВА В ЮНОШЕСКАТА ВЪЗРАСТ. СЛУЧАИ НА УЧИЛИЩНА АГРЕСИЯ. ХОМЕОПАТИЧНО ПОДЪЛЖАВАНЕ	УРИНАРНИ И ГАСТРИТНИ ПРОБЛЕМИ ПРИ БРЕМЕНИ. ХОМЕОПАТИЧНИЯТ СЪВЕТ НА ФАРМАЦЕВТА
СПИНАЛНА, МУСКУЛНА АТРОФИЯ. ПОДОБРЯВАНЕ НА МУСКУЛНАТА СИЛА СЛЕД ЛЕЧЕНИЕ С GELSEMIUM SEMPERVIRENS.	

ПОДХОДИ В ХОМЕОПАТИЧНАТА ТЕРАПИЯ НА СИНДРОМА НА ХИПЕРАКТИВНОСТ И ДЕФИЦИТ НА ВНИМАНИЕТО (ADHD). КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

Д-р М. Михайлова, Хомеопатичен кабинет, Плевен, Ас., Катедра по биохимия, МУ – Плевен,

Д-р Г. Ставрева, Д-р Д. Пендичева, Д-р А. Пандурска, Катедра по фармакология, Д-р А. Димитрова, Катедра по патофизиология, Медицински Университет – Плевен

Синдромът на хиперактивност с дефицит на вниманието (ADHD) е нарушение на невропсихологичното развитие в детска възраст, проявяващо се с дефицит на вниманието, хиперактивност и импулсивност.

Хомеопатичната терапия е надежден терапевтичен метод, който показва трайно овладяване на клиничните симптоми в 63% от случаите.

Индивидуалните характеристики на клиничните симптоми са ключов момент за установяване на максимално подобие между пациента и Материя медика. При монотерапия хомеопатичното лекарство се прилага продължително в ниски разреждания (5 CH, 9 CH).

Друг хомеопатичен подход при ADHD е комбинираният. Той включва няколко хомеопатични лекарства, съответстващи на четирите квадранта от кръста на Херинг: симптоматични, съобразени с модалностите; за чувствителния тип; за терена и за клиничните изяви на заболяването.

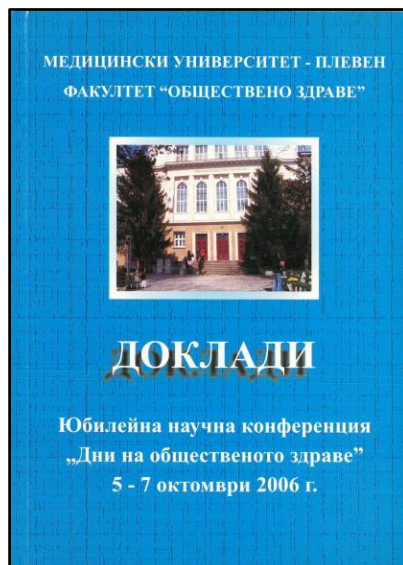
Най-често предписваните хомеопатични медикаменти при нарушена концентрация на вниманието, умствена умора и раздразнителност приподрастващи са: *Kalium phosphoricum*, *Phosphoricum acidum*, *Anacardium*.

Ако преобладават симптоми на нервно изтощение с изблици на гняв – подходящи са *Nux vomica*, *China*, *Chamomilla*.

Пациенти с нарушена концентрация на вниманието, чувство за несигурност, страх от предстоящи събития, припряност и нервно изтощение отговарят добре на *Gesemium* и *Argentum nitricum*.

Представят се клинични случаи, които онагледяват двата подхода при хомеопатична терапия на ADHD.

68. Ставрева Г, **Пендичева Д**, Христова П, Пандурска А. Характеристика на нежелани лекарствени реакции, водещи до хоспитализация или проявени в хода на болнично лечение при пациенти в Клиника по нефрология и хемодиализа, УМБАЛ-Плевен. Юбилеен научен форум “Дни на общественото здраве”, 5-7 октомври 2006 г. Програма, стр. 8. Доклади, стр. 133-7.



ХАРАКТЕРИСТИКА НА НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ, ВОДЕЩИ ДО ХОСПИТАЛИЗАЦИЯ ИЛИ ПРОЯВЕНИ В ХОДА НА БОЛНИЧНО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ В КЛИНИКА ПО НЕФРОЛОГИЯ И ХЕМОДИАЛИЗА, УМБАЛ-ПЛЕВЕН

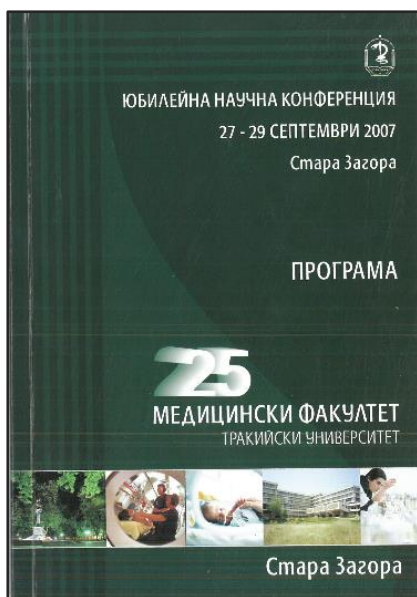
Г. Ставрева*, **Д. Пендичева***, П. Христова**, А. Пандурска*
Катедра „Експериментална и клинична фармакология“, Факултет „Медицина“
Катедра „Управление на здравните грижи, медицинска етика и информационни технологии“, Факултет „Обществено здраве“
МУ-Плевен

Abstract

The aim of this pharmacovigilance study was to detect Adverse Drug Reactions (ADRs) as cause of admissions and manifested during hospitalization in Dept. of and Nephrology. Therefore, we undertook a prospective analysis to evaluate the prevalence of ADR, types, causality, and severity of ADRs, length of stay, avoidability, and outcome. Among 223 inpatients, we found 17,04% with ADRs; incidence – 197,3‰. 70,45% were determined to be Type A, 25% - Type B and 2,27% - Type C and D according to Edwards&Aronson. Most ADRs were predictable and either definitely or possibly avoidable, considering patients' risk factors assessment and limitation of polypragmacy.

Keywords: Adverse Drug Reactions

69. **Пендичева Д, Духленски И, Пандурска А.** Динамика на метаболитни показатели в хода на лечение с атипични антипсихотици. Юбилейна Научна Сесия “25 години Медицински Факултет” – гр. Стара Загора, 27-29 септември 2007 год., гр. Стара Загора, България. Програма. П2:17-18.



<i>Постерна сесия</i>	<i>Фойе III етаж</i>
	<i>28.09.2007 г.</i>
Неврология и психиатрия	<i>11.00 – 13.00 ч.</i>
Физиотерапия и рехабилитация	
Председател: гл.ас. д-р Людмила Лозанова, дм	
Председател: гл.ас. д-р Вая Цонева, дм	
Секретар: гл.ас. д-р Петя Минева, дм	
1. С-реактивен протеин – индикатор за клиничния подход и степента на възстановяване на пациенти след спонтанен интрацеребрален кръвоизлив М. Дановска, М. Александрова, П. Бочев, Б. Стаменов Втора Неврологична клиника, МБАЛ – Плевен	
2. Динамика на метаболитни показатели в хода на лечение с атипични	
17	

антипсихотици
Д. Пендичева, И. Духленски, А. Пандурска
Катедра Физиология, експериментална и клинична фармакология
– Факултет по медицина – Медицински университет – Плевен

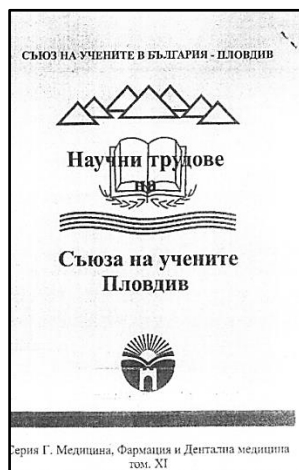
ДИНАМИКА НА МЕТАБОЛИТНИ ПОКАЗАТЕЛИ В ХОДА НА ЛЕЧЕНИЕ С АТИПИЧНИ АНТИПСИХОТИЦИ
Д. Пендичева¹, И. Духленски², А. Пандурска¹
¹Катедра „Физиология, Експериментална и клинична фармакология“, ФМ, МУ-Плевен
ул. „Климент Охридски“ 1, 5800 гр. Плевен; ²Психиатричен кабинет, ДКЦ II – ЕООД, гр. Плевен
E-mail: pendicheva@gmail.com

DYNAMICS OF METABOLIC MARKERS IN THE COURSE OF TREATMENT WITH ATYPICAL ANTIPSYCHOTICS
D. Pendicheva¹, I. Duhlenski², A. Pandurska¹
¹Department of Physiology, Experimental and Clinical Pharmacology, FM, MU-Pleven
1, Kliment Ohridski str., 5800 Pleven; Psychiatric office, Diagnostic Consult Center II, Pleven
E-mail: pendicheva@gmail.com

Abstract. The aim of this study was to follow-up the dynamics of metabolic markers in the course of treatment with atypical antipsychotics routinely used in the treatment of outpatients with schizophrenia. Records with documented metabolic markers (glucose, cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides) and measurements of height, body weight, BMI and blood pressure for one-year period (Jan 2006-Jan 2007) were obtained from a psychiatric office in Diagnostic Consult Center II-Pleven. Patients (N=50) on amisulpride, clozapine, olanzapine, quetiapine and risperidone were followed-up. Metabolic changes were detected in the groups, receiving olanzapine, clozapine and amisulpride, with insignificant variations within normal range in the groups of risperidone and quetiapine.

Key words: metabolic markers, metabolic syndrome, atypical antipsychotics.

70. Пейчев Л, Бояджиева Н, Желязкова-Савова М, Вълчева-Кузманова С, Радев Р, Пандурска А, Пендичева Д, Ставрева Г. Емпирично социологическо изследване на представата за хомеопатия сред студентите от медицинските университети в България. Научни трудове на СУБ-Пловдив. Серия Г. Медицина, Фармация и дентална медицина. Том XI. Научна сесия „Медицина и дентална медицина“, 5-6 ноември 2009.



Научни трудове на Съюза на учените в България-Пловдив, серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина. Том XI. Научна сесия „Медицина и дентална медицина“, 5-6 ноември 2009 Scientific researches of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XI, ISSN 1311-9427 Medicine and Stomatology Session, 5-6 november 2009

ЕМПИРИЧНО СОЦИОЛОГИЧЕСКО ИЗСЛЕДВАНЕ НА ПРЕДСТАВАТА ЗА ХОМЕОПАТИЯ СРЕД СТУДЕНТИТЕ ОТ МЕДИЦИНСКИТЕ УНИВЕРСИТЕТИ В БЪЛГАРИЯ
Пейчев Л¹, Бояджиева Н², Желязкова-Савова А³, Вълчева-Кузманова С³, Радев Р⁴, Пандурска А⁵, Пендичева Д⁵, Ставрева Г⁵
МУ Пловдив¹, МУ София², МУ Варна³, ТУ Ст. Загора⁴, МУ Плевен⁵

SOCIO-EMPIRICAL INVESTIGATION OF THE IDEA THE BULGARIAN MEDICAL STUDENTS HAVE OF HOMEOPATHY
Psychev L¹, Boyadjieva N², Zhelyazkova-Savova M³, Valcheva-Kuzmanova S³, Radev R⁴, Pandurska A⁵, Pendicheva D⁵, Stavreva G⁵
MU Plovdiv¹, MU Sofia², MU Varna³, TU St. Zagora⁴, MU Pleven⁵.

Abstract

Material and methods. A socio-empirical investigation was held on among 1018 students of medicine, pharmacy and dentistry by inquiry. It included 15 questions of administrative and cognitive character about homeopathy, questions on the interrelation between homeopathy and modern medicine, as well as on risk/benefit of homeopathy. The aim of this study is to investigate the idea, understanding and the way the medical students in Bulgaria take homeopathy as a whole.

Results: Students willing to study homeopathy were as follows: 94,6% pharmacists, 94,3% doctors, 70,1% dentists. About 35% of them had chosen homeopathy as a non compulsory subject before. All the students suggested that Homeopathy should be included in the curriculum of clinical pharmacology or clinical pharmacy. Many of the inquired students 861 (84,6%) define homeopathy as a method of treatment with very low doses, 165 (16,2%) consider it a nontraditional method and 224 (22%) identify it with phytotherapy. Very few 29 (2,8%) students don't know what homeopathy is. Boys knew less about homeopathy than girls. Students from upper courses had better idea of the means of homeopathy. There wasn't significant difference in the idea of homeopathy between the students of medicine, pharmacy and dentistry. As of the effect of the treatment with homeopathy - 414 (40,7%) girls and 170 (16,7%) boys consider it significant. Negative answer gave only 9 (0,9%). The question "Is Homeopathy safe?" was given a positive answer by 711 (69,8%), 225 (31,7%) of them were boys, 486 (68,3%) girls, 522 (51,3%) of them had passed the homeopathy course. **Conclusion:** The students from the medical universities in Bulgaria are highly motivated to study homeopathy. Their knowledge of the means of homeopathy is rising.

Key words: homeopathy, education.

71. Цвеова Р, Найденова Г, Янева Т, Димитров Г, Въндева С, Пендичева Д, Атанасов П, Найденов К, Търновска-Къдрева Р, Митев В, Кънева Р, Василев Д. Асоциация на полиморфен вариант в гена ABO с повишен риск за развитие на исхемична болест на сърцето при българи. Постерна Сесия „Исхемична болест на сърцето“. Резюмета от XV Национален конгрес по кардиология 6-9 октомври 2016, НДК София. Българска Кардиология. 2016,22(Прил.6):33.

http://host.bglot.com/cardiobgdl/SpisanieBK/BK_2016_15CC.pdf



БЪЛГАРСКА КАРДИОЛОГИЯ
том XXII, 2016, Приложение 6

РЕЗЮМЕТА
ABSTRACTS

функция. Поставихме си за цел да оценим ефективността на molsidomine при пациенти с микроваскуларна ангина.

Материали и методи: Включихме пациенти с микроваскуларна ангина – стабилна стенокардия, стрес-тест с данни за индуцируема миокардна исхемия и без сигнификантна стеноза при коронарна ангиография. При участниците беше започната терапия с molsidomine 3 x 2 mg, с титриране по възможност до 3 x 4 mg в края на първия месец. Изходно и три месеца след началото на терапията оценихме стенокардната симптоматика, ендотелната функция на периферните и коронарните артерии и резерва на коронарния кръвоток. Ендотелната функция на периферните артерии оценихме с помощта на кръвоток-медирана вазодилатация (FMD) на брахиалната артерия – процент на вазодилатация, индуциран от увеличението на кръвотока с едновременно измерване на блягар stress на съдовата стена. Изследвахме неинвазивно скоростта на кръвотока в лявата предна десцендентна артерия (LAD) чрез трансторакална доплерова ехокардиография. Оценихме кръвотока в LAD – изходно и по време на тест с леденостудена вода (CPT – cold-pressor test), при който ръката на пациента се потопява в натрошен лед с оглед анализ на ендотелната функция на коронарните артерии и ендотел-индуцирания резерв на коронарния кръвоток (CFR). Непосредствено след CPT правихме стрес-ехокардиография с dipyridamole, с оценка на CFR, промяна в сегментната кинетика, фракцията на изтласкване и глобалния лонгитудинален стрейн (GLS) на лявата камера (ЛК).

Резултати: Първоначалната ни група се състоеше от 14 болни, от които 86% бяха жени, средната възраст бе 56 ± 9 години. Средната използвана доза molsidomine в края на проследяването беше 10 ± 3 mg. Изходно участниците бяха с 6.7 ± 6.4 епизода на стенокардия седмично с продължителност 15.7 ± 20.4 min. На третия месец от терапията честотата на стенокардните пристъпи се понижи до 2.5 ± 1.7 , при намалена продължителност – 7.0 ± 11.9 min. Това субективно благоприятно повлияване беше съпроводено от обективно установяване на значително подобрение на ендотелната функция на периферните артерии: FMD (%) се повиши от 3.53 ± 8.31 до 15.34 ± 9.77 ($p = 0.004$), докато bEag stress при максимална вазодилатация остана непроменен, предполагайки чисто ендотелно ниво на въздействие на molsidomine. Ендотелната функция на коронарните артерии показва тенденция към подобрение: CPT-CFR се промени от 1.12 ± 0.11 до 1.21 ± 0.11 ($p = ns$). По време на dipyridamole стрес-ехокардиографията установихме съществено нарастване на CFR (от 1.89 ± 0.47 до 2.47 ± 0.77 , $p = 0.036$), на фона на увеличаване на абсолютната стойност на GLS (без достигане на статистическа значимост) както изходно, така и при пиково вазодилатация при провеждане на стрес-тест. Нито един от пациентите не преустанови терапията. Не се наблюдаваха нежелани лекарствени реакции в групата.

Заключение: При болни с микроваскуларна ангина приложението на molsidomine води до облекчение на стенокардната симптоматика и до подобрение на ендотелната функция на периферните и коронарните артерии и резерва на коронарния кръвоток. Съдовете неинвазивни методи на изследване (FMD, CPT- и dipyridamole-CFR) позволяват обективна оценка на терапевтичния ефект в тази популация.

П-1.5. АСОЦИАЦИЯ НА ПОЛИМОРФЕН ВАРИАНТ В ГЕНА ABO С ПОВИШЕН РИСК ЗА РАЗВИТИЕ НА ИСХЕМИЧНА БОЛЕСТ НА СЪРЦЕТО ПРИ БЪЛГАРИ

Р. Цвеова¹, Г. Найденова², Т. Янева³, Г. Димитров⁴, С. Въндева⁵, Д. Пендичева⁶, П. Атанасов⁷, К. Найденов⁸, Р. Търновска-Къдрева⁹, В. Митев¹⁰, Р. Кънева¹¹ и Д. Василев¹²

¹Център по молекулярна медицина, Катедра „Медицинска химия и биохимия“, МУ – София;

²Катедра по кардиология, УМБАЛ „Д-р Г. Странски“ – Плевен;

³Клиника по кардиология, УМБАЛ „Александър Невски“, Катедра вътрешни болести, Медицински факултет,

⁴Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет – София

⁵Катедра „Клинична и експериментална фармакология“, Медицински университет – Плевен;

⁶Национална спортна академия – София;

⁷Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

⁸Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

⁹Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

¹⁰Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

¹¹Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

¹²Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

¹³Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

¹⁴Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

¹⁵Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

¹⁶Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

¹⁷Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

¹⁸Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

¹⁹Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

²⁰Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

²¹Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

²²Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

²³Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

²⁴Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

²⁵Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

²⁶Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

²⁷Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

²⁸Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

²⁹Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

³⁰Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

³¹Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

³²Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

³³Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

³⁴Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

³⁵Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

³⁶Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

³⁷Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

³⁸Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

³⁹Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

⁴⁰Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

⁴¹Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

⁴²Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

⁴³Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

⁴⁴Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

⁴⁵Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

⁴⁶Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

⁴⁷Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

⁴⁸Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

⁴⁹Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

⁵⁰Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

⁵¹Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

⁵²Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

⁵³Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

⁵⁴Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София

⁵⁵Катедра „Медицинска химия и биохимия“, Медицински университет – София