

Том 18, кн. 1

ISSN 1313-860X

Vol. 18, No 1

БЪЛГАРСКО  
СПИСАНИЕ  
ЗА ОБЩЕСТВЕНО  
ЗДРАВЕ

2026

BULGARIAN  
JOURNAL  
OF PUBLIC  
HEALTH



Издание на  
Националния център по  
обществено здраве и анализи



Published by  
the National Center of  
Public Health and Analyses

**БЪЛГАРСКО СПИСАНИЕ ЗА ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ**  
ОФИЦИАЛНО ИЗДАНИЕ НА НАЦИОНАЛНИЯ ЦЕНТЪР ПО  
ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ И АНАЛИЗИ

**ЦЕЛ И ОБХВАТ**

“Българско списание за обществено здраве” е многопрофилно списание, което включва публикации в областта на здравната политика и практика, здравния мениджмънт и икономика, епидемиология на неинфекциозните и заразните болести, здраве на населението/жените/децата, промоция на здравето и профилактика на болестите, околна среда и здраве, трудова медицина, храни и хранене, кризисни ситуации и обществено здраве, психично здраве. Списанието дава форум за дискусия по актуални проблеми на общественото здраве в България, Европа, САЩ и др. страни. В специални приложения се публикуват материали, посветени на актуални теми, проучвания, резюмета и доклади от международни и национални научни форуми и кръгли маси. Списанието има за цел да популяризира и насърчава изследвания, добри практики, политики, управление и образование в областта на общественото здраве. Излиза в 4 книжки годишно на български и английски език, публикувани на интернет страницата на Националния център по обществено здраве анализи (<https://ncpha.government.bg/>).

„Българско списание за обществено здраве“ е включено в научните бази данни: Web of Science (CABI), EBSCO, ICI World of Journals.

**РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ**

Главен редактор: Проф. д-р Петко Салчев, дм  
Зам. главен редактор: Проф. д-р Пламен Димитров, дм  
Отговорен секретар: Татяна Каранешева, дм  
Стилова редакция и корекция: Татяна Каранешева, дм  
Предпечат: Кристин Гиздова  
WEB администратор: Надежда Тодорова

**РЕДАКЦИОНЕН СЪВЕТ**

Проф. д-р Христо Хинков, дм (НЦОЗА)  
Проф. д-р Веселка Дулева, дм (НЦОЗА)  
Проф. Цвета Георгиева, дм (НЦОЗА)  
Проф. Мишел Израел, дм (НЦОЗА)  
Доц. Росица Георгиева, дм (НЦОЗА)  
Доц. Веска Камбурова, дм (НЦОЗА)  
Доц. Теодор Панев, дм (НЦОЗА)  
Доц. Красимира Дикова, дм (НЦОЗА)  
Доц. д-р Наташка Данова, дм (НЦОЗА)  
Доц. Михаела Иванова, дм (НЦОЗА)  
Проф. д-р Ива Христова, дмн (НЦЗПБ)  
Проф. Илко Гетов, дф (МУ, София)  
Проф. д-р Силвия Александрова-Янкуловска, дмн (МУ, Плевен)  
Проф. д-р Васка Станчева-Попкостадинова, дм (ЮЗУ, Благоевград)  
Проф. Игнат Игнатов, дф (НИЦМБ)  
Проф. Антония Димова, дм (МУ, Варна)  
Проф. Евгени Григоров, дм (МУ, Варна)  
Проф. д-р Жана Джунова, дм (НЦРРЗ)  
Доц. д-р Димитър Шопов, дм (МУ, Пловдив)  
Доц. Александър Вълков, ди (УНСС)

**МЕЖДУНАРОДНА РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ**

Проф. Йованка Караджинска-Бислимовска (Северна Македония)  
Проф. д-р Уилфрид Кармаус (САЩ)  
Проф. Ник Гулдмонд, дм (Нидерландия)  
Проф. д-р Мартин Макки (Обединено Кралство)  
Проф. Арнстейн Миклетун (Норвегия)  
Проф. Силвана Галдеризи (Италия)  
Доц. Анелия Хорват (САЩ)  
Д-р Жоао Бреда (Португалия)  
Агнета Ингве, дм (Швеция)

**АДРЕС НА РЕДАКЦИЯТА:**

Проф. д-р Петко Салчев, дм - Главен редактор  
“Българско списание за обществено здраве”  
Национален център по обществено здраве и анализи  
Бул. “Акад. Иван Гешов” 15, София 1431, България  
е-поща: [t.karanешева@ncpha.government.bg](mailto:t.karanешева@ncpha.government.bg)

ISSN 1313-860X

**BULGARIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH**  
OFFICIAL JOURNAL OF THE NATIONAL CENTER OF  
PUBLIC HEALTH AND ANALISES

**AIMS AND SCOPE**

The Bulgarian Journal of Public Health is a multidisciplinary journal in the field of health policy and practice, health management and economics, epidemiology of noncommunicable and communicable diseases, population/women's/children's health, health promotion and disease prevention, environmental and occupational health, food and nutrition, public health and disasters, mental health. The Journal provides a forum for discussion of current public health problems with a focus on Bulgaria, Europe, USA and other countries. It publishes supplements on topics of particular interest, including studies, abstracts and reports from international and national scientific events and roundtables. The aim of the Bulgarian Journal of Public Health is to promote studies, good practices, policy, management and education in relevance to public health. The Bulgarian Journal of Public Health is published quarterly in Bulgarian and English and will be available free on the Website of National Center of Public Health and Analises (<https://ncpha.government.bg/>).

Bulgarian Journal of Public Health is listed in: Web of Science (CABI), EBSCO, ICI World of Journals.

**EDITORIAL BOARD AND STAFF**

Editor-in-Chief: Prof. Petko Salchev, MD, PhD  
Deputy Editor-in-Chief: Prof. Plamen Dimitrov, MD, PhD  
Secretary-in-Charge: Tatiana Karanesheva, PhD  
Style editing and corection: Tatiana Karanesheva, PhD  
Prepress: Kristin Gizdova  
WEB администратор: Nadezhda Todorova

**EDITORIAL BOARD**

Prof. Hristo Hinkov, MD, PhD (NCPHA)  
Prof. Veselka Duleva, MD, PhD (NCPHA)  
Prof. Tsveta Georgieva, PhD (NCPHA)  
Prof. Mishel Izrael, PhD (NCPHA)  
Assoc.Prof. Rossitsa Georgieva, PhD (NCPHA)  
Assoc.Prof. Veska Kamburova, PhD (NCPHA)  
Assoc.Prof. Teodor Panev, PhD (NCPHA)  
Assoc.Prof. Krasimira Dikova, PhD (NCPHA)  
Assoc.Prof. Natashka Danova, MD, PhD (NCPHA)  
Assoc.Prof. Mihaela Ivanova, PhD (NCPHA)  
Prof. Iva Hristova, MD, DSc (NCIPD)  
Prof. Ilko Getov, PhD (MU, Sofia)  
Prof. Silva Alexandrova-Jankulovska, MD, Dsc (MU, Plevен)  
Prof. Vaska Stancheva-Popkostadinova, MD, PhD (SWU, Blagoevgrad)  
Prof. Ignat Ignatov, PhD in Physics (SRCMB)  
Prof. Antonia Dimova, PhD (MU, Varna)  
Prof. Evgeni Grigorov, PhD (MU, Varna)  
Prof. Jana Djunova, MD, PhD (NCRRP)  
Assoc. Prof. Dimitar Shopov, MD, PhD (MU, Plovdiv)  
Assoc. Prof. Aleksandar Valkov, PhD (UNWE)

**INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD**

Prof. Jovanka Karadzinska-Bislimovska (North Macedonia)  
Prof. Wilfried Karmaus, MD, MPH (USA)  
Prof. Nick Guldemond, PhD (Netherlands)  
Prof. Dr. Martin McKee (United Kingdom)  
Prof. Arnstein Mycletun, PhD (Norway)  
Prof. Silvana Galderizi (Italy)  
Assos. Prof. Anelia Horvath (USA)  
Dr. Joao Breda (Portugal)  
Agneta Yngve, PhD (Sweden)

**EDITORIAL OFFICE ADDRESS:**

Prof. Petko Salchev, MD, PhD - Editor-in-Chief  
„Bulgarian Journal of Public Health“  
National Center of Public Health and Analises  
15 Acad.Ivan Geshov Blvd, 1431 Sofia, BULGARIA  
e-mail: [t.karanешева@ncpha.government.bg](mailto:t.karanешева@ncpha.government.bg)

ISSN 1313-860X

**ЗДРАВНА ПОЛИТИКА  
И ПРАКТИКА****5****HEALTH POLICY  
AND PRACTICE**

ИНДЕКС НА ЗДРАВНИЯ СТАТУС НА  
БЪЛГАРСКОТО НАСЕЛЕНИЕ КАТО  
ИНСТРУМЕНТ ЗА ОЦЕНКА НА ЗДРАВЕТО  
НА НИВО АДМИНИСТРАТИВНА ОБЛАСТ  
– МЕТОДОЛОГИЧЕН ПОДХОД

*Е. Цветанова-Георгиева, П. Димитров*

BULGARIAN POPULATION  
HEALTH STATUS INDEX AS A  
TOOL OF HEALTH ASSESSMENT  
AT ADMINISTRATIVE DISTRICT LEVEL  
– METHODOLOGICAL APPROACH

*E. Tzvetanova-Georgieva, P. Dimitrov*

ЦЕНТРАЛИЗИРАНА СРЕЩУ  
ДЕЦЕНТРАЛИЗИРАНА ЛОГИСТИКА  
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ В  
БОЛНИЧНОТО СНАБДЯВАНЕ ПРИ  
КРИЗИ

*О. Недев, А. Тошев, П. Салчев, Е. Григоров*

**18**

CENTRALIZED VERSUS  
DECENTRALIZED LOGISTICS  
OF MEDICINAL PRODUCTS IN  
HOSPITAL SUPPLY IN  
CRISIS

*O. Nedev, A. Toshev, P. Salchev, E. Grigorov*

НЕОБХОДИМОСТТА ОТ ПРОМЯНА В  
КОМУНИКАЦИОННИЯ МОДЕЛ ЛЕКАР–  
ПАЦИЕНТ: ИЗСЛЕДВАНЕ СРЕД ЗДРАВНИ  
СПЕЦИАЛИСТИ В БЪЛГАРИЯ

*Цв. Шопниколова*

**39**

THE NEED FOR A CHANGE IN THE  
DOCTOR-PATIENT COMMUNICATION  
MODEL: A STUDY AMONG HEALTHCARE  
PROFESSIONALS IN BULGARIA

*Ts. Shopnikolova*

**ЗДРАВНА ИКОНОМИКА****48****HEALTH ECONOMY**

ПРИЛАГАНЕ НА РЕГЛАМЕНТ (ЕС)  
2021/2282 И НАЦИОНАЛНИТЕ  
ПОЛИТИКИ ЗА ЦЕНООБРАЗУВАНЕ И  
РЕИМБУРСИРАНЕ: СРАВНИТЕЛЕН  
АНАЛИЗ МЕЖДУ БЪЛГАРИЯ, ГЕРМАНИЯ  
И ФРАНЦИЯ

*Т. Финков*

IMPLEMENTATION OF REGULATION  
(EU) 2021/2282 AND NATIONAL PRICING  
AND REIMBURSEMENT POLICIES: A  
COMPARATIVE ANALYSIS BETWEEN  
BULGARIA, GERMANY  
AND FRANCE

*T. Finkov*

**ЗДРАВЕ НА НАСЕЛЕНИЕТО****61****POPULATION HEALTH**

МУЛТИДИСЦИПЛИНАРЕН ПОДХОД  
В РАННАТА ДИАГНОСТИКА НА  
ПСОРИАТИЧНИЯ АРТРИТ

*С. Сали, Д. Черкезов*

MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO  
EARLY DIAGNOSIS OF PSORIATIC  
ARTHRITIS

*S. Sali, D. Cherkeзов*

КАРИОТИПИРАНЕ И ФЛУОРЕСЦЕНТНА  
IN SITU ХИБРИДИЗАЦИЯ В  
РАДИАЦИОННАТА БИОДОЗИМЕТРИЯ:  
ДИАГНОСТИЧНА СТОЙНОСТ,  
ОГРАНИЧЕНИЯ И ЗНАЧЕНИЕ ЗА  
ОБЩЕСТВЕНОТО ЗДРАВЕ

*Г. Рачева*

**70**

KARYOTYPING AND FLUORESCENT IN  
SITU HYBRIDIZATION IN RADIATION  
BIODOSIMETERY: DIAGNOSTIC VALUE,  
LIMITATIONS AND PUBLIC HEALTH  
IMPORTANCE

*G. Racheva*

## СЪДЪРЖАНИЕ

## CONTENTS

ДОПЪЛВАЩА И АЛТЕРНАТИВНА КОМУНИКАЦИЯ ПРИ АФАЗИЯ В МЕДИЦИНСКИ КОНТЕКСТ: РАЗРАБОТВАНЕ НА ДИГИТАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ <i>Е. Щика, К. Щерева, М. Станчева, Е. Бояджиева-Делева</i>	<b>80</b>	AUGMENTATIVE AND ALTERNATIVE COMMUNICATION IN APHASIA IN A MEDICAL CONTEXT: DEVELOPMENT OF A DIGITAL APPLICATION <i>E. Shtika, K. Shtereva, M. Stancheva, E. Boyadzhieva-Deleva</i>
<b>ТРУДОВА МЕДИЦИНА</b> РИСК И МЕРКИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ ПРИ БОЛНИЧНИ ФАРМАЦЕВТИ В ПРОЦЕСА НА РАБОТА С АНТИНЕОПЛАСТИЧНИ ЛЕКАРСТВА <i>И. Тонева, И. Цекова, Р. Стоянова, М. Илиева</i>	<b>90</b>	<b>OCCUPATIONAL HEALTH</b> RISK AND SAFETY MEASURES FOR HOSPITAL PHARMACISTS IN THE PROCESS OF WORKING WITH ANTINEOPLASTIC DRUGS <i>I. Toneva, I. Tsekova, R. Stoyanova, M. Ilieva</i>
<b>ДИСКУСИЯ</b> НАНОТОКСИЧНОСТ – МЕХАНИЗМИ И ВЛИЯНИЕ ВЪРХУ ЧОВЕШКОТО ЗДРАВЕ И ОКОЛНАТА СРЕДА <i>П. Попова</i>	<b>101</b>	<b>DISCUSSION</b> NANOTOXICITY – MECHANISMS AND IMPACT ON HUMAN HEALTH AND THE ENVIRONMENT <i>P. Popova</i>
<b>УКАЗАНИЯ КЪМ АВТОРИТЕ</b>	<b>111</b>	<b>INSTRUCTIONS TO AUTHORS</b>

## ИНДЕКС НА ЗДРАВНИЯ СТАТУС НА БЪЛГАРСКОТО НАСЕЛЕНИЕ КАТО ИНСТРУМЕНТ ЗА ОЦЕНКА НА ЗДРАВЕТО НА НИВО АДМИНИСТРАТИВНА ОБЛАСТ – МЕТОДОЛОГИЧЕН ПОДХОД

Екатерина Цветанова-Георгиева<sup>1</sup>,  
Пламен Димитров<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Нов български университет

<sup>2</sup>Национален център по общественото здраве и анализи

<sup>3</sup>Югозападен университет „Неофит Рилски“

### РЕЗЮМЕ

**Въведение:** Моделирането на здравния статус на населението е важен инструмент за осигуряването на по-качествен живот, даващ възможност да се вземат по-добре информирани управленски решения.

**Цел:** Да се представят показателите и техните тежести в първия индекс за оценка на здравния статус на населението в България на ниво административна област и се обсъдят силните страни на индекса и неговите ограничения.

**Материал и методи:** Индексът на здравния статус е изготвен въз основа на данни за 53 променливи. Изведени са 17 статистически значими здравни показателя, прилагайки три метода за оценка на тежестите (линейна регресия, алфа на Cronbach, анализ на главните компоненти), линейна агрегация и стандартизация на резултатите от 0 до 100. Индексът е изчислен на ниво 28 административни области в България.

**Резултати:** Резултатите сочат съществена разлика между различните административни области в България. Установява се нарастващо неравенство между областите в България.

**Заключение:** Индексът позволява идентифицирането на проблеми, характерни за цялата страна, но и ясно показва необходимостта от провеждането на политики на регионален принцип. Индексът на здравния статус е инструмент, който показва различията в здравния статус по места, повишава осведомеността за здравните фактори и показатели и стимулира усилията за подобряване на здравето в общността. Сам по себе си индексът на здравния статус със своите 17 променливи не може да опише напълно здравето на населението в дадена област, което налага изследване на всички здравни показатели, включени в анализа.

**Ключови думи:** индекс на здравен статус, общественото здраве, детерминанти на здравето

## BULGARIAN POPULATION HEALTH STATUS INDEX AS A TOOL OF HEALTH ASSESSMENT AT ADMINISTRATIVE DISTRICT LEVEL – METHODOLOGICAL APPROACH

Ekatherina Tzvetanova-Georgieva<sup>1</sup>,  
Plamen Dimitrov<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>New Bulgarian University

<sup>2</sup>National Center of Public Health and Analyses

<sup>3</sup>South-West University “Neofit Rilski” – Blagoevgrad

### ABSTRACT

**Introduction:** The population health status modeling is an important tool ensuring the improved quality of life and better management decisions.

**Aim:** To present the weight of both health indicators and health determinants of the first health status index of the Bulgarian population (BG health index) and discuss the index's strengths and limitations.

**Material and Methods:** The population health status index is based on 17 statistically significant variables out of 53 health indicators. A combination of weighting methods was used – linear regression and principal component analysis. Linear aggregation was used and then the result was standardized from 0 to 100. The BG health index is calculated for all 28 Bulgarian administrative districts.

**Results:** There are significant disparities between the administrative districts in Bulgaria. Moreover, there is a widening inequality between them during that time.

**Conclusion:** The BG health index facilitates the identification of country-specific problems and clearly demonstrates the necessity for regional policies. It is a tool that shows differences in health status by location, raises awareness of health factors and indicators, and has the ability to stimulate community health improvement efforts. The BG health index, with a total of 17 health indicators, couldn't describe the health status in specific districts on its own. Thus, analysis should be based on a wider list of health indicators such as the ones included in the index construction process.

**Keywords:** Population health status index, population health, determinants of health

## ВЪВЕДЕНИЕ

Съвременното развито общество се характеризира с нарастване на продължителността на живота в комбинация със застаряване на населението. Здравният статус на населението се явява важен фактор за осигуряване на устойчиво развитие на тези общества. Проучванията сочат, че здравни детерминанти (фактори), като здравно поведение, клинична грижа, социално-икономически и физически фактори, оказват влияние върху него (1, 2, 3).

Световната здравна организация дефинира социалните детерминанти на здравето като „условия, в които хората се раждат, растат, работят, живеят и остаряват, както и по-широк набор от сили и системи, които оформят условията в ежедневието им“ (4). Неравенството в обществата оказва съществено влияние върху здравния им статус. Това се дължи на сложните, интегрирани и припокриващи се социални структури и икономически системи, които включват социалната среда, физическата среда, здравните услуги, както и структурните и обществените фактори (5).

Подробният литературен обзор от 1951 година насам, представен от Цветанова-Георгиева (6), дава основание да се заключи, че индексите като модели за оценка на здравния статус са успешна форма за анализ. Те са разбираеми, интуитивни и лесни за интерпретация, което позволява посланията им да достигнат до голяма аудитория.

## ЦЕЛ

Целта на настоящата разработка е да представи методологията на първия индекс за оценка на здравния статус, който оценява и класира 28-те административни области в България. Съпътстваща цел е описанието на силните страни на индекса и неговите ограничения. Подобен подход позволява задълбоченото разбиране на получените резултати и дава основание за по-добре обосновани политически решения за подобряване на здравния статус у нас.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Конструирането на индекса се базира на 53 здравни показателя, чиито данни са събрани за 28-те административни области за периода от 2010 до 2022 г. (6). Изборът на подходящи показатели започва с два основни списъка с индикатори: (i) Здравни индикатори - списък, изготвен за България (2); (ii) основни здравни индикатори на европейско ниво (12). За да може моделът да работи в дългосрочен план, подборът на индикатори се основава на следните критерии:

- да са валидни, разпознати и прилагани от други автори и експерти;
- да отчитат важни аспекти от здравето на обществото и върху тях да може да се въздейства;
- да са налични на ниво административна област;
- да са достъпни на ниска цена или безплатни;

## INTRODUCTION

Contemporary developed societies are distinguished by elevated life expectancy in conjunction with an ageing population. The health status of the population is an important factor in ensuring the sustainable development of these societies. Research has demonstrated that health determinants (factors) such as health behaviour, clinical care, socioeconomic and physical factors have an impact on it (1, 2, 3).

The World Health Organization defines social determinants of health as „the conditions in which people are born, grow, work, live, and age, as well as the broader set of forces and systems that shape the conditions of their daily lives“ (4). It is evident that disparities within societies exert a considerable influence on the health status of the populace. This phenomenon can be attributed to the intricate, interconnected, and overlaying social structures and economic systems that encompass the social environment, the physical environment, health services, as well as structural and societal factors (5).

Tzvetanova-Georgieva (6) presents a comprehensive literature review about population health evaluation, extending from 1951 to 2024. The efficacy of population health status indexes as analytical tools is evident, owing to their clarity, intuitiveness and interpretive simplicity, which ensures wide audience reception.

## AIM

To present the weight of both health indicators and health determinants of the first health status index of the Bulgarian population (BG health index) and discuss the index's strengths and limitations.

## MATERIAL AND METHODS

The dataset used to construct the population health index includes 53 health indicators covering the period between 2010 and 2022 for all 28 administrative districts (on NUTS 3 level) (6). The health indicators were selected based on two lists: (i) Health indicators – a list, prepared for the Bulgarian population (2); and core health indicators at the European level (12). To ensure the long-term viability of the index, the selected indicators should meet the following criteria:

- to be valid, recognized and applied by other authors and experts;
- to represent key aspects of public health that can be influenced;
- to be available at NUTS 3 level;
- to be available free of charge or at low cost;

- да се актуализират редовно;
- да могат да бъдат използвани при подход, при който с по-малко индикатори може да се извлече повече информация.

Използваните данни са събрани основно от НСИ, следван от НЦОЗА и НОИ (табл. 1).

**Таблица 1.** Източници на данни за изчисление на здравните индикатори

- to be regularly updated;
- to be useful in an approach where fewer indicators could provide more information.

Most of the data are collected mainly from the NSI, followed by the NCPHA and the NSSI (Table 1).

**Table 1.** Data sources for population health indicators

Източник на данни Data source	Променливи Variables
Министерство на вътрешните работи Ministry of Interior	1
Министерство на образованието и науката Ministry of Education and Science	3
Министерство на околната среда и водите Ministry of Environment and Water	2
Публичен регистър на автоматичните измервателни станции за мониторинг на качеството на атмосферния въздух Public Register of Automatic Monitoring Stations for Ambient Air Quality	1
Национална здравноосигурителна каса National Health Insurance Fund	1
Национален осигурителен институт (НОИ) National Social Security Institute (NSSI)	4
Национален статистически институт (НСИ) National Statistical Institute (NSI)	34
Публичен регистър на психолозите Public Register of Psychologists	1
Национален център по обществено здраве и анализи (НЦОЗА) National Center for Public Health and Analysis (NCPHA)	13

Въпреки че не всички показатели са включени в индекса, те остават важна част от анализа на ниво административна област. Предложената методология е в съответствие с установените добри практики за конструиране на композитни индекси (7).

Създаден е панелен набор от данни с 364 наблюдения. При наличие на липсващи стойности, те са добавяни на база на средна аритметична стойност. Голямата разлика в мерните единици на различните индикатори налага трансформация на данните на база на мин-макс нормализация по следната формула:

It is worth noting that even if not all indicators are included in the index, they remain crucial for in-depth analysis of each district. The methodology applied is aligned with the best practices for constructing population indexes (7).

The index is constructed based on panel data comprising 364 observations. Missing values are completed using average values. As the data are on different scales, they were transformed by applying the following mix-max normalization formula:

$$I = \frac{\text{worst} - X}{\text{worst} - \text{best}},$$

където worst е най-неблагоприятната стойност на съответния индикатор за здравния статус, best е най-благоприятната.

*Методи за оценка на тежестите на показателите*

За да се направи оценка на тежестите на показателите, са използвани два статистически метода – линейна регресия и анализ на главните компоненти – и един метод за оценка на надеждността – Алфа на Cronbach.

*Приложена е и многомерна линейна регресия със следния вид:*

$$Y = \alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n,$$

където  $\alpha$  е независима константа,  $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_n$  са коефициентите пред независимите променливи, показващи връзката със зависимата променлива, а  $X_1, X_2, \dots, X_n$  са индикаторите за оценка на здравния статус.

За да се приложи този метод е необходимо изчислението на зависимата променлива, която оценява здравния статус. За да се конструира тази променлива, е приложен подходът, описан от Remington и екип (8). Здравният статус се определя от качеството и продължителността на живот, като се вземат претеглените стойности на следните индикатори:

- 0.50 - продължителност на живот, измерена през преждевременна смъртност;
- 0.50 - качество на живот със следните компоненти: 0.20 - ниско тегло при раждане, 0.10 - самооценка на здравния статус, 0.10 - дни на лошо физическо здраве, 0.10 - дни на лошо психическо здраве.

Методът *Анализ на главните компоненти (Principal component analysis – PCA)* определя минималния брой променливи, достатъчни за описването на даден проблем. Резултатът от анализа е конструиране на един или няколко фактора, които са съставени от няколко значими променливи в следния вид:

$$F_1: q_1 * y_1 + q_2 * y_2 + \dots + q_j y_j,$$

където  $q_j$  са коефициентите на линейната комбинация при  $i = 1$  до  $m$  (броя на променливите в даден фактор), а  $y_1, y_2, \dots, y_m$  са включените здравни показатели за оценка на здравния статус.

Анализът е реализиран на база на корелацията на променливите, защото се цели оценка на връзката между показателите. Приложеният метод на ротация е Varimax, тъй като се търсят фактори, които са относително независими един от друг. На база на вариацията, която отделните индикатори обясняват след ротацията, се определя приносът на всеки един от тях в общата оценка на здравния статус.

$$I = \frac{\text{worst} - X}{\text{worst} - \text{best}},$$

where the worst is the least favorable indicator's value for the population health, while the best is the most favorable.

*Weights Determination*

Two methods are applied to define the weights of the health indicators: a linear regression model and a principal component analysis. In addition, Cronbach's alpha is used to estimate the reliability of the model.

*The multivariate linear regression model takes the following form:*

$$Y = \alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n,$$

where  $\alpha$  is intercept,  $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_n$  are coefficient of the independent variables, which show the relation with the dependent variable, while  $X_1, X_2, \dots, X_n$  are population health indicators.

The dependent variable is calculated using the approach adopted by Remington et al. (8). The health status of the population is defined by life expectancy and quality of life, with the following weights:

- 0.50 for length of life, measured as the premature mortality rate.
- Quality of life is defined by four components: 0.20 for low birth rate; 0.10 for self-assessment of health status; 0.10 for days of poor physical health; 0.10 for days of poor mental health.

Then, *principal component analysis (PCA)* determines the minimum number of variables needed to describe a specific issue. The output is one or more factors, containing several statistically significant variables:

$$F_1: q_1 * y_1 + q_2 * y_2 + \dots + q_j y_j,$$

where  $q_j$  are linear coefficient combination with  $i = 1$  to  $m$  (number of variables in the factor), while  $y_1, y_2, \dots, y_m$  are the health indicators of the health status.

It is applied correlation analysis aiming evaluation of the correlation between indicators. Varimax rotation ensures construction of factors that are relatively independent of one another. The contribution of each factors to the overall assessment of health status is estimated based on the explained variation after the rotation.

*Агрегация на показателите*

Приложен е линейният метод, който е един от най-често използваните за агрегация на композитни индекси. При него се сумират претеглените и нормализирани индивидуални индикатори.

$$HIS_c = \sum_{d=1}^D w_d I_{dc},$$

$$\text{с } \sum_d w_d = 1 \text{ и } 0 \leq w_d \leq 1,$$

за всички  $d = 1, 2, \dots, D$  и  $c = 1, 2, \dots, M$ .

Тя е приложена на върху осреднените тегла, получени от прилагането на линейна регресия и от анализа на главните компоненти.

*Стандартизиране на получените резултати*

За да се постигне добра информативност на композитния индекс, е приложен подход за стандартизация на база на минималните и максималните му стойности в скала от 0 до 100.

$$HI_c = \min + \frac{(HIS_c - \min) * (100 - 0)}{(\max - \min)},$$

където HIS са получените точки на всяка област при агрегацията на индикаторите. Така скалата на индекса е от 0 до 100, където 100 е областта с най-висок здравен статус на населението, а 0 – с най-нисък.

**РЕЗУЛТАТИ**

Индексът на здравния статус на населението в България включва 17 статистически значими променливи, представени на фиг. 1. В индекса са включени показатели, които въздействат върху здравния статус в различна посока. Тютюнопушене при възрастни (10%), затлъстяване при възрастни (7%), раждания от непълнолетни (7%), безработица (7%), влошен хранителен режим (6%) и младежи, които нито учат, нито работят (6%), са едни от показателите, които влияят най-силно върху здравния статус, като повишават вероятността за неговото влошаване. Със същата вероятност, но с много по-слабо въздействие, са показателите за обществена сигурност – злополуки (4%), самоубийства (4%), убийства (5%) и арести на малолетни и непълнолетни (3%), както и замърсяването на атмосферния въздух (4%). От здравните показатели, които намаляват вероятността от влошаване на здравния статус, най-силно въздействие има мамографският скрининг – 8%. Всички останали показатели с такъв тип въздействие имат принос 6% – ваксинация срещу грип, завършено висше образование, медиана на доходите на домакинствата,

*Variables aggregation*

The health index uses the linear aggregation method, one of the most common methods for constructing composite indexes. It sums up the weighted and normalized health indicators.

$$HIS_c = \sum_{d=1}^D w_d I_{dc},$$

$$\text{with } \sum_d w_d = 1 \text{ и } 0 \leq w_d \leq 1,$$

for all  $d = 1, 2, \dots, D$  и  $c = 1, 2, \dots, M$ .

It aggregates the average weights of each indicator derived from linear regression and PCA.

*Standardization of output*

To ensure that the composite index provides meaningful information, a standardization approach based on minimum and maximum values was applied, with the scale set from 0 to 100.

$$HI_c = \min + \frac{(HIS_c - \min) * (100 - 0)}{(\max - \min)},$$

where HIS is the aggregated points received for each administrative district. The result is scaled between 0 and 100, where 100 represents the district with the highest health status and 0 represents the least healthy district.

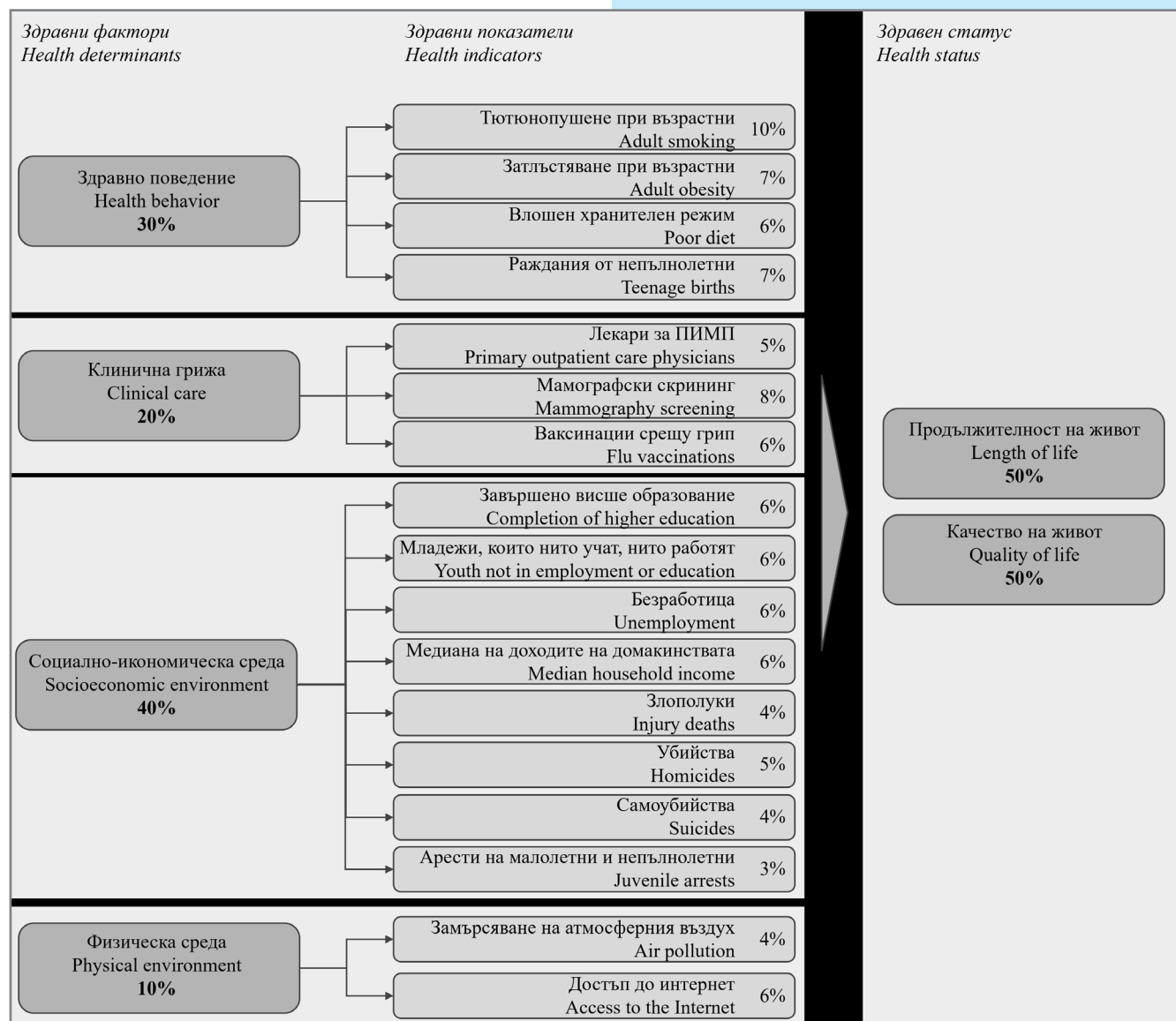
**RESULTS**

Bulgarian population health status index contains 17 statistically significant variables, shown on fig. 1. The index includes indicators that affect health status in different ways. Adults smoking (10%), adults obesity (7%), teenage births (7%), unemployment (7%), poor diet (6%), and youth not in employment nor in education (6%), are one of those indicators that affect health status the strongest, thereby increasing the likelihood of its worsening. Public safety indicators are just as likely to occur, but with a much weaker impact – injury deaths (4%), suicide (4%), homicides (5%), and juvenile arrests. The same effect has air pollution (4%). Among the health indicators that reduce the likelihood of a decline in health status, mammography screening has the strongest impact—8%. All other indicators with this type of impact contribute 6%—flu vaccination, completion of higher education, median household income, access to the Internet, and primary outpatient care physicians.

достъп до интернет, лекари за първична извънболнична медицинска помощ (ПИМП).

Получените осреднени тегла са използвани за определяне на приноса на всеки един от четирите здравни фактора: здравно поведение – 30%, клинични грижи – 20%; социално-икономическа среда – 40%, физическа среда – 10%.

The resulting weighted averages were used to determine the contribution of each of the four health determinants: health behavior – 30%, clinical care – 20%, socioeconomic environment – 40%, and physical environment – 10%.



**Фигура 1.** Индекс на здравния статус на българското население

Анализирани са избран по-широк брой индикатори на ниво административна област за 2023 г., за да се изведат няколко важни тенденции (табл. 2). Съпоставени са трите области с най-висок ранг в класацията (най-здрави) и трите области, които са класирани на последните три места (най-нездрави). За пълнота на анализа са предоставени данни за нивата на тези показатели в останалите 22 области и средно общо за 28-те области. При трите най-нездрави области се наблюдава разлика от над три пъти при индикаторите за: инфекции, предавани по полов път, раждания от тийнейджъри, доставчици на услуги в областта на психичното здраве, безработица. Над два пъти е разликата при: младежи, които нито учат, нито работят, деца

**Figure 1.** Bulgarian population health status index

A broader range of indicators at the administrative region level for 2023 was analyzed to identify several key trends (Table 2). The three regions with the highest ranking (healthiest) were compared with the three regions ranked in the bottom three places (least healthy). For the complete analysis, data on the levels of these indicators in the remaining 22 regions and the overall average for the 28 regions are provided. In the three least healthy regions, a more than threefold difference is observed in the indicators for: sexually transmitted infections, teenage births, mental health care providers, and unemployment. The difference is more than twofold for: youth who are neither in school nor employed, children in single-parent households, homicides, suicides, and deviations

в домакинства с един родител, убийства, самоубийства, отклонения в качеството на питейните води. Тези резултати показват неблагоприятна социална среда спрямо класираните на първите три места. Над 1 път и половина разлика се установява при: неосигурени лица над 19 години, дентални лекари, злополуки.

**Таблица 2.** Сравнение между най-здравите и най-нездравите административни области по избрани индикатори на индекса за 2023 г.

in drinking water quality. These results indicate an unfavorable social environment compared to the top three-ranked regions. A difference of more than one and a half times is observed in: uninsured adults, dentists, and injury deaths.

**Table 2.** Comparison between the healthiest and least healthy administrative districts based on selected indicators of the BG Health Index for 2023

Здравни показатели Health indicators	Мерна единица Measurement unit	Общо Total	Топ 3 най-здрави области Top 3 healthiest districts	Топ 3 най-нездравите области Top 3 least healthy districts	Останалите Other	Съотношение болни/здрави Least healthy/healthy ratio
Общо административни области Total administrative districts		28	3	3	22	
<b>ЗДРАВЕН РЕЗУЛТАТ HEALTH STATUS</b>						
Преждевременна смъртност Premature death	промил per mille	19.96	20.73	21.04	19.71	1.02
Самооценка на здравното състояние на анкетираните лица над 20 години Poor or fair self-assessment of health status	%	3.94	3.72	5.44	3.76	1.46
Дни на лошо физическо здраве Poor physical health days	брой дни number of days	12.29	11.67	13.00	12.27	1.11
Дни с лошо психично здраве Poor mental health days	брой дни number of days	23.93	21.00	26.00	24.05	1.24
Ниско тегло при раждане Low birthweight	%	10.29	8.29	11.54	10.39	1.39
<b>ЗДРАВНО ПОВЕДЕНИЕ HEALTH BEHAVIOUR</b>						
Тютюнопушене при възрастни Adult smoking	%	34.73	32.63	43.22	33.86	1.32
Затлъстяване при възрастни Adult obesity	%	23.55	21.57	27.34	23.30	1.27
Физическа неактивност Physical inactivity	%	26.50	31.01	25.68	26.00	0.83
Влошен хранителен режим Poor diet	%	30.64	28.32	39.36	29.76	1.39

Прекомерна консумация на алкохол Excessive consumption of alcohol	%	6.87	7.63	8.92	6.49	1.17
ПТП след употреба на алкохол Traffic accident after alcohol consumption	брой number	52.75	105.00	41.67	47.14	0.40
Инфекции, предавани по полов път Sexually transmitted infections	на 100 000 per 100 000	5.52	3.42	10.99	5.06	3.21
Раждания от тийнейджъри Teenage births	промил per mille	21.17	9.68	35.77	20.74	3.69
<b>КЛИНИЧНА ГРИЖА CLINICAL CARE</b>						
Неосигурени лица над 19 години Uninsured adult	%	31.84	25.83	39.93	31.56	1.55
Лекари от ПИМП Primary outpatient care physicians	брой на лекар number per physician	1 717.52	1 691.16	1 904.74	1 695.58	1.13
Дентални лекари Dentists	брой на дентален лекар number per dentists	1 125.89	731.67	1 458.37	1 134.30	1.99
Доставчици на услуги в областта на психичното здраве Mental health care providers	брой на психиатър number per psychiatrists	6 980.72	4 026.41	12 621.06	6 614.44	3.13
Медицински специалисти по здравни грижи Healthcare professionals	брой на мед. специалист number per healthcare professional	166.20	154.76	173.42	166.77	1.12
Предотвратим предстой в болницата Preventable hospital stays	на 100 000 per 100 000	2 550.76	1 744.55	2 295.43	2 695.52	1.32
Мамографски скрининг Mammography screening	%	4.82	5.67	4.54	4.74	0.80
Ваксинации срещу грип Flu vaccinations	%	3.03	2.26	2.78	3.17	1.23
<b>СОЦИАЛНО-ИКОНОМИЧЕСКА СРЕДА SOCIOECONOMIC FACTORS</b>						
Завършено средно образование Completion of high school	%	57.31	51.63	50.15	59.06	0.97

Завършено висше образование Completion of higher education	%	22.74	35.03	18.31	21.67	0.52
Деветокласници, които се очаква да завършат до 4 години Ninth graders who are expected to graduate within 4 years	%	84.23	87.16	85.27	83.69	0.98
Младежи, които нито учат, нито работят Youth not in employment or education	%	15.97	9.32	19.87	16.35	2.13
Резултати от НВО по български език Results from the National External Assessment in Bulgarian Language	%	49.65	59.85	43.28	49.13	0.72
Резултати от НВО по математика Results from the National External Assessment in Mathematics	%	31.13	41.34	27.57	30.23	0.67
Безработица Unemployment	%	6.03	2.97	9.67	5.95	3.26
Относителен дял на бедните Relative share of the poor population	%	8.00	8.80	8.07	7.88	0.92
Неравенство в разпределението на дохода Inequality in income distribution	съотношение ratio	6.71	7.22	7.55	6.52	1.05
Разлика в заплащането между мъже и жени Gender pay gap	съотношение ratio	0.92	0.89	0.93	0.93	1.04
Медиана на доходите на домакинствата Median household income	лева leva	9 852.40	12 620.17	8 247.10	9 693.88	0.65
Коефициент на Джини Gini coefficient	коефициент coefficient	35.03	38.15	35.86	34.49	0.94
Деца в домакинства с един родител Children in single-parent households	%	5.44	2.54	7.35	5.57	2.89
Детски ясли Childcare centers	на 1 000 души per 1 000 people	127.82	151.14	104.98	127.75	0.69

Злополуки Injury deaths	брой на 100 000 number per 100 000	25.00	14.63	25.29	26.37	1.73
Убийства Homicides	брой на 100 000 number per 100 000	1.11	0.56	1.35	1.15	2.40
Самоубийства Suicides	брой на 100 000 number per 100 000	9.68	4.12	9.86	10.41	2.40
Арести на малолетни и непълнолетни Juvenile arrests	брой на 1 000 number per 1 000	7.75	6.62	8.78	7.77	1.33
<b>ФИЗИЧЕСКА СРЕДА PHYSICAL ENVIRONMENT</b>						
Замърсяване на атмосферния въздух Air pollution	µg/m <sup>3</sup>	24.84	24.57	21.92	25.28	0.89
Отклонения в качеството на питейните води Drinking water violations	брой на 1 000 number per 1 000	0.25	0.13	0.26	0.27	2.01
Собственост на жилище Homeownership	%	55.67	58.33	58.82	54.87	1.01
Достъп до интернет Access to the Internet	%	76.49	82.05	74.26	76.03	0.91
Материални лишения Material deprivation	%	22.96	20.14	28.58	22.58	1.42
<b>ДРУГИ ПОКАЗАТЕЛИ OTHER VARIABLES</b>						
Население за 2022 г. Population in 2022	средно на област average per adm. district	6 447 710	666 447	129 287	184 568	0.19

## ОБСЪЖДАНЕ

Създаването на индекс на здравния статус на населението в България е важна стъпка за подобряване на общественото здраве и благоденствието на населението. Той дава възможност да се определят различни тенденции и неравенства в обществото на ниво административна област. Информацията от индекса на здравния статус позволява да се прилагат политики както на ниво държава, така и по региони, които да подобрят неравенствата в различните области на България.

Редица държави (напр. САЩ, Австралия, Австрия и Испания) използват такива инструменти, което им позволява да прилагат по-ефикасни и ефективни политики за подобряване на общественото здраве (8, 9, 10). Те прилагат методологии, сходни на представената в настоящата разработка, в която са взети предвид и насоките, дадени от

## DISCUSSION

The construction of an index of the population's health status in Bulgaria is an important step toward improving public health and the well-being. It makes it possible to identify various trends and inequalities within society at the administrative district level. The information it provides enables the implementation of policies at both the national and regional levels to address inequalities across different regions of Bulgaria.

A number of countries (e.g., the United States, Australia, Austria, and Spain) use such tools, which allow them to implement more efficient and effective policies to improve public health (8, 9, 10). They apply methodologies similar to the one presented in this study, which also consider the guidelines provided by the Organisation for Economic Co-operation and

Организацията за икономическо сътрудничество и развитие (ОИСР) за създаването на композитни индекси (7).

### Силни страни на индекса

Безспорно данните, представени като индекс, позволяват трансформацията им във вид, който заинтересованите страни могат лесно да използват. Индексът дава възможност да се очертае една по-детайлна картина на всяка една област в България.

Организирането на данните в класация само по себе си привлича вниманието на обществото към тенденциите и необходимостта от действие (8). Според Hazelkorn (11) такъв тип практики, прилагани във висшето образование, въвеждат конкурентен елемент, който повлиява положително върху институционалното поведение и качеството на услугата.

Сравнението между отделните административни области е ключово, особено в страни като България, където структурата на показателите е силно нехомогенна. Индексът позволява ясно да се идентифицират неравенствата между областите и да се предприемат мерки, които са необходими в регионален контекст.

### Ограничения на индекса

За всички модели и класации, оценяващи здравния статус, важи правилото, че няма перфектен модел, който да може да обобщи здравето на цялото население. Това налага този инструмент да се използва като се включат и други здравни показатели, които да описват всяка административна област.

Когато се анализират резултатите година за година, следва да се отчита, че подобрението в класацията на дадена област в дадена година може да се дължи не само на подобреното здравно състояние в тази област, но и на влошаването на здравния статус на населението в останалите области.

Въпреки че често класациите се публикуват на годишна база, трябва да се има предвид, че данните имат нехомогенна структура, ниво и честота на публикуване. Например здравните интервюта, реализирани от НЦОЗА, се провеждат на 6 години. От друга страна, има показатели, които са измерени на база на модел с редица допускания (например показател предотвратим престой в болница). Освен това, има показатели, дори и официални такива, които са с лошо качество на измерването (например честота на атмосферния въздух).

### Бъдещето на индекса

Индексът на здравния статус може да служи като инструмент, който да насочва вниманието на обществото и заинтересованите страни към проблеми в отделните области, към които да се насочат ресурси за по-задълбочено проучване – например причини за злоупотреба с алкохол, високи нива на затлъстяване и високи нива на раждаемост от момичета под 18 години.

Натрупването на данни в комбинация с доразвиване на индекса ще позволи в бъдеще да се проследят тенденции,

Development (OECD) for the creating of composite indices (7).

### Strengths of the Index

Undoubtedly, presenting data as an index allows it to be transformed into a format that stakeholders can easily use. The index enables a more detailed picture of each region in Bulgaria to be painted.

Ranking the data draws public attention to trends and the need for action (8). According to Hazelkorn (11), such practices, when applied in higher education, introduce an element of competition that positively influences institutional behavior and service quality.

Comparing individual administrative districts is particularly important in countries like Bulgaria, where the structure of indicators is highly heterogeneous. The index enables disparities between districts to be clearly identified and measures to be implemented in a regional context.

### Limitations of the Index

For all models and rankings that assess health status, the rule applies that there is no perfect model capable of summarizing the health of the entire population. This necessitates that this tool be used in conjunction with other health indicators that describe each administrative region.

When analyzing results year by year, it should be noted that an improvement in a region's ranking in a given year may be due not only to improved health in that region, but also to a deterioration in the health status of the population in other regions.

Although rankings are often published on an annual basis, it should be noted that the data have a non-homogeneous structure, level, and frequency of publication. For example, the health surveys conducted by NCPHA are conducted every 6 years. On the other hand, there are indicators that are measured based on a model with a number of assumptions (e.g., the preventable hospital stays indicator). Furthermore, there are indicators, even official ones, that suffer from poor quality of measurement (e.g., air quality).

### The Future of the Index

The Health Status Index can serve as a tool to draw the attention of the public and stakeholders to issues in specific areas where resources should be directed for further study—for example, the causes of alcohol abuse, high rates of obesity, and high rates of childbirth among girls under 18.

The accumulation of data, combined with further development of the index, will make it possible in the future to track trends and evaluate various policies. The

да се правят оценки на различни политики. Разработката на показатели за оценка на здравословното хранене е важен аспект. Следва да се разшири обхватът на показатели, събрани на ниво административна област, свързани с бедността. От гледна точка на физическата среда, е необходимо да има измервания на качеството на атмосферния въздух в поне една точка във всяка административна област и да се измерват не само ФПЧ 10, а и ФПЧ 2.5. Не на последно място следва да се разширят и показателите, които оценяват здравния статус чрез добавяне на самооценки за физическо и психическо здраве, събиране на данни за броя на хората на 100 000 души, диагностицирани с диабет и с ракови заболявания, относителен дял на онкологично болните, преживели 5 и повече години.

За да може да се използва като инструмент за вземането на оптимални решения от различни заинтересовани страни, индексът на здравния статус следва да бъде поддържан и подобряван системно и в бъдеще.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Индексът на здравния статус е полезен инструмент, който може да се използва, за да се определят разлики в здравния статус на населението по области. Той позволява да се повиши информираността на населението по много фактори и показатели, които влияят на здравния статус, както и да се стимулират усилията за подобряване на здравето на населението. Класирането на административните области улеснява сравнението между тях и може да даде по-ясни насоки за последващи действия. Не трябва да се забравя, че сам по себе си индексът не може да опише напълно здравния статус на населението в дадена област, което налага задълбочен анализ на редица други показатели.

development of indicators for assessing healthy eating is an important aspect. The scope of indicators collected at the administrative region level related to poverty should be expanded. From the perspective of the physical environment, it is necessary to measure air quality at at least one location in each administrative region and to measure not only PM10 but also PM2.5. Last but not least, the indicators assessing health status should be expanded by adding self-reports on physical and mental health, collecting data on the number of people per 100,000 diagnosed with diabetes and cancer, and the relative share of cancer patients who have survived 5 or more years.

To serve as an optimal decision-making tool for various stakeholders, the health status index must be systematically maintained and improved.

## CONCLUSION

The Bulgarian Population Health Status Index is a useful tool for identifying differences in health status across regions. It raises public awareness of the various factors and indicators that influence health, and stimulates efforts to improve public health. Ranking administrative districts enables comparisons to be made between them and provides clearer guidance for follow-up actions. However, it should be noted that the index alone cannot fully describe the health status of the population in a given district, necessitating an in-depth analysis of a number of other indicators.

**КНИГОПИС/ REFERENCES**

1. World Health Organization. A conceptual framework for action on the social determinants of health. World Health Organization, [2010]. достъпен на: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44489>, последно посетен на 26.03.2024 г.
2. Грива, Х., Христова, С., Чолакова, Т. Здравни индикатори, 2000. Национален център по здравна информация. ISBN 954-8541-05-X, достъпен на: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpccajpcgclefindmkaj/https://ncpha.government.bg/uploads/pages/126/HealthInd.pdf>, посетен на 26.03.2024 г..
3. Senterfitt JW, Long A., Shih M., Teutsh SM. How Social and economic factors affect health. Social Determinants of Health, Issue 1 Los Angeles County Department of Public Health, 2013. достъпен на: [http://publichealth.lacounty.gov/epi/docs/social\\_final\\_web.pdf](http://publichealth.lacounty.gov/epi/docs/social_final_web.pdf), последно посетен на 26.03.2024 г.
4. WHO. What are social determinants of health? Geneva:WHO, 2015. достъпно на: [http://www.who.int/social\\_determinants/sdh\\_definition/en/](http://www.who.int/social_determinants/sdh_definition/en/), посетен на 25.05.2023 г.
5. Sheiham A. Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health. A report of the WHO Commission on Social Determinants of Health (CSDH) 2008. Community Dent Health. 2009 Mar;26(1):2-3. PMID: 19385432.. достъпно на: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpccajpcgclefindmkaj>
6. Цветанова, Е. Индекси на здравния статус на населението в България. Може ли социалният напредък да съхрани повече живот от медицината?, НБУ, София, 2024. с. 43-44, с.107-121. ISBN 978-619-233-320-1
7. OECD/European Union/EC-JRC. Handbook on Constructing Composite Indicators: Methodology and User Guide, OECD Publishing, Paris, 2008.. [online] Available at: [https://www.oecd-ilibrary.org/economics/handbook-on-constructing-composite-indicators-methodology-and-user-guide\\_9789264043466-en](https://www.oecd-ilibrary.org/economics/handbook-on-constructing-composite-indicators-methodology-and-user-guide_9789264043466-en).
8. Remington, P.L., Catlin, B.B. and Gennuso, K.P. The County Health Rankings: rationale and methods. Population Health Metrics, 2015, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s12963-015-0044-2>.
9. Australian Institute of Health and Welfare. Australia's health 2022: data insights, catalogue number AUS 240, Australia's health series number 18, AIHW, 2022. Australian Government.
10. Cofiño R, Prieto M, Suárez O, Malecki K. The art of drawing numbers and stories in the air: epidemiology, information, emotion and action. J Epidemiol Community Health. 2014;68:1109–11. doi: 10.1136/jech-2014-203883
11. Hazelkorn E. Impact of global rankings on higher education research and the production of knowledge. UNESCO Forum on Higher Education, Research and Knowledge, Occasional Paper No 18. 2009.
12. European Commission. The Joint Action on European Community Health Indicators Monitoring, 2017. The European Core Health Indicators. [online] Available at: [https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/echi\\_shortlist\\_by\\_policy\\_area\\_en\\_0.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/echi_shortlist_by_policy_area_en_0.pdf)

**Адрес за кореспонденция:**

Доц. д-р Екатерина Цветанова-Георгиева  
 Нов български университет  
 ул. Монтевидео, 21, София, 1618  
 е-поща: [ecvetanova@nbu.bg](mailto:ecvetanova@nbu.bg)

**Address for correspondence:**

Associate Professor Ekatherina  
 Tzvetanova-Georgieva, PhD  
 New Bulgarian University  
 E-mail: [ecvetanova@nbu.bg](mailto:ecvetanova@nbu.bg)

## ЦЕНТРАЛИЗИРАНА СРЕЩУ ДЕЦЕНТРАЛИЗИРАНА ЛОГИСТИКА НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ В БОЛНИЧНОТО СНАБДЯВАНЕ ПРИ КРИЗИ

Орлин Недев<sup>1</sup>, Атанас Тошев<sup>2</sup>,  
Петко Салчев<sup>1</sup>, Евгени Григоров<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Национален център по обществено здраве и анализи

<sup>2</sup>Медицински университет - Пловдив

<sup>3</sup>Медицински университет - Варна

### РЕЗЮМЕ

Настоящата статия разглежда организационните, икономическите и регулаторните аспекти на логистичната верига на лекарствените продукти в системата на болничното снабдяване в Република България. В условията на нарастващи геополитически рискове, пандемични заплахи и глобални нарушения във веригите на доставки, устойчивото осигуряване на лекарствени продукти се превръща в ключов елемент на здравната сигурност. Изследването анализира съществуващата структура на фармацевтичната логистика, която традиционно функционира чрез децентрализиран пазарен модел, включващ производители или вносители, лицензирани търговци на едро и болнични аптеки. В този контекст е извършен сравнителен анализ между централизиран и децентрализиран организационни модели на снабдяване с лекарствени продукти, оценени чрез набор от индикатори за ефективност, риск и устойчивост при извънредни ситуации.

В статията се разглеждат предимствата и ограниченията на двата модела. Представени са и международни практики от държави като Дания, Мексико, Йордания, САЩ и държавите от Европейския съюз, които демонстрират различни подходи за управление на лекарствените доставки и поддържане на стратегически резерви.

На базата на извършения анализ е разработен концептуален хибриден модел на фармацевтична логистика, който комбинира централизираното стратегическо планиране и договаряне на лекарствени продукти с децентрализирано оперативно разпределение чрез регионални логистични структури. Моделът предвижда интегрирана дигитална система за мониторинг на наличностите и потреблението на национално ниво, което позволява по-ефективно управление на ресурсите и ранно идентифициране на потенциални дефицити. Предложеният подход цели да повиши устойчивостта на системата за лекарствено снабдяване, като съчетае икономическата ефективност на централизираните механизми с гъвкавостта на децентрализираните логистични структури.

**Ключови думи:** лекарствени продукти, лечебни заведения, болнична логистика, централизация, децентрализация, устойчивост, здравна сигурност

## CENTRALISED VERSUS DECENTRALISED LOGISTICS OF MEDICINAL PRODUCTS IN HOSPITAL SUPPLY DURING CRISES

Orlin Nedev<sup>1</sup>, Atanas Toshev<sup>2</sup>,  
Petko Salchev<sup>1</sup>, Evgeni Grigorov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>National Centre for Public Health and Analyses

<sup>2</sup>Medical University - Plovdiv

<sup>3</sup>Medical University - Varna

### ABSTRACT

This article examines the organisational, economic and regulatory aspects of the logistics chain for medicinal products in the hospital supply system in the Republic of Bulgaria. In the context of growing geopolitical risks, pandemic threats and global supply chain disruptions, the sustainable supply of medicinal products is becoming a key element of health security. The study analyses the existing structure of pharmaceutical logistics, which traditionally operates through a decentralised market model involving manufacturers or importers, licensed wholesalers and hospital pharmacies. In this context, a comparative analysis is made between centralised and decentralised organisational models for the supply of medicinal products, assessed using a set of indicators for efficiency, risk and sustainability in emergency situations.

The article examines the advantages and limitations of both models. International practices from countries such as Denmark, Mexico, Jordan, the United States and the European Union are also presented, demonstrating different approaches to managing drug supplies and maintaining strategic reserves.

Based on the analysis, a conceptual hybrid model of pharmaceutical logistics has been developed, combining centralised strategic planning and procurement of medicines with decentralised operational distribution through regional logistics structures. The model provides for an integrated digital system for monitoring availability and consumption at national level, enabling more efficient resource management and early identification of potential shortages. The proposed approach aims to increase the sustainability of the drug supply system by combining the economic efficiency of centralised mechanisms with the flexibility of decentralised logistics structures.

**Keywords:** medicinal products, healthcare facilities, hospital logistics, centralisation, decentralisation, sustainability, health security

## ВЪВЕДЕНИЕ

Логистичната верига на лекарствени продукти представлява стратегически елемент от здравната система на всяка една страна. Пандемията от COVID-19 и нарастващите геополитически рискове подчертаха необходимостта от наличието на устойчиви модели на снабдяване (1). Пандемичната криза е мащабно явление, което парализира социалния и икономическия ред, надхвърляйки възможностите на здравеопазването. В този критичен период държавата мобилизира всички ресурси и наложи контрол и ограничения върху отделни аспекти от социалните и икономическите отношения в името на опазване на общественото здраве.

В България логистичната верига на лекарствените продукти за болничната помощ традиционно функционира чрез последователна система от участници – производители или вносители, лицензирани търговци на едро и болнични аптеки, чрез които лекарственият продукт достига до пациента в рамките на лечебното заведение. Този модел се характеризира с децентрализирана пазарна организация, при която множество дистрибутори осъществяват доставки към различни лечебни заведения, а регулаторните институции упражняват предимно контролни и надзорни функции. В началото на тази своеобразна верига стои производителят на лекарствения продукт (като често той е и притежател на разрешението за употреба (ПРУ)). Ако лекарственият продукт не се произвежда в страната, ролята на ПРУ може да се изпълнява от фирма вносител, която има оторизация да разпространи лекарството на българския пазар (2). Обикновено ПРУ избира и упълномощава определени лицензирани търговци на едро (наричани също „дистрибутори“) да разпространяват неговия продукт на българския пазар. Това означава, че фармацевтичните компании или техните представители определят кои дистрибутори могат да доставят лекарствата им до аптеки и болници (болнични аптеки), а националните регулаторни органи, като МЗ, ИАЛ, НСЦРЛП, нямат регламентирани правомощия да се намесват в този избор. Тяхната роля е единствено да създадат институционалната рамка и да контролират процесите.

## INTRODUCTION

The pharmaceutical supply chain is a strategic element of every country's healthcare system. The COVID-19 pandemic and growing geopolitical risks have highlighted the need for sustainable supply models(1). The pandemic crisis is a large-scale phenomenon that paralyses the social and economic order, exceeding the capabilities of the healthcare system. During this critical period, the state mobilised all resources and imposed controls and restrictions on certain aspects of social and economic relations in order to protect public health.

In Bulgaria, the logistics chain for medicinal products for hospital care traditionally operates through a sequential system of participants – manufacturers or importers, licensed wholesalers and hospital pharmacies, through which the medicinal product reaches the patient within the healthcare facility. This model is characterised by a decentralised market organisation, in which multiple distributors supply various healthcare facilities, while regulatory institutions primarily exercise control and supervisory functions. At the beginning of this unique chain is the manufacturer of the medicinal product (who is often also the marketing authorisation holder (MAH)). If the medicinal product is not manufactured in the country, the role of MAH may be performed by an importing company that is authorised to distribute the medicine on the Bulgarian market(2). Usually, the MAH selects and authorises certain licensed wholesalers (also known as „distributors“) to distribute its product on the Bulgarian market. This means that pharmaceutical companies or their representatives determine which distributors can supply their medicines to pharmacies and hospitals (hospital pharmacies), and national regulatory authorities, such as the Ministry of Health, the Bulgarian Drug Agency, and the National Council on Prices and Reimbursement of Medicinal Products, have no regulated authority to intervene in this choice. Their role is solely to create the institutional framework and control the processes.



**Фигура 1.** Основни участници и етапи в логистичната верига на лекарствените продукти в болничната помощ

Източник: авторска разработка

**Figure 1.** Main participants and stages in the logistics chain of medicinal products in hospital care

Source: Author's own work

В условията на кризи обаче – като пандемии, природни бедствия или военни конфликти – децентрализираната организация на снабдяването може да доведе до неравномерно разпределение на ресурсите, логистични затруднения и недостиг на критични лекарствени продукти. Тези обстоятелства поставят въпроса за ролята на централизирани механизми на управление, които позволяват координиране на доставките, по-ефективно разпределение на ресурсите и ограничаване на риска от недостиг.

Обичайно търговците на едро с лекарствени продукти (дистрибуторите) са посредниците, които осигуряват физическото придвижване на лекарствените продукти от производителя/вносителя към отделните лечебни заведения. Задължително изискване е те да притежават разрешение за търговия на едро, издадено от Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ) по реда на ЗЛПХМ, и да спазват изискванията на Добрата дистрибуторска практика (GDP), регламентирани със съответната наредба. Болничните аптеки се явяват една крайна точка на дистрибуцията преди лекарството да достигне пациента (и да бъде употребено от него). Всяко лечебно заведение за болнична помощ трябва да разполага с болнична аптека или договор с такава, съгласно изискванията на чл. 57 от Закона за лечебните заведения. Болничната аптека се снабдява с лекарствени продукти единствено от лицензирани търговци на едро, като е изключена възможността тя да получава лекарства директно от други болници или от частни аптеки, както и други канали за дистрибуция.

В контекста на пандемична криза при засилен натиск върху ресурсите, разрешеният от законодателството способ лечебните заведения да получават дарения от лекарствени продукти, често се явява критичен механизъм за поддържане на терапевтичния процес. Тези дарения, често предоставяни от фармацевтични компании, международни организации или частни лица, трябва да отговарят на строги изисквания за качество, срок на годност и сертификация, за да се гарантира безопасността на пациентите. Чрез подобни хуманитарни жестове болниците успяват да компенсират недостига в доставките и да осигурят достъп до жизненоважни лекарствени продукти в моменти на икономическа нестабилност и логистични затруднения (3).

В процеса на дистрибуцията ИАЛ поддържа актуален регистър на лекарствата в недостиг (генериран от СЕС-ПА, съгласно описаната процедура в ЗЛПХМ) и може чрез него да прилага механизми за ограничаване на износа (реекспорта) на определени лекарствени продукти, когато на вътрешния пазар има недостиг (4). По този начин ИАЛ се стреми да предотврати кризисни ситуации, при които паралелната търговия (изнасяне на лекарства към други страни) изчерпва наличностите в българските болници.

However, in crisis situations – such as pandemics, natural disasters or military conflicts – decentralised supply organisation can lead to uneven distribution of resources, logistical difficulties and shortages of critical medicinal products. These circumstances raise the question of the role of centralised management mechanisms that allow for the coordination of supplies, more efficient distribution of resources and mitigation of the risk of shortages.

Wholesalers of medicinal products (distributors) are usually the intermediaries who ensure the physical movement of medicinal products from the manufacturer/importer to individual healthcare facilities. They are required to hold a wholesale trade licence issued by the Executive Agency for Medicines (EAM) in accordance with the Law on Medicinal Products for Human Use (LMPHU) and to comply with the requirements of Good Distribution Practice (GDP) as regulated by the relevant ordinance. Hospital pharmacies are the final point of distribution before the medicine reaches the patient (and is used by them). Every hospital must have a hospital pharmacy or a contract with one, in accordance with the requirements of Article 57 of the Law on Medical Establishments. The hospital pharmacy is supplied with medicinal products only by licensed wholesalers, and it is not allowed to receive medicines directly from other hospitals or private pharmacies, or through other distribution channels.

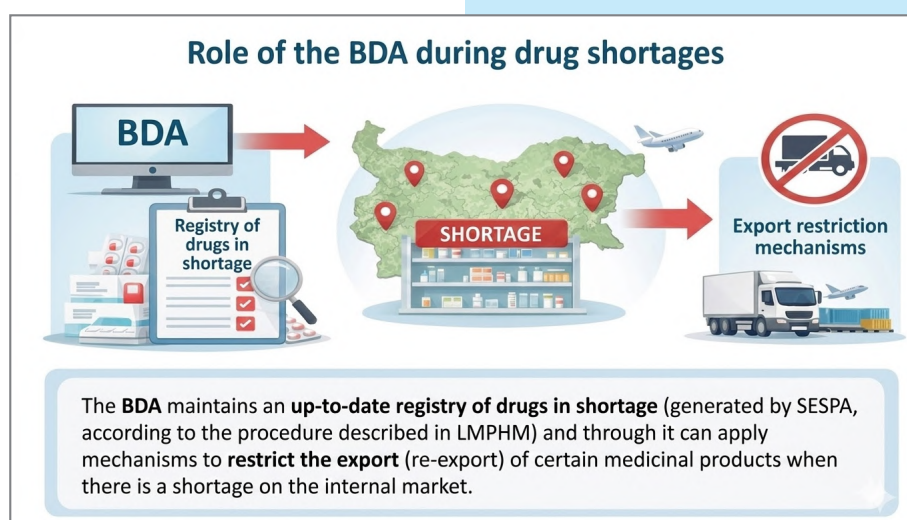
In the context of a pandemic crisis with increased pressure on resources, the method permitted by law for medical establishments to receive donations of medicinal products is often a critical mechanism for maintaining the therapeutic process. These donations, often provided by pharmaceutical companies, international organisations or private individuals, must meet strict requirements for quality, shelf life and certification to ensure patient safety. Through such humanitarian gestures, hospitals are able to compensate for supply shortages and ensure access to vital medicines in times of economic instability and logistical difficulties(3) .

During the distribution process, the BDA maintains an up-to-date register of medicines in short supply (generated by SESPA, in accordance with the procedure described in the Law on Medicinal Products in Human Medicine) and can use it to apply mechanisms to restrict the export (re-export) of certain medicinal products when there is a shortage on the domestic market(4) . In this way, the BDA seeks to prevent crisis situations in which parallel trade (export of medicines to other countries) depletes stocks in Bulgarian hospitals.



**Фигура 2.** Роля на Изпълнителна агенция по лекарствата при недостиг на лекарствени продукти

Източник: авторска разработка



**Figure 2.** Role of the Executive Agency for Medicines in the event of a shortage of medicinal product

Source: Author's own work

Глобалните тенденции и бързоразвиващите се иновации в областта на медицината и фармацията изискват нови нагласи и капацитет за справяне с предизвикателствата. В това число те включват и новите умения и компетенции на практикуващите лекари и фармацевти, регулаторните органи и заплащащите институции (5). Настоящата логистична верига в България е децентрализирана и пазарно ориентирана: множество производители и вносители доставят чрез мрежа от независими дистрибутори към много на брой болнични аптеки. Този модел предоставя известна гъвкавост и конкуренция между дистрибуторите – болниците могат да избират оферти от различни фирми, а дистрибуторите от своя страна се конкурират за договори с болничните лечебни заведения. Това по своята същност дефинира децентрализирания модел на организация на снабдяването, при който отделните лечебни заве-

Global trends and rapidly developing innovations in medicine and pharmacy require new attitudes and capacity to deal with challenges. These include new skills and competencies for practising doctors and pharmacists, regulatory authorities and paying institutions(5) . The current logistics chain in Bulgaria is decentralised and market-oriented: numerous manufacturers and importers supply a network of independent distributors to a large number of hospital pharmacies. This model provides a degree of flexibility and competition between distributors – hospitals can choose offers from different companies, and distributors compete for contracts with hospital facilities. This essentially defines the decentralised model of supply organisation, in which individual healthcare facilities make their own decisions on the supply of

дения самостоятелно вземат решения относно доставките на лекарствени продукти, обикновено чрез конкурентни пазарни механизми и договори с различни дистрибутори.

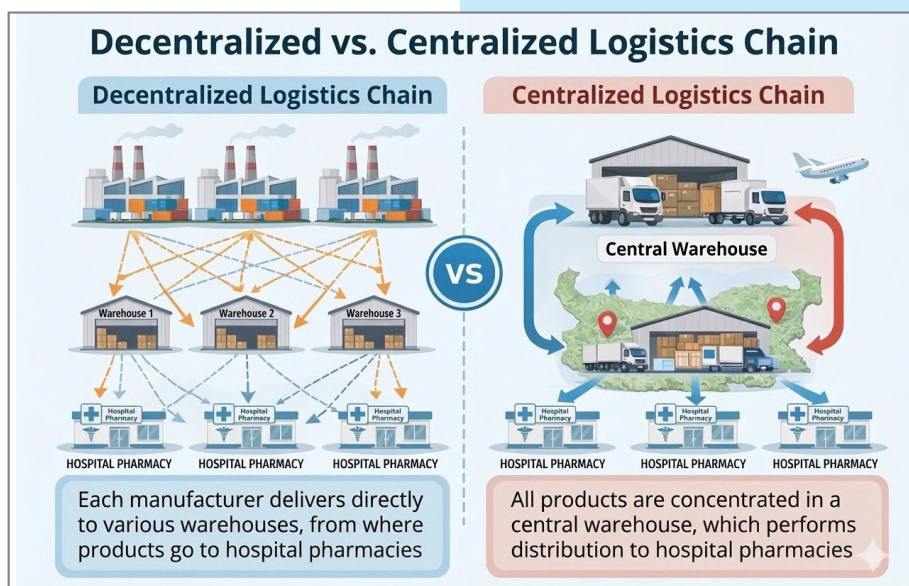
За разлика от него при централизирания организационен модел на управление на логистичната верига, при който стратегическите решения относно снабдяването, разпределението и контрола на лекарствените продукти се вземат от един централен орган (държавна институция или национален координационен център). Този модел предполага окрупняване на обществените поръчки, централизирано управление на запасите и координирано разпределение на ресурсите между лечебните заведения. За разлика от децентрализирания модел, централизираната логистична верига се характеризира с единна точка на управление и контрол, при която държавата или специализиран национален орган поема ролята на главен координатор. В този случай доставките на лекарствени продукти и консумативи се окрупняват чрез общи обществени поръчки. Макар този модел да ограничава пазарната конкуренция на местно ниво, той осигурява по-висока устойчивост и предвидимост, особено в условия на криза, като елиминира логистичния хаос и гарантира наличност на критични медикаменти дори в най-отдалечените точки на страната.

medicinal products, usually through competitive market mechanisms and contracts with different distributors.

In contrast, in the centralised organisational model of supply chain management, strategic decisions on the supply, distribution and control of medicinal products are taken by a central body (a state institution or national coordination centre). This model involves the consolidation of public procurement, centralised inventory management and coordinated distribution of resources among healthcare facilities. Unlike the decentralised model, the centralised logistics chain is characterised by a single point of management and control, with the state or a specialised national body acting as the main coordinator. In this case, supplies of medicinal products and consumables are consolidated through joint public procurement. Although this model limits market competition at the local level, it ensures greater sustainability and predictability, especially in times of crisis, by eliminating logistical chaos and guaranteeing the availability of critical medicines even in the most remote parts of the country.



**Фигура 3.** Организация на дистрибуцията на лекарствени продукти при децентрализиран и централизиран логистичен модел  
Източник: авторска разработка



**Figure 3.** Organisation of the distribution of medicinal products in a decentralised and centralised logistics model

Source: Author's own work

Комбинация от двата модела – централизиран и децентрализиран, се явява хибридният логистичен модел. Той представлява интегриран организационен подход, който комбинира предимствата на централизираните и децентрализираните системи за снабдяване. При този модел стратегическите функции – като планиране на националните резерви, управление на критични лекарствени продукти, координация при извънредни ситуации и провеждане на централизиран обществени поръчки за определени лекарствени продукти или терапевтични групи – се осъществяват от централен държавен орган или специализирана структура. В същото време оперативните процеси, свързани с ежедневното снабдяване на лечебните заведения, могат да останат децентрализиранни, като болниците запазват възможността да сключват договори с различни доставчици в рамките на регулаторно определени правила. Подобна организационна конфигурация позволява едновременно постигане на икономии от мащаба, по-добро стратегическо управление на риска и по-висока устойчивост на системата при кризи, без да се елиминира напълно пазарната конкуренция и оперативната гъвкавост на отделните лечебни заведения. В този смисъл хибридният модел може да се разглежда като балансиран инструмент за управление на лекарствената сигурност, който съчетава координационната роля на държавата с ефективността на децентрализираните логистични механизми.

В научната литература съществуват множество изследвания, разглеждащи отделни аспекти на фармацевтичните вериги за доставки, включително управление на запасите, устойчивост на логистичните системи и регулаторни механизми при недостиг на лекарства. Въпреки това се

A combination of the two models – centralised and decentralised – is the hybrid logistics model, which represents an integrated organisational approach that combines the advantages of centralised and decentralised supply systems. In this model, strategic functions – such as planning national reserves, managing critical medicines, coordinating emergency situations and conducting centralised public procurement for certain medicines or therapeutic groups – are carried out by a central government body or specialised structure. At the same time, operational processes related to the daily supply of healthcare facilities can remain decentralised, with hospitals retaining the ability to enter into contracts with different suppliers within the framework of regulatory rules. Such an organisational configuration allows for economies of scale, better strategic risk management and greater system resilience in crises, without completely eliminating market competition and the operational flexibility of individual healthcare facilities. In this sense, the hybrid model can be seen as a balanced tool for managing drug security, combining the coordinating role of the state with the efficiency of decentralised logistics mechanisms.

There are numerous studies in the scientific literature examining individual aspects of pharmaceutical supply chains, including inventory management, the resilience of logistics systems and regulatory mechanisms in the event of drug shortages. However, there are only a limited number of systematic analyses that compare centralised and decentralised models of drug supply in the hospital sector, especially in the context of crisis situations and the specific regulatory environment

наблюдава ограничен брой систематични анализи, които да разглеждат в сравнителен план централизираните и децентрализираните модели на снабдяване с лекарствени продукти в болничния сектор, особено в контекста на кризисни ситуации и на специфичната регулаторна среда на България. В научна литература сравнително рядко се анализират възможностите за комбиниране на двата подхода чрез хибридни организационни модели, които съчетават предимствата на централизираното стратегическо управление с оперативната гъвкавост на децентрализираните системи. Липсва и задълбочен анализ на това как подобни модели могат да бъдат приложени в рамките на съществуващата нормативна рамка и институционална структура на българската здравна система. В този контекст настоящото изследване адресира именно тази научна и практическа празнина, като разглежда логистичната верига на лекарствените продукти в болничната помощ през призмата на организационните модели на управление на снабдяването.

## ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Целта на настоящото изследване е да се анализира ефективността и устойчивостта на различните организационни модели за снабдяване с лекарствени продукти в болничния сектор – централизирани, децентрализирани и хибридни – и да се оцени техният потенциал за гарантиране на непрекъснат достъп до лекарства при извънредни ситуации, застрашаващи общественото здраве, като успоредно с това се проучи потенциалът за минимизиране на логистичния риск и гарантиране на лекарствената безопасност в България при кризисни сценарии. За постигане на тази цел се поставят следните изследователски задачи:

- анализ на структурата на логистичната верига на лекарствените продукти в болничната помощ;
- идентифициране на основните предимства и ограничения на централизирания и децентрализирания модел на снабдяване;
- изследване на международни практики за управление на лекарствени доставки при кризисни ситуации;
- оценка на потенциала за прилагане на хибриден модел, който да подобри устойчивостта на системата в България.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Настоящото изследване използва комбиниран методологичен подход, включващ документален анализ, сравнителен институционален анализ, стратегически анализ на управленските модели и оценка на риска във веригите за доставки на лекарствени продукти. Международният опит е използван като референтна рамка.

Анализът се основава на няколко основни групи източници:

- Нормативни документи – национално и европейско за-

in Bulgaria. The scientific literature rarely analyses the possibilities for combining the two approaches through hybrid organisational models that combine the advantages of centralised strategic management with the operational flexibility of decentralised systems. There is also a lack of in-depth analysis of how such models can be applied within the existing regulatory framework and institutional structure of the Bulgarian healthcare system. In this context, the present study addresses precisely this scientific and practical gap by examining the logistics chain of medicinal products in hospital care through the prism of organisational models of supply management.

## AIM AND TASKS

The aim of this study is to analyse the effectiveness and sustainability of different organisational models for the supply of medicinal products in the hospital sector – centralised, decentralised and hybrid – and to assess their potential for ensuring uninterrupted access to medicines in emergency situations threatening public health, while at the same time exploring the potential for minimising logistical risk and ensuring drug safety in Bulgaria in crisis scenarios.

To achieve this goal, the following research tasks are set:

- analysis of the structure of the logistics chain for medicinal products in hospital care;
- identification of the main advantages and limitations of the centralised and decentralised supply models;
- research on international practices for managing drug supplies in crisis situations;
- assessment of the potential for implementing a hybrid model to improve the resilience of the system in Bulgaria.

## MATERIAL AND METHODS

This study uses a combined methodological approach, including documentary analysis, comparative institutional analysis, strategic analysis of management models, and risk assessment in drug supply chains. International experience is used as a reference framework.

The analysis is based on several main groups of sources:

- Regulatory documents – national and European legislation and policies in the field of health security and pharmaceutical logistics.

конодателство и политики в областта на здравната сигурност и фармацевтичната логистика;

- Научни публикации и академична литература - статии, публикувани научни списания в областта на фармацевтичната политика, здравната икономика и управлението на веригите за доставки;
- Доклади и аналитични документи на международни организации;
- Политики и оперативни модели на отделни държави – подбрани на база критериите: различна степен на централизация на системата за лекарствено снабдяване, наличие на добре документирани практики или политики и географско и институционално разнообразие.

Сравнителният анализ между централизираните и децентрализираните модели се извършва чрез набор от индикатори, групирани в три основни категории показател: показатели за ефективност, показатели за риск и показатели за устойчивост на системата. Комбинираният анализ на тези показатели позволява да се оцени способността на различните логистични модели да осигуряват непрекъснат достъп до лекарствени продукти както при нормални условия, така и при извънредни ситуации

### SWOT и TOWS анализ на централизирания модел

За да бъде оценена стратегическата приложимост на централизирания модел на дистрибуция на лекарствени продукти, е необходимо неговото систематизирано разглеждане през призмата на вътрешните и външните фактори, влияещи върху функционирането му. SWOT анализът позволява структурирано идентифициране на силните и слабите страни на модела, както и на възможностите и заплахите, произтичащи от външната среда. Този инструмент предоставя аналитична основа за формулиране на стратегически насоки и за оценка на устойчивостта на модела в условията на пазарна динамика и извънредни ситуации.

СИЛНИ СТРАНИ (S)	СЛАБИ СТРАНИ (W)
S1. Икономии от мащаба и по-ниски цени (монополичен ефект)	W1. Single Point of Failure (SPOF) – зависимост от централен склад
S2. Единна ценова политика и елиминиране на междуболнични ценови различия	W2. Намалена оперативна гъвкавост при спешни доставки
S3. Стандартизирани и прозрачни процедури чрез централен електронен портал	W3. Административна инерция и тромави процедури
S4. Национален контрол върху наличности и възможност за стратегически резерв	W4. Ограничена автономия на лечебните заведения
S5. Професионално управление и внедряване на модерни складови технологии	W5. Потенциално забавяне при въвеждане на иновативни терапии
S6. Засилена държавна позиция при кризи и международни преговори	W6. Географска концентрация на логистичния риск

• Scientific publications and academic literature – articles published in scientific journals in the field of pharmaceutical policy, health economics and supply chain management;

• Reports and analytical documents of international organisations

• Policies and operational models of individual countries – selected on the basis of the following criteria: varying degrees of centralisation of the drug supply system, existence of well-documented practices or policies, and geographical and institutional diversity

The comparative analysis between centralised and decentralised models is carried out using a set of indicators grouped into three main categories: efficiency indicators, risk indicators and system sustainability indicators. The combined analysis of these indicators makes it possible to assess the ability of different logistics models to ensure uninterrupted access to medicines both under normal conditions and in emergency situations

### SWOT and TOWS analysis of the centralised model

In order to assess the strategic applicability of the centralised model of medicinal product distribution, it is necessary to systematically examine it through the prism of the internal and external factors affecting its functioning. SWOT analysis allows for the structured identification of the strengths and weaknesses of the model, as well as the opportunities and threats arising from the external environment. This tool provides an analytical basis for formulating strategic guidelines and assessing the sustainability of the model in the context of market dynamics and emergency situations.

STRENGTHS (S)	WEAKNESSES (W)
S1. Economies of scale and lower prices (monopsony effect)	W1. Single Point of Failure (SPOF) – dependence on a central warehouse
S2. Uniform pricing policy and elimination of price differences between hospitals	W2. Reduced operational flexibility for urgent deliveries
S3. Standardised and transparent procedures through a central electronic portal	W3. Administrative inertia and cumbersome procedures
S4. National control over stocks and possibility for strategic reserves	W4. Limited autonomy of healthcare facilities
S5. Professional management and implementation of modern warehouse technologies	W5. Potential delays in the introduction of innovative therapies.
S6. Strengthened state position in crises and international negotiations	W6. Geographical concentration of logistical risk

ВЪЗМОЖНОСТИ (O)	ЗАПЛАХИ (T)
O1. Дигитализация и национална система за мониторинг в реално време	T1. Корупционен риск при мащабни обществени поръчки
O2. Европейско финансиране и интеграция с механизми като rescEU	T2. Глобален недостиг на активни фармацевтични субстанции
O3. Създаване на национален стратегически лекарствен резерв	T3. Кибератаки и технологични сривове
O4. Изграждане на регионални логистични хъбове (хибриден модел)	T4. Транспортни и инфраструктурни прекъсвания
O5. Законодателни промени за въвеждане на критерий „устойчивост“ в ЗОП	T5. Институционална съпротива и обжалване на процедури

Докато SWOT идентифицира вътрешните фактори (силни и слаби страни) и външните фактори (възможности и заплахи), TOWS прави следващата, по-важна стъпка – комбинира ги в конкретни стратегически направления. Целта е да трансформира аналитичните констатации в управленски стратегии, като се подпомогне вземането на стратегически решения и се покаже как една система може проактивно да използва ресурсите си и да минимизира рисковете.

OPPORTUNITIES (O)	THREATS (T)
O1. Digitalisation and national real-time monitoring system	T1. Corruption risk in large-scale public procurement
O2. European funding and integration with mechanisms such as rescEU.	T2. Global shortage of active pharmaceutical ingredients
O3. Creation of a national strategic medicine reserve	T3. Cyberattacks and technological failures
O4. Construction of regional logistics hubs (hybrid model)	T4. Transport and infrastructure disruptions
O5. Legislative changes to introduce a "sustainability" criterion in the Public Procurement Act	T5. Institutional resistance and appeals against procedures

While SWOT identifies internal factors (strengths and weaknesses) and external factors (opportunities and threats), TOWS takes the next, more important step – combining them into specific strategic directions. The aim is to transform analytical findings into management strategies, supporting strategic decision-making and showing how a system can proactively use its resources and minimise risks.

	ВЪЗМОЖНОСТИ (O)	ЗАПЛАХИ (T)
<b>СИЛНИ СТРАНИ (S)</b>	<b>SO стратегии (Maxi–Maxi)</b>	<b>ST стратегии (Maxi–Mini)</b>
	1. Използване на икономии от мащаба за изграждане на национален стратегически резерв	1. Централизираната прозрачност като инструмент за ограничаване на корупционния риск
	2. Интеграция на централизирания електронен портал с национална система за мониторинг в реално време	2. Националният контрол върху наличностите за противодействие на глобален недостиг
	3. Използване на засилената държавна преговорна позиция за участие в европейски съвместни доставки	3. Централната координация при кризи за минимизиране на транспортни прекъсвания
<b>СЛАБИ СТРАНИ (W)</b>	<b>WO стратегии (Mini–Maxi)</b>	<b>WT стратегии (Mini–Mini)</b>
	4. Инвестиране в модерни складови технологии чрез европейско финансиране	4. Технологична модернизация като защита срещу кибератаки
	1. Намаляване на SPOF риска чрез изграждане на регионални логистични хъбове (хибриден модел)	1. Разработване на аварийен план при срив на централен склад
	2. Повишаване на гъвкавостта чрез дигитални системи за спешни заявки, цифровизация	2. Въвеждане на независим одитен механизъм за големи обществени поръчки
	3. Ограничаване на административната инерция чрез нормативна реформа	3. Поддържане на минимални болнични буферни запаси
	4. Комбиниране на централизирано договаряне с децентрализирано физическо разпределение	4. Законодателни гаранции за ускорено въвеждане на иновативни терапии

	OPPORTUNITIES (O)	THREATS (T)
<b>STRENGTHS (S)</b>	<b>SO strategies (Maxi–Maxi)1.</b>	<b>ST strategies (Maxi–Mini)</b>
	1. Use economies of scale to build a national strategic reserve	1. Centralised transparency as a tool for limiting corruption risk.
	2. Integration of the centralised electronic portal with a national real-time monitoring system	2. National control over stocks to counter global shortages
	3. Use of the strengthened state negotiating position to participate in European joint deliveries	3. Central coordination in crises to minimise transport disruptions
	4. Investment in modern storage technologies through European funding	4. Technological modernisation as protection against cyber attacks
<b>WEAKNESSES (W)</b>	<b>WO strategies (Mini–Maxi)</b>	<b>WT strategies (Mini–Mini)</b>
	1. Reducing SPOF risk by building regional logistics hubs (hybrid model)	1. Developing a contingency plan in case of central warehouse failure
	2. Increasing flexibility through digital systems for urgent orders, digitisation	2. Introducing an independent audit mechanism for large public procurement contracts
	3. Limiting administrative inertia through regulatory reform	3. Maintaining minimum hospital buffer stocks
	4. Combining centralised procurement with decentralised physical distribution	4. Legislative guarantees for accelerated introduction of innovative therapies

### Сравнителен анализ между централизиран и децентрализиран модел

Ефективността на болничното снабдяване зависи фундаментално от архитектурата на логистичната верига, която в съвременната практика варира между моделите на пълна централизация и пазарно-ориентирана децентрализация. Настоящият сравнителен анализ цели да изследва как тези две противоположни концепции влияят върху устойчивостта на доставките, като съпостави гъвкавостта на конкурентния пазар със стратегическата сигурност на единното държавно управление.

### Comparative analysis between the centralised and decentralised models

The efficiency of hospital supply fundamentally depends on the architecture of the logistics chain, which in modern practice varies between models of complete centralisation and market-oriented decentralisation. This comparative analysis aims to examine how these two opposing concepts affect the sustainability of supplies by comparing the flexibility of a competitive market with the strategic security of unified state management.

Критерий	Централизиран модел	Децентрализиран модел
<b>Ефективност</b>	Монопсоничен ефект; уеднаквени национални цени; по-силна преговорна позиция спрямо производители	Ограничени икономии; вариращи цени между лечебните заведения; зависимост от индивидуалната покупателна способност
<b>Разходи за управление</b>	По-ниски средни административни разходи на единица продукт при големи обеми	По-високи относителни административни разходи поради множество паралелни процедури
<b>Риск (структурен)</b>	Концентриран риск (Single Point of Failure); системна уязвимост при срив на централен склад	Диверсифициран риск; възможност за заместване при отпадане на отделен дистрибутор
<b>Оперативна гъвкавост</b>	По-ниска зависимост от централен график и логистична организация	Висока възможност за директни регионални доставки и бърза реакция
<b>Контрол и прозрачност</b>	Централизиран мониторинг; по-лесна проследимост; унифицирани процедури	Фрагментиран контрол; различни практики; по-трудна национална координация
<b>Контрол върху наличности</b>	Национално управление на запасите; възможност за стратегически резерв и преразпределение	Локално управление; ограничена видимост на национално ниво

<b>Кризисна устойчивост</b>	Висока при наличие на стратегически резерви; силна държавна координация	Зависи от локалните буфери; липса на централен механизъм за преразпределение
<b>Скорост при спешни доставки</b>	Потенциално забавяне (24–48 ч.); необходима е добре изградена транспортна мрежа	По-бърза реакция чрез регионални дистрибутори
<b>Въвеждане на иновации</b>	Възможно забавяне поради централизираните процедури и анексиране на договори	По-бързо въвеждане чрез самостоятелни болнични решения
<b>Конкурентна среда</b>	Ограничена конкуренция; риск от зависимост от малък брой доставчици	По-широка конкуренция между множество търговци на едро
<b>Корупционен риск</b>	Концентриран при големи обществени поръчки	Децентрализиран, но по-малък по мащаб
<b>Технологична модернизация</b>	По-лесно внедряване на автоматизирани системи и централен софтуер	Технологично неравномерно развитие между лечебните заведения
<b>Географска устойчивост</b>	Уязвим при централизирана складова локация без регионални хъбове	По-устойчив при регионални дистрибуторски структури
<b>Административна тежест</b>	Централизирана, но потенциално тромава	Разпределена, но дублираща се
<b>Справедлив достъп между болници</b>	Висока степен на равнопоставеност в цените и условията	Възможни различия в условията на снабдяване
<b>Дългосрочна устойчивост</b>	Висока при хибриден вариант с регионални буфери	Средна; силно зависима от пазарната динамика

Criterion	Centralised model	Decentralised model
<b>Efficiency</b>	Monopsony effect; uniform national prices; stronger bargaining position vis-à-vis producers	Limited savings; varying prices between healthcare facilities; dependence on individual purchasing power
<b>Management costs</b>	Lower average administrative costs per unit of output for large volumes	Higher relative administrative costs due to multiple parallel procedures
<b>Risk (structural)</b>	Concentrated risk (single point of failure); systemic vulnerability in the event of central warehouse failure	Diversified risk; possibility of substitution in case of failure of a single distributor
<b>Operational flexibility</b>	Lower dependence on central scheduling and logistics organisation	High potential for direct regional deliveries and rapid response
<b>Control and transparency</b>	Centralised monitoring; easier traceability; unified procedures	Fragmented control; different practices; more difficult national coordination
<b>Control over availability</b>	National stock management; possibility for strategic reserves and reallocation	Local management; limited visibility at national level
<b>Crisis resilience</b>	High if strategic reserve is available; strong government coordination	Depends on local buffers; lack of central redistribution mechanism
<b>Speed of emergency deliveries</b>	Potential delays (24–48 hours); well-developed transport network required	Faster response through regional distributors
<b>Introduction of innovations</b>	Possible delays due to centralised procedures and contract annexation	Faster introduction through independent hospital decisions
<b>Competitive environment</b>	Limited competition; risk of dependence on a small number of suppliers	Broader competition between multiple wholesalers
<b>Corruption risk</b>	Concentrated in large public procurement contracts	Decentralised, but smaller in scale
<b>Technological modernisation</b>	Easier implementation of automated systems and centralised software	Technological uneven development between healthcare facilities

<b>Geographical sustainability</b>	Vulnerable to centralised warehouse location without regional hubs	More sustainable with regional distribution structures
<b>Administrative burden</b>	Centralised but potentially cumbersome	Distributed, but duplicative
<b>Fair access between hospitals</b>	High degree of equality in prices and conditions	Possible differences in supply conditions
<b>Long-term sustainability</b>	High in hybrid option with regional buffers	Average; highly dependent on market dynamics

### Международен опит и добри практики

При търсенето на оптимален модел на логистика на лекарствени продукти и консумативи за нуждите на лечебните заведения за болнична помощ можем да се поучим от опита на други държави, внедрили различни степени на централизация. Тук е направен кратък обзор на такъв тип практики в различни държави.






### International experience and good practices

In the search for an optimal model for the logistics of medicinal products and consumables for the needs of hospital care facilities, we can learn from the experience of other countries that have implemented varying degrees of centralisation. Here is a brief overview of such practices in different countries.

ДЪРЖАВА	ОБЩА ИНФОРМАЦИЯ	ПРОЦЕС НА ДИСТРИБУЦИЯ	ДРУГИ ОСОБЕНОСТИ
<b>ДАНИЯ</b> 	<p>Централизирано национално договаряне, организирано от Amgros (държавен закупчик), от 1990 г. Amgros отговаря за сключването на рамкови споразумения с различни търговци на едро.</p>	<p>Физическата дистрибуция не е чрез един централен склад - след като Amgros договори цените, болничните аптеки продължават да поръчват директно от доставчиците, но при централно договорени условия.</p>	<p>Дания комбинира централизирано договаряне с гъвкава дистрибуция. Amgros управлява договорите и осигурява национални алтернативи при недостиг.</p>
<b>МЕКСИКО</b> 	<p>От началото на 2024 г. функционира „мега-аптека“ в покрайнините на Мексико Сити. Въпреки името, това е държавен централен склад.</p>	<p>Складът от 4 000 m<sup>3</sup> съхранява основни лекарства и доставя в цялата страна за 24-48 часа чрез Vigtech, с подкрепа от армията при извънредни ситуации.</p>	<p>Централизираното снабдяване цели да предотврати недостига в болниците, но е обект на критика относно обществените поръчки, дистрибуцията и регулаторни въпроси.</p>
<b>ЙОРДАНИЯ</b> 	<p>През октомври 2024 г. Йордания откри държавен централен склад за лекарства с площ 4 800 m<sup>2</sup>, с модерно оборудване и национална дистрибуция, финансиран от ЕС и подкрепен от СЗО.</p>	<p>Модерен централен склад е стратегическо предимство за Йордания, подкрепен от национална мрежа от 14 склада, формираща устойчива основа за снабдяването с лекарства.</p>	<p>Йордания е пример как международното сътрудничество и финансиране могат да изградят инфраструктура, осигуряваща както равнопоставен достъп до лекарства, така и готовност при извънредни ситуации.</p>
<b>САЩ</b> 	<p>САЩ поддържат стратегически резерви от критично важни лекарства. Стратегическият национален резерв (Strategic National Stockpile) позволява бързо разгръщане на лекарства и медицински консумативи при извънредни ситуации.</p>	<p>След федерална координация доставките се извършват в рамките на 24 часа, като щатите отговарят за местното разпределение към лечебните заведения.</p>	<p>Стратегическият национален резерв съхранява големи количества лекарства и медицински консумативи, за да защити населението при големи извънредни ситуации в общественото здраве, които нарушават местните доставки.</p>
<b>ЕВРОПЕЙСКИ СЪЮЗ</b> 	<p>След COVID-19 Механизъмът за гражданска защита на ЕС еволюира със създаването на стратегически резерв rescEU - изцяло финансиран от ЕС инструмент, който укрепва националните капацитети и повишава европейската сигурност.</p>	<p>Чрез rescEU Европейската комисия координира логистиката и поддържа големи стратегически запаси от критични лекарства, антидоти и медицинско оборудване в 22 държави.</p>	<p>Ключова част от готовността на rescEU е подкрепата при ХБРЯ кризи чрез запаси от дефицитни лекарства, антидоти, дезинфектанти и ключово медицинско оборудване като вентилатори и монитори.</p>

Фигура 4. Централизиранни модели за логистика на лекарствени продукти

Източник: авторска разработка

COUNTRY	GENERAL INFORMATION	DISTRIBUTION PROCESS	OTHER SPECIFICS
<b>DENMARK</b> 	Centralized national negotiation organized by Amgros (state purchaser), since 1990. Amgros is responsible for concluding framework agreements with various wholesalers.	Physical distribution is not through a single central warehouse – after Amgros negotiates prices, hospital pharmacies continue to order directly from suppliers, but under centrally agreed conditions.	Denmark combines centralized negotiation with flexible distribution. Amgros manages contracts and ensures national alternatives during shortages.
<b>MEXICO</b> 	From the beginning of 2024, a "mega-pharmacy" on the outskirts of Mexico City has been functional. Despite the name, this is a state-owned central warehouse.	The 4,000 m <sup>2</sup> warehouse stores essential medicines and delivers throughout the country within 24–48 hours via Birmex, supported by the army in emergencies.	Centralized supply aims to prevent shortages in hospitals, but is subject to criticism regarding public procurement, distribution, and regulatory issues.
<b>JORDAN</b> 	In October 2024, Jordan opened a state central drug warehouse with an area of 4,800 m <sup>2</sup> , with modern equipment and national distribution, funded by the EU and supported by WHO.	A modern central warehouse is a strategic advantage for Jordan, supported by a national network of 14 warehouses, forming a sustainable basis for medicine supply.	Jordan is an example of how international cooperation and financing can build infrastructure ensuring both equitable access to medicines and readiness for emergencies.
<b>USA</b> 	The USA maintains strategic reserves of critically important medicines. The Strategic National Stockpile (SNS) allows rapid deployment of medicines and medical supplies in emergencies.	Following federal coordination, deliveries are made within 24 hours, with states responsible for local distribution to treatment facilities.	The Strategic National Stockpile stores large quantities of medicines and medical supplies to protect the population in major emergencies that disrupt local supplies.
<b>EUROPEAN UNION</b> 	Following COVID-19, the EU Civil Protection Mechanism evolved with the creation of the strategic reserve rescEU – fully funded by an EU instrument, strengthening national capacities and increasing European security.	Through rescEU, the European Commission coordinates logistics and supports large strategic stocks of critical medicines, antidotes, and medical equipment in 22 countries.	A key part of rescEU's readiness is support during CBRN crises through stocks of deficient medicines, antidotes, disinfectants, and key medical equipment such as ventilators and monitors.

**Figure 4. Centralised models for the logistics of medicinal products**

Source: Author's own work

**Кралство Дания:** Датската система, чрез организацията Amgros, представлява успешен пример за баланс между централизирано договаряне и децентрализирана логистика (6). Моделът се основава на консолидиране на обемите за постигане на икономии от мащаба при държавните поръчки, като същевременно запазва гъвкавостта на директните доставки от производител до болнична аптека. Ролята на Amgros е стратегическа – мониторинг на качеството и управление на дефицитите, което води до бюджетна ефективност и минимизиране на липсите (7).

**Мексико:** От 2024 г. Мексико въвежда модела на т.нар. „мега-аптека“ – мащабен държавен склад, целящ преодоляване на хроничните дефицити в здравната система. Логистиката е поверена на държавна компания и армията, с амбиция за покритие на страната до 48 часа (8). Въпреки това, подходът е обект на критичен анализ относно способността на свръхцентрализацията да реши системни проблеми като корупция, лошо планиране и риск от изтичане на срока на годност на продуктите, въпреки успешния прецедент с дистрибуцията на COVID ваксини (9).

**Кралство Йордания:** С подкрепата на ЕС и СЗО, Йордания изгражда модерна инфраструктура, включваща централен склад и мрежа от 14 подструктури. Този модел акцентира върху фармацевтичната сигурност, технологичната обезпеченост и проследимостта по веригата на доставки. В геополитическия контекст на Близкия изток системата осигурява стратегическа устойчивост при кризи и бежански вълни, като служи за пример за ефективно

**Kingdom of Denmark:** The Danish system, through the Amgros organisation, is a successful example of a balance between centralised procurement and decentralised logistics(6) . The model is based on consolidating volumes to achieve economies of scale in public procurement, while maintaining the flexibility of direct deliveries from the manufacturer to the hospital pharmacy. Amgros plays a strategic role in monitoring quality and managing shortages, which leads to budget efficiency and minimises shortages (7) .

**Mexico:** From 2024, Mexico is introducing the model of the so-called „mega-pharmacy“ – a large-scale state warehouse aimed at overcoming chronic shortages in the healthcare system. Logistics are entrusted to a state-owned company and the army, with the ambition of covering the country within 48 hours (8) . However, the approach has been subject to critical analysis regarding the ability of over-centralisation to solve systemic problems such as corruption, poor planning and the risk of product expiry, despite the successful precedent with the distribution of COVID vaccines(9) .

**Kingdom of Jordan:** With support from the EU and WHO, Jordan is building a modern infrastructure comprising a central warehouse and a network of 14 substructures. This model focuses on pharmaceutical security, technological security and traceability throughout the supply chain. In the geopolitical context of the Middle East, the system provides strategic resilience

усвояване на международно финансиране.

**САЩ:** Американският подход се фокусира върху поддържането на секретни стратегически резерви, предназначени изключително за реакция при мащабни бедствия (биотероризъм, епидемии). Системата е проектирана за бърза мобилизация и дистрибуция до всяка точка на страната в рамките на 24 часа, допълвайки щатските ресурси при изчерпване на локалния капацитет.

**Европейски съюз:** В отговор на пандемията от COVID-19, ЕС еволюира към създаване на наднационален стратегически резерв чрез механизма rescEU. Финансиран изцяло от Съюза, този инструмент гарантира наличност на критични медикаменти, ХБРЯ (химически, биологични, радиологични и ядрени) антидоти и медицинска апаратура (10). Целта е постигане на стратегическа автономност и координиран отговор при трансгранични кризи, като се надграждат националните капацитети на държавите членки. Именно като отговор на кризата от COVID-19 през октомври 2021г. е създадена Генерална дирекция HERA (Health Emergency Preparedness and Response Authority) към Европейската комисия (11). Ролята на HERA е да предотвратява, открива и да осигурява бърза реакция на извънредни ситуации за общественото здраве. През настоящата многогодишна финансова рамка HERA е финансирана с 6 милиарда евро за периода 2021-2027 г. (12), (13). Мисията на HERA е да подобри готовността и отговора на сериозни трансгранични заплахи за здравето в областта на медицинските мерки за противодействие (като ваксини, лекарства, медицинско оборудване и диагностични средства) чрез следните основни допълващи се канали:

- Укрепване на координацията на здравната сигурност в рамките на ЕС по време на фазата за готовност и реакция при кризи и обединяване на държавите членки, индустрията и съответните заинтересовани страни (14);
- Справяне с уязвимостите и стратегическите зависимости в рамките на ЕС, свързани с разработването, производството, снабдяването, натрупването и разпространението на медицински мерки за противодействие (14);

Безспорен успех е обединяването на усилията на държавите членки при осигуряването на мерки за медицинско противодействие, включително и лекарствени продукти, в отговора срещу пандемията от COVID-19 (15). През втората половина на 2020 г. Европейската комисия проведе успешно съвместна обществена поръчка за закупуването на лекарствения продукт Veklury (INN Remdesivir). Общо 36 страни участват в Споразумението за съвместни обществени поръчки, включително всички държави от ЕС, Норвегия и Исландия (двете държави от Европейското икономическо пространство), Обединеното кралство, както и шест страни кандидатки и потенциални кандидатки. Благодарение на участието си в споразумението тези държави доставиха лекарствения продукт Veklury на своите граждани в условията на спешност.

С цел превенция и недопускане на установяване на ендемични огнища на MPOX в Европейския съюз, на 17 ноември

in crises and refugee waves, serving as an example of effective use of international funding.

**USA:** The American approach focuses on maintaining secret strategic reserves intended exclusively for response to large-scale disasters (bioterrorism, epidemics). The system is designed for rapid mobilisation and distribution to any point in the country within 24 hours, supplementing state resources when local capacity is exhausted.

**European Union:** In response to the COVID-19 pandemic, the EU has evolved towards the creation of a supranational strategic reserve through the rescEU mechanism. Funded entirely by the Union, this instrument ensures the availability of critical medicines, CBRN (chemical, biological, radiological and nuclear) antidotes and medical equipment(10) . The aim is to achieve strategic autonomy and a coordinated response to cross-border crises by building on the national capacities of Member States. It was in response to the COVID-19 crisis that the Health Emergency Preparedness and Response Authority (HERA) was set up within the European Commission in October 2021(11) . HERA's role is to prevent, detect and ensure a rapid response to public health emergencies. Under the current multiannual financial framework, HERA is funded with €6 billion for the period 2021-2027(12) ,(13) . HERA's mission is to improve preparedness and response to serious cross-border health threats in the field of medical countermeasures (such as vaccines, medicines, medical equipment and diagnostic tools) through the following main complementary channels:

- Strengthening health security coordination within the EU during the preparedness and response phase of a crisis, and bringing together Member States, industry and relevant stakeholders (14) ;
- Addressing vulnerabilities and strategic dependencies within the EU related to the development, production, supply, stockpiling and distribution of medical countermeasures (14) ;

The pooling of Member States' efforts to secure medical countermeasures, including medicinal products, in response to the COVID-19 pandemic has been an undeniable success(15) . In the second half of 2020, the European Commission successfully conducted a joint procurement for the purchase of the medicinal product Veklury (INN Remdesivir). A total of 36 countries are participating in the Joint Procurement Agreement, including all EU countries, Norway and Iceland (the two countries of the European Economic Area), the United Kingdom, as well as six candidate and potential candidate countries. Thanks to their participation in the agreement, these countries delivered the medicinal product Veklury to their citizens on an emergency basis.

In order to prevent and avoid the establishment of endemic foci of MPOX in the European Union, on 17 November 2022, the signing of a Framework Agreement,

ември 2022 г. е обявено подписването на Рамков договор, на базата на Joint Procurement Agreement, между Bavarian Nordic и DG HERA като представител на Европейската комисия, за доставка на ваксината Jynneos/Imvanex. В Рамковия договор участваха 14 държави членки, като участието им в договора им позволи да доставят до 2 милиона дози от ваксината на територията на своята държава през периода 2023 и 2024 г. (16), (17).

Споразумението за съвместни обществени поръчки (JPA) има потенциала да увеличи сътрудничеството и ефективността на здравната система на ниво ЕС, при условие че са налице стимули за устойчиво сътрудничество. Съвместното споразумение за обществени поръчки (JPA) се различава от традиционните методи за обществени поръчки, както е посочено по-долу (18):

- **Централизация:** JPA централизира процеса на възлагане на обществени поръчки, включително подготовката на тръжната процедура, процеса на избор на доставчик и преговорите за бъдещия рамков договор. Това позволява по-рационализиран и ефективен процес на обществени поръчки (19).
- **Възлагане на обществени поръчки в различни държави:** JPA е иновативен инструмент за възлагане на обществени поръчки в различни държави за медицински противодействия срещу трансгранични заплахи за здравето. Това позволява на участващите държави членки на ЕС да имат достъп до безопасни, ефективни и достъпни лекарства, ваксини и медицински изделия (19).
- **Равен достъп:** JPA има за цел да осигури справедлив и рентабилен достъп до медицински консумативи за участващите държави членки на ЕС по време на сериозни здравни кризи. Това гарантира, че всички участващи страни имат достъп до необходимите медицински консумативи, независимо от техния размер или икономическо състояние (19).
- **Подобрена сигурност на доставките:** JPA има за цел да подобри сигурността на доставките за всички държави членки на ЕС. Това гарантира, че участващите страни имат достъп до необходимите медицински доставки по време на криза (19).
- **Професионални мрежи:** JPA има за цел да създаде професионални мрежи между участващите страни. Това дава възможност за споделяне на най-добри практики и опит, което може да доведе до подобрени здравни резултати. (19),(20).

### Централизирано и децентрализирано снабдяване при извънредни ситуации

Съвременното управление на веригите за доставки в здравеопазването се намира в търсене на постоянен баланс между два фундаментални, но често противоречащи си императива: икономическата ефективност и оперативната устойчивост. Дискусията между централизираното и децентрализираното планиране на лекарствени продукти не е просто логистичен въпрос, а стратегически избор, който дефинира способността на националните системи

based on the Joint Procurement Agreement, between Bavarian Nordic and DG HERA as representative of the European Commission, for the supply of the Jynneos/Imvanex vaccine was announced. Fourteen Member States participated in the Framework Agreement, which allowed them to supply up to 2 million doses of the vaccine in their countries during 2023 and 2024 (16), (17).

The Joint Procurement Agreement (JPA) has the potential to increase cooperation and efficiency in the EU health system, provided that incentives for sustainable cooperation are in place. The Joint Procurement Agreement (JPA) differs from traditional procurement methods, as outlined below (18):

- **Centralisation:** The JPA centralises the public procurement process, including the preparation of the tender procedure, the supplier selection process and the negotiation of the future framework contract. This allows for a more streamlined and efficient public procurement process (19);
- **Cross-border procurement:** The JPA is an innovative tool for cross-border procurement of medical countermeasures against cross-border health threats. This allows participating EU Member States to have access to safe, effective and affordable medicines, vaccines and medical devices (19);
- **Equal access:** The JPA aims to ensure fair and cost-effective access to medical supplies for participating EU Member States during serious health crises. This ensures that all participating countries have access to the necessary medical supplies, regardless of their size or economic situation (19);
- **Improved security of supply:** The JPA aims to improve security of supply for all EU Member States. This ensures that participating countries have access to the necessary medical supplies during a crisis (19);
- **Professional networks:** The JPA aims to establish professional networks between participating countries. This enables the sharing of best practices and experience, which can lead to improved health outcomes (19),(20).

### Centralised and decentralised supply in emergency situations

Modern healthcare supply chain management seeks to strike a constant balance between two fundamental but often conflicting imperatives: economic efficiency and operational resilience. The debate between centralised and decentralised planning of medicinal products is not simply a logistical issue, but a strategic choice that defines the ability of national systems to function both under routine conditions and under extreme stress. An analysis of international experience — from the Scandinavian model to approaches in Latin America and the Middle East — reveals that the solution is rarely binary, but requires a complex architecture tailored to the specific threats.

да функционират както в условия на рутина, така и при екстремни натоварвания. Анализът на международния опит — от скандинавския модел до подходите в Латинска Америка и Близкия изток — разкрива, че решението рядко е бинарно, а изисква комплексна архитектура, съобразена със спецификата на заплахите.

Централизираният модел, в своята най-чиста форма, предлага неоспорими предимства по отношение на финансовата ефективност и стратегическия контрол. Примерът на Кралство Дания и организацията Amgros илюстрира т.нар. „административна централизация“. Чрез консолидиране на покупателната способност на национално ниво държавата постига значителни икономии от мащаба и елиминира фрагментацията при договарянето. Този модел обаче прави важно разграничение между финансовия поток и физическата дистрибуция. Докато договарянето е централизирано, доставката остава децентрализирана — директно от доставчик до болница. Това предотвратява създаването на логистични „тесни места“ и запазва гъвкавостта на веригата.

В контраст, Мексико възприема подход на „физическа свръхцентрализация“ чрез създаването на държавна „мега-аптека“. Този модел е реакция на системни дефицити и корупционни практики, като се опитва да гарантира наличност чрез държавен монопол върху склада. Въпреки че теоретично осигурява пълен контрол върху наличностите и справедливо разпределение, този подход носи присъщите рискове на гигантизма — тромавост, бюрократична тежест и опасност от мащабни загуби при лошо планиране или изтичане на срок на годност. Критиците на мексиканския модел подчертават, че централизацията на склада не решава автоматично проблемите с планирането, а може дори да ги обостри, ако липсват ефективни канали за обратна връзка от периферията. Именно затова ефективността на избрания модел се тества най-силно при извънредни ситуации, които поставят системата под асиметричен натиск. Тук дебатът „централизация срещу децентрализация“ придобива нови измерения в зависимост от характера на кризата.

### **Хибриден модел на снабдяване при извънредни ситуации**

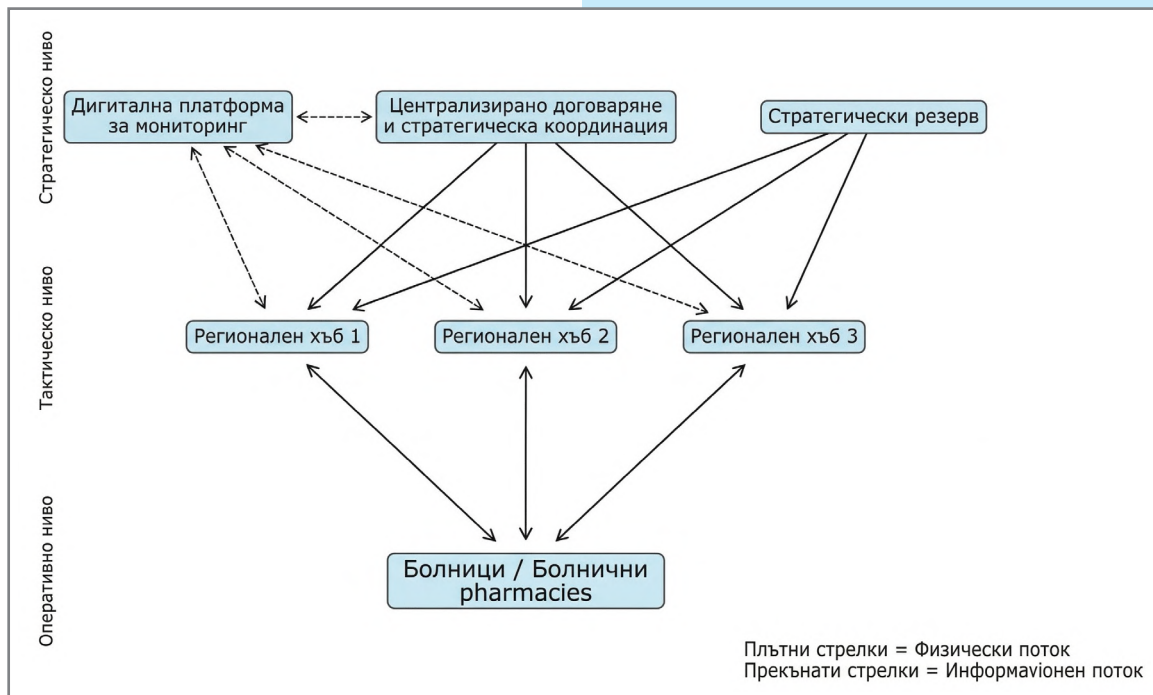
В условията на извънредни ситуации ефективното управление на логистичните вериги за лекарствени продукти изисква баланс между централизирана координация и децентрализирана оперативна гъвкавост. В този контекст се предлага концептуален хибриден модел на снабдяване, който интегрира стратегическо национално планиране с регионално разпределение на ресурсите.

The centralised model, in its purest form, offers undeniable advantages in terms of financial efficiency and strategic control. The example of the Kingdom of Denmark and the Amgros organisation illustrates what is known as „administrative centralisation“. By consolidating purchasing power at the national level, the state achieves significant economies of scale and eliminates fragmentation in negotiations. However, this model makes an important distinction between the financial flow and physical distribution. While negotiation is centralised, delivery remains decentralised — directly from the supplier to the hospital. This prevents the creation of logistical bottlenecks and preserves the flexibility of the chain. In contrast, Mexico has adopted an approach of „physical hyper-centralisation“ through the creation of a state-owned „mega-pharmacy“.

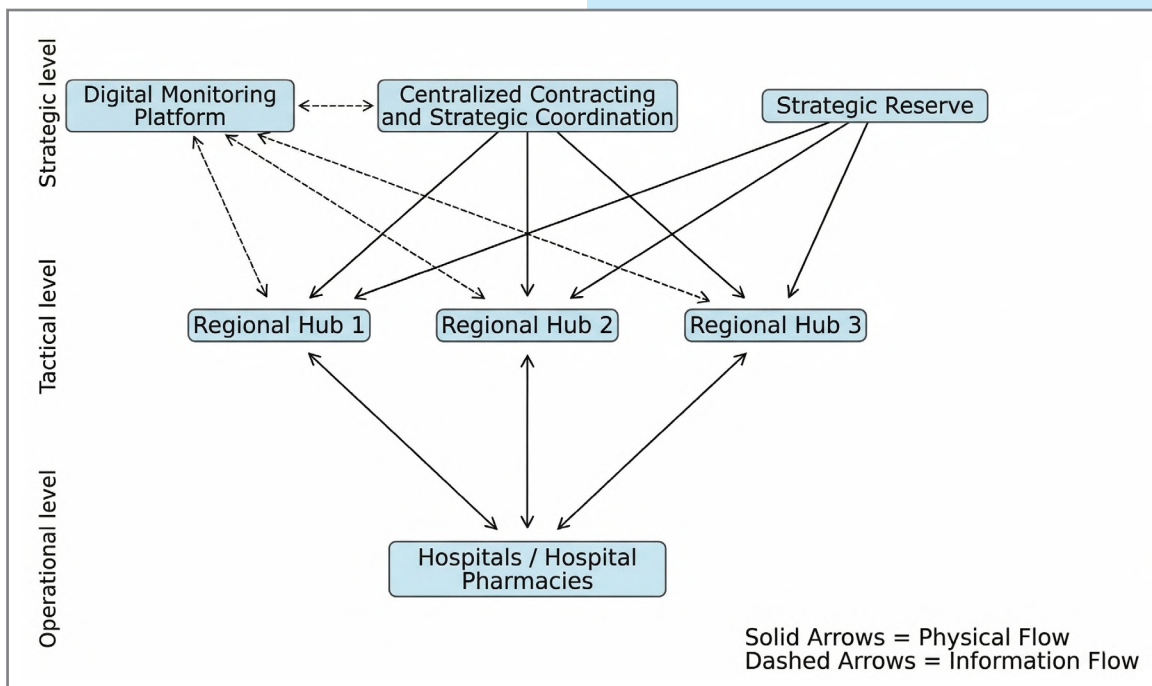
In contrast, Mexico has adopted an approach of „physical hyper-centralisation“ by creating a state-owned „mega-pharmacy“. This model is a response to systemic shortages and corrupt practices, attempting to guarantee availability through a state monopoly on warehousing. Although it theoretically ensures complete control over availability and fair distribution, this approach carries the inherent risks of gigantism — sluggishness, bureaucratic burden, and the danger of large-scale losses due to poor planning or expiration dates. Critics of the Mexican model point out that centralising the warehouse does not automatically solve planning problems and may even exacerbate them if there are no effective channels for feedback from the periphery. This is why the effectiveness of the chosen model is most strongly tested in emergency situations that put the system under asymmetric pressure. Here, the „centralisation versus decentralisation“ debate takes on new dimensions depending on the nature of the crisis.

### **Hybrid model of supply in emergency situations**

In emergency situations, effective management of logistics chains for medicinal products requires a balance between centralised coordination and decentralised operational flexibility. In this context, a conceptual hybrid supply model is proposed, which integrates strategic national planning with regional resource allocation.



**Фигура 5.** Концептуален хибриден модел на доставка на лекарствени продукти до лечебните заведения  
 Източник: авторска разработка



**Figure 5.** Conceptual hybrid model for the supply of medicinal products to healthcare facilities  
 Source: author's own work

Предложеният концептуален хибриден модел на логистика на лекарствени продукти е структуриран в три взаимосвързани управленски нива – стратегическо, тактическо и оперативно – които интегрират централизираното стратегическо управление на ресурсите с децентрализираното оперативно разпределение на лекарствените продукти.

На стратегическо ниво функционира централен координационен орган, който изпълнява ключови функции, свързани с управлението на системата на национално равнище. Неговите основни задачи включват централизираното договаряне на лекарствени продукти чрез национални процедури за обществени поръчки, управлението на националния стратегически резерв и координацията на доставките при извънредни ситуации. Важен елемент на това ниво е интегрираната дигитална платформа за мониторинг, която осигурява централизирано наблюдение на наличностите в системата. Платформата представлява информационна инфраструктура, която събира в реално време данни за наличности, потребление и прогнозни потребности на лечебните заведения. Чрез тази система се осъществява централизирано управление на информацията, което позволява ранно идентифициране на потенциални дефицити и своевременно предприемане на корективни действия.

На тактическо ниво моделът се реализира чрез мрежа от регионални логистични хъбове, които функционират като междинни дистрибуционни центрове между националната система и лечебните заведения. Тези структури изпълняват ключова роля в управлението на физическите логистични потоци, като осигуряват съхранение на оперативни запаси, регионално разпределение на лекарствените продукти и координация на доставките към лечебните заведения. Освен това регионалните хъбове участват в механизми за преразпределение на ресурси при възникване на недостиг в отделни части на системата. Мрежовата структура от няколко регионални центъра повишава устойчивостта на логистичната система чрез диверсификация на инфраструктурата и намаляване на риска от т.нар. „single point of failure“, характерен за силно централизиран логистични модели.

На оперативно ниво се намират болничните аптеки и лечебните заведения, които представляват крайната точка на логистичната верига и непосредствения интерфейс между системата на снабдяване и пациента. На това ниво се осъществява приемането, съхранението и управлението на болничните запаси от лекарствени продукти, както и тяхното предоставяне за терапевтични нужди. Съществена функция на оперативното ниво е и подаването на информация за наличности и потребление към регионалните логистични центрове и националната система за мониторинг, което осигурява непрекъснат информационен поток в рамките на цялата система.

Функционирането на хибридният модел се основава на взаимодействието между два основни типа потоци – физически и информационен. Физическият поток отразява движението на лекарствените продукти по логистичната

The proposed conceptual hybrid model of medicine logistics is structured in three interrelated management levels – strategic, tactical and operational – which integrate centralised strategic resource management with decentralised operational distribution of medicines.

At the strategic level, there is a central coordinating body that performs key functions related to the management of the system at the national level. Its main tasks include the centralised procurement of medicinal products through national public procurement procedures, the management of the national strategic reserve and the coordination of supplies in emergency situations. An important element at this level is the integrated digital monitoring platform, which provides centralised monitoring of stocks in the system. The platform is an information infrastructure that collects real-time data on stocks, consumption and forecast needs of healthcare facilities. This system enables centralised information management, allowing early identification of potential shortages and timely corrective action.

At the tactical level, the model is implemented through a network of regional logistics hubs that function as intermediate distribution centres between the national system and healthcare facilities. These structures play a key role in managing physical logistics flows by providing storage of operational stocks, regional distribution of medicinal products and coordination of deliveries to healthcare facilities. In addition, regional hubs participate in mechanisms for redistribution of resources in the event of shortages in individual parts of the system. The network structure of several regional centres increases the resilience of the logistics system by diversifying the infrastructure and reducing the risk of the so-called „single point of failure“ characteristic of highly centralised logistics models.

At the operational level are hospital pharmacies and medical institutions, which represent the end point of the logistics chain and the immediate interface between the supply system and the patient. At this level, hospital stocks of medicinal products are received, stored and managed, and made available for therapeutic needs. An essential function at the operational level is the submission of information on availability and consumption to regional logistics centres and the national monitoring system, which ensures a continuous flow of information throughout the entire system.

The functioning of the hybrid model is based on the interaction between two main types of flows – physical and information. The physical flow reflects the movement of medicinal products along the logistics chain – from central procurement and strategic reserves to regional logistics hubs, and from there to hospital pharmacies and patients. This architecture allows for the efficient distribution of medicinal products and the maintenance of operational stocks at regional level, which reduces the risk of local shortages.

верига – от централното договаряне и стратегическия резерв към регионалните логистични хъбове, а оттам към болничните аптеки и пациентите. Тази архитектура позволява ефективно разпределение на лекарствените продукти и поддържане на оперативни запаси на регионално ниво, което намалява риска от локални дефицити.

Информационният поток се движи в обратна посока и включва обмен на данни между болничните аптеки, регионалните логистични центрове и националната дигитална платформа за мониторинг. Чрез този механизъм се събират данни за текущите наличности, нивата на потребление, прогнозните потребности и сигналите за потенциален недостиг на лекарствени продукти. Тази информационна архитектура създава условия за динамично управление на запасите и оптимизиране на логистичните решения в реално време.

Важен компонент на модела е и механизмът за управление на кризи, който се активира при извънредни ситуации като пандемии, природни бедствия или прекъсване на международните вериги на доставки. В такива случаи системата позволява освобождаване на количества от стратегическите резерви, пренасочване на доставки между регионалните логистични хъбове и приоритизация на лечебните заведения според степента на медицинска необходимост. По този начин хибридният модел съчетава икономическата ефективност на централизираното договаряне с оперативната гъвкавост и устойчивостта на децентрализираната логистична инфраструктура, което го прави подходящ за управление на снабдяването както при нормални условия, така и при кризисни сценарии.

## ДИСКУСИЯ

При пандемични ситуации, като кризата с COVID-19, централизираното управление се оказва критично необходимо. В началото на пандемията децентрализираните системи демонстрираха своите слабости — вътрешна конкуренция между болниците, спекулативни цени и неравномерно разпределение на животоспасяващи ресурси. В този контекст централизацията на информацията и ресурсите позволява на държавата да приоритизира разпределението на база медицинска необходимост, а не на база платежоспособност. Опитът на САЩ със Стратегическия национален резерв (Strategic National Stockpile) и на ЕС с механизма rescEU показва, че наличието на централен буфер е задължително условие за поемане на първоначалния шок от рязкото нарастване на потреблението. Въпреки това, при природни бедствия (земетресения, наводнения), които разрушават физическата инфраструктура, пълната централизация се превръща в стратегическа уязвимост. Концепцията за „Единична точка на провал“ (Single Point of Failure - SPOF) става реална заплаха — ако достъпът до централния склад бъде прекъснат, цялата система колабира. В такива сценарии децентрализираният модел, при който наличностите са разпръснати близо до крайния потребител, осигурява по-висока степен на оцеляемост. Още по-остро стои въпросът при военни конфликти. В условия на война логистиката е част от нацио-

The information flow moves in the opposite direction and includes data exchange between hospital pharmacies, regional logistics centres and the national digital monitoring platform. This mechanism collects data on current stocks, consumption levels, forecast needs and signals of potential drug shortages. This information architecture creates conditions for dynamic inventory management and real-time optimisation of logistics solutions.

An important component of the model is the crisis management mechanism, which is activated in emergency situations such as pandemics, natural disasters or disruptions to international supply chains. In such cases, the system allows for the release of quantities from strategic reserves, the redirection of deliveries between regional logistics hubs and the prioritisation of healthcare facilities according to the degree of medical need. In this way, the hybrid model combines the economic efficiency of centralised procurement with the operational flexibility and resilience of a decentralised logistics infrastructure, making it suitable for supply management in both normal conditions and crisis scenarios.

## DISCUSSION

In pandemic situations, such as the COVID-19 crisis, centralised management proves to be critically necessary. At the beginning of the pandemic, decentralised systems demonstrated their weaknesses — internal competition between hospitals, speculative prices and uneven distribution of life-saving resources. In this context, centralising information and resources allows the state to prioritise distribution based on medical need rather than ability to pay. The experience of the United States with the Strategic National Stockpile and the EU with the rescEU mechanism shows that the existence of a central buffer is a prerequisite for absorbing the initial shock of a sharp increase in consumption. However, in the event of natural disasters (earthquakes, floods) that destroy physical infrastructure, complete centralisation becomes a strategic vulnerability. The concept of a „single point of failure“ (SPOF) becomes a real threat — if access to the central warehouse is interrupted, the entire system collapses. In such scenarios, a decentralised model, where stocks are scattered close to the end user, provides a higher degree of survivability. The issue is even more acute in military conflicts. In wartime, logistics is part of national security. A central warehouse is an easy and highly effective target for the enemy — both for kinetic strikes and cyberattacks. Analysis of the facts

налната сигурност. Един централен склад представлява лесна и високоефективна цел за противника — както за кинетични удари, така и за кибератаки. Анализът на фактите води до заключението, че противопоставянето на двата модела е непродуктивно. Устойчивото бъдеще на лекарственото снабдяване лежи в хибридните архитектури, които съчетават силните страни на двата подхода. Ярък пример за такъв синтез е опитът на Кралство Йордания. Страната интегрира модерен централен склад с мрежа от 14 регионални бази. Тази структура позволява централизиран контрол, стандартизация и технологично проследяване (характеристики на централизацията), като същевременно поддържа физически буфери близо до населението (характеристика на децентрализацията). Това осигурява устойчивост както срещу локални прекъсвания на транспорта, така и срещу натиск върху цялата система, като например бежански вълни. Подобна логика следва и Европейският съюз с rescEU. Вместо да замени националните системи, този механизъм ги надгражда, създавайки стратегически резерв, дислоциран в различни държави членки. Това е форма на „федерализирана централизация“ — общо управление на ресурси, които са физически децентрализирани.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализът показва, че устойчивостта на системата не може да бъде гарантирана чрез крайна форма на централизация или пълна децентрализация. Оптималният модел предполага централизирано стратегическо планиране и договаряне, съчетано с децентрализирано оперативно разпределение чрез регионални хъбове. Необходимо е интегрирана информационна система за мониторинг в реално време, както и нормативна адаптация за въвеждане на стратегически резерв от критично важни лекарствени продукти. Оптималният модел за планиране на лекарствени продукти изисква централизация на информацията и стратегията, но диверсификация на физическото изпълнение. Държавите трябва да се стремят към единно управление на данните и поръчките за постигане на икономическа ефективност и справедливост, но същевременно да поддържат мрежова структура от складове и резерви, която гарантира, че системата ще остане функционална, дори когато отделни нейни звена бъдат компрометирани от бедствия или конфликти.

Бъдещето на болничната логистика в България изисква хибриден модел, гарантиращ икономическа ефективност и системна устойчивост. Централизираните механизми следва да бъдат ограничени до стратегически нива, докато оперативната гъвкавост се запази на регионално равнище.

leads to the conclusion that opposing the two models is counterproductive. The sustainable future of drug supply lies in hybrid architectures that combine the strengths of both approaches. A striking example of such a synthesis is the experience of the Kingdom of Jordan. The country has integrated a modern central warehouse with a network of 14 regional bases. This structure allows for centralised control, standardisation and technological tracking (characteristics of centralisation), while maintaining physical buffers close to the population (a characteristic of decentralisation). This provides resilience against both local transport disruptions and pressure on the entire system, such as refugee waves. The European Union follows a similar logic with rescEU. Rather than replacing national systems, this mechanism builds on them, creating a strategic reserve deployed across different Member States. This is a form of „federalised centralisation“ — joint management of resources that are physically decentralised.

## CONCLUSION

The analysis shows that the sustainability of the system cannot be guaranteed through extreme centralisation or complete decentralisation. The optimal model involves centralised strategic planning and negotiation, combined with decentralised operational distribution through regional hubs. An integrated information system for real-time monitoring is needed, as well as regulatory adaptation to introduce a strategic reserve of critically important medicines. The optimal model for planning medicines requires centralisation of information and strategy, but diversification of physical implementation. Countries should strive for unified data and order management to achieve economic efficiency and fairness, while maintaining a networked structure of warehouses and reserves that ensures the system remains functional even when individual units are compromised by disasters or conflicts.

The future of hospital logistics in Bulgaria requires a hybrid model that ensures economic efficiency and systemic resilience. Centralised mechanisms should be limited to strategic levels, while operational flexibility should be maintained at the regional level.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Badreldin HA, Atallah B. Global drug shortages due to COVID-19: Impact on patient care and mitigation strategies. *Res Soc Adm Pharm* 2021;17:1946–9. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2020.05.017>.
2. Закон за лекарствните продукти в хуманната медицина. ДВ, бр. 31 от 13.04.2007 г., посл. изм. и доп. София: Народно събрание на Република България. n.d.
3. Victorino G. Corporate Donations in the Context of Covid-19: Insights on Trust and Policy Innovation Opportunities. *Emerg Sci J* 2024;8:1839–46. <https://doi.org/10.28991/ESJ-2024-08-05-010>.
4. Специализирана електронна система за проследяване и анализ на лекарствните продукти, включени в Позитивния лекарствен списък на Република България n.d.
5. Belcheva V, Grigorov E, Balkanski S. Rational use of antibiotics and the importance of pharmacists' support. *Scr Sci Pharm* 2022;9:21. <https://doi.org/10.14748/ssp.v9i1.8593>.
6. Ehlers LH, Jensen MB, Schack H. Competitive tenders on analogue hospital pharmaceuticals in Denmark 2017–2020. *J Pharm Policy Pract* 2022;15:69. <https://doi.org/10.1186/s40545-022-00464-6>.
7. CENTRALIZING PROCUREMENT OF MEDICINES TO SAVE COSTS FOR DENMARK n.d.
8. Mexico's Megafarmacia – Solution to Medicine Shortages or Political Manoeuvre n.d.
9. Gómez-Dantés O, Dreser A, Wirtz VJ, Reich MR. Challenges of Guaranteeing Access to Medicines in Mexico: Lessons from Recent Changes in Pharmaceuticals Procurement. *Health Syst Reform* 2022;8:2084221. <https://doi.org/10.1080/23288604.2022.2084221>.
10. rescEU - European Civil Protection and Humanitarian Aid Operations n.d. [https://civil-protection-humanitarian-aid.ec.europa.eu/what/civil-protection/resceu\\_en](https://civil-protection-humanitarian-aid.ec.europa.eu/what/civil-protection/resceu_en) (accessed February 13, 2026).
11. European Commission. COMMISSION DECISION of 16 September 2021 establishing the Health Emergency Preparedness and Response Authority 2021. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32021D0929%2802%29>.
12. European Commission. Directorate-General for Health Emergency Preparedness and Response Authority n.d. [https://commission.europa.eu/about/departments-and-executive-agencies/health-emergency-preparedness-and-response-authority\\_en](https://commission.europa.eu/about/departments-and-executive-agencies/health-emergency-preparedness-and-response-authority_en).
13. Anderson M, Forman R, Mossialos E. Navigating the role of the EU Health Emergency Preparedness and Response Authority (HERA) in Europe and beyond. *Lancet Reg Health - Eur* 2021;9:100203. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100203>.
14. Wouters OJ, Forman R, Anderson M, Mossialos E, McKee M. The launch of the EU Health Emergency Preparedness and Response Authority (HERA): Improving global pandemic preparedness? *Health Policy* 2023;133:104844. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2023.104844>.
15. Gallina S. Preparing Europe for future health threats and crises: the European Health Union. *Eurosurveillance* 2023;28. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.5.2300066>.
16. Framework contract signed under EU4Health to guarantee a fast response to future health crises - European Health and Digital Executive Agency (HaDEA) 2023. [https://hadea.ec.europa.eu/news/framework-contract-signed-under-eu4health-guarantee-fast-response-future-health-crises-2023-06-30\\_en](https://hadea.ec.europa.eu/news/framework-contract-signed-under-eu4health-guarantee-fast-response-future-health-crises-2023-06-30_en).
17. European Commission. Health Union: HERA secures additional vaccine doses in the fight against the monkeypox outbreak 2022.
18. Commission Decision C(2014) 2258 final - Public Health n.d. [https://health.ec.europa.eu/publications/commission-decision-c2014-2258-final\\_en](https://health.ec.europa.eu/publications/commission-decision-c2014-2258-final_en) (accessed February 13, 2026).
19. Mcevoy E, Ferri D. The Role of the Joint Procurement Agreement during the COVID-19 Pandemic: Assessing Its Usefulness and Discussing Its Potential to Support a European Health Union. *Eur J Risk Regul* 2020;11:851–63. <https://doi.org/10.1017/err.2020.91>.
20. Балкански С., Найденов Т., Кирилов Б., Гетов И. Тенденции и очаквания за иновациите във фармацевтичната индустрия. *Здравна политика и мениджмънт*, 2018;18(3):26-31. Balkanski S, Naydenov T, Kirilov B, Getov I. Trends and expectations for innovation in pharmaceutical industry. *Health policy and management*, 2018;18(3):26-31.

**Адрес за кореспонденция:**

Маг. фарм. Орлин Недев  
 Министерство на здравеопазването  
 София, “пл. Света Неделя” № 5  
 е-поща: onedev@mh.government.bg  
 ORCID ID: 0000-0003-1414-4390

**Address for correspondence:**

Mag. Pharm. Orlin Nedev  
 Ministry of Health  
 Sofia, 5 Sveta Nedelya Square  
 e-mail: onedev@mh.government.bg  
 ORCID ID: 0000-0003-1414-4390

## НЕОБХОДИМОСТТА ОТ ПРОМЯНА В КОМУНИКАЦИОННИЯ МОДЕЛ ЛЕКАР–ПАЦИЕНТ: ИЗСЛЕДВАНЕ СРЕД ЗДРАВНИ СПЕЦИАЛИСТИ В БЪЛГАРИЯ

Цветелина Шопниколова

Медицински университет - София

Факултет по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир  
Воденичаров, дмн“

### РЕЗЮМЕ

**Въведение:** Комуникацията между лекаря и пациента заема централно място в съвременната медицинска практика и е ключов компонент на качеството на здравните услуги. Ефективното общуване допринася за изграждането на доверие, по-добро разбиране на здравословното състояние, повишено терапевтично сътрудничество и по-добри лечебни резултати. Въпреки това, в условията на административна натовареност и системни ограничения, комуникацията често остава недостатъчно ефективна.

**Цел:** Настоящото изследване има за цел да анализира актуалното състояние на комуникационния модел лекар-пациент в България, като се фокусира върху нагласите и самооценката на здравните специалисти, идентифицира основните затруднения в процеса на общуване и очертае потребностите от промяна и усъвършенстване на комуникациите.

**Материал и методи:** Проведено е количествено изследване чрез анонимна онлайн анкета, реализирана с помощта на Google Forms. В проучването участват 176 здравни специалисти, включително лекари, медицински сестри, акушерки, лекари по дентална медицина и лекарски асистенти.

**Резултати:** Получените резултати показват, че по-голямата част от анкетиранияте оценяват своите комуникационни умения като добри или много добри. В същото време се открояват значими бариери пред ефективната комуникация, сред които липса на достатъчно време за консултация, ниска здравна грамотност на пациентите, емоционални реакции и организационни ограничения в лечебните заведения. Значителен дял от участниците не са преминали специализирано обучение по комуникация, но изразяват готовност за участие в такива обучения.

**Обсъждане:** Данните потвърждават съществуването на разминаване между осъзнатата значимост на комуникацията като професионална компетентност и реалните условия за нейното прилагане в клиничната практика.

**Заключение:** Резултатите от изследването подчертават необходимостта от структурирана промяна в комуникационния модел чрез въвеждане на целенасочени обучения, стандартизирани комуникационни модели и институционална подкрепа.

**Ключови думи:** лекар - пациент, комуникация, здравна грамотност, здравни специалисти, обществено здраве

## THE NEED FOR CHANGE IN THE DOCTOR–PATIENT COMMUNICATION MODEL: A STUDY AMONG HEALTHCARE PROFESSIONALS IN BULGARIA

Tsvetelina Shopnikolova

Medical University – Sofia

Faculty of Public Health “Prof. Dr. Tsekomir  
Vodenicharov, DSc, PhD”

### РЕЗЮМЕ

**Introduction:** Doctor–patient communication occupies a central position in contemporary medical practice and represents a key component of healthcare quality. Effective communication contributes to the development of trust, better understanding of the health condition, increased therapeutic cooperation, and improved treatment outcomes. Nevertheless, under conditions of administrative burden and systemic constraints, communication often remains insufficiently effective.

**Aim:** The aim of the present study was to analyze the current state of the doctor–patient communication model in Bulgaria, focusing on the attitudes and self-assessment of healthcare professionals, identifying the main difficulties in the communication process, and outlining the need for change and improvement of communication practices.

**Material and Methods:** A quantitative study was conducted using an anonymous online survey administered via Google Forms. A total of 176 healthcare professionals participated, including physicians, nurses, midwives, dentists, and physician assistants.

**Results:** The obtained results show that the majority of respondents assess their communication skills as good or very good. At the same time, significant barriers to effective communication were identified, including lack of sufficient consultation time, low patient health literacy, emotional reactions, and organizational constraints within healthcare institutions. A substantial proportion of participants had not undergone specialized communication training, but expressed readiness to participate in such training.

**Discussion:** The data confirm the existence of a discrepancy between the recognized importance of communication as a professional competence and the real conditions for its application in clinical practice.

**Conclusion:** The results of the study highlight the need for a structured change in the communication model through the introduction of targeted training, standardized communication models, and institutional support.

**Keywords:** doctor–patient; communication; health literacy; healthcare professionals; public health

## ВЪВЕДЕНИЕ

Комуникацията е основополагаща и важна част от модерната и съвременна медицинска практика. Тя детерминира насоката в процеса на изграждане на доверие, качеството на диагностичната дейност, степента на взаимодействие и сътрудничество между лекаря и пациента, както и крайния резултат от терапевтичния процес. Световната здравна организация (1) признава, че ефективната комуникация е ключов индикатор за качеството на здравната услуга. Според Stewart (2) пациентите, които разбират своето състояние и терапия, демонстрират по-добра прогноза и по-висока удовлетвореност и ефективност при лечението.

В последните години в България се наблюдава напредък по отношение на осъзнаването и прилагането на ефективни комуникационни модели в медицинската практика, като все по-често се акцентира върху значението на емпатията, активното слушане и партньорския подход в отношенията лекар–пациент. Въпреки това, в много лечебни заведения традиционният, йерархично ориентиран модел на взаимодействие все още доминира или не е напълно заменен от съвременни, пациент-центрирани практики. Административната натовареност, ограниченото време за консултации и недостатъчната подготовка в областта на комуникационните умения продължават да възпрепятстват пълноценното изграждане на доверие и сътрудничество. (3, 4) Именно тази динамика определя посоката на процеса на доверие, качеството на диагностичната дейност, степента на взаимодействие между лекар и пациент, както и крайния терапевтичен резултат. (5)

## ЦЕЛ

Целта на настоящото изследване е да се установи и систематизира състоянието на комуникационния модел „лекар - пациент“ в България — с акцент върху актуалните нагласи, самооценка и саморефлексия на здравните специалисти, реалните трудности в общуването и въздействието на вътрешноорганизационни и системни фактори — и въз основа на това да се разработят практически препоръки за подобряване на този комуникационен модел.

Конкретните задачи на изследването са:

1. Да се анализират комуникационните нагласи и самооценка на здравните специалисти.
2. Да се идентифицират най-често срещаните трудности при взаимодействие с пациенти.
3. Да се оцени влиянието на организационни и системни фактори върху качеството на комуникацията между лекаря и пациента.
4. Да се формулират практически препоръки за усъвършенстване на модела „лекар –пациент“.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Анкетният инструмент е разработен специално за целите на настоящото изследване, като процесът на конструиране се основава на преглед на утвърдени международни модели за медицинска комуникация и пациент-центри-

## INTRODUCTION

Communication is a fundamental and essential part of modern medical practice. It determines the direction of trust-building, the quality of diagnostic activity, the degree of interaction and cooperation between physician and patient, as well as the final outcome of the therapeutic process. The World Health Organization (1) recognizes that effective communication is a key indicator of healthcare quality. According to Stewart (2), patients who understand their condition and therapy demonstrate better prognosis, higher satisfaction, and greater effectiveness of treatment.

In recent years, progress has been observed in Bulgaria in terms of awareness and implementation of effective communication models in medical practice, with increasing emphasis on empathy, active listening, and a partnership-based approach in doctor–patient relationships. Nevertheless, in many healthcare institutions, the traditional hierarchically oriented model of interaction still dominates or has not been fully replaced by contemporary patient-centered practices. Administrative workload, limited consultation time, and insufficient preparation in communication skills continue to hinder the establishment of trust and cooperation. (3, 4) This dynamic determines the direction of trust-building, the quality of diagnostic activity, the degree of interaction between physician and patient, as well as the final therapeutic outcome. (5)

## AIM

The aim of the present study was to identify and systematize the current state of the doctor–patient communication model in Bulgaria, with emphasis on the current attitudes, self-assessment, and self-reflection of healthcare professionals, the real difficulties in communication, and the impact of internal organizational and systemic factors, and on this basis to develop practical recommendations for improving this communication model.

Specific objectives of the study were:

- To analyze communication attitudes and self-assessment among healthcare professionals.
- To identify the most common difficulties in interactions with patients.
- To assess the influence of organizational and systemic factors on the quality of doctor–patient communication.
- To formulate practical recommendations for improving the doctor–patient communication model.

## MATERIAL AND METHODS

The survey instrument was developed specifically for the purposes of the present study, with the construction process based on a review of established international models of medical communication and patient-centered

ран подход (Calgary–Cambridge, patient-centered care), както и на анализ на съвременни емпирични изследвания в областта на взаимодействието между лекар и пациент.

Първоначалната версия на анкетата включва 15 въпроса, формулирани в съответствие с целите и задачите на изследването и обхващащи четири основни категории:

- социодемографски и професионални характеристики;
- самооценка на комуникационните умения;
- идентифициране на основни комуникационни затруднения;
- нагласи към обучение и развитие на комуникационната компетентност.

С цел осигуряване на съдържателна валидност, въпросите са подложени на експертна оценка от трима специалисти в областта на медицинската психология и общественото здраве, които дават препоръки за прецизиране на формулировките и елиминиране на припокриващи се индикатори. В резултат анкетата е редуцирана до 12 въпроса, включващи както затворени, така и полуотворени въпроси.

Проведено е пилотно тестване сред 15 здравни специалисти, които не са включени в основната извадка. Получените данни показват добра разбираемост на въпросите и адекватна продължителност за попълване. На база на пилотното изследване не е установена необходимост от съществени корекции, което позволява използването на инструмента в окончателния му вид.

Проучването е с количествен и описателен характер, проведено чрез анонимната онлайн анкета, изготвена в Google Forms. Анкетата включва 12 въпроса с фиксирани и отворени отговори.

В изследването участват 176 здравни специалисти от различни медицински звена в България:

- 61,1% – медицински сестри
- 20,6% – лекари
- 6,9% – лекари по дентална медицина
- 6,3% – лекарски асистенти
- 5,1% – акушерки

Анкетата обхваща следните области:

- пол, възраст, професия, опит и тип лечебно заведение;
- самооценка на комуникационни умения;
- идентифициране на трудности в комуникацията;
- нагласи към обучение и развитие.

Данните са обработени чрез честотен и процентен анализ. Резултатите са обобщени в таблична форма и интерпретирани спрямо основните хипотези на изследването.

care (Calgary–Cambridge model, patient-centered care), as well as an analysis of contemporary empirical research in the field of doctor–patient interaction.

The initial version of the questionnaire included 15 questions formulated in accordance with the aims and objectives of the study and covering four main categories:

- sociodemographic and professional characteristics;
- self-assessment of communication skills;
- identification of major communication difficulties;
- attitudes toward training and development of communication competence.

In order to ensure content validity, the questions were subjected to expert evaluation by three specialists in the fields of medical psychology and public health, who provided recommendations for refining the wording and eliminating overlapping indicators. As a result, the questionnaire was reduced to 12 questions, including both closed and semi-open items.

A pilot test was conducted among 15 healthcare professionals who were not included in the main sample. The obtained data demonstrated good comprehensibility of the questions and appropriate completion time. Based on the pilot study, no need for substantial revisions was identified, allowing the instrument to be used in its final form.

The study was quantitative and descriptive in nature and was conducted via an anonymous online questionnaire created in Google Forms. The questionnaire consisted of 12 questions with fixed and open-ended responses.

A total of 176 healthcare professionals from various medical settings in Bulgaria participated in the study:

- 61.1% nurses;
- 20.6% physicians;
- 6.9% dentists;
- 6.3% physician assistants;
- 5.1% midwives.

The survey covered the following areas: gender, age, profession, professional experience, and type of healthcare institution; self-assessment of communication skills; identification of communication difficulties; attitudes toward training and development.

Data were processed using frequency and percentage analysis. The results were summarized in tabular form and interpreted in relation to the main hypotheses of the study.

**Табл. 1.** Социодемографски и професионални характеристики на извадката

Показател	Категория	n	%
Пол	Жени	150	85,2
	Мъже	26	14,8
Възраст	20–39 години	42	23,9
	40–60 години	134	76,1
Професионален опит	≤ 20 години	51	29,0
	> 20 години	125	71,0
Професия	Медицински сестри	108	61,1
	Лекари	36	20,5
	Лекари по дентална медицина	12	6,8
	Лекарски асистенти	11	6,3
	Акушерки	9	5,1
Тип лечебно заведение	Болница	123	69,9
	Частен кабинет	35	19,9
	Поликлиника	18	10,2

Подборът на участниците е осъществен чрез метод на удобна (невероятностна) извадка, като анкетата е разпространена онлайн чрез професионални мрежи, социални платформи и неформални професионални общности на здравни специалисти. Включващите критерии са: упражняване на медицинска професия в България и активно участие в лечебния процес.

Използваният метод на подбор позволява включване на здравни специалисти от различни професионални групи и типове лечебни заведения, което осигурява хетерогенност на извадката и широка перспектива върху изследвания проблем. В същото време, липсата на случаен подбор ограничава възможността за пълна представителност на резултатите за всички здравни специалисти в страната.

Настоящото изследване има предимно описателен и аналитичен характер и не цели генерализация на резултатите към цялата популация, а идентифициране на основни тенденции, нагласи и проблемни зони в комуникационния модел лекар–пациент. Тези ограничения следва да бъдат отчетени при интерпретацията на данните и при планирането на бъдещи изследвания с вероятностен дизайн и по-голяма извадка.

## РЕЗУЛТАТИ

Повечето респонденти са жени (85%) на възраст между 40 и 60 години, с над 20 години професионален опит. Основната част от тях работят в болници (70%), следвани от частни кабинети (20%) и поликлиники (10%).

Анализът по професионални групи показва, че най-висока самооценка на комуникационните умения декларират лекарите и лекарите по дентална медицина, при които над три четвърти от респондентите ги определят като

**Table 1.** Sociodemographic and Professional Characteristics of the Sample

Indicator	Category	n	%
Gender	Female	150	85,2
	Male	26	14,8
Age	20–39 years	42	23,9
	40–60 years	134	76,1
Professional experience	≤ 20 years	51	29,0
	> 20 years	125	71,0
Profession	Nurses	108	61,1
	Physicians	36	20,5
	Dentists	12	6,8
	Physician assistants	11	6,3
	Midwives	9	5,1
Type of healthcare institution	Hospital	123	69,9
	Private practice	35	19,9
	Outpatient clinic	18	10,2

Participant selection was carried out using a convenience (non-probability) sampling method, with the questionnaire distributed online through professional networks, social media platforms, and informal professional communities of healthcare professionals. Inclusion criteria were active medical practice in Bulgaria and direct involvement in patient care.

The applied sampling method allowed the inclusion of healthcare professionals from different professional groups and types of healthcare institutions, ensuring heterogeneity of the sample and a broad perspective on the research problem. At the same time, the lack of random sampling limits the possibility of full representativeness of the results for all healthcare professionals in the country.

The present study has a predominantly descriptive and analytical character and does not aim to generalize the results to the entire population, but rather to identify key trends, attitudes, and problem areas in the doctor–patient communication model. These limitations should be considered when interpreting the findings and when planning future studies with probabilistic designs and larger samples.

## RESULTS

Most respondents were women (85%) aged between 40 and 60 years, with more than 20 years of professional experience. The majority of participants worked in hospital settings (70%), followed by private practices (20%) and outpatient clinics (10%).

The analysis by professional groups shows that physicians and dentists reported the highest self-assessment of communication skills, with more than three-quarters of

„добри“ или „много добри“. Сред медицинските сестри и акушерките се наблюдава по-висок дял на отговорите „средни“, което може да се интерпретира като по-критична саморефлексия и по-чест директен контакт с пациенти в ситуации на емоционално напрежение.

По отношение на комуникационните бариери, ниската здравна грамотност на пациентите е водещ проблем във всички професионални групи, като тя се отчита най-често от медицинските сестри и лекарските асистенти. Липсата на време за консултация се посочва по-често от лекарите, което отразява спецификата на тяхната клинична отговорност и административна натовареност.

Самооценка на комуникационните умения: 72% от анкетиранияте определят своите комуникационни умения като „много добри“ или „добри“, 20% – като „средни“ и едва 8% – като „слаби“. Тази самооценка сочи осъзната значимост на комуникацията като професионална компетентност.

**Табл. 2.** Самооценка на комуникационните умения на здравните специалисти

Самооценка на уменията	n	%
Много добри	58	33,0
Добри	69	39,2
Средни	35	19,9
Слаби	14	7,9
<b>Общо</b>	<b>176</b>	<b>100,0</b>

### Основни трудности в комуникацията:

Респондентите посочват следните основни бариери:

- ниска здравна грамотност на пациентите (82%);
- липса на време за консултация (68%);
- емоционални реакции на пациентите (55%);
- неразбиране на медицинска терминология (47%);
- недоверие или агресивно поведение на пациентите (по данни от отворени отговори – 15%).

**Табл. 3.** Основните бариери пред ефективната комуникация лекар - пациент

Посочена бариера	n	%
Ниска здравна грамотност на пациентите	144	81,8
Липса на време за консултация	120	68,2
Емоционални реакции на пациентите	97	55,1
Неразбиране на медицинска терминология	83	47,2
Недоверие / агресивно поведение	26	14,8

Организационни ограничения: 61% от анкетиранияте заявяват, че организацията на работа в тяхното звено не позволява пълноценна комуникация.

Само 27% са преминали обучение по комуникация през последните 3 години, но 78% изразяват готовност да участват в бъдещи курсове.

respondents in these groups rating them as “good” or “very good.” Among nurses and midwives, a higher proportion of responses indicated “average” communication skills, which may be interpreted as greater critical self-reflection and more frequent direct contact with patients in emotionally demanding situations.

With regard to communication barriers, low patient health literacy was identified as a leading problem across all professional groups and was most frequently reported by nurses and physician assistants. Lack of sufficient consultation time was more commonly indicated by physicians, reflecting the specifics of their clinical responsibilities and administrative workload.

Self-assessment of communication skills shows that 72% of respondents rated their skills as “very good” or “good,” 20% as “average,” and only 8% as “poor.” This self-assessment indicates awareness of the importance of communication as a professional competence.

**Table 2.** Self-Assessment of Communication Skills among Healthcare Professionals

Self-assessment	n	%
Very good	58	33.0
Good	69	39.2
Average	35	19.9
Poor	14	7.9
<b>Total</b>	<b>176</b>	<b>100.0</b>

### Main communication difficulties:

Respondents identify the following key barriers:

- low health literacy among patients (82%);
- lack of time for consultation (68%);
- emotional reactions from patients (55%);
- lack of understanding of medical terminology (47%);
- distrust or aggressive behavior from patients (based on open-ended responses – 15%).

**Table 3.** Main Barriers to Effective Doctor–Patient Communication

Identified barrier	n	%
Low patient health literacy	144	81.8
Lack of consultation time	120	68.2
Emotional reactions of patients	97	55.1
Poor understanding of medical terminology	83	47.2
Distrust / aggressive behavior	26	14.8

Organizational constraints were reported by 61% of respondents, who stated that work organization in their unit does not allow for adequate communication. Only 27% had undergone communication training in the past three years, while 78% expressed readiness to participate in future training.

**Табл. 4.** Организационни фактори и участие в обучението

Показател	Да – n (%)	Не – n (%)
Организацията на работа позволява пълноценна комуникация	69 (39,2)	107 (60,8)
Преминато обучение по комуникация през последните 3 години	48 (27,3)	128 (72,7)
Готовност за участие в бъдещи обучения	137 (77,8)	39 (22,2)

Отношение към ролята на комуникацията: 96% от участниците споделят, че ако са в ролята на пациент, комуникацията с лекаря е „много важна“. Това потвърждава осъзнаването на взаимната отговорност в процеса на обсъждане.

**Табл. 5.** Значимост на комуникацията лекар - пациент според здравните специалисти

Оценка	n	%
Много важна	169	96,0
По-скоро важна	7	4,0
Малко важна / неважна	0	0
<b>Общо</b>	<b>176</b>	<b>100,0</b>

## ОБСЪЖДАНЕ

Традиционните модели на взаимодействие между лекар и пациент се основават на т.нар. „патерналистичен подход“, при който лекарят доминира в комуникацията, а пациентът е пасивен получател на информация. С развитието на биоетиката и концепцията за автономия на пациента, този модел постепенно е заменен от „партньорския модел“, където се стимулира диалог, споделено вземане на решения и взаимно доверие (6). В българската медицинско-психологична литература Райкова (7) също разглежда този преход, като подчертава значението на психологическите фактори и личностната динамика във взаимодействието лекар–пациент.

Съвременните концепции за пациент-центрирана медицина подчертават ролята на емпатията, активното слушане и адаптирането на езика към здравната грамотност на пациента (8, 9). Емпатията се разглежда като ключов елемент на терапевтичния алианс, а Олсон (10) установява значима зависимост между изразената от медицинските сестри емпатия и намаляването на пациентския дистрес, което потвърждава значението на емоционалната ангажираност в клиничната практика.

В българския здравен контекст сходни тенденции се установяват и от Петров (11), който акцентира върху необходимостта от системно развитие на комуникационните умения като част от професионалната подготовка и про-

**Table 4.** Organizational Factors and Participation in Communication Training

Indicator	Yes – n (%)	No – n (%)
Work organization allows adequate communication	69 (39.2)	107 (60.8)
Communication training in the last 3 years	48 (27.3)	128 (72.7)
Willingness to participate in future training	137 (77.8)	39 (22.2)

With regard to attitudes toward communication, 96% of participants stated that, if they were in the role of a patient, communication with the physician would be “very important.” This confirms awareness of the shared responsibility in the communication process.

**Table 5.** Importance of Doctor–Patient Communication According to Healthcare Professionals

Evaluation	n	%
Very important	169	96.0
Rather important	7	4.0
Slightly important / not important	0	0
<b>Total</b>	<b>176</b>	<b>100.0</b>

## DISCUSSION

Traditional models of doctor–patient interaction are based on the so-called paternalistic approach, in which the physician dominates communication and the patient is a passive recipient of information. With the development of bioethics and the concept of patient autonomy, this model has gradually been replaced by a partnership-based model that promotes dialogue, shared decision-making, and mutual trust. (6) In the Bulgarian medical-psychological literature, Raykova (7) also examines this transition, emphasizing the importance of psychological factors and personality dynamics in the doctor-patient interaction.

Contemporary concepts of patient-centered medicine emphasize the role of empathy, active listening, and adaptation of language to the patient’s level of health literacy. (8, 9) Empathy is considered a key element of the therapeutic alliance, and Olson (10) found a significant correlation between empathy expressed by nurses and a reduction in patient distress, which confirms the importance of emotional engagement in clinical practice.

In the Bulgarian healthcare context, similar trends are also identified by Petrov (11), who emphasizes the need for systematic development of communication skills as part of professional training and continuing education

дължаващото обучение на медицинските специалисти. Значението на медицинската психология като основа за изграждане на комуникативна компетентност е подчертано и от Савова (12), която разглежда комуникацията като интегрален компонент на клиничната ефективност и професионалната устойчивост.

Настоящото изследване установява отчетливо влияние на организационните фактори върху качеството на взаимодействие. Предходни данни от българска извадка (13) показват връзка между организационната среда, психичното благополучие и качеството на професионалното взаимодействие в медицинските екипи, което допълнително потвърждава системния характер на проблема. Липсата на време и административната натовареност се очертават като основни бариери, в съответствие с международните данни.

Комуникацията следва да бъде разглеждана и в по-широк обществен и институционален контекст. Ненова (14) подчертава ролята на стратегическия подход и доверието в изграждането на устойчиви отношения между здравните институции и пациентите, което разширява разбирането за комуникацията отвъд рамките на индивидуалната консултация. В допълнение, развитието на дигиталните комуникационни форми и телемедицината поставя нови изисквания към комуникативната компетентност на специалистите, както е обсъдено в рамките на научния форум „CONTACT 2021“ (15).

Установените различия между професионалните групи в настоящото изследване подкрепят необходимостта от диференциран подход при обучението. Тачева (16) подчертава, че комуникативните умения следва да се развиват поетапно още в рамките на медицинското образование, а не да се разглеждат като второстепенна компетентност. Този подход предполага интегриране на структурирани модели и практически симулации в обучителния процес.

В обобщение, резултатите от изследването потвърждават високата осведоменост на българските здравни специалисти относно значението на комуникацията, но едновременно с това разкриват наличието на организационни, културни и образователни дефицити. Подобряването на комуникационния модел изисква системна интервенция, обхващаща както индивидуалното ниво на компетентност, така и институционалната и образователната рамка на здравната система.

В литературата се идентифицират няколко основни групи фактори, влияещи върху ефективността на комуникацията:

- индивидуални: лични комуникационни умения, емоционална интелигентност, опит;
- организационни: работна натовареност, времеви ограничения, йерархия;
- социални: здравна грамотност, културни различия, дигитална комуникация (17).

Изследвания (3) показват, че липсата на време е най-честата бариера за качествена комуникация, докато обуче-

ние на медицинските специалисти. Важността на медицинската психология като основа за изграждане на комуникативна компетентност е също подчертана от Савова (12), която счита комуникацията за интегрален компонент на клиничната ефективност и професионалната устойчивост.

Настоящото изследване установява отчетливо влияние на организационните фактори върху качеството на взаимодействие. Предходни данни от българска извадка (13) показват връзка между организационната среда, психичното благополучие и качеството на професионалното взаимодействие в медицинските екипи, което допълнително потвърждава системния характер на проблема. Липсата на време и административната натовареност се очертават като основни бариери, в съответствие с международните данни.

Комуникацията следва да бъде разглеждана и в по-широк обществен и институционален контекст. Ненова (14) подчертава ролята на стратегическия подход и доверието в изграждането на устойчиви отношения между здравните институции и пациентите, което разширява разбирането за комуникацията отвъд рамките на индивидуалната консултация. В допълнение, развитието на дигиталните комуникационни форми и телемедицината поставя нови изисквания към комуникативната компетентност на специалистите, както е обсъдено в рамките на научния форум „CONTACT 2021“ (15).

Установените различия между професионалните групи в настоящото изследване подкрепят необходимостта от диференциран подход при обучението. Тачева (16) подчертава, че комуникативните умения следва да се развиват поетапно още в рамките на медицинското образование, а не да се разглеждат като второстепенна компетентност. Този подход предполага интегриране на структурирани модели и практически симулации в обучителния процес.

В обобщение, резултатите от изследването потвърждават високата осведоменост на българските здравни специалисти относно значението на комуникацията, но едновременно с това разкриват наличието на организационни, културни и образователни дефицити. Подобряването на комуникационния модел изисква системна интервенция, обхващаща както индивидуалното ниво на компетентност, така и институционалната и образователната рамка на здравната система.

В литературата се идентифицират няколко основни групи фактори, влияещи върху ефективността на комуникацията:

- индивидуални фактори (комуникативни умения, емоционална интелигентност, опит);
- организационни фактори (работна натовареност, времеви ограничения, йерархия);
- социални фактори (здравна грамотност, културни различия, дигитална комуникация) (17).

Изследвания (3) показват, че липсата на време е най-честата бариера за качествена комуникация, докато обуче-

ние на медицинските специалисти. Важността на медицинската психология като основа за изграждане на комуникативна компетентност е също подчертана от Савова (12), която счита комуникацията за интегрален компонент на клиничната ефективност и професионалната устойчивост.

нията и симулационните практики значително подобряват комуникативната компетентност на медицинските специалисти.

Резултатите потвърждават, че българските здравни специалисти имат висока осведоменост относно значението на комуникацията, но са изправени пред сериозни системни и културни бариери. Най-значимият проблем е ниската здравна грамотност на пациентите, която създава затруднения при обясняване на диагнозите, терапиите и очакваните резултати.

Времеви натиск и организационните ограничения водят до редуцирано качество на консултацията, при което комуникацията често се свежда до предаване на информация, без възможност за емпатийна обратна връзка.

Необходима е цялостна стратегия, която да включва:

- обучение по комуникационни умения още в университета и следдипломното обучение;
- въвеждане на стандарти за комуникация в лечебните заведения;
- включване на психологическа подкрепа и екипно взаимодействие;
- създаване на здравно-образователни програми за пациенти.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проучването ясно демонстрира необходимостта от целенасочена и системна промяна в комуникационния модел лекар - пациент в България, разглеждан като ключов компонент на качеството и ефективността на здравните услуги. Получените резултати показват, че здравните специалисти в значителна степен осъзнават значението на комуникацията като професионална компетентност и изразяват висока мотивация за усъвършенстване на своите умения в тази област. Това създава благоприятна основа за реализиране на устойчиви промени в клиничната практика.

В същото време изследването разкрива наличието на сериозни организационни и системни бариери, които ограничават прилагането на ефективна, пациент-центрирана комуникация. Недостатъчното време за консултация, липсата на структурирани обучения и отсъствието на ясни институционални стандарти водят до несъответствие между теоретичното разбиране за значимостта на комуникацията и реалните възможности за нейното пълноценно осъществяване в ежедневната медицинска практика.

В този контекст се очертава необходимостта от разработване и внедряване на национална рамка за комуникация в здравеопазването, която да обхваща всички нива на системата – от преддипломното и следдипломното обучение до вътрешните политики на лечебните заведения. Такава рамка следва да включва стандартизирани програми за обучение, механизми за оценка на комуникационните умения и насърчаване на прилагането на ут-

professionals have high awareness of the importance of communication but face serious systemic and cultural barriers. The most significant problem is low patient health literacy, which creates difficulties in explaining diagnoses, therapies, and expected outcomes.

Time pressure and organizational constraints lead to reduced quality of consultations, in which communication is often limited to information transfer without opportunities for empathetic feedback.

A comprehensive strategy is needed, including:

- communication skills training during undergraduate and postgraduate education;
- introduction of communication standards in healthcare institutions;
- integration of psychological support and teamwork;
- development of health education programs for patients.

## CONCLUSION

The study clearly demonstrates the need for targeted and systematic change in the doctor-patient communication model in Bulgaria, viewed as a key component of healthcare quality and effectiveness. The results show that healthcare professionals largely recognize the importance of communication as a professional competence and express high motivation to improve their skills, creating favorable conditions for sustainable change in clinical practice.

At the same time, the study reveals serious organizational and systemic barriers that limit the implementation of effective, patient-centered communication. Insufficient consultation time, lack of structured training, and absence of clear institutional standards lead to a discrepancy between theoretical understanding of communication importance and real opportunities for its effective application in everyday medical practice.

In this context, the need emerges for the development and implementation of a national framework for healthcare communication, encompassing all levels of the system—from undergraduate and postgraduate education to internal policies of healthcare institutions. Such a framework should include standardized training programs, mechanisms for assessing communication skills, and encouragement of the application of established international models such as Calgary-Cambridge and SBAR, adapted to the Bulgarian healthcare context.

Improving doctor-patient communication has the

върдени международни модели, като Calgary–Cambridge и SBAR, адаптирани към българския здравен контекст.

Подобряването на комуникацията между лекаря и пациента има потенциал не само да повиши удовлетвореността и доверието на пациентите, но и да допринесе за по-добро терапевтично сътрудничество, по-висока ефективност на лечебния процес и намаляване на професионалния стрес сред здравните специалисти. В този смисъл инвестицията в комуникационни умения представлява стратегически ресурс за устойчивото развитие на здравната система и за постигане на баланс между професионалната ефективност и човешкия, етичен аспект на медицинската грижа.

### Благодарности

Това изследване е подкрепено от МОН по Национална програма „Млади учени и постдокторанти-2“.

### Декларация за научна етика

Изследването е проведено в съответствие с етичните принципи за работа с човешки участници. Участието е доброволно и анонимно.

## КНИГОПИС/ REFERENCES

- World Health Organization. Health literacy and communication in healthcare systems. Geneva: WHO; 2021.
- Stewart M. Patient-centered medicine: transforming the clinical method. 3rd ed. London: Radcliffe Publishing; 2014.
- Levinson W, Pizzo PA. Patient–physician communication: it's about time. *JAMA*. 2011;305(17):1802–1803.
- Savova Z, Vodenicharova A. Prevention of professional stress: opportunities from psychological science. In: Proceedings of the First National Scientific Conference on Occupational Medicine, Work Capacity and Safety; Sofia: Balkan Hotel; 2015. p. 358–366.
- Shopnikolova Ts. The need to change the doctor–patient communication model in contemporary medical practice. *Int J Innov Res Med Sci*. 2025. doi:10.23958/ijirms/vol10-i09/2125.
- Silverman J, Kurtz S, Draper J. Skills for communicating with patients. 3rd ed. London: Radcliffe Publishing; 2013.
- Raykova S. Psychology of communication between doctors and patients. Varna: Medical University – Varna; 2019.
- Михайлова Д. Емпатия и комуникация в медицинската практика. София: Медицински университет – София; 2022.
- Shopnikolova Ts, Yanakieva A, Vodenicharova A. Challenges in communication in general medical practice. In: Proceedings of the 46th Scientific Conference on Social Medicine and Public Health. Sofia; 2021.
- Olson JK. Relationships between nurse-expressed empathy, patient-perceived empathy and patient distress. *J Nurs Scholarsh*. 1995;27(4):323–327.
- Petrov N. Medical communication skills in the Bulgarian health context. *Bulgarian Medical Review*. 2023;12(3):45–52.
- Savova Z. Medical psychology. Montana: Mont; 2015.
- Shopnikolova Ts, Vodenicharova A, Yanakieva A. Mental well-being of medical university students in Bulgaria. *Health Policy and Management*. 2024;24(3).
- Nenova E. Healthcare marketing: strategies for successful communication. Sofia: Ciela Publishing; 2022.
- Technological Session “CONTACT 2021”. Sofia: Tempo Publishing; 2021.
- Tacheva V. Communicative skills in medical practice. Varna: Steno; 2014.
- Иванова С. Социални аспекти на комуникацията в здравеопазването. В: Сборник по обществено здраве. София; 2020.

### Адрес за кореспонденция:

Д-р Цветелина Шопниколова  
Медицински университет- София,  
Факултет по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир  
Воденичаров, дмн“  
е-поща: ts.docmusf@gmail.com

### Address for Correspondence:

Tsvetelina Shopnikolova, MD  
Medical University – Sofia  
Faculty of Public Health “Prof. Dr. Tsekomir  
Vodenicharov, DSc, PhD”  
E-mail: ts.docmusf@gmail.com

## ПРИЛАГАНЕ НА РЕГЛАМЕНТ (ЕС) 2021/2282 И НАЦИОНАЛНИТЕ ПОЛИТИКИ ЗА ЦЕНООБРАЗУВАНЕ И РЕИМБУРСИРАНЕ: СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ МЕЖДУ БЪЛГАРИЯ, ГЕРМАНИЯ И ФРАНЦИЯ

Тодор Финков

### РЕЗЮМЕ

**Введение:** Регламент (ЕС) 2021/2282 за оценка на здравните технологии (ОЗТ) въвежда от 2025 г. задължителни съвместни клинични оценки (СКО) на ниво ЕС. Съвместните оценки създават обща доказателствена база, която може косвено да повлияе върху националните политики.

**Цел:** Да се анализира очакваното въздействие на Регламент 2021/2282 върху политиките за ценообразуване и реимбурсиране в България, Германия и Франция.

**Материал и методи:** Проведен е сравнителен анализ на политики в трите държави, базиран на европейската нормативна рамка, национални документи и релевантни публикации. Приложен е качествен анализ по критерии за промени в клиничната оценка, отражение върху ценообразуването, реимбурсирането и необходимия ресурс преди и след 2025 г.

**Резултати:** Налице е потенциал за по-прозрачни и обосновани решения въз основа на обща доказателствена база. В Германия и Франция Регламентът се интегрира с минимални изменения в процесите по ОЗТ, без промяна в ценообразуването и реимбурсирането. В България ограниченият ОЗТ капацитет налага значима институционална адаптация, но СКО могат да ускорят достъпа до иновации при осигурени ресурси, макар ефектът върху сроковете да се ограничава до отпадане на дублираните оценки.

**Обсъждане:** Регламентът има модеризиращ ефект в страни с утвърдени системи, осигурявайки методологична съгласуваност и прозрачност, и катализиращ ефект в България, където външната експертиза може да ускори достъпа до нови терапии. Необходими са устойчив капацитет и активно участие за баланс между ускорен достъп и устойчивост.

**Заключение:** Регламент 2021/2282 бележи нов етап в решенията относно достъпа до лекарства, консолидирайки доказателствената база на ниво ЕС при запазена национална автономия за цени и реимбурсиране. Въздействието върху националните политики зависи от зрелостта и капацитета на системите.

**Ключови думи:** оценка на здравните технологии, съвместна клинична оценка, ценообразуване, реимбурсиране, Регламент (ЕС) 2021/2282, сравнителен анализ

## IMPLEMENTATION OF REGULATION (EU) 2021/2282 AND NATIONAL PRICING AND REIMBURSEMENT POLICIES: A COMPARATIVE ANALYSIS OF BULGARIA, GERMANY AND FRANCE

Todor Finkov

### ABSTRACT

**Introduction:** Regulation (EU) 2021/2282 on health technology assessment introduces EU-wide mandatory joint clinical assessments (JCAs) from 2025, creating a common evidence base expected to indirectly influence national pricing and reimbursement policies.

**Aim:** To analyze the expected impact of the Regulation on national pricing and reimbursement policies in Bulgaria, Germany and France.

**Material and Methods:** A comparative policy analysis was conducted, drawing on the EU regulatory framework, national documents and relevant literature. A qualitative approach applied criteria for changes in clinical assessment, pricing and reimbursement implications, and resource requirements, comparing periods before and after 2025.

**Results:** JCAs are expected to enable more transparent, evidence-based decision-making across all three countries. In Germany and France, the Regulation integrates with minimal changes into established HTA processes and does not directly alter pricing or reimbursement. In Bulgaria, limited HTA capacity necessitates significant institutional adaptation, but JCAs can expedite access to innovations with sufficient resources, though any timeline benefit is mostly limited to eliminating duplicate assessments.

**Discussion:** The Regulation has a moderating role in countries with established systems, providing methodological alignment and transparency without significant changes, and a catalytic role in Bulgaria, where external expertise can accelerate access to new therapies. Sustained capacity and active engagement are needed to balance accelerated access with sustainability.

**Conclusion:** The Regulation marks a new stage in decisions on access to medicines, consolidating the evidence base at the EU level while preserving national autonomy in pricing and reimbursement. Its impact on national policies will depend on the maturity and capacity of the systems.

**Keywords:** Health technology assessment, joint clinical assessment, pricing, reimbursement, Regulation (EU) 2021/2282, comparative analysis

## ВЪВЕДЕНИЕ

Регламент (ЕС) 2021/2282 относно оценката на здравните технологии (Регламент за ОЗТ) установява правнообвързваща рамка за провеждане на съвместни оценки на здравните технологии на ниво ЕС (1). Като акт на ЕС с висш юридически ранг, този Регламент е с универсално приложение, задължителен в своята цялост и се прилага пряко във всяка държава членка. В сила от началото на 2022 г., неговото приложение се осъществява поетапно от 12 януари 2025 г. – първоначално за нови лекарствени продукти (ЛП) за онкологични заболявания и усъвършенствани терапии, от 2028 г. обхваща „лекарства сираци“, а от 2030 г. – всички останали ЛП. Съвместната клинична оценка (СКО) по Регламента се изготвя в рамките на подгрупата за съвместни клинични оценки (SG JCA) към Координационната група по оценки на здравните технологии (HTA Coordination Group, HTACG). За всяка конкретна ОЗТ HTACG определя, измежду своите членове (представители, техни заместници и ad hoc представители на националните ОЗТ органи), водещ оценител и съоценител от различни държави членки, въз основа на предварително приети критерии за експертиза и капацитет. Останалите членове на подгрупата са включени като „участващи“ ОЗТ органи, като те могат да рецензират обхвата и проектодокладите, предлагат корекции и допълнения, но нямат решаваща роля за оценката.

В този смисъл „европейската ОЗТ“ представлява съвместен клиничен доклад, подготвен и валидиран от мрежа национални ОЗТ органи, а не становище на една централизирана наднационална агенция. Производителите на ЛП нямат роля при определянето на водещия оценител и съоценителя и участват в процеса чрез подаване на необходимите данни и документи по установените в Регламента за ОЗТ процедури. Така се координира изготвянето на СКО за определени нови ЛП и високорискови медицински изделия, които държавите членки следва надлежно да отчитат при вземането на националните решения за достъп на пациентите до терапии. Макар ценообразуването и реимбурсирането на лекарствени технологии да остават национален прерогатив, общата база от доказателства, създадена чрез СКО, се очаква да има непрекъснат ефект върху националните политики в тази сфера.

Всяка от сравняваните държави – България, Германия и Франция – има различен профил на системата за ОЗТ, ценообразуване и реимбурсиране. В България процесът на ОЗТ е въведен през 2015 г. като условие за включване на нови лекарства в Позитивния лекарствен списък (ПЛС). От 2019 г. Националният съвет по цени и реимбурсиране на лекарствени продукти (НСЦРЛП) поема отговорността за ОЗТ, но експертният капацитет остава ограничен. Ценовата регулация продължава да се основава главно на външно референтно ценообразуване. Германия има утвърдена ОЗТ система: процесът въведен чрез закона AMNOG (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz, Закон за реорганизация на фармацевтичния пазар, въведен през 2011 г.) възлага на независимия институт IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen,

## INTRODUCTION

Regulation (EU) 2021/2282 on health technology assessment (the HTA Regulation) establishes a legally binding framework for conducting joint health technology assessments at EU level (1). As an EU legal act of the highest rank, the Regulation has general application, is binding in its entirety, and is directly applicable in every Member State. Although adopted in 2021, the Regulation is implemented in a phased manner from 12 January 2025 – initially for new medicinal products for oncology and advanced therapy medicinal products; from 2028 it will cover orphan medicinal products, and from 2030 it will apply to all remaining medicinal products. Joint clinical assessment (JCA) under the Regulation is carried out within the Joint Clinical Assessment Subgroup (SG JCA) of the Member State Coordination Group on Health Technology Assessment (HTA Coordination Group, HTACG). For each specific assessment, HTACG designates – among its members (representatives, alternates, and ad hoc representatives of national HTA bodies) – a lead assessor and a co-assessor from different Member States, based on predefined criteria relating to expertise and organisational ability. The remaining subgroup members participate as ‘participating’ HTA bodies: they review the scope and draft reports and propose amendments, but do not have a decisive role in the assessment.

In this sense, ‘European HTA’ is a joint clinical report prepared and validated by a network of national HTA bodies, rather than an opinion issued by a single centralised supranational agency. Marketing authorisation holders have no role in selecting the lead assessor and co-assessor; their participation is limited to submitting the required data and documentation in accordance with the procedures set out in the HTA Regulation. The process coordinates the development of JCAs for selected new medicinal products and high-risk medical devices, which Member States must duly take into account when making national decisions on patient access to therapies. While pricing and reimbursement remain national prerogatives, the common evidence base generated through JCA is expected to have an indirect effect on national policies in these areas.

The three countries compared – Bulgaria, Germany and France – differ substantially in their HTA, pricing and reimbursement systems. In Bulgaria, HTA was introduced in 2015 as a condition for including new medicines in the Positive Drug List (PDL). Since 2019, the National Council on Prices and Reimbursement of Medicinal Products (NCPRMP) has been responsible for HTA, although expert resources remain constrained. Price regulation continues to rely primarily on external reference pricing. Germany has an established HTA system: the AMNOG process (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz, introduced in 2011) assigns the independent Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) the assessment of the additional

Институт за качество и ефективност в здравеопазването) оценката на добавената терапевтична полза на новите ЛП. Въз основа на тази оценка G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss, Федерален съвместен комитет на Германия) определя степента на допълнителна полза, след което цените се договарят централизирано според установената полза. Франция също има утвърдена ОЗТ практика: Националната здравна агенция (Haute Autorité de Santé, HAS), чрез своята Комисия по прозрачност, оценява медицинската полза (Service Médical Rendu, SMR) и добавената стойност (Amélioration du Service Médical Rendu, ASMR) на новите медикаменти спрямо наличните алтернативи. Тези оценки са определящи дали едно лекарство ще получи публично финансиране и с какво ниво на реимбурсиране, а също служат за основа при преговорите за цената с Икономическия комитет по здравни продукти (Comité économique des produits de santé, CEPS). Отчетените в редица изследвания разлики в тези системи предполагат, че ефектите от прилагането на Регламента за ОЗТ ще се проявят различно във всяка държава (2).

При анализ на съществуващата литература се установява, че досега няма публикувано самостоятелно изследване, което обхваща въздействието на Регламента за ОЗТ върху националните политики за цените и реимбурсирането в няколко европейски държави. Налице са частични проучвания: едно скорошно изследване в България оценява нагласите на националните експерти по ОЗТ и прогнозира значителни промени в националните процедури, като подчертава необходимостта от допълнително обучение на кадрите за успешното прилагане на Регламента за ОЗТ (3). Съществуват и публикации, поставящи акцент върху отделни аспекти на въвеждането на Регламента за ОЗТ. В наличните изследвания се посочва, че готовността на държавите членки за прилагане на Регламента за ОЗТ варира, което поражда препоръки за нормативно хармонизиране и укрепване на експертния капацитет (4). Някои автори (Julian и съавт., 2025) обръщат внимание на необходимостта от избягване на грешки и намиране на правилния баланс при прилагането на новата система за ОЗТ (5). В други трудове се идентифицират практически предизвикателства, например нуждата от съгласуване на PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome; популация, интервенция, сравнение, резултат) критериите (6) и от навременно изготвяне на СКО доклади, за да се избегнат нежелани забавяния в оценките, както и изследват нагласите на индустрията и регулаторите относно ефективното интегриране на СКО в националните решения за цените и реимбурсирането на ЛП (7).

## ЦЕЛ

Целта на настоящото изследване е да оцени очакваното въздействие на Регламента за ОЗТ върху националните процеси и политики по ценообразуване и реимбурсиране на ЛП в България, Германия и Франция.

therapeutic benefit of new medicines. On the basis of this assessment, the Federal Joint Committee (G-BA) determines the extent of added benefit, after which prices are negotiated centrally in line with the benefit assessment. France likewise has a mature HTA practice: the Haute Autorité de Santé (HAS), through its Transparency Committee, assesses the medical benefit (Service Médical Rendu, SMR) and added value (Amélioration du Service Médical Rendu, ASMR) of new medicines against available alternatives. These assessments determine whether a medicine will receive public funding and at what reimbursement level, and they also underpin pricing negotiations with the Economic Committee for Health Products (Comité économique des produits de santé, CEPS). Differences documented across studies suggest that the HTA Regulation will have differentiated effects across national contexts (2).

A review of the existing literature indicates that, to date, there is no standalone study examining the impact of the HTA Regulation on national pricing and reimbursement policies across multiple European countries. Available evidence is partial. A recent Bulgarian study assessed the attitudes of national HTA experts and anticipated substantial changes in national procedures, emphasising the need for additional staff training to ensure effective implementation of the HTA Regulation (3). Other publications focus on specific implementation aspects. The literature notes variation in Member States' readiness to implement the Regulation, prompting recommendations for legal alignment and strengthening of expert capacity (4). Julian et al. (2025) highlight the need to avoid errors and strike an appropriate balance in applying the new HTA system (5). Further contributions identify practical challenges, such as alignment of PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome) criteria (6) and timely delivery of JCA reports to prevent unintended delays, as well as stakeholder views on the effective integration of JCA into national pricing and reimbursement decisions (7). This study aims to address the gap through a comparative analysis of Bulgaria, Germany and France, focusing on the expected impact of the HTA Regulation on national pricing and reimbursement policies.

## AIM

The aim of this study is to assess the expected impact of Regulation (EU) 2021/2282 on national pharmaceutical pricing and reimbursement policies and procedures in Bulgaria, Germany, and France.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Изследването представлява сравнителен анализ на политики в три държави членки на ЕС (България, Германия и Франция), проведен като многокомпонентно казусно проучване. Анализът се основава на: (i) европейската правна и методическа рамка на Регламента за ОЗТ – обхват и автентичен текст (1, 8), както и насоки за прилагане и работна програма на HTACG (9, 10); (ii) национални нормативни актове и документи за адаптация в България (11, 12), Германия (13, 14) и Франция (15, 16); (iii) рецензирани публикации и експертни становища относно въвеждането и очакваните ефекти (3-5), допълнени с българско емпирично проучване по тематиката на ОЗТ (17); и (iv) институционални документи/анализи за практиката и организационния модел на основните HTA органи – HAS и Комисията по прозрачност (18), материали относно адаптациите на германската процедура AMNOG (19), както и становището на НСЦРПП за готовност за прилагане на Регламента за ОЗТ (20).

Подходът включва качествен сравнителен анализ по предварително дефинирани критерии: промени в процедурите за клинична оценка; отражение върху ценообразуването (вкл. договаряне и референтно ценообразуване); отражение върху решенията за реимбурсиране; и ресурсни и капацитетни изисквания за прилагане на процеса. Сравнението обхваща периода преди и след 2025 г. в трите държави, въз основа на очакваните промени и планираните мерки, като резултатите са синтезирани с акцент върху сходства и различия. В рамката на ex-ante оценка на въздействието са анализирани очакваните ефекти, механизмите на влияние, институционалните предпоставки и рисковете при прилагането на Регламента за ОЗТ, включително отразените позиции на индустрията (6, 21).

## РЕЗУЛТАТИ

### Промени в процесите по ОЗТ

Регламентът за ОЗТ въвежда механизъм за СКО на определени нови ЛП, който обвързва и трите държави. От 2025 г. държавите членки са длъжни да прилагат доклада от СКО към националния си ОЗТ доклад и да отразяват влиянието му върху съответното решение. При наличен европейски доклад националните органи не следва да изискват повторно вече предоставена на европейско ниво клинична информация и анализи, а от производителя се очаква да избегне дублиране на данните в националното досие.

В държави с утвърден ОЗТ капацитет, като Германия и Франция, това създава формално изискване за съгласуване и предвидима интеграция на СКО в националните процеси. Германия адаптира процедурата по AMNOG в началото на 2025 г., като при своевременно наличен доклад от СКО е предвидено използването му вместо изготвяне на изцяло нов референтен доклад от IQWiG (19). Ако националната процедура стартира преди публикуване на СКО, оценката продължава по досегашния ред, като резултатите от СКО могат да бъдат включени на по-късен

## MATERIAL AND METHODS

This study is a comparative policy analysis of three EU Member States (Bulgaria, Germany and France), conducted as a multi-component case study. The analysis draws on: (i) the EU legal and methodological framework of the HTA Regulation – its scope and authentic text (1, 8), as well as implementation guidance and the HTACG work programme (9, 10); (ii) national legal acts and adaptation documents in Bulgaria (11, 12), Germany (13, 14) and France (15, 16); (iii) peer-reviewed publications and expert commentary on implementation and expected effects (3–5), complemented by a Bulgarian empirical study relevant to HTA (17); and (iv) institutional documents and analyses on the practice and organisational model of key HTA bodies – HAS and its Transparency Committee (18), materials on adaptations to the German AMNOG procedure (19), and the NCPRMP position on preparedness to implement the HTA Regulation (20).

The approach applies qualitative comparative analysis against pre-defined criteria: (i) changes in clinical assessment procedures; (ii) implications for pricing (including negotiation and reference pricing); (iii) implications for reimbursement decisions; and (iv) resource and organisational requirements for implementation. The comparison covers the periods before and after 2025 in the three countries, based on expected changes and planned measures, with synthesis emphasising both similarities and differences. Within an ex ante impact assessment perspective, the analysis considers expected effects, mechanisms of influence, institutional preconditions and implementation risks, including stakeholder positions from industry (6, 21).

## RESULTS

### Changes in HTA processes

The HTA Regulation introduces a JCA mechanism for selected new medicinal products, binding all three countries. From 2025, Member States must append the JCA report to their national HTA report and indicate how it influenced the respective decision. Where a European JCA report is available, national authorities should not request again clinical information and analyses already submitted at EU level, and manufacturers are expected to avoid duplicating those data in national dossiers.

In countries with established HTA systems such as Germany and France, this creates a formal requirement for alignment and predictable integration of JCA into national processes. Germany adapted the AMNOG procedure at the start of 2025: where a JCA report is available in time, it is intended to be used instead of producing an entirely new reference report by IQWiG (19). If the national procedure begins before the JCA is published, the assessment continues under existing rules; JCA results may be incorporated later (e.g., during hearings) only if available before the final G-BA decision.

етап (напр. по време на изслушванията), но само при личност преди финалното решение на G-BA. Този подход приоритизира спазването на кратките национални срокове и ограничава риска от забавяне на достъпа.

Във Франция Комисията по прозрачност към HAS следва да отчита СКО при формиране на SMR и ASMR за новите терапии (18). Паралелно с това през 2023 г. Франция предприема законодателни стъпки за прилагане на Регламента за ОЗТ, включително чрез създаване на възможност националната ОЗТ процедура да отразява изводите от европейския доклад, а HAS участва активно в европейското координационно управление и в разработването на методическите ръководства за СКО.

България, при липса на напълно развита самостоятелна система за клинична оценка на новите здравни технологии, се очаква да разчита в значителна степен на хармонизираните оценки на ниво ЕС. Националната нормативна уредба е изменена през 2024 г., с цел определяне на компетентен орган по ОЗТ (НСЦРЛП) и въвеждане на процедури по разглеждане на СКО (12). Съгласно проекта на ЗИД ЗЛПХМ и придружаващата частична предварителна оценка на въздействието НСЦРЛП е дефиниран като национален орган по прилагане на Регламента за ОЗТ и член на HTACG, като в рамките на специализираната му администрация се предвижда създаване на отдел „Оценка на здравните технологии“ (12, 20). Очакването е това звено да координира взаимодействието с европейските структури, да обработва публикуваните доклади от СКО и да подпомага подготовката на национални становища, докато конкретните вътрешни процедури предстои да бъдат детайлизирани в подзаконови актове. Очакваният ефект е по-високо качество на клиничната доказателствена база при решенията за реимбурсиране и потенциално ускоряване на оценката на иновативни ЛП чрез ограничаване на дублирането на клиничните досиета на национално ниво, при запазено право за изискване на допълнителна информация, специфична за националния контекст (например фармакоикономически анализ).

### Ефекти върху процеса на ценообразуване

Прякото ценообразуване и решенията за реимбурсиране остават национална компетентност, тъй като Регламентът за ОЗТ изрично не хармонизира механизмите за определяне на цени и обхват на публично заплащане. Въпреки това общата клинична доказателствена основа, създадена чрез СКО, може косвено да повлияе на ценови преговори в страните.

В Германия и Франция, където ОЗТ системите са утвърдени, резултатите от СКО ще подпомагат определянето на добавената стойност на новите терапии. G-BA в Германия базира ценовите преговори на наличието на допълнителна терапевтична полза: при липса на такава новият ЛП обикновено се позиционира към референтна ценова група и преговори не се провеждат, а при доказана значима полза може да се обоснове по-висока цена. Аналогично, във Франция HAS интегрира европейските данни при присъждането на ниво на ASMR: високата клинична

This approach prioritises compliance with short national timelines and limits the risk of delayed access.

In France, HAS's Transparency Committee is required to take JCA into account when forming SMR and ASMR assessments for new therapies (18). In parallel, France took legislative steps in 2023 to support implementation of the HTA Regulation, including enabling national HTA procedures to reflect conclusions of the European report; HAS participates actively in HTA coordination at EU level and in developing methodological guidance for JCA.

In Bulgaria, given the absence of a fully developed standalone system for clinical assessment of new health technologies, implementation is expected to rely substantially on EU-level harmonised assessments. National legislation was amended in 2024 to designate a competent HTA authority (the NCPRMP) and introduce procedures for handling JCA (12). Under the draft amendment to the Medicinal Products in Human Medicine Act and the accompanying partial ex ante impact assessment, the NCPRMP is defined as the national authority for implementation of the HTA Regulation and a member of HTACG; within its specialised administration, the creation of a dedicated 'health technology assessment' unit is envisaged (12, 20). This unit is expected to coordinate interaction with EU structures, process published JCA reports and support the preparation of national positions, while detailed internal procedures are to be specified in secondary legislation. The anticipated effect is improved quality of the clinical evidence base for reimbursement decisions and potentially faster appraisal of innovative medicines by reducing duplication of clinical dossiers at national level, while retaining the right to request additional information specific to the national context (e.g., pharmacoeconomic evaluation).

### Effects on the pricing process

Pricing and reimbursement decisions remain national competences, as the HTA Regulation explicitly does not harmonise mechanisms for setting prices or defining the scope of public coverage. Nevertheless, the common clinical evidence base produced through JCA may indirectly influence national pricing negotiations.

In Germany and France, where HTA systems are mature, JCA findings are expected to support assessments of the added value of new therapies. In Germany, G-BA links pricing negotiations to the presence of additional therapeutic benefit: if such benefit is absent, a new medicine is typically positioned within a reference price group and negotiations may not proceed; conversely, demonstrated added benefit can support a higher negotiated price. Similarly, in France, HAS integrates European evidence when assigning ASMR levels: high clinical effectiveness (ASMR I–III)

ефективност (ASMR I–III) традиционно разширява възможността за договорена по-висока цена с CEPS, докато липсата на преимущество (ASMR IV–V) ограничава цената до равнището на съществуващите алтернативи.

В България прилагането на СКО се извършва чрез процеса по включване в ПЛС и определяне на условията за заплащане. Регулаторната рамка продължава да разчита основно на външно референтно ценообразуване, затова ефектите върху цените се очаква да се проявят предимно чрез решението дали нов ЛП да бъде включен в ПЛС и при какви реимбурсни условия. НСЦРЛП и НЗОК, с ключова роля в процеса, биха могли при доказан значим клиничен ефект по-уверено да аргументират включване на нов ЛП в ПЛС, дори при по-високи външни референтни ценови равнища. При неблагоприятна СКО (липса на доказано терапевтично преимущество) е възможно да се създаде основание за отлагане или отказ от включване – независимо от нивата на външните референтни цени.

Публичността на СКО следва да намали информационната асиметрия в ценовите преговори, като предостави на по-малките пазари обща доказателствена основа за аргументация, включително чрез позоваване на решенията в държави с по-висока преговорна тежест. В същото време диференцираните търговски стратегии на производителите (напр. селективно забавяне на навлизането на пазари с ниски цени и използване на поверителни отстъпки), както и конфиденциалността на договорените условия и разминаването между отчетни и транзакционни цени, ограничават степента на ценова конвергенция и възпрепятстват спонтанното изравняване на нетните ценови равнища. Проведени аналитични изследвания предупреждават, че при липса на координирани политики и корективни механизми повишената ценова прозрачност може да индуцира конвергенция към по-високи ценови равнища, с неблагоприятни последици за по-малките и по-нискодоходни държави (22).

### Срокове за достъп и решения за реимбурсиране

Една от заявените цели на Регламента за ОЗТ е подпомогането на държавите членки при вземането на навременни решения за достъп на пациентите до нови терапии. Сравнителният анализ установява смесени очаквания за реализацията на тази цел.

В Германия процесът по оценка и договаряне на цената за нов ЛП е законово ограничен в рамките на около 12 месеца след въвеждането му на пазара (6–7 месеца за оценка и решение на G-BA и до 6 месеца за ценови преговори). Поради това германските експерти не предвиждат значимо скъсяване на сроковете вследствие на европейските СКО, особено ако европейският доклад не е готов към момента на националната процедура. G-BA/IQWiG посочват, че сроковете за подаване на националното досие и за германската национална оценка остават непроменени, а ако европейските доклади станат налични след началото, но преди публикуването на националната оценка, G-BA ги включва в публичното изслушване и ги отчита в последващото решение (14).

traditionally expands the scope for a higher negotiated price with CEPS, whereas limited added value (ASMR IV–V) anchors price setting to the level of existing alternatives.

In Bulgaria, JCA is operationalised through the process of inclusion in the Positive Drug List and the determination of reimbursement conditions. As regulation continues to rely primarily on external reference pricing, price effects are expected to materialise mainly through decisions on whether a new medicine is listed and under which reimbursement terms. Where JCA demonstrates meaningful clinical benefit, NCPMP and the National Health Insurance Fund (NHIF) may more confidently justify inclusion even at higher externally referenced price levels; conversely, an unfavourable JCA (lack of demonstrated therapeutic advantage) may provide grounds to defer or reject inclusion, irrespective of external reference price levels.

The public availability of JCA is expected to reduce information asymmetry in pricing negotiations by providing smaller markets with a shared evidentiary basis for argumentation, including by reference to decisions in markets with greater bargaining power. At the same time, manufacturers' differentiated commercial strategies (e.g., selective launch delays in low-price markets and the use of confidential rebates), alongside confidentiality of negotiated conditions and discrepancies between list and transaction prices, limit the degree of price convergence and prevent spontaneous alignment of net prices. Analytical studies warn that, absent coordinated policies and corrective mechanisms, increased price transparency may induce convergence toward higher price levels, with adverse consequences for smaller and lower-income countries (22).

### Timelines for access and reimbursement decisions

One stated objective of the HTA Regulation is to support Member States in making timely decisions that facilitate patient access to new therapies. The comparative analysis indicates mixed expectations regarding the achievement of this objective. In Germany, the process of assessment and pricing negotiation for a new medicine is legally constrained to around 12 months after market entry (6–7 months for G-BA assessment and decision and up to 6 months for pricing negotiations). Accordingly, German experts do not anticipate substantial shortening of timelines as a result of European JCAs, particularly if the European report is not available at the start of the national procedure. G-BA/IQWiG indicate that deadlines for submitting national dossiers and conducting the German appraisal remain unchanged, and that if European reports become available after initiation but before publication of the national assessment, G-BA will include them in the public hearing and take them

Във Франция системата също има установени срокове: оценката от HAS отнема около 90 дни за първоначално становище, а преговорите за цената с CEPS – още 3-6 месеца, т.е. общо са необходими 6-9 месеца от получаване на разрешението за употреба до включването на ЛП за реимбурсиране. Този период би могъл да бъде по-кратък, ако се използва СКО вместо HAS да изготвя изцяло национален отчет, но бъдещата практика ще покаже дали и как това ще се реализира. Допитване сред европейски заинтересовани страни (регулатори, експерти, индустрия) разкрива умерен скептицизъм: едва около 38% очакват по-бързи национални решения вследствие на новия регламент (5). Основната причина е, че дори след ускорена клинична оценка остават други стъпки, каквито са фармакоикономическата оценка, преговорите за бюджетно въздействие и други административни процедури, които продължават да изискват значително време и ресурси и на този етап не се предвижда да бъдат хармонизирани на ниво ЕС. Обобщено може да се отбележи, че спестяването на време е ограничено до елиминирани дублираните клинични оценки, но не засяга етапите на ценово договаряне и не хармонизира процесите по взимане на решения за реимбурсиране.

В България въвеждането на СКО намалява зависимостта от изчакване на решения в референтни държави и от допълнителни ad hoc национални консултации, провеждани при наличие на фрагментирана или непълна клинична информация за новите терапии. Ако националният орган приеме заключенията на СКО без съществени методологични бележки, включването на даден ЛП в ПЛС може на практика да се сведе до административна процедура, доминирана от бюджетните ограничения и стандартните изисквания за фармакоикономическа и бюджетна оценка. Независимо от този риск, СКО биха могли чувствително да съкратят периода на навлизане на иновативни терапии в употреба в страната. Скоростта на въвеждане и реимбурсиране на даден ЛП ще зависи и от това доколко НСЦРЛП и Националната здравноосигурителна каса (НЗОК) разполагат с капацитет своевременно да обработват СКО и да извършват предвидените в ЗЛПХМ фармакоикономически оценки и анализи на бюджетното въздействие. При наличие на такъв капацитет решенията за включване и заплащане могат да бъдат финализирани в по-кратки срокове, без допълнително изчакване на външни становища, което е възможно съществено да намали времето за навлизане на нови терапии – от критично значение на фона на установените забавяния в България спрямо държавите от Западна Европа (2).

### Необходими ресурси и капацитет

За прилагането на Регламента за ОЗТ във всички разглеждани държави се очертава необходимост от адаптиране на административния и експертния капацитет. За България това изискване е свързано с по-съществена институционална трансформация, включително изграждане на устойчив експертен потенциал за участие в HTACG, целево обучение на кадри и разработване/актуализиране на национални методически указания, съвместими с общите европейски изисквания. Емпирични данни от български контекст също подкрепят необходимостта от целенасо-

into account in the subsequent decision (14).

In France, timelines are also established: HAS assessment takes around 90 days for an initial opinion, and CEPS pricing negotiations a further 3-6 months, yielding an overall period of 6-9 months from marketing authorisation to reimbursement listing. This period could be shortened if JCA is used instead of HAS producing an entirely national report, but practice will determine whether and how this occurs. A survey of European stakeholders (regulators, experts, industry) reveals moderate scepticism: only about 38% expect faster national decisions due to the new Regulation (5). The main reason is that even if clinical assessment is accelerated, subsequent steps – health economic evaluation, budget impact negotiations and other administrative procedures – remain time- and resource-intensive and are not expected to be harmonised at EU level. Overall, time savings are largely confined to eliminating duplicated clinical assessments, without affecting pricing negotiations or harmonising reimbursement decision-making.

In Bulgaria, the introduction of JCA reduces dependence on waiting for decisions in reference countries and on additional ad hoc national consultations that often arise when clinical information is fragmented or incomplete. If the national authority accepts JCA conclusions without major methodological reservations, inclusion of a medicine in the PDL may in practice become an administrative process dominated by budget constraints and standard requirements for pharmacoeconomic and budget impact evaluation. Nevertheless, JCA could materially shorten the time to the uptake of innovative therapies in Bulgaria. The speed of listing and reimbursement will also depend on whether NCPRMP and NHIF have sufficient expert capacity to process JCA reports in a timely manner and to conduct the pharmacoeconomic and budget impact analyses required under national law. Where such conditions are met, decisions may be finalised faster without waiting for external opinions, potentially reducing delays in access relative to Western European countries (2).

### Resources and organisational requirements

Across all three countries, implementation of the HTA Regulation entails adaptation of administrative and expert resources. For Bulgaria, this implies a more substantial institutional transformation, including building a sustainable expert base for participation in HTACG, targeted training and the development or updating of national methodological guidance aligned with European requirements. Empirical evidence from Bulgaria supports the need for focused information and training measures in HTA, given substantial awareness

чени информационни и обучителни мерки в областта на ОЗТ, тъй като е установена съществена липса на осведоменост сред заинтересовани страни и професионалисти (17). Разбирането, че добре подготвеният човешки ресурс е ключова предпоставка за ефективно прилагане на Регламента за ОЗТ, е в синхрон с по-широкия европейски консенсус: международни експертни форуми подчертават необходимостта от инвестиции в капацитет и експертиза, позволяващи активен принос към СКО (7). В Германия и Франция, въпреки наличието на утвърдени ОЗТ институции и методологии, се налага частично съгласуване на националните процедури с европейската рамка. Това предполага ангажиране на експерти в HTACG, адаптиране на националната документация към формата на СКО и хармонизиране на методологични елементи (включително PICO, избор на сравнителни терапии и подходи за синтез на доказателствата).

Ефективното функциониране на СКО предполага не само използване на публикуваните доклади, но и ангажирано участие на държавите членки чрез предоставяне на национални данни и експертни становища, и участие в разработването и рецензирането на оценъчните документи (7). Европейските анализи, както и частичната предварителна оценка на въздействието към проекта на ЗИД на ЗЛПХМ и становището на НСЦРЛП в България, подчертават необходимостта от допълнително ресурсно обезпечаване на компетентните ОЗТ органи за изпълнение на новите задачи по Регламента за ОЗТ (12, 20). В Германия и Франция това се разглежда предимно като разширяване на експертните ресурси на G-BA/IQWiG и HAS, включително за участие в HTACG и нейните подгрупи (18, 19), докато в България, в средносрочните планове на НСЦРЛП, се предвижда укрепване на звеното по ОЗТ и привличане на допълнителни експерти, включително чрез сътрудничество с академичната общност и външни консултанти (3, 12). Подобни заключения се подкрепят и от позиционни документи на фармацевтичната индустрия в Германия, според които на етапа на практическо прилагане на Регламента за ОЗТ са идентифицирани пропуски и неясноти, изискващи допълнителна институционална и методическа доработка (21).

**Таблица 1.** Сравнение на процедурите за ОЗТ и реимбурсиране на ЛП в България, Германия и Франция (ключови характеристики и предвидени промени след въвеждането на Регламента за ОЗТ):

Аспект	България	Германия	Франция
<b>Система за оценка на здравните технологии (HTA) преди 2025 г.</b>	ОЗТ - въведена 2015 г.; НСЦР-ЛП (от 2019) е натоварен с ОЗТ, ограничен капацитет. ПЛС със задължителна оценка за нови ЛП	ОЗТ- въведена 2011 г.; G-BA (с помощта на IQWiG) оценява нови ЛП веднага след решение; всички нови ЛП са реимбурсирани авансово	Утвърдена ОЗТ система; HAS оценява SMR и ASMR; решения за покритие и реимбурсиране въз основа на тези оценки.
<b>Ценообразуване и реимбурсиране (основни механизми)</b>	Външно референтно ценообразуване; централизирано определяне на пределни цени; решения за реимбурсиране от НЗОК след включване в ПЛС	Централизирано договаряне на цените между производител и съюза на здравните каси въз основа на степента на допълнителна полза, определена от G-BA; при липса на допълнителна полза – референтна цена	Цени се договарят с CEPS според присъденото от HAS ниво на ASMR; висока ASMR позволява по-висока цена. Реимбурсиране с нива според SMR, утвърждава се от министъра на здравето

gaps among stakeholders and professionals (17). This aligns with broader European consensus: international expert fora emphasise investment in expertise and organisational readiness to enable an active contribution to JCA (7). In Germany and France, despite established HTA institutions and methodologies, partial alignment with the European framework is required, including expert engagement in HTACG, adapting national documentation to JCA formats and harmonising methodological elements (including PICO, choice of comparators and evidence synthesis approaches).

Effective functioning of JCA requires not only use of published reports but also active participation by Member States through provision of national data and expert input, as well as involvement in developing and peer reviewing assessment documents (7). European analyses, together with Bulgaria's partial ex ante impact assessment accompanying the draft amendment to national legislation and the NCPMP position, underline the need for additional resourcing of competent HTA bodies to deliver the new tasks under the HTA Regulation (12, 20). In Germany and France, this is framed primarily as expanding expert resources within G-BA/IQWiG and HAS for participation in HTACG and its subgroups (18, 19). In Bulgaria, medium-term plans envisage strengthening the HTA unit and attracting additional expertise, including through collaboration with academia and external consultants (3, 12). Industry position papers in Germany similarly identify gaps and ambiguities at the operational stage of implementation, indicating a need for further institutional and methodological refinement (21).

<b>Очакван ефект от Регламента за ОЗТ</b>	СКО докладите ще служат като основа за националните оценки; вероятно ускоряване на достъпа при позитивна оценка. Необходимост от изграждане на национален експертен капацитет за прилагане на СКО	Интеграция на СКО в процеса AMNOG – използване на общия европейски доклад вместо изцяло нов национален. Ограничен ефект върху сроковете (без забавяне на установените бързи процедури); разработване на общи методологии	Отчитане на СКО при оценките на HAS – по-голяма обосновка на решенията. Вероятно умерено съкращаване на дублираната работа. Законодателна рамка, адаптирана през 2023 г. за въвеждане на СКО
<b>Ресурси и капацитет</b>	Необходими значителни инвестиции: разширяване на ОЗТ звеното в НСЦРЛП, обучение на кадри, участие в европейски работни групи	Увеличен бюджет за G-BA/IQWiG; осигурени средства и експерти за участие в HTACG; частична хармонизация на методологии (PICO, компаратори).	Планирано увеличаване на екипа в HAS; активно участие в координацията; готовност за известни компромиси към общи стандарти

*Източник: Обобщена от автора информация от националните законодателства и официални документи, както и актуални публикации за националните ОЗТ и ценообразуващи системи.*

**Table 1. Comparison of HTA and reimbursement procedures in Bulgaria, Germany and France (key characteristics and expected changes following introduction of the HTA Regulation)**

Aspect	Bulgaria	Germany	France
<b>HTA system before 2025</b>	HTA introduced in 2015; the National Council on Prices and Reimbursement of Medicinal Products (NCPMP) has been responsible for HTA since 2019, with limited expert resources. Positive Drug List (PDL) with mandatory appraisal for new medicines.	HTA introduced in 2011; G-BA, supported by IQWiG, assesses new medicines immediately after marketing authorisation; all new medicines are reimbursed upfront.	Established HTA system; HAS assesses SMR and ASMR; coverage and reimbursement decisions are based on these assessments.
<b>Pricing and reimbursement (core mechanisms)</b>	External reference pricing; centrally set maximum prices; reimbursement decisions by the NHIF after inclusion in the PDL.	Centralised price negotiation between the manufacturer and the umbrella association of statutory health insurance funds, based on the added benefit determined by G-BA; if no added benefit – reference price.	Prices negotiated with CEPS according to the ASMR level assigned by HAS; higher ASMR allows a higher price. Reimbursement levels depend on SMR and are approved by the Minister of Health.
<b>Expected effect of the EU HTA Regulation</b>	JCA reports will serve as the basis for national appraisals; likely faster access in case of a positive assessment. Need to build sustainable national expertise to implement JCA.	Integration of JCA into the AMNOG process – use of the common European report instead of producing a fully new national report. Limited impact on timelines (no delay to established fast procedures); development of common methodologies.	JCA to be taken into account in HAS assessments – stronger substantiation of decisions. Likely moderate reduction of duplicated work. Legislative framework adapted in 2023 to enable JCA implementation.
<b>Resources and organisational requirements</b>	Significant investment needed: expansion of the HTA unit within NCPMP, staff training, participation in EU working groups.	Increased budget for G-BA/IQWiG; funding and experts secured for participation in HTACG; partial harmonisation of methodologies (PICO, comparators).	Planned expansion of HAS staff; active participation in coordination; willingness to make limited compromises toward common standards.

*Source: Author's synthesis of national legislation and official documents, as well as current publications on national HTA and pricing systems.*

## ОБСЪЖДАНЕ

Резултатите очертават както общи тенденции, така и специфични различия в очакваните ефекти от прилагането на Регламента за ОЗТ в България, Германия и Франция. И трите държави очакват потенциала на СКО да подобри обосновката и прозрачността на решенията и да избегне дублирането на усилия, което съответства на целта на Регламента – навременни и научнообосновани решения за достъп до нови терапии в целия ЕС. Изграждането на единна база от клинични доказателства е ключово за по-ефективен и надежден ОЗТ процес и за укрепване на доверието в оценките на ниво ЕС.

Ефектът върху времето за достъп и ценовите равнища на нови ЛП вероятно ще бъде ограничен, особено в страни с утвърдени и бързи процедури като Германия и Франция, като заинтересованите страни преди всичко очакват подобряване на качеството на процеса, по-добра координация между Европейска агенция по лекарствата (ЕМА) и националните ОЗТ органи и по-пълно използване на експертния потенциал, отколкото значимо съкращаване на сроковете. В този план Германия и Франция акцентират върху координацията и методологичната съгласуваност, докато за България приоритет остава укрепването на експертния капацитет и системното обучение.

България планира съществени структурни и процедурни промени за интегриране на новата рамка – създаване на отделно звено за ОЗТ и адаптиране на подзаконовата уредба към изискванията на Регламента – което съответства на изводите от проведените проучвания (3, 17), отчитащи високи очаквания и необходимост от ясна стратегия с целеви инвестиции в експертен потенциал и институционална устойчивост. В Германия и Франция Регламентът има повече модерираща роля, като налага известни корекции и гарантира минимална хармонизация, но не променя съществено подходите към ценообразуването и реимбурсирането. В тези страни СКО е естествено продължение на дългогодишно сътрудничество чрез EUnetHTA и носи предимно прозрачност и взаимно признаване на данни, отколкото промяна на националните механизми.

Методологичните различия в рамките на СКО представляват и съществено предизвикателство. Ако европейската оценка не отчита специфични национални изисквания (например различити предпочитани крайни показатели или релевантни подгрупи пациенти), националните органи може да се изправят пред дилемата дали да приемат общия доклад изцяло или да изискват допълнителни анализи за своя контекст. Това е възможно да създаде временно напрежение между стремежа към хармонизация и нуждата от локална валидност на данните. Германия и Франция последователно отстояват в рамките на HTACG необходимостта от подробни и гъвкави методологични ръководства, които да позволят СКО да отразява разнообразието от клинични практики и терапевтични потребности в държавите членки. В този контекст вече са приети насоки, конкретизиращи изискванията за избор на крайни показатели, дефиниране на релевантни подгрупи пациенти и провеждане на субгрупови анализи в рамките на съвместната клинична оценка (14).

## DISCUSSION

The findings highlight both overarching patterns and country-specific differences in the expected effects of implementing the HTA Regulation in Bulgaria, Germany and France. All three anticipate that JCA can strengthen the rationale and transparency of decisions and reduce duplication of effort, consistent with the Regulation's objective of supporting timely, evidence-based access decisions across the EU. A shared evidence base is pivotal to a more efficient and credible HTA process and to trust in assessments at EU level.

The impact on access timelines and price levels is expected to remain limited, particularly in countries with established and relatively fast procedures such as Germany and France. Stakeholders primarily anticipate improved process quality, better coordination between the EMA and national HTA bodies, and fuller mobilisation of expert input rather than substantial reductions in national timelines. Accordingly, Germany and France focus on coordination and methodological consistency, whereas Bulgaria prioritises strengthening expert capacity and systematic training.

Bulgaria plans substantive structural and procedural changes to integrate the new framework – establishing a dedicated HTA unit and adapting secondary legislation – consistent with national studies reporting high expectations and the need for a clear strategy supported by targeted investments in expertise and institutional sustainability (3, 17). In Germany and France, the Regulation has a more moderating role, introducing adjustments and ensuring a minimum level of harmonisation without fundamentally altering pricing and reimbursement approaches; JCA builds on long-standing cooperation through EUnetHTA and mainly enhances transparency and mutual recognition rather than transforming national mechanisms.

Methodological heterogeneity within JCA remains a material challenge. If European assessments do not adequately reflect national preferences (e.g., endpoints or relevant patient subgroups), national bodies may face a choice between full adoption and requesting additional context-specific analyses, creating tension between harmonisation and local validity. Within HTACG, Germany and France have consistently advocated for sufficiently detailed and flexible methodological guidance. In this context, guidance has already been adopted specifying requirements for endpoint selection, definition of relevant patient subgroups and conduct of subgroup analyses within JCA (14).

СКО ще бъдат публично достъпни едновременно във всички държави членки, което може съществено да повлияе ценовите стратегии на фармацевтичните компании. Аргументирането на по-висока ценова позиция на по-малък пазар, какъвто е българският, е възможно да бъде значително затруднено, ако резултатите от СКО, както и решенията взети в държави с по-голяма пазарна и преговорна тежест, не установяват наличие на значима допълнителна терапевтична полза. Тази прозрачност предоставя по-устойчива основа в преговорите на по-малките пазари и може частично да сближи реално заплащаните цени, намалявайки разликите в достъпа между „стара“ и „нова“ Европа. Все пак този ефект остава хипотетичен и зависи от търговската политика на компанията и наличието на политическа воля за по-силно междудържавно сътрудничество.

Настоящото проучване се вписва в съвременната литература, разглеждаща първите стъпки към реализация на нормативния потенциал на новия визиран тук регламент. Brinkhuis и сътр. (2024) отчитат средно ниво на готовност сред европейските заинтересовани страни и препоръчват хармонизиране на нормативната рамка, разширяване на експертния капацитет и изясняване на методологията (5). Резултатите от това проучване съвпадат с тези приоритети: и в трите държави има нужда от правна и процедурна адаптация, осигуряване на ресурси и единни стандарти. На европейско ниво се акцентира върху по-активното участие на всички заинтересовани страни, тъй като успехът на хармонизираната система зависи от активния принос на всяка от тях. Поради това, страни с по-ограничен капацитет, като България, не бива да се ограничават с „пасивно приемане“ на европейските СКО, а е необходимо да инвестират в собствен експертен потенциал за активно участие в изготвянето и интерпретацията им.

В контекста на настоящия анализ на политиките прилагането на Регламента за ОЗТ може да се разглежда и като вид ex ante оценка на въздействието върху националните системи за ОЗТ и реимбурсиране. Очакваните ефекти включват:

1. по-обосновани решения въз основа на по-широка и стандартизирана доказателствена база;
2. частична консолидация на практиките в ЕС;
3. намаляване на дублираната работа;
4. потенциално по-бърз достъп до терапии в определени държави.

Наред с очакваните ползи, анализът откроява три основни риска:

1. Забавяне на изготвянето на СКО поради ограничен ресурс, което може да стимулира паралелни национални оценки и да подкопае синхронността;
2. Недостатъчно съобразяване с националните специфики, което може да принуди държавите или да добавят допълнителни локални изисквания (с което се отслабва принципът на „взаимно признаване“), или при ограничен капацитет механично да приемат централизираните оценки без изграждане на местна експертиза;
3. Различни интерпретации на задължението за „надлеж-

Because JCA reports will be publicly available simultaneously across Member States, pricing strategies may be affected. Arguing for a higher price in a smaller market such as Bulgaria becomes substantially more difficult when JCA results and decisions in markets with greater bargaining power do not support a meaningful additional therapeutic benefit. While transparency strengthens the negotiation basis of smaller markets and may narrow access gaps between ‘older’ and ‘newer’ Member States, the effect remains conditional on firms’ commercial strategies and on political willingness to deepen cross-border cooperation.

The study is consistent with contemporary implementation-focused literature. Brinkhuis et al. (2024) report moderate readiness among European stakeholders and recommend legal alignment, expansion of expertise and clarification of methodology (5). The present findings point to the same priorities: legal and procedural adaptation, additional resourcing, and coherent standards. For countries with more limited resources such as Bulgaria, the Regulation’s success depends on moving beyond passive uptake toward active participation in generating and interpreting JCA, supported by investment in domestic expertise.

From an ex ante impact assessment perspective, expected benefits include:

1. More robust decisions based on standardised evidence;
2. Partial consolidation of HTA practice;
3. Reduced duplication;
4. Potentially faster access in some settings.

Key risks include:

1. Delays in producing JCA due to limited EU-level resources;
2. Insufficient accommodation of national specificities leading either to extra local requirements or to mechanistic uptake in low-capacity settings;
3. Divergent interpretations of the obligation to ‘duly take into account’ JCA outcomes.

Managing these risks requires sustained political commitment and active engagement by Member States and industry in the coordination structures. Overall, the Regulation is expected to have a more catalytic effect in Bulgaria and a more moderating effect in Germany and France, while preserving their leading role in the European HTA architecture. These considerations provide the basis for the conclusions that follow.

но отчитане“ на СКО, тъй като Регламентът за ОЗТ не конкретизира колко обвързващи са общите европейски изводи.

Овладеяването на тези рискове изисква устойчив политически ангажимент и активно участие на държавите членки и индустрията в координационните структури. В този контекст, може да се очаква, че въздействието на Регламента за ОЗТ в България ще бъде предимно катализиращо (чрез достъп до външна експертиза и доказателства), а за Германия и Франция ще бъде предимно модериращо, запазвайки водещата им роля в европейската ОЗТ архитектура.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Регламентът за ОЗТ въвежда нов етап в процеса на вземане на решения относно достъпа до ЛП в ЕС, като реформира клиничната оценка чрез СКО и създава обща, в по-висока степен стандартизирана и прозрачна доказателствена основа за националните ОЗТ процедури. Направеният сравнителен анализ между България, Германия и Франция показва, че ефектите от прилагането на Регламента за ОЗТ върху националните политики за ценообразуване и реимбурсиране са обусловени от изходните институционални характеристики и степента на зрялост на съответните системи. При наличие на целенасочени инвестиции в ресурси и развитие на експертен капацитет България има възможност да реализира осезаеми ползи, доколкото СКО имат потенциал да ускорят въвеждането на иновативни терапии и да компенсират ограниченията на националната аналитична инфраструктура. За Германия и Франция Регламентът се очаква да се интегрира като надграждащ елемент към вече утвърдени ОЗТ рамки, без краткосрочни структурни промени в механизмите на ценообразуване и реимбурсиране. В обобщение, Регламентът за ОЗТ функционира като инструмент за конвергенция на доказателствата и критериите за клинична оценка, при запазване на националната автономия по отношение на цените и обхвата на реимбурсиране на ЛП с публични средства. Успехът на тази политика следва да се оценява чрез емпирично проследяване на баланса между ускорен и равнопоставен в по-висока степен достъп до иновации и финансовата устойчивост на системите, включително чрез последващи сравнителни изследвания в по-широк кръг държави членки.

## КНИГОПИС/ REFERENCES

1. European Commission. Regulation (EU) 2021/2282 on health technology assessment: summary and scope. EUR-Lex; 2021.
2. World Health Organization Regional Office for Europe. Health technology assessment in Europe: an overview of HTA systems, policies and practices. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022.
3. Искров Г. Въвеждане на Регламент (ЕС) 2021/2282 за ОЗТ – нагласи и очаквания на специалистите по ОЗТ от България. Редки болести и лекарства сираци. 2025;16(3):34–40.
4. Brinkhuis F, et al. Navigating the path towards successful implementation of the EU HTA Regulation: key takeaways from the 2023 Spring Convention of the European Access Academy. Health Res Policy Syst. 2024;22(1):74. doi:10.1186/s12961-024-00900-5.
5. Julian E, et al. EU HTA: Avoiding error and finding the right balance – insights generated by the European Access Academy. J Mark Access Health Policy. 2025;13(1):6. doi:10.1080/20016689.2025.1234567.

6. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA). EFPIA's reflections on EU HTA scoping and PICO exercises. Newsletter; 14 Nov 2024.
7. Wang T, et al. Ensuring the efficiency and effectiveness of joint clinical assessment in national HTA decision-making: insights from the 2024 CIRS multi-stakeholder workshop. J Mark Access Health Policy. 2025;13(1):9. doi:10.3390/jmahp13010009.
8. European Parliament, Council of the European Union. Regulation (EU) 2021/2282 of 15 December 2021 on health technology assessment and amending Directive 2011/24/EU. Off J Eur Union. 2021;L458:1–32. In force from 12 Jan 2025.
9. European Commission. Guidance documents for the implementation of Regulation (EU) 2021/2282 on health technology assessment. Brussels: European Commission; 2024.
10. European Commission, Directorate-General for Health and Food Safety. HTA Coordination Group work programme under Regulation (EU) 2021/2282. Brussels: European Commission; 2024.
11. Народно събрание на Република България. Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина. Държавен вестник. бр. 31 от 13 април 2007 г., посл. изм. и доп., бр. 102 от 23 декември 2022 г.
12. Министерство на здравеопазването. Частична предварителна оценка на въздействието – проект на Закон за изменение и допълнение на Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина за прилагане на Регламент (ЕС) 2021/2282. София: МЗ; 2023.
13. Bundesrepublik Deutschland. Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG). Bundesgesetzblatt. 2010; I:2262.
14. Bundesministerium für Gesundheit (Germany). Erste Verordnung zur Änderung der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV). Draft regulation. Berlin: BMG; 19 Feb 2025.
15. République française. Loi n° 2023-171 du 9 mars 2023 portant diverses dispositions d'adaptation au droit de l'Union européenne dans les domaines de l'économie et de la santé. Journal officiel de la République française. 10 Mar 2023.
16. Haute Autorité de Santé. Health technology assessment at HAS. Paris: HAS; 2024.
17. Салчев П, Джамбазов С, Николова А, Меков Е. Проучване относно осведомеността за процесите по оценка на здравните технологии. Българско списание за обществено здраве. 2018;10(2):11–20.
18. Haute Autorité de Santé. Transparency Committee: missions, composition and assessment process. Paris: HAS; updated 6 Mar 2024.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Early benefit assessment of medicinal products in Germany: first adaptations to AMNOG implementing the EU HTA Regulation. Hogan Lovells Publications; 18 Mar 2025.
20. Национален съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти. Европейска координация в оценката на здравните технологии – готовност за прилагане на Регламент (ЕС) 2021/2282. Становище. София: НСЦРЛП; 2024.
21. Verband forschender Arzneimittelhersteller (VfA). Implementation of the EU HTA Regulation: much remains to be done. Position paper. Berlin: VfA; 2023.
22. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Exploring the consequences of greater price transparency on the dynamics of pharmaceutical markets. Paris: OECD Publishing; 2022.

**Адрес за кореспонденция:**  
Д-р Тодор Финков  
Е-поща: [todor@finkov.com](mailto:todor@finkov.com)

**Address for correspondence:**  
Todor Finkov, MD, MBA  
E-mail: [todor@finkov.com](mailto:todor@finkov.com)

## МУЛТИДИСЦИПЛИНАРЕН ПОДХОД В РАННАТА ДИАГНОСТИКА НА ПСОРИАТИЧНИЯ АРТРИТ

Сибелджан Сали<sup>1</sup>, Димитър Черкезов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>МБАЛ „Д-р Атанас Дафовски“ АД – Кърджали

<sup>2</sup>МБАЛ „Св. София“ ЕООД – София

### РЕЗЮМЕ

**Въведение:** Псориатичният артрит (PsA) е хронично възпалително заболяване с аутоимунен характер, засягащо опорно-двигателния апарат при пациенти с псориазис vulgaris. Мултидисциплинарният подход в диагностиката, проследяването и лечението е без алтернатива, поради полиорганното засягане и комплексния характер на патологичните структурни и функционални промени при заболяването.

**Цел:** Проучването цели да насочи вниманието към ранната диагностика на псориатичния артрит чрез идентифициране на специфични анамнестични и обективни маркери при пациенти със съмнение за PsA в ревматологичната и дерматологичната практика.

**Материал и методи:** В статията се представят резултати от проспективно клинично проучване на най-ранните ревматологични и дерматологични признаци при 101 пациенти с данни за псориатичен артрит. Приложен е анкетен метод чрез стандартизиран въпросник, попълван от участниците. Направено е клинично обследване на целевата група и клинична оценка на ставните оплаквания и кожните лезии по предварително определени признаци. Използвани са статистически методи за обработка на получените данни.

**Резултати и обсъждане:** Симетричният дактилит се наблюдава по-често при жените. Младата възраст е по-често засегната от PsA. Болките в ставите са налични при всички респонденти, при 61% са силно изразени, а при 41,5% от случаите са постоянни. Сутрешната скованост се извява при 92% от случаите. Подуването в ставите е полиартикуларно в 41,46% от случаите, като почти поравно е симетрично и асиметрично. Извята и степента на кожните и нокътните промени кореспондират с тежестта на заболяването.

**Заклучение:** Ранната диагностика на псориатичния артрит е важно условие за предприемане на адекватно лечение, ограничаване на потенциалните усложнения, инвалидизация и за подобряване на качеството на живот и перспективите при пациенти с PsA.

**Ключови думи:** псориазис, артрит, ранна диагноза, болка в ставите, кожни прояви, нокътни промени

## MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO EARLY DIAGNOSIS OF PSORIATIC ARTHRITIS

Sibeldzhan Sali<sup>1</sup>, Dimitar Cherkeзов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Multiprofile Hospital „Dr. Atanas Dafovski“ JSC - Kardzhali

<sup>2</sup>Multiprofile Hospital „St. Sofia“ Ltd. - Sofia

### ABSTRACT

**Introduction:** Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory disease of autoimmune nature, affecting the musculoskeletal system in patients with psoriasis vulgaris. The multidisciplinary approach to diagnosis, follow-up and treatment is without alternative, due to the multi-organ involvement and the complex nature of the pathological structural and functional changes in the disease.

**Aim:** The study aims to focus attention on the early diagnosis of psoriatic arthritis by identifying specific anamnestic and objective markers in patients with suspected PsA in rheumatological and dermatological practice.

**Material and methods:** The article presents results of a prospective clinical study of the earliest rheumatological and dermatological signs in 101 patients with evidence of psoriatic arthritis. A survey method was applied using a standardized questionnaire filled out by the participants. A clinical examination of the target group and a clinical assessment of joint complaints and skin lesions according to previously defined signs were performed. Statistical methods were used to process the obtained data.

**Results and discussion:** Symmetrical dactylitis is observed more often in women. Young age is more often affected by PsA. Joint pain is present in all respondents, in 61% it is strongly expressed, and in 41.5% of cases it is constant. Morning stiffness occurs in 92% of cases. Joint swelling is polyarticular in 41.46% of cases, and is almost equally symmetrical and asymmetrical. The manifestation and degree of skin and nail changes correspond to the severity of the disease.

**Conclusion:** Early diagnosis of psoriatic arthritis is an important condition for initiating adequate treatment, limiting potential complications, disability, and improving the quality of life and prospects in patients with PsA.

**Keywords:** psoriasis, arthritis, early diagnosis, joint pain, skin manifestations, nail changes

## ВЪВЕДЕНИЕ

Терминът „артритен псориазис“ (psoriasis arthritique) е използван за първи път от френския лекар Pierre Bazin през 1860 г. и дълго време в науката около това заболяване съжителстват две противоположни концепции. Според първата, асоциацията на артрит и псориазис представлява отделна нозологична единица. Според втората, асоциацията на артрит и псориазис е случайна едновременна изява на ревматоиден артрит и псориазис. През 1964 г. Американската асоциация по ревматизъм включва псориазиатичния артрит като отделна нозологична единица в класификацията на ревматологичните заболявания.

Псориазиатичният артрит е хронично възпалително заболяване на опорно-двигателния апарат, свързано с псориазис, което типично се проявява със засягане на периферните стави (артрит), ентезите (ентезит), аксиалния скелет (спондилартрит) и пръстите (дактилит). Увреждането на посочените структури води до болка, скованост, подуване и потенциални ставни увреждания, ако не се лекува своевременно и адекватно (1). Съвременни систематични прегледи показват, че разпространението на псориазиатичния артрит нараства в световен мащаб, като се оценява на около 0.1–0.3% от човешката популация, с изразено колебание на честотата, спрямо географския район. Приблизително 10–30% от пациентите с псориазис развиват PsA през живота си (2). При около 40% от всички пациенти се установява фамилна анамнеза. Засягат се предимно млади индивиди - между 20 и 45 години, при които имунната система е по-силно реактивна. Това увеличение на случаите с PsA се обяснява частично с подобрената съвременна диагностика и повишената здравна култура на населението по света, свързана с активно търсене на медицинска помощ при промяна в състоянието.

Патогенезата на заболяването се основава на сложното взаимодействие между генетични, имунологични и екологични фактори. Нарушената регулация на IL-23/IL-17 и TNF-alpha сигналните пътища играе ключова роля в патогенезата на псориазиатичната болест. Посочените механизми водят до възпаление и ремоделиране на костите, а някои нови данни сочат и участието на биомеханичния стрес, чревната микробиота и вродения имунитет (3).

Клиничната изява на псориазиатичния артрит е разнообразна, което отразява неговия променлив характер. Според класификацията на Moll и Wright псориазиатичният артрит се разделя на пет подтипа. Олигоартикуларната форма обикновено е асиметрична и засяга по-малко от пет малки или големи стави. Полиартикуларната форма е обикновено симетрична и наподобява ревматоиден артрит, но често засяга дисталните интерфалангеални стави и се характеризира с отрицателен ревматоиден фактор. Дисталната форма се отличава с изразено възпаление и засягане именно на дисталните интерфалангеални стави. Мутилиращият артрит представлява най-тежката и деструктивна форма, водеща до сериозни деформации на ставите, особено на ръцете и ходилата. Накрая, спондилоартритният тип включва случаи със сакроилиит и спондилит, които могат да се проявят с или без пери-

## INTRODUCTION

The term “arthritic psoriasis” (psoriasis arthritique) was first used by the French physician Pierre Bazin in 1860. and for a long time in science around this disease, two opposing concepts coexisted. According to the first, the association of arthritis and psoriasis represents a separate nosological entity. According to the second, the association of arthritis and psoriasis is an accidental simultaneous manifestation of rheumatoid arthritis and psoriasis. In 1964, the American Rheumatism Association included psoriatic arthritis as a separate nosological entity in the classification of rheumatological diseases.

Psoriatic arthritis is a chronic inflammatory disease of the musculoskeletal system associated with psoriasis, which typically manifests itself with involvement of the peripheral joints (arthritis), entheses (enthesitis), axial skeleton (spondylarthritis) and fingers (dactylitis). Damage to these structures leads to pain, stiffness, swelling and potential joint damage if not treated promptly and adequately (1). Modern systematic reviews show that the prevalence of psoriatic arthritis is increasing worldwide, estimated at about 0.1–0.3% of the human population, with marked fluctuations in frequency depending on the geographical area. Approximately 10–30% of patients with psoriasis develop PsA during their lifetime (2). A family history is established in about 40% of all patients. Young individuals are mainly affected - between 20 and 45 years of age, in whom the immune system is more reactive. This increase in cases of PsA is partly explained by improved modern diagnostics and increased health culture of the population around the world, associated with active seeking of medical help in case of a change in the condition.

The pathogenesis of the disease is based on the complex interaction between genetic, immunological and environmental factors. Dysregulation of the IL-23/IL-17 and TNF-alpha signaling pathways plays a key role in the pathogenesis of psoriatic disease. These mechanisms lead to inflammation and bone remodeling, and some emerging data also suggest the involvement of biomechanical stress, the gut microbiota, and innate immunity (3).

The clinical presentation of psoriatic arthritis is diverse, reflecting its variable nature. According to the Moll and Wright classification, psoriatic arthritis is divided into five subtypes. The oligoarticular form is usually asymmetrical and affects fewer than five small or large joints. The polyarticular form is usually symmetrical and resembles rheumatoid arthritis, but often affects the distal interphalangeal joints and is characterized by a negative rheumatoid factor. The distal form is characterized by pronounced inflammation and involvement of the distal interphalangeal joints. Mutilating arthritis is the most severe and destructive form, leading to serious deformities of the joints, especially of the hands and feet. Finally, the spondyloarthritis type includes cases

ферно ставно засягане (1). Кожните изменения (еритемо-сквамозни плаки с различна форма, големина и локализация) и нокътните промени (точковидни депресии, белезникаво-жълтеникави петна, липса на епонихиум и онихолиза) са важни диагностични белези. Умората и функционалното увреждане са чести и оказват значително влияние върху качеството на живот (1,4). PsA често се съчетава с редица съпътстващи заболявания, включително затлъстяване, хипертония, дислипидемия, диабет и сърдечно-съдови заболявания, които увеличават смъртността (5). Освен това депресията и тревожността са по-чести при тези пациенти, което подчертава нуждата от мултидисциплинарен подход в лечението (6).

Диагнозата е предимно клинична и се подпомага от лабораторни и образни изследвания. Критериите CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) остават най-широко използваният инструмент за класификация. Ранната диагноза е от съществено значение, тъй като започването на лечение в рамките на първите 1–2 години след появата на симптомите може да предотврати необратими ставни увреждания (4,7).

Лечението на псориаиатичния артрит изисква мултидисциплинарен подход (ревматолог, дерматолог, рентгенолог, физиотерапевт, кардиолог, ендокринолог и т.н.). То, от своя страна, включва нефармакологични и фармакологични подходи. Сред основните нефармакологични мерки са редовната физическа активност, контролът на теглото и отказът от тютюнопушене (8). Нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС) могат да облекчат болката, но продължителната им употреба не е препоръчителна заради риска от нежелани лекарствени реакции, а употребата на кортикостероиди не се препоръчва (1). Конвенционалните базисни антиревматични лекарства (csDMARDs), като метотрексат, лефлуномид и сулфасалазин, често се използват като първа линия за лечение на периферния артрит, но имат ограничен ефект върху структурната увреда на ставите. При пациенти с недостатъчен отговор или по-тежко заболяване се прилагат биологични и таргетни синтетични DMARDs – включително инхибитори на TNF, IL-17 (secukinumab, ixekizumab), IL-12/23 и IL-23, JAK инхибитори (upadacitinib, tofacitinib), които показват висока ефективност в различните прояви на PsA (1,3,8). Изборът на терапия трябва да бъде индивидуализиран според клиничния домейн на заболяването, съпътстващите заболявания (напр. възпалително чревно заболяване или увеит) и предпочитанията на пациента. Според последните, актуални и към днешна дата, препоръки на EULAR, лечението на PsA трябва да се ръководи от принципите на ранна диагностика и терапия, насочена към постигане на ремисия или ниска болестна активност. При недостатъчен терапевтичен отговор се препоръчва бързо преминаване от csDMARDs към биологични или таргетни синтетични агенти, както и редовен скрининг и контрол на съпътстващите заболявания, особено на сърдечно-съдовия риск (8).

with sacroiliitis and spondylitis, which may occur with or without peripheral joint involvement (1). Skin changes (erythematous-squamous plaques of varying shape, size and location) and nail changes (punctate depressions, whitish-yellow spots, absence of eponychium and onycholysis) are important diagnostic features. Fatigue and functional impairment are common and have a significant impact on quality of life (1,4). PsA is often associated with a number of comorbidities, including obesity, hypertension, dyslipidemia, diabetes and cardiovascular disease, which increase mortality (5). In addition, depression and anxiety are more common in these patients, highlighting the need for a multidisciplinary approach to treatment (6).

The diagnosis is primarily clinical and is supported by laboratory and imaging studies. The CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) criteria remain the most widely used classification tool. Early diagnosis is essential, as initiating treatment within 1–2 years of symptom onset can prevent irreversible joint damage (4,7).

The treatment of psoriatic arthritis requires a multidisciplinary approach (rheumatologist, dermatologist, radiologist, physiotherapist, cardiologist, endocrinologist, etc.). This, in turn, includes non-pharmacological and pharmacological approaches. The main non-pharmacological measures include regular physical activity, weight control and smoking cessation (8). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can relieve pain, but their long-term use is not recommended due to the risk of adverse reactions, and the use of corticosteroids is not recommended (1). Conventional basic antirheumatic drugs (csDMARDs), such as methotrexate, leflunomide and sulfasalazine, are often used as first-line treatment for peripheral arthritis, but have limited effect on structural joint damage. In patients with inadequate response or more severe disease, biologic and targeted synthetic DMARDs – including TNF inhibitors, IL-17 (secukinumab, ixekizumab), IL-12/23 and IL-23, JAK inhibitors (upadacitinib, tofacitinib) – are used, which have shown high efficacy in various manifestations of PsA (1,3,8). The choice of therapy should be individualized according to the clinical domain of the disease, comorbidities (e.g. inflammatory bowel disease or uveitis) and patient preferences. According to the latest, up-to-date, EULAR recommendations, the treatment of PsA should be guided by the principles of early diagnosis and therapy aimed at achieving remission or low disease activity. In case of insufficient therapeutic response, rapid switching from csDMARDs to biological or targeted synthetic agents is recommended, as well as regular screening and control of comorbidities, especially cardiovascular risk (8).

**ЦЕЛ**

Целта на настоящото проучване е да се извърши клинично проследяване и анализ на пациенти с ранни признаци на псориаатичен артрит, с акцент върху характерните симптоми, клиничната изява и факторите, които биха могли да предскажат развитие на заболяването. Проучването цели да подпомогне ранната диагностика чрез идентифициране на специфични анамнестични и обективни маркери при пациенти със съмнение за PsA.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ**

Направено е проспективно клинично проучване в две лечебни заведения за болнична помощ от специалисти - ревматолог и дерматолог, включващо пациенти, суспектни за псориаатичния артрит. Периодът на проучването обхваща февруари 2023 - февруари 2025г. В целевата група участват общо 101 респонденти: 51 пациенти между 20-80-годишна възраст от практиката на ревматолога и 50 пациенти в същия възрастов диапазон от практиката на дерматолога. Приложен е анкетен метод чрез попълване на стандартизиран въпросник, с еднакви въпроси към всички респонденти, включващ демографски профил - възраст и пол, анамнестични данни и субективни оплакванията на пациента, клинична оценка при преглед на следните признаци: ставни - наличие на болки в ставите, сутрешна скованост, подуване на ставите, болка в аксиалния скелет и периферните стави, дактилит; кожни - степен на изява на кожните лезии, оценка на нокътни промени. Използвани са статистически методи за обработка на получените данни.

**РЕЗУЛТАТИ**

По пол респондентите се разпределят както следва: 28 са мъже (27,72% от изследваната група), а 74 са жени (73,23% от изследваната група) (фиг.1).

**AIM**

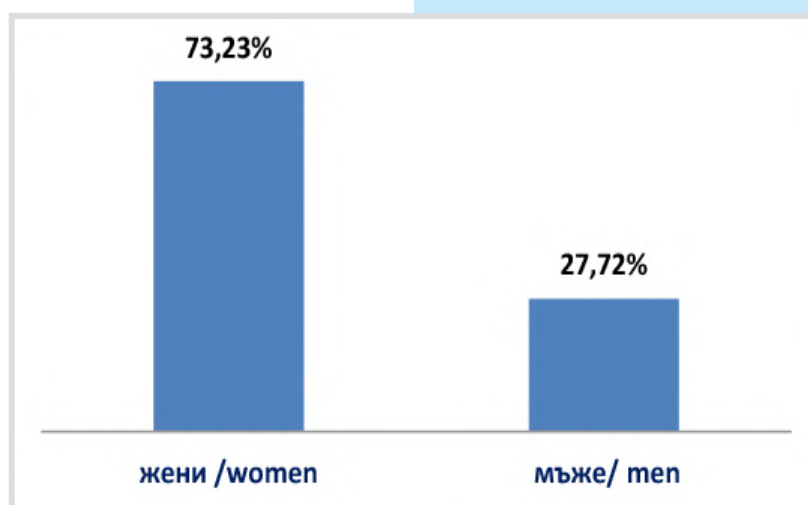
The aim of the present study is to perform clinical follow-up and analysis of patients with early signs of psoriatic arthritis, with an emphasis on characteristic symptoms, clinical presentation and factors that could predict the development of the disease. The study aims to support early diagnosis by identifying specific anamnestic and objective markers in patients with suspected PsA.

**MATERIAL AND METHODS**

A prospective clinical study was conducted in two inpatient care facilities by specialists - a rheumatologist and a dermatologist, including patients suspected of psoriatic arthritis. The study period covers February 2023 - February 2025. The target group includes a total of 101 respondents: 51 patients between 20-80 years of age from the rheumatologist's practice and 50 patients in the same age range from the dermatologist's practice. A survey method was applied by filling out a standardized questionnaire, with the same questions for all respondents, including demographic profile - age and gender, anamnestic data and subjective complaints of the patient, clinical assessment upon examination of the following signs: articular - presence of joint pain, morning stiffness, joint swelling, pain in the axial skeleton and peripheral joints, dactylitis; skin - degree of manifestation of skin lesions, assessment of nail changes. Statistical methods were used to process the obtained data.

**RESULTS**

By gender, the respondents are distributed as follows: 28 are men (27.72% of the studied group), and 74 are women (73.23% of the studied group). (Fig.1)

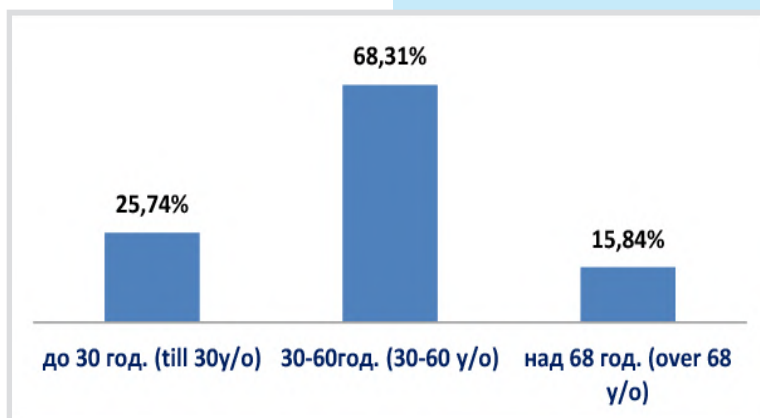


Фигура 1. Разпределение по пол

Figure 1. Gender distribution

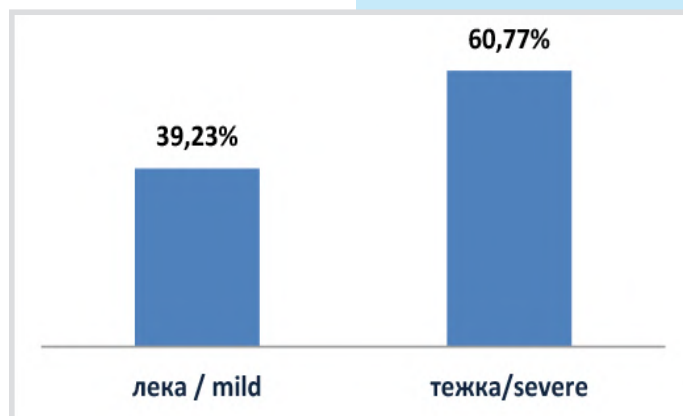
При протичането на PsA при двата пола не се установява съществена разлика. Все пак увреждането на дисталните стави и на гръбначния стълб се среща по-често при мъжете - при 53,57% от изследваните мъже, а симетричният полиартрит – по-често при жените - при 63,51% от изследваните жени.

По възраст изследваните лица са разпределени в три групи: до 30 години - 26 лица (25,74%), 30-60 години - 59 лица (68,31%), над 60 години - 16 лица (15,84%). Установява се, че при младата и средната възраст ранните симптоми на псориазичния артрит се срещат по-често и това може да се обясни с по-високата степен на реактивност на имунната система и по-добрата информираност и навременно търсене на медицинска помощ от хората от по-младото и средното поколение (фиг.2).



**Фигура 2.** Разпределение на респондентите по възраст

**Болката в ставите** в една или друга степен е постоянен спътник при това заболяване. При 39,23% от респондентите болките са леки, но 60,77% от тях съобщават, че имат силни болки, които нарушават ежедневиия комфорт и изпълнение на обичайните ангажименти. Ангажирането на ставите може да е симетрично (симетричен полиартрит) или несиметрично, да се ангажират малки стави (най-често дисталните интерфалангеални стави) и една или две големи стави (асиметричен олигоартрит, спондилит). Сутрешна скованост изпитват 92% от респондентите. Когато са засегнати интерфалангеалните стави, PsA почти винаги се съчетава с псориазични промени по ноктите (фиг.3).



**Фигура 3.** Болка в ставите

No significant difference was found in the course of PsA in both sexes. However, damage to the distal joints and the spine occurs more often in men - in 53.57% of the studied men, and symmetrical polyarthritis - more often in women - in 63.51% of the studied women.

By age, the studied individuals were divided into three groups: up to 30 years - 26 individuals (25.74%), 30-60 years - 59 individuals (68.31%), over 60 years - 16 individuals (15.84%). It was found that in young and middle-aged people, early symptoms of psoriatic arthritis occur more often, and this can be explained by the higher degree of reactivity of the immune system and better awareness and timely seeking of medical help by people from the younger and middle generation. (Fig. 2)

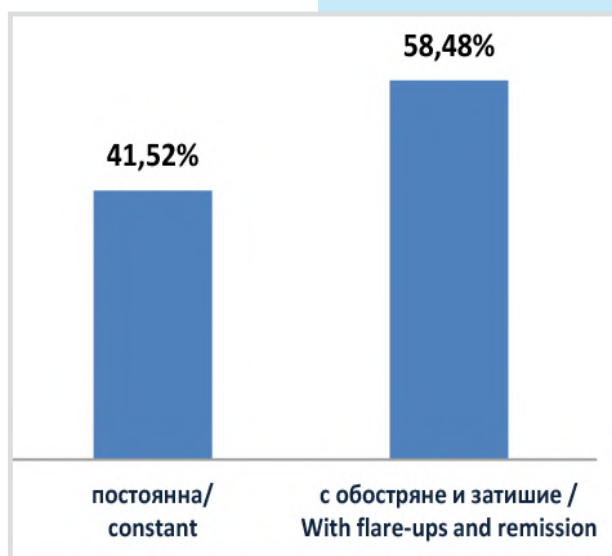
**Figure 2.** Distribution of respondents by age

**Joint pain** to one degree or another is a constant companion of this disease. In 39.23% of the respondents, the pain is mild, but 60.77% of them report that they have severe pain that disrupts daily comfort and the performance of usual commitments. Joint involvement may be symmetrical (symmetric polyarthritis) or asymmetrical, involving small joints (most commonly the distal interphalangeal joints) and one or two large joints (asymmetric oligoarthritis, spondylitis). Morning stiffness is experienced by 92% of respondents. When the interphalangeal joints are affected, PsA is almost always associated with psoriatic nail changes. (Fig. 3)

**Figure 3.** Joint pain

Болката в ставите се извява в два варианта – като постоянна (41,52% в проучването) и като непостоянна – с епизоди на обостряне и затишие (58,48% в проучването) (фиг.4).

Joint pain occurs in two forms – as constant (41.52% in the study) and as intermittent – with episodes of exacerbation and remission (58.48% in the study). (Fig. 4).

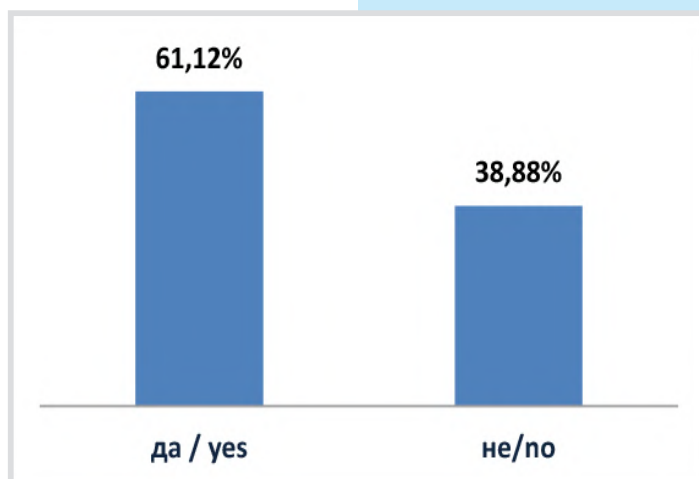


**Фигура 4.** Начин на извява на болката

**Figure 4.** Pain manifestation

Болки в гръбначния стълб по литературни данни имат 5% от случаите на PsA, въпреки че честотата може да е по-голяма, поради по-дискретна субективна симптоматика в редица случаи. В нашето проучване за наличие на болки в гърба съобщават 61,12% от пациентите, докато при 38,88% не е налична (фиг.5).

According to literature data, spinal pain accounts for 5% of PsA cases, although the frequency may be higher due to more discrete subjective symptoms in a number of cases. In our study, 61.12% of patients reported back pain, while 38.88% did not. (Fig. 5)

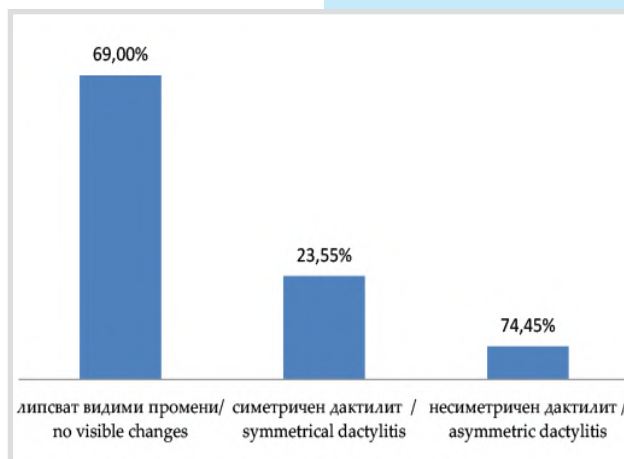


**Фигура 5.** Наличие на болка в гърба /аксиален скелет/+

**Figure 5.** Presence of back pain /axial skeleton/+

Засягането на интерфалангеалните стави в нашето проучване се среща при около 30% от респондентите, като при 23,55% се установява симетричен дактилит на пръстите, а 7,45% са с несиметрично засягане (фиг.6).

Interphalangeal joint involvement in our study occurred in about 30%, with 23.55% having symmetrical dactylitis of the fingers, and 7.45% having asymmetrical involvement. (Fig. 6)

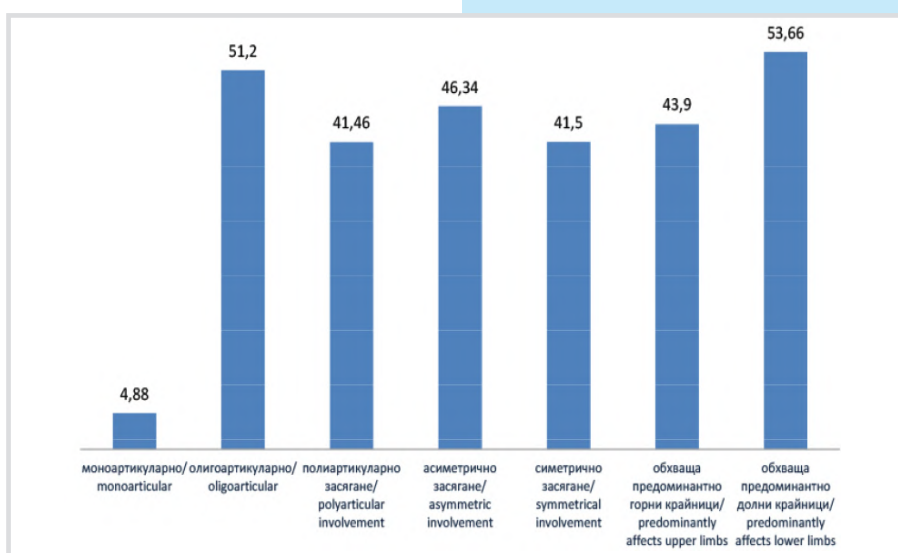


**Фигура 6.** Наличие на дактилит

Подуване на ставите е друг признак при псориазичния артрит. Среща се изолирано - моноартикуларно или засяга повече стави - полиартикуларно-симетрично и несиметрично. Подуване на ставите се установи общо при 68% от респондентите в проучването (фиг.7).

**Figure 6.** Presence of dactylitis

Joint swelling is another sign of psoriatic arthritis. It occurs in isolation - monoarticularly or affects more joints - polyarticularly - symmetrically and asymmetrically. Joint swelling was found in a total of 68% of the respondents in the study. (Fig. 7)



**Фигура 7.** Подуване на ставите - начин на засягане

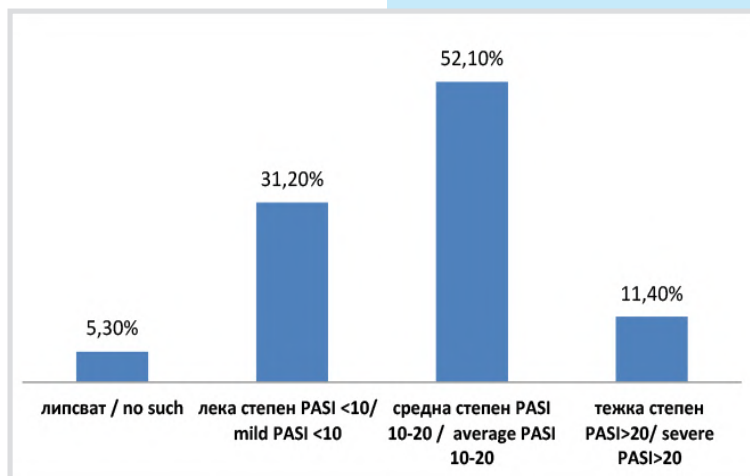
**Кожните изменения** при псориазичния артрит се покриват с тези на най-често срещаната клинична форма на псориазиса- psoriasis vulgaris. Класическите кожни лезии представляват добре ограничени еритемни плаки, покрити със сребристобели сквами. Предилекционни места са лактите, коленете, лумбосакралната област, капилицумът, но псориазисът може да засегне всяка област от кожната повърхност. Оценката на тежестта на кожното засягане е определена чрез метода PASI (Psoriasis Area Severity Index), който се счита за златен стандарт в оценяване тежестта на хроничния плакатен псориазис. PASI се представя като цифрова стойност от 0 до 72, която отразява степента на зачервяване, уплътняване, залющване и площта на засягане в четири области на човешкото тяло: глава, тяло, горни и долни крайници. Според Европейския консенсус за определяне тежестта на протичане на псориазиса той се разделя на: лека степен на протичане- PASI

**Figure 7.** Joint swelling - mode of involvement

**Skin changes** in psoriatic arthritis overlap with those of the most common clinical form of psoriasis - psoriasis vulgaris. Classic skin lesions are well-circumscribed erythematous plaques covered with silvery-white scales. Preferential sites are the elbows, knees, lumbosacral region, scalp, but psoriasis can affect any area of the skin surface. The assessment of the severity of skin involvement is determined by the PASI method (Psoriasis Area Severity Index), which is considered the gold standard in assessing the severity of chronic plaque psoriasis. PASI is presented as a numerical value from 0 to 72, which reflects the degree of redness, thickening, scaling and the area of involvement in four areas of the human body: head, body, upper and lower extremities. According to the European consensus for determining the severity of psoriasis, it is divided into: mild degree of

<10 ; средна степен- PASI 10-20; тежка степен- PASI >20. В настоящото проучване степента на кожното засягане е както следва: (фиг.8)

progression - PASI <10; moderate degree - PASI 10-20; severe degree - PASI >20. In the present study, the extent of skin involvement was as follows: (Fig. 8)

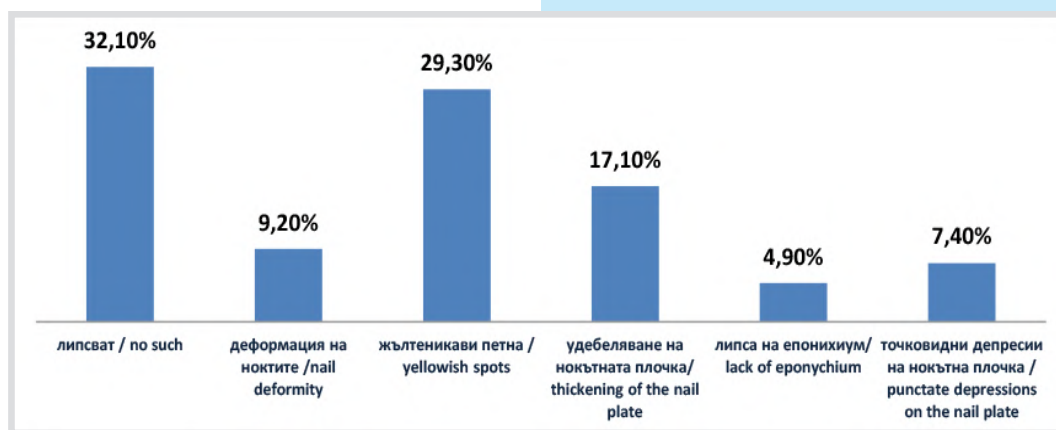


**Фигура 8.** Кожни псориатични промени

**Figure 8.** Psoriatic skin changes

Нокътни промени. Засягането на ноктите при псориатичния артрит в нашето изследване се потвърждава в около 40% от случаите и има ценно диагностично значение, когато липсват кожни лезии. Точковидните депресии по нокътната плочка са характерен признак за нокътния псориазис – „симптом на напръстника”. Други промени на ноктите са т.нар. „мазни (жълтеникави) петна” по нокътната плочка, бели линии или точки (левконихия), удебеляване (субунгвална хиперкератоза), деформация на нокътната плочка, липса на епонихиум (симптом на Л.Попов) (фиг.9).

Nail changes. Nail involvement in psoriatic arthritis in our study was confirmed in about 40% of cases and has valuable diagnostic value when skin lesions are absent. Dot-shaped depressions on the nail plate are a characteristic sign of nail psoriasis – “tiger sign”. Other nail changes are the so-called “greasy (yellowish) spots” on the nail plate, white lines or dots (leukonychia), thickening (subungual hyperkeratosis), deformation of the nail plate, lack of eponychium (L. Popov sign). (Fig. 9)



**Фигура 9.** Нокътни промени

**Figure 9.** Nail changes

## ОБСЪЖДАНЕ

Псориатичният артрит (PsA) е хронично възпалително системно заболяване с аутоимунен характер, което съчетава кожни и ставни прояви, обичайно с отрицателен ревматоиден фактор и липса на възли. Медицинското му значение е голямо, тъй като при забавена диагноза или неадекватно лечение болестта може да доведе до прогресивни ставни увреждания, функционална инвалидизация и засягане на вътрешни органи. Освен това, PsA често се свързва с повишен риск от сърдечно-съдови заболявания и метаболитен синдром, което изисква ком-

## DISCUSSION:

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory systemic disease of autoimmune nature, which combines skin and joint manifestations, usually with negative rheumatoid factor and lack of nodes. Its medical importance is great, because with delayed diagnosis or inadequate treatment, the disease can lead to progressive joint damage, functional disability and involvement of internal organs. In addition, PsA is often associated with an increased risk of cardiovascular disease and metabolic syndrome, which requires a comprehensive approach and

плексен подход и взаимодействие на мултидисциплинарни медицински екипи.

Социалното значение на псориаатичния артрит е не по-малко важно. Хроничната болка, ограничената подвижност и видимите кожни промени значително влошават качеството на живот на пациентите. Могат да доведат до социална изолация, намалена трудоспособност и емоционални проблеми, като депресия и тревожност, при хора в активна възраст. Това влияе не само върху самия пациент, но и върху неговото семейство и социална среда. Икономическите загуби за индивида и за обществото от потенциалната инвалидизация и нетрудоспособност очертават негативна здравна перспектива.

Ранното клинично проследяване на пациентите с псориаатичен артрит е от съществено значение за ограничаване на прогресията на заболяването.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разпознаването на ранните признаци, като сутрешна скованост, подуване на ставите, болка в аксиалния скелет и периферните стави, дактилит, нокътни изменения, както и кожните прояви на псориазис в съчетание с параклиничната констелация – позволява навременно поставяне на диагноза. Това дава възможност за ранно започване на терапия, която може да забави или спре увреждането на ставите и да подобри качеството на живот. Важно е мултидисциплинарното проследяване, включващо дерматолог, ревматолог и други специалисти, според изявената симптоматика, за оптимален контрол на заболяването.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Tiwari, V., & Dogra, S. Psoriatic Arthritis. StatPearls Publishing, 2024.
2. Haddad, A., et al. Epidemiological trends in psoriatic arthritis: A global systematic review. *Journal of Rheumatology*, 2024, 51(3), 402–415.
3. Azuaga, A. B., et al. Psoriatic arthritis: Pathogenesis and targeted therapies. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14, 1102453.
4. Hioki, T., et al. Diagnosis and early intervention in psoriatic arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 2022, 24(1), 135.
5. Dey, M., et al. Cardiometabolic comorbidities in psoriatic arthritis: An updated review. *Current Rheumatology Reports*, 2024, 26(5), 281–292.

### Адрес за кореспонденция:

Д-р Димитър Черкезов, дм  
МБАЛ “Света София” ЕООД, гр.София  
ПК 1618, Бул. „България“ №104  
e-mail: dimitarcherkeзов@abv.bg

interaction of multidisciplinary medical teams.

The social importance of psoriatic arthritis is no less important. Chronic pain, limited mobility and visible skin changes significantly worsen the quality of life of patients. It can lead to social isolation, reduced work capacity and emotional problems such as depression and anxiety in people of working age. This affects not only the patient himself, but also his family and social environment. The economic losses for the individual and society from potential disability and incapacity outline a negative health perspective.

Early clinical follow-up of patients with psoriatic arthritis is essential for limiting the progression of the disease.

## CONCLUSION

Recognition of early signs, such as morning stiffness, joint swelling, pain in the axial skeleton and peripheral joints, dactylitis, nail changes, as well as skin manifestations of psoriasis in combination with the paraclinical constellation - allows for timely diagnosis. This allows for early initiation of therapy, which can slow or stop joint damage and improve quality of life. Multidisciplinary follow-up, including a dermatologist, rheumatologist and other specialists, according to the symptoms, is important for optimal control of the disease.

6. Vestergaard, S. B., et al. Anxiety and depression in spondyloarthritis including psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. 2024, *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 65, 152211.
7. Gossec, L., et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2024, 83(2), 125–140.
8. Dey, M., et al. Cardiometabolic comorbidities in psoriatic arthritis: An updated review. *Current Rheumatology Reports*, 2024, 26(5), 281–292.

### Address for Correspondence:

Dr. Dimitar Cherkeзов, MD  
MHAL “St. Sofia” EOOD, Sofia  
PK 1618, Blvd. “Bulgaria” №104  
e-mail: dimitarcherkeзов@abv.bg

## КАРИОТИПИРАНЕ И ФЛУОРЕСЦЕНТНА IN SITU ХИБРИДИЗАЦИЯ В РАДИАЦИОННАТА БИДОЗИМЕТРИЯ: ДИАГНОСТИЧНА СТОЙНОСТ, ОГРАНИЧЕНИЯ И ЗНАЧЕНИЕ ЗА ОБЩЕСТВЕННОТО ЗДРАВЕ

Галина Рачева

Научноизследователската лаборатория по  
радиационна защита и радиобиология,  
Военномедицинска академия – София

### РЕЗЮМЕ

**Въведение:** Радиационната биодозиметрия е ключов елемент за запазване на общественото здраве в условията на радиационен инцидент, тъй като позволява прецизна оценка на получената доза чрез специализирани биодозиметрични методи.

**Цел:** Да се обобщят приложимостта и ограниченията на дицентричния хромозомен анализ (DCA) и FISH-базираните методи при откриване на радиационно индуцирани хромозомни маркери и определяне на дозата.

**Материал и методи:** Анализирани са научни публикации и утвърдени работни протоколи, оценяващи диагностичната ефективност на DCA и на FISH-базираните методи за оценка на поета доза. Особено внимание е отделено на способността на DCA да открива скорошни експозиции и на възможностите на FISH за идентифициране на стабилни хромозомни аберации.

**Дискусия:** Въпреки че DCA остава референтният метод за определяне на поетата доза йонизираща радиация, неговата приложимост е ограничена от редица фактори. FISH преодолява част от тези ограничения, като предоставя по-висока чувствителност, по-добра резолюция и приложимост в ретроспективната биодозиметрия и мониторинг на засегнати популации. Тези характеристики правят FISH особено ценен при мащабни радиационни инциденти, когато е необходим бърз триаж и последващо дългосрочно проследяване.

**Заключение:** FISH представлява мощно допълнение към DCA, разширявайки диагностичния прозорец и повишавайки чувствителността както при остри, така и при късни радиационно индуцирани геномни промени. Благодарение на своята гъвкавост и висока резолюция FISH укрепва ролята си в съвременната биодозиметрия за нуждите на общественото здраве – както при спешна реакция, така и при дългосрочен генетичен мониторинг, след радиационна експозиция.

**Ключови думи:** биологична дозиметрия, биодозиметрия, хромозомни аберации, флуоресцентна in situ хибридикация, кариотипиране, дицентричен хромозомен анализ

## KARYOTYPING AND FISH IN RADIATION BIODOSIMETRY: DIAGNOSTIC VALUE, LIMITATIONS, AND PUBLIC HEALTH APPLICATIONS

Galina Racheva

Military Medical Academy – Sofia, Research  
laboratory of radiation protection  
and radiobiology

### ABSTRACT

**Introduction:** Radiation biodosimetry is a key component of public health protection during radiological emergencies, as it enables accurate dose assessment through specialized analytical methods.

**Aim:** To summarize the applicability and limitations of the dicentric chromosome assay (DCA) and FISH-based methods for detecting radiation-induced chromosomal markers and estimating absorbed dose.

**Material and Methods:** Research literature and established protocols were reviewed to evaluate the diagnostic performance of DCA and FISH-based approaches. Particular emphasis was placed on the ability of DCA to identify recent exposures and on the capacity of FISH to detect stable chromosomal aberrations.

**Discussion:** Although DCA remains the reference method for assessing absorbed ionizing radiation dose, its applicability is restricted by several practical and methodological factors. FISH overcomes part of these limitations by providing higher sensitivity, improved resolution, and suitability for retrospective biodosimetry and population monitoring. These characteristics make FISH especially valuable during large-scale radiological incidents requiring rapid triage and long-term follow-up.

**Conclusion:** FISH serves as a powerful complementary method to DCA, expanding the diagnostic window and increasing sensitivity to both acute and late radiation-induced genomic changes. Its flexibility and high resolution reinforce its role in the biodosimetry to support public health needs, emergency response, and long-term genetic monitoring following radiation exposure.

**Keywords:** Radiation biodosimetry, Chromosomal aberrations, Fluorescence in situ hybridization (FISH), Karyotyping; Dicentric chromosome assay (DCA)

## ВЪВЕДЕНИЕ

Биологичната дозиметрия представлява ключов компонент от системите за готовност и реагиране при радиационни инциденти, тъй като осигурява надеждни биологични индикатори за оценка на погълнатата доза в спешни ситуации. Експозиция на йонизираща радиация може да възникне в медицински, професионални, аварийни и екологични условия, като здравните последици зависят от вида и интензивността на облъчването. В рамките на общественото здраве навременната и точна оценка на радиационното натоварване е критично важна за определяне на необходимостта от медицинска намеса, оптимизиране на клиничното поведение и планиране на дългосрочното проследяване на засегнатите групи. (1)

Цитогенетичните методи остават най-надеждният подход за оценка на биологичните ефекти от радиационно облъчване. Дицентричният хромозомен анализ (DCA) е международно признат като златен стандарт за определяне на скоростна експозиция, поради високата си специфичност и добре установената доза–ефект зависимост, но има ограничения, свързани с необходимостта от култивиране на клетки до метафаза и краткотрайния характер на нестабилните аберации. Флуоресцентната *in situ* хибридизация (FISH) разширява потенциала на биодозиметрията чрез откриване на стабилни хромозомни аберации, като транслокации, които персистират дълго след облъчването. Интерфазните приложения, включително PCC-FISH, осигуряват по-бърз анализ, по-висока резолюция и възможност за изследване на клетки в различни фази на клетъчния цикъл. Тези предимства правят FISH ценен инструмент както при спешни ситуации, така и при дългосрочно мониториране на облъчени популации. (2)

Биологичните последици от радиацията зависят от погълнатата доза и традиционно се класифицират в две основни категории: детерминистични и стохастични ефекти. Детерминистичните ефекти възникват при достигане или надвишаване на определен праг ( $\geq 1$  Gy), проявяват се в рамките на часове до седмици и включват остър радиационен синдром, радиационно-индуцирана катаракта и кожна некроза. Стохастичните ефекти, от друга страна, се свързват с продължително или повтарящо се излагане на ниски дози и могат да доведат до развитие на тумори, левкемия или анемия, които често се проявяват години или дори десетилетия след облъчването (3,4,5).

## ЦЕЛ

Целта на настоящия обзор е да се обобщят приложимостта и ограниченията на дицентричния хромозомен анализ (DCA) и FISH-базираните методи при откриване на радиационно индуцирани хромозомни маркери и определяне на дозата. Допълнително внимание е насочено към приноса на тези методи за общественото здраве — спешна реакция при радиационни инциденти, ретроспективна дозова реконструкция и генетично проследяване на засегнатите популации.

## INTRODUCTION

Biological dosimetry is a key component of preparedness and response systems for radiological incidents, as it provides reliable biological indicators for assessing absorbed dose in emergency situations. Exposure to ionizing radiation may occur in medical, occupational, accidental, or environmental settings, with health effects depending on the type and intensity of the exposure. Within the field of public health, timely and accurate assessment of radiation burden is critical for determining the need for medical intervention, optimizing clinical management, and planning long-term follow-up of affected populations. (1)

Cytogenetic methods remain the most reliable approach for assessing the biological effects of radiation exposure. The dicentric chromosome assay (DCA) is internationally recognized as the gold standard for detecting recent exposure due to its high specificity and well-established dose–response relationship, although it is limited by the requirement for metaphase cell culture and the short-lived nature of unstable aberrations. Fluorescence *in situ* hybridization (FISH) expands the capabilities of biodosimetry by enabling the detection of stable chromosomal aberrations, such as translocations, which persist long after irradiation. Interphase applications, including PCC-FISH, provide faster analysis, higher resolution, and the ability to examine cells in different phases of the cell cycle. These advantages make FISH a valuable tool both for emergency response and for long-term monitoring of exposed populations. (2)

The biological consequences of radiation depend on the absorbed dose and are typically classified into two major categories: deterministic and stochastic effects. Deterministic effects occur above defined threshold doses ( $\geq 1$  Gy), manifest within hours to weeks, and include acute radiation syndrome, radiation-induced cataracts, and skin necrosis. Stochastic effects, in contrast, result from prolonged or repeated low-dose exposures and may lead to cancer, leukemia, or anemia, often developing years or even decades after the initial irradiation. (3,4,5)

## AIM

This review aims to summarize the applicability and limitations of the dicentric chromosome assay (DCA) and FISH-based methods for detecting radiation-induced chromosomal markers and estimating absorbed dose. Special emphasis is placed on their use in public health, emergency response, and retrospective biodosimetric assessments.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Настоящият обзор разглежда положителните и отрицателните характеристики на два основни цитогенетични метода, които са успешно интегрирани, като биодозиметрични. Дицентричният хромозомен анализ (DCA) е добре разработен метод за оценка на скорошни радиационни експозиции. Недостатък на метода е, че неговата чувствителност намалява при дългосрочен анализ. За разлика от него, флуоресцентната *in situ* хибридизация (FISH) преодолява тези ограничения, като позволява идентификация на стабилни във времето хромозомни промени. Съкращава се и времето за анализ, защото могат да бъдат анализирани промените и в интерфазни клетки. Тези предимства на метода значително разширяват неговата приложимост в ретроспективни анализи или в случаи на висока спешност на ситуацията.

Обзорът е разработен чрез систематичен анализ на водещи научни публикации и стандарти в областта на радиационната биодозиметрия. Разгледани са рецензирани статии, документи на Международната агенция за атомна енергия (IAEA), Световната здравна организация (WHO), както и международни стандарти и методични указания, публикувани до 2024 г. Разглеждат се биодозиметрични подходи приложими при радиационни инциденти и управление на риска за общественото здраве. Подходът за анализ на наличните данни включва идентифициране на диагностичните предимства и ограничения на двата метода и възможностите за приложение в биологичната дозиметрия. (6)

### Биологична дозиметрия (биодозиметрия)

Точната оценка на погълнатата доза йонизираща радиация е критично важна, тъй като тежестта на здравните последици е пряко дозозависима. Високите дози повишават риска от детерминистични ефекти, а натрупваните ниски дози – от стохастични. Клиничната оценка включва проследяване на симптоми и хематологични промени, докато дозиметрията се извършва чрез физични измервателни уреди или лабораторни биодозиметрични методи (7). Биодозиметрията осигурява надеждна оценка на погълнатата радиационна доза, подпомага оценката на риска и позволява дългосрочно проследяване на изложените лица, като по този начин укрепва мерките за професионална безопасност (8, 9).



Фигура 1. Биологична дозиметрия (биодозиметрия)

## MATERIAL AND METHODS

This review examines the positive and negative characteristics of two principal cytogenetic methods that have been successfully integrated as biodosimetric tools. The dicentric chromosome assay (DCA) is a well-established method for assessing recent radiation exposures; however, its sensitivity decreases when used for long-term analysis. In contrast, fluorescence *in situ* hybridization (FISH) overcomes these limitations by enabling the identification of chromosomal alterations that remain stable over time. The method also reduces the analysis time, as chromosomal changes can be evaluated in interphase cells. These advantages significantly expand its applicability in retrospective dose assessments and in situations requiring rapid response.

The review was developed through a systematic analysis of scientific publications, and standards in the field of radiation biodosimetry. The included sources comprise peer-reviewed articles, the International Atomic Energy Agency (IAEA) and the World Health Organization (WHO) documents, as well as international standards and methodological guidelines published until 2024. Biodosimetric approaches applied in radiological incidents and public health risk management are examined. The analytical framework includes identifying the diagnostic advantages and limitations of both methods and evaluating their applicability in the biodosimetry.(6)

### Radiation biodosimetry

Accurate assessment of the absorbed ionizing radiation dose is critically important, as the severity of health effects is directly dose-dependent. High doses increase the likelihood of deterministic effects, while accumulated low doses elevate the risk of stochastic outcomes. Clinical evaluation includes monitoring symptoms and hematological changes, whereas dosimetry is performed using physical measurement devices or laboratory-based biodosimetric methods. (7) Biodosimetry provides a reliable assessment of the absorbed radiation dose, supports risk evaluation, and enables long-term monitoring of exposed individuals, thereby strengthening occupational safety measures. (8,9)

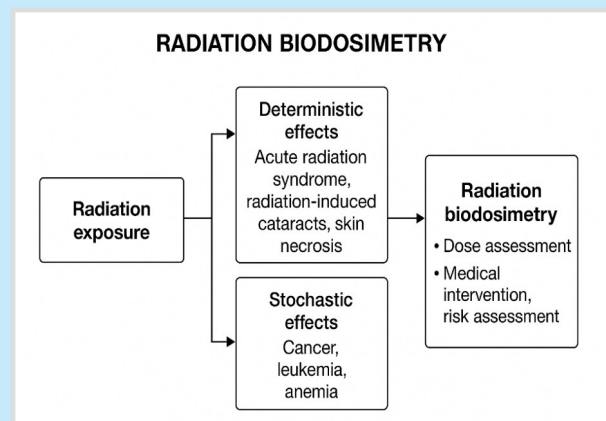


Figure 1. Radiation biodosimetry

Йонизиращата радиация индуцира двойноверижни разкъсвания в ДНК, които водят до структурни хромозомни аберации като транслокации, делеции, инсерции, инверсии и образуване на микронуклеуси по време на анафаза (10). Тези промени се визуализират в метафаза чрез цитогенетично кариотипиране с оцветяване по Giemsa (9). Дицентричният хромозомен анализ (DCA), който детектира дицентрични и рингови хромозоми, е признат като златен стандарт в биодозиметрията поради високата си специфичност и чувствителност (11), като методът е минимално инвазивен и подходящ за рутинно приложение.

Флуоресцентната *in situ* хибридизация (FISH) допълва DCA чрез селективно оцветяване на хромозомите и повишаване на контраста и прецизността. Преждевременната хромозомна кондензация (PCC) позволява визуализиране на уврежданията в интерфаза без култивиране до метафаза, като осигурява бърза оценка на аберациите непосредствено след облъчване (12) — особено ценна при триаж при остри радиационни инциденти. Комбинацията PCC–FISH допълнително повишава чувствителността и улеснява детекцията на дицентрици и транслокации (13).

В съвкупност тези цитогенетични методи изграждат надеждна система за оценка на радиационно индуцирани генетични увреждания, приложима както при остри експозиции, така и при дългосрочен мониторинг (таблица 1).

Ionizing radiation induces double-strand DNA breaks that give rise to structural chromosomal aberrations such as translocations, deletions, insertions, inversions, as well as micronuclei formation during anaphase. (10) These alterations can be visualized in metaphase spreads using cytogenetic karyotyping with Giemsa staining. (9) The dicentric chromosome assay (DCA), which detects dicentric and ring chromosomes, is widely recognized as the gold standard in biodosimetry due to its high specificity and sensitivity (11), and is minimally invasive, requiring only a peripheral blood sample.

Fluorescence *in situ* hybridization (FISH) complements DCA by selectively staining chromosomes, thereby improving contrast and precision. Premature chromosome condensation (PCC) enables visualization of chromosomal damage in interphase without the need for lymphocyte culture, providing rapid detection of aberrations shortly after exposure (12)—a major advantage for triage biodosimetry in acute radiation incidents. PCC can be combined with FISH to enhance sensitivity and accuracy, facilitating the identification of dicentrics and translocations. (13)

Collectively, these cytogenetic approaches offer a robust framework for evaluating radiation-induced genetic damage, enabling both rapid dose assessment and sustained long-term biological monitoring. (table 1)

**Таблица 1.** Биодозиметрични методи – предимства и ограничения

**Table 1.** Biodosimetry methods – advantages and limitations

Метод Method	Принцип / Биомаркер Principle / Biomarker	Дозов диапазон Dose Range Detected	Предимства Advantages	Ограничения Limitations	Бележки Notes
<b>Дицентричен хромозомен анализ (DCA)</b>  <b>Dicentric Chromosome Assay (DCA)</b>	Открива дицентрични хромозоми, формирани, чрез сливане на две хромозоми в една структура с два центромера  Detects dicentric chromosomes formed by fusion of terminal breaks in two chromosomes	~0.1 Gy – 30 Gy	Висока специфичност към йонизираща радиация  High specificity to ionizing radiation	Ръчното броене е трудоемко ( $\geq 1000$ метафази), компютърно-базираният подход е бърз и точен.  Labor-intensive manual scoring ( $\geq 1000$ metaphases). Automated microscopy analyzes the metaphases fast and accurate.	Няколко дни за достигане на стадий на делене метафаза; автоматизираната микроскопия, значително намалява времето за анализ.  Several days, because need the cells to be in metaphase; automated microscopy can reduce time
<b>Анализ на кръгови хромозоми</b>  <b>Ring Chromosome Analysis</b>	Открива кръгови хромозоми, формирани, чрез сливане на терминалните участъци на двете хроматиди от една хромозома.  Detects ring chromosomes formed by terminal deletions on a single chromosome	Отчитат се при високи дози на облъчване $\geq 10$ Gy  Detection of ring chromosome is more over $\geq 10$ Gy.	Показва митотична нестабилност и геномни увреждания  Indicates mitotic instability and genomic damage	По-рядко срещани от дицентриците. Този биологичен маркер се използва при високи дози на облъчване.  Less frequent than dicentrics. Use it to detect high radiation exposure.	Обикновено се включва към DCA и се отчитат едновременно с дицентричните хромозоми.  Often included with DCA; no separate turnaround

<p>Отчитане на микронуклеуси в двуядрени клетки</p> <p><b>Micronucleus (MN) Assay</b></p>	<p>Детектира малки екстрануклеарни телца с ацентрични фрагменти или цели хромозоми</p> <p>Detects small, extranuclear bodies containing acentric fragments or whole chromosomes</p>	<p>~0.1 Gy – 5 Gy (варира според протокола)</p> <p>~0.1 Gy – 5 Gy (depends on protocol)</p>	<p>По-бърз и по-лесен от DCA</p> <p>Faster and easier than DCA</p>	<p>Неспецифичен метод</p> <p>Less specific than DCA</p>	<p>24–72 часа</p> <p>24–72 hours</p>
<p>Прематурна хромозомна кондензация (PCC)</p> <p><b>Premature Chromosome Condensation (PCC)</b></p>	<p>Индуцира кондензация на интерфазни хромозоми за визуализиране на разкъсвания</p> <p>Forces interphase cells into mitosis to visualize chromosomal breaks</p>	<p>0.5 Gy – &gt;10 Gy</p>	<p>Бърза оценка</p> <p>Rapid assessment</p>	<p>Изисква специализирани реактиви</p> <p>Requires specialized reagents</p>	<p>1–2 дни/days</p>
<p>FISH-базиран анализ на транслокации</p> <p><b>Translocation Analysis (e.g., FISH-based)</b></p>	<p>Детектира стабилни транслокации</p> <p>Detects stable rearrangements (translocations) in chromosomes</p>	<p>Доживотен маркер; ретроспективна дозиметрия</p> <p>Lifetime marker; useful for retrospective dosimetry</p>	<p>Открива персистиращи увреждания</p> <p>Detects long-term, persistent damage</p>	<p>Скъп и трудоемък</p> <p>Expensive and labor-intensive</p>	<p>Няколко дни; висока цена; използва се за научни цели</p> <p>Several days; expensive, mostly research use</p>
<p>Флуоресцентна in situ хибридизация (FISH)</p> <p><b>Fluorescent In Situ Hybridization (FISH)</b></p>	<p>Използва флуоресцентни проби за детекция на хромозомни региони, аберации или генно сливане</p> <p>Uses fluorescent probes to detect specific chromosome regions, gene fusions, or aberrations</p>	<p>Варира; подходящ за ниски и високи дози</p> <p>Dose range varies; can detect low to high doses</p>	<p>Висока прецизност</p> <p>Highly precise</p>	<p>Висока цена</p> <p>High cost</p>	<p>Няколко дни; използва се основно за научни цели</p> <p>Several days; mostly research use</p>

Детерминистичните ефекти при облъчване с надпорова доза ( $\geq 1$  Gy) се проявяват в рамките на дни до седмици, което налага бърза и точна оценка на поетата доза (9). В професионална и медицинска среда, където са възможни фракционирани нискодозови експозиции, биодозиметрията е ключов инструмент за оценка на риска от стохастични ефекти.

Цитогенетичната биодозиметрия допълва физическата дозиметрия, като предоставя биологичен индикатор за реално погълнатата доза и очаквания биологичен ефект. Интегрирането на тези методи в протоколите за спешно реагиране и професионален мониторинг подобрява индивидуалната дозова оценка, подпомага клиничните решения и дългосрочното проследяване (14,15).

В сравнение със златния стандарт за биодозиметрия (DCA), FISH-базираните методи осигуряват по-широк времеви прозорец за оценка. DCA е силно чувствителен непосредствено след облъчването и следва установена зависимост доза–ефект до 4–6 Gy (16), но надеждността му намалява с времето. Транслокациите, откривани с FISH-методи, остават стабилни с десетилетия и са подходящи за ретроспективна биодозиметрия (17).

При високи дози ( $\geq 1$  Gy) се проявяват детерминистични ефекти, като остър радиационен синдром, радиацион-

Deterministic effects resulting from exposure to above-threshold radiation doses ( $\geq 1$  Gy) manifest within days to weeks, necessitating rapid and accurate dose assessment. (9) In occupational and medical settings, where fractionated low-dose exposures may occur, biodosimetry is a key tool for evaluating the risk of stochastic effects.

Cytogenetic biodosimetry complements physical dosimetry by providing a biological indicator of the actual absorbed dose and the expected biological outcome. Integrating these methods into emergency response protocols and occupational monitoring enhances individual dose assessment, supports clinical decision-making, and improves long-term follow-up (14,15).

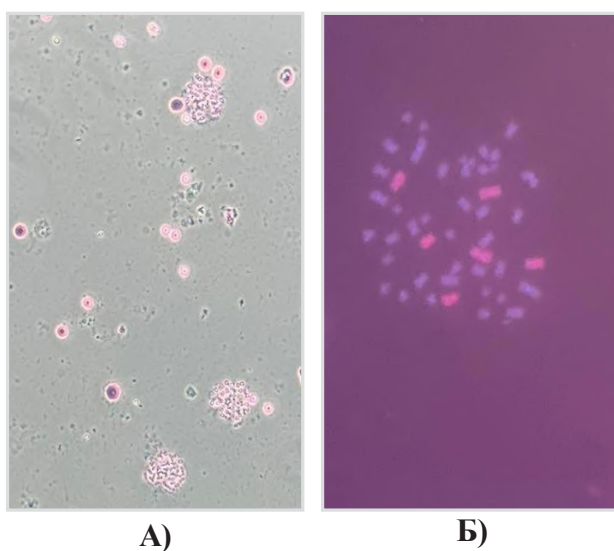
Compared with the gold standard in biodosimetry (DCA), FISH-based methods offer a broader temporal window for dose assessment. DCA is highly sensitive shortly after exposure and follows a well-established dose–effect relationship up to 4–6 Gy (16), but its reliability decreases over time. In contrast, translocations detected by FISH remain stable for decades, making them particularly suitable for retrospective biodosimetry (17).

High radiation doses ( $\geq 1$  Gy) lead to deterministic effects such as acute radiation syndrome, radiation-

но-индуциран катаракт и кожна некроза. Нискодозовите, хронични експозиции водят до стохастични ефекти, включително тумори, левкемия и анемия, които могат да се проявят години след облъчването (5). Клиничната оценка включва мониториране на симптоми и хематологични показатели, а при професионално изложени лица физичната дозиметрия често се комбинира с биодозиметрични методи за по-точна оценка. Тежестта на здравните последици е пряко свързана с величината на погълнатата радиационна доза – по-високите дози, надхвърлящи прагови стойности, водят до по-тежки радиационно-индуцирани увреждания. Симптомите могат да се проявят в рамките на часове до седмици след експозицията, в зависимост от интензивността на дозата, което подчертава необходимостта от прецизна дозова оценка за ефективно клинично управление (7).

Друг значим метод е преждевременната хромозомна кондензация (PCC), която позволява визуализиране на хромозомните увреждания без необходимост от култивиране на лимфоцити до метафаза. PCC индуцира кондензация на хромозомите в интерфазни клетки и позволява бързо откриване на аберации непосредствено след експозицията (12). Това е особено полезно за биодозиметричен триаж при остри радиационни инциденти, тъй като значително съкращава времето за оценка на дозата. PCC може да бъде комбиниран с флуоресцентна *in situ* хибридизация (FISH) за повишаване на чувствителността и точността, като улеснява откриването на аберации като дицентрици и транслокации (18, 19, 20).

Фигура 2 илюстрира двата основни метода в биологичната дозиметрия. На фиг. 2 А) е показано Giemsa-оцветяване на метафазни хромозоми, а на фиг. 2 Б) FISH-оцветяване на цели хромозоми с основа DAPI (син фон) и наслагване със специфично-свързана червена флуоресцентна боя. На фигура 2 Б) са оцветени 3 двойки хромозоми, които се взимат предвид при изчисляване на стандартен коефициент на корекция.

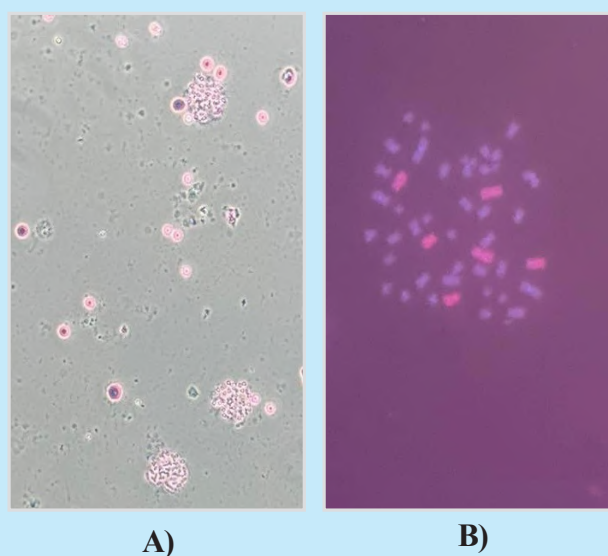


**Фигура 2.** А) Гимза оцветяване на метафазни хромозоми; Б) FISH оцветяване на цели хромозоми (Whole Chromosomal Painting)

induced cataracts, and skin necrosis. Low-dose, chronic exposures result in stochastic effects, including tumor development, leukemia, and anemia, which may appear years after irradiation. (5) Clinical assessment includes monitoring of symptoms and hematological parameters, while physical dosimetry in occupationally exposed individuals is often complemented by biodosimetric methods for improved accuracy. The severity of health outcomes is directly correlated with the magnitude of the absorbed radiation dose, with higher doses exceeding threshold levels associated with more severe radiation-related illnesses. These symptoms may manifest within hours to weeks post-exposure, depending on the dose intensity, underscoring the importance of precise dose assessment for effective clinical management. (7)

Another notable technique is the Premature Chromosome Condensation (PCC) assay, which allows the visualization of chromosomal damage without the need for lymphocyte culture to metaphase. PCC induces condensation of chromosomes in interphase cells, enabling rapid detection of chromosomal aberrations shortly after radiation exposure. (12) This is particularly advantageous for triage biodosimetry in acute radiation incidents, as it significantly reduces the time required for dose assessment. PCC can be combined with fluorescence *in situ* hybridization (FISH) to enhance detection sensitivity and accuracy, facilitating the identification of chromosomal aberrations such as dicentrics and translocations (18, 19, 20).

Figure 2A) shows a Giemsa-stained metaphase chromosome spread, while Figure 2B) presents FISH staining of whole chromosomes using DAPI as a background counterstain (blue color) with the addition of a specific red fluorescent probe. In Figure 2B), three pairs of chromosomes are selectively painted, which are taken into account when calculating the standard correction factor.



**Figure 2.** A) Giemsa staining of metaphase chromosomes; B) FISH-staining of entire target chromosomes (Whole Chromosomal Painting)

### Оцветяване на цели хромозоми (Whole-Chromosome Painting, WCP)

Оцветяването на цели хромозоми (WCP) използва ДНК сонди, които хибридизират към цели хромозоми или хромозомни рамена и осигуряват равномерна, силна флуоресценция. Както е показано на Фигура 2Б, WCP-FISH с XCPmix проби (хромозоми 2, 4 и 8; Texas Red) позволява селективно маркиране и висока резолюция на хромозомната структура. В практиката се оцветява ограничен набор хромозомни двойки, докато останалите остават неочветени (21). WCP е особено ефективен за откриване на стабилни аберации, като реципрочни транслокации, които персистерат дълго след облъчване. Например Matsumoto и сътр. (22) показват, че при  $\gamma$ -облъчване (0.5–4 Gy) транслокациите постепенно нарастват до стабилно плато, докато дицентриците намаляват бързо с времето.

Тъй като оцветените хромозомни двойки покриват приблизително 20–30% от генома, резултатите се екстраполират към целия геном чрез геометрични корекционни коефициенти. Точността се подобрява чрез комбиниране на WCP с центромерни и теломерни проби (TC-FISH), които улесняват класифицирането на сложни аберации. (23,24). M'Kacher и сътр. (25) показват, че използването само на WCP може да пропусне частични или дицентрикоподобни аберации, докато TC-FISH позволява правилно разпознаване на сложни реципрочни транслокации, теломерни делеции и ацентрични фрагменти.

### Анализ с FISH в радиационната биодозиметрия: по-добър подход за оценка на дози в дългосрочен план

Флуоресцентната хибридизация *in situ* (FISH) предлага уникално предимство в биологичната дозиметрия при оценката на поета доза в дългосрочен план. Чрез FISH се анализират транслокации години след облъчването (16, 26). Чрез метода FISH могат да се оцветят и анализират цели хромозоми, центромери, теломери или специфични генни локуси, което значително повишава възможностите за откриване на хромозомни аберации. FISH се утвърждава като биодозиметричен метод и позволява отчет на широк спектър хромозомни аберации – дицентрици, кръгови хромозоми и транслокации (18).

В рутинната практика широко се прилага пан-центромерен FISH анализ с центромерни PNA проби, които осигуряват специфично оцветяване на центромерите и допълнително улесняват отчитането на дицентрици. За по-прецизна оценка се използва двуцветно „теломер–центромер“ (TC) FISH оцветяване, при което центромерите се маркират в един цвят, а теломерните участъци – в друг (13, 27, 28). TC-FISH осигурява значително по-висока резолюция: например дицентричната хромозома се визуализира с два центромерни (зелени) и четири теломерни (червени) сигнала, докато кръговата хромозома показва един центромерен сигнал и липса на теломери. Късите PNA проби се хибридизират бързо и генерират ярки, добре различими сигнали без необходимост от продължително култивиране. Комбинираното оцветяване на теломери и центромери позволява еднозначното идентифициране на дицентрици, кръгови хромозоми и фрагменти в един анализ (29).

### Whole-Chromosome Painting (WCP) Techniques

Whole chromosome painting (WCP) uses DNA probes that hybridize to entire chromosomes or chromosome arms, producing uniform and intense fluorescence. As shown in Figure 2B, WCP-FISH with XCPmix probes (chromosomes 2, 4, and 8; Texas Red) enables selective marking and high-resolution visualization of chromosomal structure. In practice, only a limited set of chromosome pairs is painted, while the remaining chromosomes remain unstained. (21) WCP is particularly effective for detecting stable aberrations such as reciprocal translocations, which persist long after exposure. For example, Matsumoto et al. (22) demonstrated that following  $\gamma$ -irradiation (0.5–4 Gy), translocations gradually increase and reach a stable plateau, whereas dicentrics decline rapidly after time.

Because the painted chromosome pairs cover only about 20–30% of the genome, the results are extrapolated to whole-genome equivalents using geometric correction factors. Accuracy is improved by combining WCP with centromeric and telomeric probes (TC-FISH), which enhances the classification of complex aberrations. (23,24) M'Kacher et al. (25) demonstrated that relying solely on WCP may miss partial or dicentric-like aberrations, whereas TC-FISH enables correct identification of complex reciprocal translocations, telomeric deletions, and acentric fragments.

### FISH Analysis in Radiation Biodosimetry: A Superior Approach for Long-Term Dose Assessment

Fluorescence *in situ* hybridization (FISH) offers a unique advantage in biological dosimetry for assessing absorbed dose in the long term. FISH enables the analysis of translocations years after irradiation. (16, 26) The FISH method allows entire chromosomes, centromeres, telomeres, or specific gene loci to be stained and analyzed, which significantly enhances the ability to detect chromosomal aberrations. FISH has been established as a biodosimetric method and enable the detection of a broad spectrum of chromosomal aberrations, including dicentrics, ring chromosomes, and translocations. (18)

In routine practice, pan-centromeric FISH analysis with centromeric PNA probes is widely used to achieve specific centromere staining, which further facilitates the scoring of dicentrics. For more precise assessment, dual-color “telomere–centromere” (TC) FISH is applied, in which centromeres are labeled in one color and telomeric regions in another. (13, 27, 28) TC-FISH provides substantially higher resolution: for example, a dicentric chromosome is visualized with two centromeric (green) and four telomeric (red) signals, whereas a ring chromosome shows a single centromeric signal and no telomeres. These short PNA probes hybridize rapidly, producing bright, well-defined signals without requiring long culture periods. FISH provides superior sensitivity and clarity compared to traditional Giemsa staining methods, particularly at low radiation doses. (29)

### Биодозиметрия и здравни ефекти от радиационно облъчване

Хромозомните аберации са надеждни и добре проучени биомаркери за генотоксични ефекти, които се наблюдават прецизно в метафаза на митозата. Кръговите хромозоми обикновено възникват при терминални делеции на късото (p) и дългото (q) рамо, последвани от сливане на краищата. Тези аберации варират според мястото на разкъсване и количеството загубен хромозомен материал (30). Дицентричните хромозоми се формират по подобен механизъм, чрез терминални разкъсвания в двете хроматиди на две различни хромозоми, последвани от сливане. Образува се нетипична хромозомна структура с два центромера и се отделят два ацентрични фрагмента. Ацентричните фрагменти не могат да се прикрепят към митотичното вретено и се губят по време на клетъчното делене. Тази митотична нестабилност води до увеличена клетъчна смърт, свързана със значителен геномен дисбаланс. Повишената клетъчна смърт, вследствие на йонизиращата радиация, се счита за ключов фактор, предразполагащ към тежки радиационно-индуцирани здравни последици.

DCA е най-често използваният биодозиметричен метод, благодарение на своята висока чувствителност към йонизираща радиация. Техниката позволява определяне на дози в диапазона от 0.1 Gy до 30 Gy (31, 32). За ускорен анализ в рутинната биодозиметрична практика се използват автоматизирани микроскопски системи. (31) Флуоресцентната *in situ* хибридизация (FISH) представлява високочувствителен метод в биодозиметрията, който значително подобрява точността на количествената оценка на получената доза (33). Въпреки това, основните ѝ ограничения са свързани с високата цена, трудоемкия анализ и необходимостта от специализирано оборудване — фактори, които ограничават широкото ѝ приложение предимно до научноизследователски цели.

Разнообразието от налични биодозиметрични подходи стимулира разработването на мултипараметрични системи за по-прецизна оценка на облъчени индивиди (34).

### Калибрационни криви „доза-ефект“

Калибрационните криви „доза-ефект“ са основен елемент на цитогенетичната биодозиметрия, тъй като описват количествената зависимост между абсорбираната доза и честотата на хромозомните аберации. Дицентричният анализ (DCA) е установеният референтен метод, при който честотата на дицентриците следва линейна зависимост „доза-ефект“, отразяваща способността на йонизиращата радиация да индуцира двойноверижни ДНК разкъсвания. Кръговите хромозоми също показват дозозависимо увеличение при високи дози и служат като допълнителен индикатор. FISH-базираните методи се характеризират с добре дефинирани зависимости „доза-ефект“. TC-FISH позволява изграждане на отделни калибрационни криви за дицентрици, рингови хромозоми и ацентрични фрагменти в различни фази на клетъчния цикъл. (35) Транслокациите също следват линейно-квадратична зависимост, но с по-ниска честота, като изискват прилагане на корекционни фактори според броя оцветени хромозомни двойки (напр. коефициент  $\sim 2.1$  при три двойки) (36).

### Biological dosimetry (Biodosimetry) in the context of the assessment of the radiation exposure effects

Chromosomal aberrations serve as reliable and extensively studied biomarkers indicative of genotoxic effects, easily observed and identified during the metaphase stage of cell division. Ring chromosomes typically arise from terminal deletions in both the short (p) and long (q) arms of a chromosome, followed by the fusion of the broken ends. These aberrations vary in terms of the breakage sites and the amount of chromosomal material lost. (30) Dicentric chromosomes form through a similar mechanism, wherein deletions occur at the terminal regions of chromatids from two different chromosomes, resulting in the fusion of the segments. This process gives rise to an abnormal chromosome with two centromeres, accompanied by the formation of two acentric fragments (segments lacking centromeres). Those fragments are subsequently lost during cell division due to their inability to attach to the mitotic spindle. This mitotic failure leads to a marked increase in cell death associated with significant genomic imbalance. Elevated levels of cell mortality induced by ionizing radiation are considered a critical factor that predisposes individuals to severe radiation-related health consequences.

DCA is the most common used biodosimetry method, because of its sensitivity to ionizing radiation. DCA allows to detect doses in the range of approximately 0.1 Gy to 30 Gy. (31, 32) Automated microscopy systems are used to accelerate analysis in routine biodosimetric practice. (31) Fluorescence *in situ* hybridization (FISH) is a highly sensitive biodosimetric method that significantly improves the accuracy of quantitative absorbed-dose assessment. (33) Despite its utility, the principal limitations of the FISH technique reside in its high cost and labor-intensive nature. These factors currently restrict its widespread application primarily to research use rather than routine diagnostic.

The diversification of available biodosimetric techniques has prompted the development of a multi-parametric framework to enhance the evaluation of individuals exposed to radiation. (34)

### Dose-Response Calibration Curves

Calibration dose-effect curves are a fundamental component of cytogenetic biodosimetry, as they describe the quantitative relationship between the absorbed radiation dose and the frequency of chromosomal aberrations. The dicentric chromosome assay (DCA) is the established reference method, with dicentric frequency following a linear dose-effect relationship that reflects the ability of ionizing radiation to induce DNA double-strand breaks. Ring chromosomes also exhibit dose-dependent increases at higher radiation doses and serve as an additional cytogenetic indicator.

FISH-based methods are characterized by well-defined dose-effect relationships. TC-FISH enables the construction of separate calibration curves for dicentrics, ring chromosomes, and acentric fragments across different phases of the cell cycle. (35) Translocations also

Развитието на автоматизирани системи за микроскопия и анализ позволява високопроизводително отчитане на хромозомни аберации (WCP/TC-FISH), което подпомага създаването на по-точни и надеждни модели на дозовия отговор.

## ОБСЪЖДАНЕ

Настоящото изследване сравнява използването на конвенционалното кариотипиране и FISH методи в контекста на биологичната дозиметрия. Дицентричният анализ (DCA) остава утвърденият стандарт за оценка на скорошна експозиция, поради високата си чувствителност към нестабилни хромозомни аберации (37).

От своя страна, FISH предоставя значителни предимства при откриване на стабилни аберации, особено реципрочни транслокации, които се запазват дълго след облъчване и служат като надеждни маркери за ретроспективна реконструкция на дозата. Независимо от повишените технически и ресурсни изисквания, напредъкът в автоматизираната микроскопия улеснява внедряването на FISH в рутинната практика (38).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Флуоресцентната *in situ* хибридизация прецизно допълва дицентричния хромозомен анализ, като осигурява висока чувствителност при ниски дози, както и възможност за откриване на дълготрайни стабилни аберации. Комбинацията от двата метода подобрява надеждността на биодозиметричните оценки както при скорошни, така и при ретроспективни анализи. С развитието на технологиите се очаква да се увеличава ролята на FISH в радиационната биодозиметрия и в медицинската диагностична практика.

## КНИГОПИС/ REFERENCES

1. Andreassi MG, Little MP, Wakeford R, et al. Chromosome aberrations in a group of people exposed to radioactive releases from the Three Mile Island nuclear accident and inferences for radiation effects. *Int J Mol Sci.* 2021; 22:7504. doi:10.3390/ijms22147504.
2. Gotoh E. G2 premature chromosome condensation/ chromosome aberration assay: PCC protocols and cytogenetic approaches in mitotic chromosome and interphase chromatin. *Methods Mol Biol.* 2019;1984:47–60.
3. Little MP, Cahoon EK, Kitahara CM, et al. Occupational radiation exposure and excess additive risk of cataract incidence in a cohort of US radiologic technologists. *Occup. Environ Med.* 2020;77(1):1-8. doi:10.1136/oemed-2019-105902.
4. Hall EJ, Giaccia AJ. *Radiobiology for the Radiologist.* 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2018.
5. Gillies M, Haylock R, Hunter N, et al. Risk of leukemia associated with protracted low-dose radiation exposure: Updated results from the National Registry for Radiation Workers Study. *Radiat Res.* 2019;192(5):527–537. doi:10.1667/rr15358.1.
6. Balajee AS. Applications of fluorescence *in situ* hybridization in radiation cytogenetic biodosimetry and population monitoring. *OBM Genet.* 2018;2(4). doi:10.21926/obm.genet.1804042.
7. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography – an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med.* 2007;357(22):2277–2284.
8. Nair RR, Ramachandran C. Ionizing radiation-induced chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes and their potential application in biodosimetry. *Indian J Med Res.* 2008;128(5):568–576.
9. Abe Y, Yoshida MA, Fujioka K, et al. Dose–response curves for analyzing of dicentric chromosomes and chromosome translocations following doses of 1000 mGy or less, based on irradiated peripheral blood samples from five healthy individuals. *J Radiat Res.* 2018;59(1):35–42. doi:10.1093/jrr/rrx052.
10. Tamizh Selvan G, Venkatachalam P. Potentials of cytokinesis-blocked micronucleus assay in radiation triage and biological dosimetry. *J Genet Eng Biotechnol.* 2024;22(4):100409. doi: 10.1016/j.jgeb.2024.100409.

follow a linear–quadratic dose–response relationship, although with lower frequency, and require the application of correction factors based on the number of painted chromosome pairs (e.g., a coefficient of ~2.1 when three pairs are painted). (36)

## DISCUSSION

The present study compares the use of conventional karyotyping and FISH-based methods in the context of biological dosimetry. The dicentric chromosome assay (DCA) remains the established standard for assessing recent radiation exposure due to its high sensitivity to unstable chromosomal aberrations. (37)

FISH, in turn, offers significant advantages for detecting stable aberrations, particularly reciprocal translocations, which persist long after irradiation and serve as reliable markers for retrospective dose reconstruction. Despite its higher technical and resource demands, advancements in automated microscopy are facilitating the integration of FISH into routine practice. (38)

## CONCLUSION

Fluorescence *in situ* hybridization (FISH) complements the dicentric chromosome assay, providing high sensitivity at low radiation doses and enabling the detection of long-lasting stable aberrations. The combination of both methods enhances the reliability of biodosimetric assessments for both recent and retrospective exposures. With ongoing technological advancements, the role of FISH in radiation biodosimetry and medical diagnostic practice is expected to continue expanding.

11. Ainsbury EA, Rainer C. Chromosome aberration analysis in radiation biodosimetry. *Radiat Prot Dosimetry*. 2009;134(1-2):22–27.
12. Sekaran SG, Ricoul T, Brochard M, Bailly M, Sabatier L, Foray N. An alternative approach for the induction of premature chromosome condensation in human peripheral blood lymphocytes using mitotic Akodon cells. *Int J Radiat Biol*. 2019;96(2):214–219. doi:10.1080/09553002.2019.1625493.
13. M'Kacher R, Maalouf EEL, Ricoul M, et al. Reevaluation and automation of the gold standard method following telomere and centromere staining. *Mutat Res*. 2014;770:45–53. doi:10.1016/j.mrfmmm.2014.09.007.
14. Gnanasekaran T. Cytogenetic biological dosimetry assays: recent developments and updates. *Radiat Oncol J*. 2021;39(2):67–82. doi:10.3857/roj.2021.00339.
15. Ryan TL, Escalona MB, Lloyd DC, et al. Optimization and validation of automated dicentric chromosome analysis for radiological/nuclear triage applications. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2019;843:10–17. doi:10.1016/j.mrgentox.2019.05.005.
16. International Atomic Energy Agency. *Cytogenetic Dosimetry: Applications in Preparedness for and Response to Radiation Emergencies*. Vienna: IAEA; 2011.
17. Grégoire E, Roy L, Buard V, et al. Twenty years of FISH-based translocation analysis for retrospective ionizing radiation biodosimetry. *Int J Radiat Biol*. 2018;94(3):248–258. doi:10.1080/09553002.2018.1427903.
18. M'Kacher R, Colicchio B, Junker S, et al. High-resolution and automatable cytogenetic biodosimetry using in situ telomere and centromere hybridization. *Int J Mol Sci*. 2023;24(6):5699. doi:10.3390/ijms24065699.
19. Kaddour A, Colicchio B, Buron D, et al. Transmission of induced chromosomal aberrations through successive mitotic divisions in human lymphocytes after in vitro and in vivo radiation. *Sci Rep*. 2017;7:3291. doi:10.1038/s41598-017-03198-7.
20. Shi L, Fujioka K, Sun J, et al. A modified system for analyzing ionizing-radiation-induced chromosome abnormalities. *Radiat Res*. 2012;177:533–538. doi:10.1667/RR2849.1.
21. Goh VST, Fujishima Y, Abe Y, et al. Construction of FISH translocation dose-response calibration curve with multiple donor datasets using R, based on ISO 20046:2019 recommendations. *Int J Radiat Biol*. 2019;95:1668–1684. doi:10.1080/09553002.2019.1664788.
22. Matsumoto K, et al. Assessment of stable chromosome aberrations for retrospective biodosimetry. *Int J Radiat Biol*. 2004;80(7):543–550.
23. Yan Q, et al. Enhanced resolution of complex chromosomal rearrangements using multicolor FISH. *Chromosoma*. 2022;131:45–55.
24. M'Kacher R, et al. Advances in chromosome painting for retrospective biodosimetry. *Int J Radiat Biol*. 2021;97(6):607–615.
25. M'Kacher R, Miguet MYA, Maillard PY, et al. Central role of telomere dysfunction in the formation of a unique translocation within the sub-telomere region. *Genes*. 2020.
26. Duran A, Barquinero JF, Caballín MR, et al. Persistence of radiation-induced chromosome aberrations in a long-term cell culture. *Radiat Res*. 2009;171:425–437.
27. Bolzan AD, Bianchi MS. Detection of incomplete chromosome elements and interstitial fragments induced by bleomycin in hamster cells using a telomeric PNA probe. *Mutat Res*. 2004; 554:1–8.
28. Karachristou I, Karakosta M, Pantelias A, et al. Triage biodosimetry using centromeric/telomeric PNA probes and Giemsa staining to score dicentrics or excess fragments in non-stimulated lymphocyte prematurely condensed chromosomes. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2015;793:107–114. doi:10.1016/j.mrgentox.2015.06.013.
29. Gregoire E, Barquinero JF, Shi L, et al. Verification by the FISH translocation assay of historic doses to Mayak workers from external gamma radiation. *Radiat Environ Biophys*. 2015;54:445–451. doi:10.1007/s00411-015-0614-5.
30. Kadhim MA. Radiation-induced genomic instability—past, present and future. *Radiat Prot Dosimetry*. 2007;124(3):303–310. doi:10.1093/rpd/ncm373.
31. Chiatante G, Giannuzzi G, Calabrese FM, et al. Centromere destiny in dicentric chromosomes: new insights from the evolution of human chromosome 2 ancestral centromeric region. *Mol Biol Evol*. 2017;34(7):1669–1681. doi:10.1093/molbev/msx108.
32. Schneider T, Schmid E. The dicentric chromosome assay in radiation biodosimetry. *Radiat Prot Dosimetry*. 2006;120(1–4):1–5.
33. Wang M, Zhang M. The role of fluorescence in situ hybridization in radiation biodosimetry. *J Radiat Res*. 2015;56(5):838–845.
34. Van Haelst AC, Kumpulainen T. Application of FISH in radiation protection and biodosimetry. *Environ Mol Mutagen*. 2004;44(5):479–484.
35. Smith TL, Ryan TL, Escalona MB, et al. Application of FISH-based G2-PCC assay for cytogenetic assessment of high-dose exposures. *PLoS One*. 2024;19(10):e0312564. doi:10.1371/journal.pone.0312564.
36. Zhang X, Lee Y, Chen Z. Balanced chromosomal translocations in human cancer. *J Cytogenet*. 2005;12(3):123–130.
37. Børretzen P, et al. Comparison of Giemsa-stained dicentric analysis and FISH in biodosimetry. *Radiat Res*. 2018;190(3):345–352.
38. Fujimori A, et al. Application of chromosome painting in retrospective dosimetry. *Radiat Meas*. 2014;66:1–8.

**Адрес за кореспонденция:**

Гл. ас. Галина Рачева, дм  
 Научноизследователска лаборатория по  
 радиационна защита и радиобиология  
 Военномедицинска академия – София  
 Бул. „Георги Софийски“ 3  
 е-поща: racheva@vma.bg

**Address for correspondence:**

Galina Racheva, senior professor assistant  
 Research laboratory of radiation protection  
 and radiobiology  
 Military Medical Academy-Sofia  
 3 „Georgi Sofiiski” blvd.  
 e-mail: racheva@vma.bg

## ДОПЪЛВАЩА И АЛТЕРНАТИВНА КОМУНИКАЦИЯ ПРИ АФАЗИЯ В МЕДИЦИНСКИ КОНТЕКСТ: РАЗРАБОТВАНЕ НА ДИГИТАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ

Емануела Шика, Катерина Щерева,  
Мария Станчева, Елена Бояджиева-Делева

Софийски университет „Св. Климент Охридски“,  
Факултет по науките за образованието и изкуствата,  
Катедра „Логопедия“

### РЕЗЮМЕ

**Въведение:** Афазията е придобито когнитивно-езиково нарушение, най-често вследствие на инсулт, което води до значителни ограничения в разбирането и изразяването на информация и затруднява участието на пациентите в медицински взаимодействия. Тези ограничения повишават риска от комуникативни срывове, тревожност и коректни клинични решения. Допълващата и алтернативна комуникация (ДАК) се утвърждава като ключов подход за осигуряване на достъпна и безопасна медицинска грижа при лица с афазия.

**Цел:** Целта на настоящата статия е да представи разработването на дигитално приложение за допълваща и алтернативна комуникация, насочено към медицинския контекст, както и да илюстрира неговата практическа приложимост чрез клиничен случай.

**Материал и методи:** Разработването на приложението се основава на интеграция на логопедични и невропсихологични модели за афазия и принципите на Международната класификация на функционирането (ICF). Извършен е анализ и адаптация на международни ДАК ресурси за медицинска среда, последван от изграждане на структурирана, визуално подкрепена и функционално ориентирана дигитална система.

**Резултати:** Представено е изграждането на дигитално приложение, организирано по логиката на реалното медицинско взаимодействие и включващо основни медицински сценарии, прилежащ речник и модули за контрол на разговора. Клиничният случай демонстрира подобрена функционална комуникация, редуцирана тревожност и повишена увереност на пациент с афазия.

**Обсъждане и заключение:** Резултатите подкрепят ролята на контекстно специфичните дигитални ДАК решения като инструмент за участие, автономност и комуникативна безопасност в медицинската практика. Приложението представлява логопедично обоснован и социалнозначим принос към подобряване на достъпна до здравни услуги при лица с афазия.

**Ключови думи:** афазия, допълваща и алтернативна комуникация, дигитално здраве, медицинско взаимодействие, логопедична интервенция

## AUGMENTATIVE AND ALTERNATIVE COMMUNICATION IN APHASIA IN A MEDICAL CONTEXT: DEVELOPMENT OF A DIGITAL APPLICATION

Emanuela Shtika, Katerina Shtereva,  
Maria Stancheva, Elena Boyadzhieva-Deleva

Sofia University "St. Kliment Ohridski",  
Faculty of Educational Studies and the Arts,  
Department of Logopedics

### ABSTRACT

**Introduction:** Aphasia is an acquired cognitive-linguistic disorder, most commonly resulting from stroke, which leads to significant limitations in the comprehension and expression of information and hinders patients' participation in medical interactions. These limitations increase the risk of communication breakdowns, anxiety, and incorrect clinical decision-making. Augmentative and Alternative Communication (AAC) has been established as a key approach to ensuring accessible and safe medical care for individuals with aphasia.

**Aim:** The present article aims to present the development of a digital augmentative and alternative communication application designed for use in medical contexts, as well as to illustrate its practical applicability through a clinical case.

**Material and Methods:** The development of the application is based on the integration of speech and language therapy and neuropsychological models of aphasia, as well as the principles of the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). An analysis and adaptation of international AAC resources for medical settings were conducted, followed by the construction of a structured, visually supported, and functionally oriented digital system.

**Results:** The article presents the development of a digital application organised according to the logic of real-life medical interactions and including core medical scenarios, an associated vocabulary, and conversation control modules. The clinical case demonstrates improved functional communication, reduced anxiety, and increased confidence in a person with aphasia.

**Discussion and Conclusion:** The results support the role of context-specific digital AAC solutions as tools for participation, autonomy, and communicative safety in medical practice. The application represents a speech and language therapy-grounded and socially significant contribution to improving access to healthcare services for individuals with aphasia.

**Keywords:** aphasia; augmentative and alternative communication; digital health; medical interaction; speech and language therapy intervention

## ВЪВЕДЕНИЕ

Афазията представлява придобито когнитивно-езиково нарушение, възникващо вследствие на фокално увреждане на доминантното мозъчно полукълбо, най-често след исхемичен или хеморагичен инсулт (1, 2). Тя засяга различни компоненти на езиковата система – говорна продукция, разбиране на чута реч, четене и писане – като често е съпътствана от нарушения в ексекутивните функции, вниманието, паметта и емоционалната регулация. В този смисъл афазията не представлява изолирано езиково разстройство, а комплексно състояние, което оказва дълбоко влияние върху функционалната автономност, социалното участие и качеството на живот на засегнатите лица и техните семейства (3, 4).

Епидемиологичните данни подчертават значимостта на афазията като обществено-здравен проблем. Афазия се наблюдава при приблизително 21–38% от пациентите в острия период след инсулт и е асоциирана с по-висока заболяемост, смъртност и продължителна инвалидизация (5, 6). Рискът от развитие на афазия се увеличава с напредването на възрастта, като при лица над 85 години честотата ѝ почти се утраява. В глобален мащаб милиони хора живеят с хронични последици от афазия, а в Европа тя остава едно от най-честите комуникативни нарушения след инсулт (7, 8). Тези тенденции се очаква да се задълбочават поради застаряването на населението и нарастващата честота на инсулт в по-млада възраст (9, 10).

От гледна точка на Международната класификация на функционирането, уврежданията и здравето (ICF), афазията следва да се разглежда като мултимодално нарушение, което засяга не само телесните функции (b1 – ментални функции), но и когнитивните процеси (b140–b164) и ексекутивните механизми. Нарушенията се отразяват върху ключови дейности и области на участие, включително четене (d166), писане (d170), формулиране на идеи (d163), решаване на проблеми (d175), вземане на решения (d177), социално взаимодействие и достъп до здравни услуги (11). Този модел ясно подчертава, че ограниченията при афазия не се изчерпват с езиковия дефицит, а водят до съществени бариери в участието на пациента в ежедневни и клинични ситуации. Лицата с афазия често изпитват значителни затруднения при съобщаване на симптоми, болка, данни за снемане на анамнеза или субективни преживявания, както и при разбирането на инструкции, диагностични обяснения и терапевтични препоръки. Това увеличава риска от неправилни клинични решения, забавяне на лечението, повишена тревожност и нарушена пациентска автономност. Комуникацията в този контекст се превръща в ключов компонент на безопасната и качествена медицинска грижа.

В отговор на тези предизвикателства международните професионални организации и клинични ръководства подчертават необходимостта от системно прилагане на допълваща и алтернативна комуникация (ДАК; англ. augmentative and alternative communication, AAC) при лица с афазия. ДАК обединява широк спектър от нискотехнологични и високотехнологични средства – ко-

## INTRODUCTION

Aphasia is an acquired cognitive-linguistic disorder resulting from focal damage to the dominant cerebral hemisphere, most commonly following ischemic or hemorrhagic stroke (1,2). It affects multiple components of the language system—including speech production, auditory comprehension, reading, and writing—and is often accompanied by impairments in executive functions, attention, memory, and emotional regulation. In this sense, aphasia does not represent an isolated language disorder but rather a complex condition that profoundly impacts functional autonomy, social participation, and quality of life for affected individuals and their families (3,4).

Epidemiological data underscore the significance of aphasia as a major public health issue. Aphasia occurs in approximately 21–38% of patients in the acute phase following stroke and is associated with higher morbidity, mortality, and long-term disability (5, 6). The risk of developing aphasia increases with advancing age, with prevalence nearly tripling in individuals over 85 years of age. Globally, millions of people live with chronic consequences of aphasia, and in Europe, it remains one of the most common communication disorders following stroke (7, 8). These trends are expected to intensify due to population aging and the increasing incidence of stroke at younger ages (9,10).

From the perspective of the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF), aphasia should be conceptualised as a multimodal disorder affecting not only body functions (b1 – mental functions), but also cognitive processes (b140–b164) and executive mechanisms. These impairments impact key activities and domains of participation, including reading (d166), writing (d170), formulating ideas (d163), problem-solving (d175), decision-making (d177), social interaction, and access to healthcare services (11). This framework clearly emphasises that limitations associated with aphasia extend beyond linguistic deficits and result in substantial barriers to participation in everyday and clinical situations. Individuals with aphasia frequently experience significant difficulties in reporting symptoms, pain, medical history, or subjective experiences, as well as in understanding instructions, diagnostic explanations, and therapeutic recommendations. This increases the risk of incorrect clinical decisions, delayed treatment, heightened anxiety, and compromised patient autonomy. Within this context, communication becomes a central component of safe and high-quality medical care.

In response to these challenges, international professional organisations and clinical guidelines emphasise the need for systematic implementation of Augmentative and Alternative Communication (AAC) for individuals with aphasia. AAC encompasses a broad range of low- and high-technology tools—including communication boards, visual symbols,

муникативни табла, визуални символи, писмени опори, дигитални приложения и генериращи говор устройства, които подпомагат разбирането и изразяването на информация и повишават комуникативната автономност на пациента (12). В международната практика допълващата и алтернативна комуникация се разглежда като ядро на логопедичната експертиза при работа с афазия, като логопедите са професионалната група, отговорна за оценката на комуникативните нужди, подбора на подходящи ДАК средства, обучението на пациента и неговите комуникативни партньори, както и за адаптирането на тези средства към конкретни функционални и медицински контексти. Един от утвърдените модели за подкрепена комуникация е Supported Conversation for Adults with Aphasia (SCA™), разработен от Aphasia Institute. Този модел се основава на разбирането, че при афазия когнитивната компетентност често е относително съхранена, докато способността за езиково изразяване е нарушена. Чрез използване на писане на ключови думи, визуални опори, жестове и структурирани въпроси SCA™ доказано подобрява участието на хората с афазия в ежедневни и медицински взаимодействия (13).

В допълнение, научните изследвания през последните две десетилетия позиционират ДАК не само като компенсаторен, но и като терапевтичен инструмент при афазия. Данните показват, че дигиталните и мултимодалните решения могат да подпомагат функционалната комуникация, да редуцират тревожността и да улесняват участието на пациентите в реални социални и здравни контексти (14, 15, 16). Въпреки това, авторите подчертават необходимостта тези интервенции да бъдат социално валидни, културно адаптирани и интегрирани в естествени комуникативни ситуации, включително медицинската среда. Обзорът на Jacobs и съавт. (14) показва, че възрастните с тежка афазия могат да усвояват както неасистирани, така и асистирани ДАК стратегии в контролирани терапевтични условия, но генерализацията на тези умения извън терапевтичната среда често остава ограничена. Авторите обсъждат, че това разминаване се дължи не само на тежестта на езиковия дефицит, но и на системни фактори като ограничена социална валидност на целите, недостатъчно включване на естествените комуникативни партньори и несъответствие между характеристиките на ДАК системите и реалните комуникативни ситуации. Съвременни теоретични разработки разширяват това разбиране, като подчертават, че ДАК следва да бъде интегриран като двуфункционален инструмент – едновременно подкрепящ функционалната комуникация и участието и потенциално подпомагащ езиковото възстановяване (15). Особено показателни за медицинската среда са и данните от проучвания, които демонстрират, че ранното въвеждане на ДАК при хоспитализирани лица с умерена до тежка постинсултна афазия може да подобри участието в медицински решения, съобщаването на симптоми и усещането за автономност (17, 18). Анализите на Koul и Corwin (19) допълват, че устойчивата употреба на ДАК при тежка афазия изисква тясна връзка между интервенцията и реалните комуникативни контексти на пациента.

written supports, digital applications, and speech-generating devices—that support comprehension and expression of information and enhance communicative autonomy (12). In international practice, AAC is considered a core component of speech and language therapy expertise in aphasia management. Speech-language therapists are the professionals responsible for assessing communicative needs, selecting appropriate AAC tools, training patients and their communication partners, and adapting these tools to specific functional and medical contexts. One well-established model of supported communication is Supported Conversation for Adults with Aphasia (SCA™), developed by the Aphasia Institute. This model is based on the premise that cognitive competence is often relatively preserved in aphasia, while the ability to express language is impaired. Through the use of keyword writing, visual supports, gestures, and structured questioning, SCA™ has been shown to improve the participation of people with aphasia in everyday and medical interactions (13).

In addition, research over the past two decades has positioned AAC not only as a compensatory strategy but also as a therapeutic tool in aphasia rehabilitation. Evidence suggests that digital and multimodal solutions can support functional communication, reduce anxiety, and facilitate patient participation in real-life social and healthcare contexts (14, 15, 16). However, authors emphasise that such interventions must be socially valid, culturally adapted, and embedded in natural communicative situations, including medical environments. The review by Jacobs et al. (14) demonstrates that adults with severe aphasia can learn both unaided and aided AAC strategies under controlled therapeutic conditions, yet generalisation of these skills beyond therapy settings often remains limited. The authors argue that this discrepancy is not solely attributable to the severity of language impairment, but also to systemic factors such as limited social validity of intervention goals, insufficient involvement of natural communication partners, and mismatch between AAC system characteristics and real-life communicative demands. Contemporary theoretical models extend this understanding by highlighting that AAC should be integrated as a dual-purpose tool—simultaneously supporting functional communication and participation, and potentially facilitating language recovery (15). Particularly relevant to medical settings are findings indicating that early introduction of AAC for hospitalized individuals with moderate to severe post-stroke aphasia can improve participation in medical decision-making, symptom reporting, and perceived autonomy (17, 18). Analyses by Koul and Corwin (19) further suggest that sustainable AAC use in severe aphasia requires close alignment between intervention strategies and the patient's real communicative contexts.

Despite clear international recommendations and the availability of established, supported communication models, Bulgaria currently lacks standardized,

Въпреки ясните международни препоръки и наличието на утвърдени модели за подкрепена комуникация, в България липсват стандартизирани, езиково и културно адаптирани дигитални инструменти за допълваща и алтернативна комуникация, насочени конкретно към медицинския контекст. Това обуславя необходимостта от разработване на структурирани и функционално ориентирани решения, които да осигурят достъпна, безопасна и ефективна комуникация между лицата с афазия и медицинските специалисти.

## ЦЕЛ

Целта на настоящата статия е да представи процеса на изграждане на дигиталното приложение за допълваща и алтернативна комуникация „Аз общувам при афазия: в лекарски и стоматологичен кабинет“, предназначено за подкрепа на медицинската комуникация при лица с афазия, основано на логопедична експертиза и съобразено с реалните комуникативни изисквания на здравната среда. Допълнителна цел е да се илюстрира практическата приложимост на разработения инструмент чрез описание на клиничен случай, демонстриращ ролята на дигиталната ДАК за улесняване на участието на пациента в медицински взаимодействия, редуциране на тревожността и подпомагане на комуникативната автономност.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Методологичната рамка на разработването на дигиталното приложение се основава на интеграция на логопедичните теории за афазията и нейното въздействие върху езиковите процеси (1, 2), невропсихологичните модели за възстановяване и компенсирание на комуникативните функции след мозъчно увреждане, както и съвременните практики на допълващата и алтернативна комуникация при възрастни с афазия (14, 15, 19). В този контекст ДАК се разглежда като система от невербални, визуални и технологично медирирани средства, които подпомагат или заместват речта и осигуряват функционален достъп до комуникация в реални медицински ситуации.

Допълнително методологията е съобразена с принципите на когнитивната и функционалната лингвистика, които насочват подбора на семантични полета и логическата организация на речниковите единици, както и от универсалния дизайн за учене (20). Този подход е в съответствие с ICF модела, който позиционира комуникацията като ключов фактор за участие и достъп до здравни услуги (12).

В подготвителния етап е проведен целенасочен анализ на утвърдени международни ресурси за ДАК в медицински контекст, използвани като концептуални и структурни ориентири. Сред ключовите източници са комуникативните табла, разработени от Lingraphica – американска компания, специализирана в създаването на дигитални ААС устройства (speech-generating devices) за хора с афазия и други комуникативни нарушения (21). Анализирани са Pain Scale Communication Board (21), който предлага

linguistically and culturally adapted digital AAC tools specifically designed for medical contexts. This gap highlights the need to develop structured and functionally oriented solutions that ensure accessible, safe, and effective communication between individuals with aphasia and healthcare professionals.

## AIM

The present article aims to describe the process of developing the digital Augmentative and Alternative Communication (AAC) application “I Communicate with Aphasia: In the Medical and Dental Office” (“Аз общувам при афазия: в лекарски и стоматологичен кабинет”), designed to support medical communication for individuals with aphasia. The application is grounded in speech and language therapy expertise and aligned with the real communicative demands of healthcare settings. A further aim is to illustrate the practical applicability of the developed tool through the description of a clinical case, demonstrating the role of digital AAC in facilitating patient participation in medical interactions, reducing anxiety, and supporting communicative autonomy.

## MATERIAL AND METHODS

The methodological framework underlying the development of the digital application is based on the integration of speech and language therapy theories of aphasia and its impact on language processes (1, 2), neuropsychological models of recovery and compensation of communicative functions following brain injury, and contemporary practices in Augmentative and Alternative Communication (AAC) for adults with aphasia (14, 15, 19). Within this context, AAC is conceptualized as a system of nonverbal, visual, and technologically mediated tools that support or replace speech and provide functional access to communication in real-life medical situations.

In addition, the methodology is informed by principles of cognitive and functional linguistics, which guide the selection of semantic fields and the logical organization of lexical units, as well as by the framework of Universal Design for Learning (UDL; 20). This approach is aligned with the ICF model, which positions communication as a key determinant of participation and access to healthcare services (12).

During the preparatory phase, a targeted analysis of established international AAC resources designed for medical contexts was conducted and used as a conceptual and structural reference. Key sources included communication boards developed by Lingraphica, an American company specializing in the creation of digital AAC devices (speech-generating devices) for individuals with aphasia and other communication disorders (21). The analyzed materials included the

визуална скала за изразяване на болка по степен, локализация и характер; Emergency Responder Communication Board (21), предназначен за бързо съобщаване на животозастрашаващи симптоми в спешни ситуации; както и Mental Health Communication Board (21), ориентиран към изразяване на емоционални състояния, тревожност и психичен дистрес при лица с езикови и когнитивни затруднения. Тези инструменти служат като ориентир за приоритизиране на информацията, визуална яснота и функционална организация при ограничено време за реакция.

Съществено влияние върху концепцията оказва и британският модел Stroke Association Communication Picture Book – Hospital (22), разработен в тясно сътрудничество с хора с афазия. От този модел са възприети принципите на ориентация към потребителя, използване на кратки и езиково достъпни фрази, подкрепени с ясни пиктограми, структуриране на съдържанието във функционални категории и етичната философия, според която комуникацията се разглежда като основно право и средство за участие, а не само като инструмент за терапия. Всички международни ресурси са използвани като основа за изграждане на културно и езиково адаптирана българска версия, съобразена с особеностите на националната здравна система и когнитивните профили на хората с афазия.

## РЕЗУЛТАТИ

### Разработване на дигитално приложение за допълваща и алтернативна комуникация

Структурата на дигиталното приложение е проектирана така, че да отразява логиката на реалното медицинско взаимодействие и да минимализира когнитивното и времето на товарване при употреба. Архитектурата следва ясно дефиниран йерархичен модел, който позволява бърз достъп до необходимите съобщения и осигурява възможност пациентът да запази контрол върху комуникацията, включително при тежки езикови ограничения (Таблица 1).

**Таблица 1.** Йерархична структура на дигиталното приложение

Ниво	Структурен елемент	Функция
Ниво 1	Главно меню	Избор на медицински сценарий
Ниво 2	Категории	Тематична организация на съдържанието
Ниво 3	Единици (икона/ дума/фраза)	Генериране на конкретно съобщение
Постоянен слой	Контролна лента	Управление на разговора и базисни отговори

Тази структура позволява достигане до конкретно съобщение с минимален брой действия и поддържа ориентацията на потребителя дори в ситуации на стрес, болка или когнитивно претоварване.

Pain Scale Communication Board (21), which provides a visual scale for expressing pain intensity, location, and quality; the Emergency Responder Communication Board (21), designed for rapid communication of life-threatening symptoms in emergencies; and the Mental Health Communication Board (21), focused on expressing emotional states, anxiety, and psychological distress in individuals with language and cognitive impairments. These tools served as benchmarks for information prioritization, visual clarity, and functional organization in time-critical contexts.

A substantial influence on the conceptual framework was also the British Stroke Association Communication Picture Book – Hospital (22), developed in close collaboration with people with aphasia. From this model, the project adopted principles of user-centred design, the use of short and linguistically accessible phrases supported by clear pictograms, structuring content into functional categories, and an ethical philosophy that views communication as a fundamental right and a means of participation rather than solely as a therapeutic tool. All international resources were used as a foundation for the development of a culturally and linguistically adapted Bulgarian version, tailored to the characteristics of the national healthcare system and the cognitive profiles of individuals with aphasia.

## RESULTS

### Development of a Digital Augmentative and Alternative Communication Application

The structure of the digital application was designed to reflect the logic of real-life medical interactions and to minimize cognitive and temporal load during use. The architecture follows a clearly defined hierarchical model that enables rapid access to required messages and allows the patient to maintain control over communication, even in the presence of severe language impairments (Table 1).

**Table 1.** Hierarchical structure of the digital application

Level	Structural element	Function
Level 1	Main menu	Selection of medical scenario
Level 2	Categories	Thematic organization of content
Level 3	Units (icon/word/phrase)	Generation of a specific message
Permanent layer	Control bar	Conversation management and basic responses

This structure enables access to specific messages with a minimal number of actions and supports user orientation even in situations involving stress, pain, or cognitive overload.

Съдържанието на приложението е организирано в четири основни медицински сценария, които отразяват най-честите контексти, в които лицата с афазия срещат сериозни комуникативни затруднения. Всеки сценарий е разработен с ясно дефинирани комуникативни цели, съобразени с реалните изисквания на клиничната практика (Таблица 2).

**Таблица 2.** Медицински сценарии и комуникативни цели

Сценарий	Основни комуникативни цели
Общопрактикуващ лекар	Анамнеза, хронични заболявания, лекарства, направления
Лекарски кабинет	Симптоми, изследвания, инструкции, лечение
Стоматологичен кабинет	Локална болка, страх, манипулации, упойка
Спешна помощ	Бързи сигнали, животозастрашаващи симптоми

Речниковите единици в приложението са структурирани така, че да следват последователността на клиничното интервю и медицинската анамнеза. Това позволява на пациента да представя информацията по разбираем и предсказуем начин, като се намалява натоварването върху работната памет и езиковото планиране (Таблица 3).

**Таблица 3.** Функционални категории и примерни речникови единици

Категория	Примерни единици
Контрол на разговора	„Повторете“, „По-бавно“, „Не разбирам“
Болка и симптоми	„Боли ме“, „Остра“, „Тъпа“, „Пулсираща“
Локализация	„Глава“, „Гърди“, „Корем“
Динамика	„От вчера“, „Постоянно“, „Появява се“
Емоции	„Страх ме е“, „Тревожен съм“
Медицинска информация	„Имам алергия“, „Взимам лекарства“

Приложението включва няколко основни функционални модула, които осигуряват гъвкавост и автономност при комуникация в медицинска среда. Тези модули позволяват регулиране на темпото и разбирането, конструиране на персонализирани съобщения и гласово възпроизвеждане на избраното съдържание (Таблица 4).

**Таблица 4.** Основни функционални модули на приложението

Модул	Функционално предназначение
Контролна лента	Регулиране на темпото и разбирането
Фраза-строител	Комбиниране на думи в персонализирани съобщения
Text-to-Speech	Гласово възпроизвеждане на съобщения
Любими / История	Бърз достъп до често използвани фрази
Офлайн режим	Употреба без интернет връзка

The content of the application is organized into four main medical scenarios reflecting the most common contexts in which individuals with aphasia experience significant communication difficulties. Each scenario was developed with clearly defined communicative goals aligned with real clinical practice requirements (Table 2).

**Table 2.** Medical scenarios and communicative goals

Scenario	Primary communicative goals
General practitioner	Medical history, chronic conditions, medications, referrals
Medical office	Symptoms, examinations, instructions, treatment
Dental office	Localized pain, fear, procedures, anaesthesia
Emergency care	Rapid signals, life-threatening symptoms

Lexical units within the application are structured to follow the sequence of the clinical interview and medical history-taking process. This allows patients to present information in a coherent and predictable manner, thereby reducing working memory load and demands on language planning (Table 3).

**Table 3.** Functional categories and example lexical units

Category	Example units
Conversation control	“Repeat”, “Slower”, “I don’t understand”
Pain and symptoms	“It hurts”, “Sharp”, “Dull”, “Throbbing”
Localization	“Head”, “Chest”, “Abdomen”
Symptom dynamics	“Since yesterday”, “Constant”, “Comes and goes”
Emotions	“I am afraid”, “I feel anxious”
Medical information	“I have an allergy”, “I take medication”

The application includes several core functional modules that ensure flexibility and communicative autonomy in medical settings. These modules enable regulation of interaction pace and comprehension, construction of personalized messages, and voice output of selected content (Table 4).

**Table 4.** Core functional modules of the application

Module	Functional purpose
Control bar	Regulation of pace and comprehension
Phrase builder	Combination of words into personalized messages
Text-to-Speech	Voice output of messages
Favorites / History	Quick access to frequently used phrases
Offline mode	Use without internet connectivity

Езиковото разработване на приложението започва със създаване на базов общ речник, съдържащ високочестотни, комуникативно значими и визуално подкрепими думи и фрази. Този корпус формира езиковото ядро на системата и включва тематични категории, покриващи основните комуникационни потребности на лица с афазия, независимо от конкретния контекст. Разширеният речник надгражда базовия чрез включване на по-детайлни и контекстуално специфични единици, необходими за точност на медицинската анамнеза, като характеристики на болката, динамика на симптомите и административна информация. Структурата на речника следва функционалната логика на запазената семантична категоризация при афазия и позволява редуциране на вербалното натоварване чрез визуални елементи. В допълнение са разработени четири специфични речникови модула, съответстващи на основните медицински сценарии.

Визуалните символи в приложението са създадени чрез използване на генеративни модели с изкуствен интелект, базирани на предварително структурирани текстови инструкции (prompts). Тези инструкции задават обекта на изображението, медицинския контекст, визуалния стил и функционалното предназначение на иконата. Например при създаването на визуален символ за съобщението „Боли ме глава“ промптът включва описание на медицински контекст, минималистичен стил, ясни контури, неутрална цветова палитра и изискване за семантична еднозначност и висока разпознаваемост при лица с афазия. По този начин се осигурява унифициран визуален стил, когнитивна достъпност и културна неутралност на всички изображения.

В обобщение, дигиталното приложение е разработено на основата на логопедична експертиза и принципите на когнитивната достъпност и безопасното медицинско взаимодействие. Чрез интеграция на научнообосновани модели и адаптация към българския контекст то редуцира комуникативните бариери при възрастни лица с афазия и е достъпно като безплатен дигитален ресурс за устройства с Android и iOS.

### Клиничен случай

В подкрепа на представения дигитален инструмент за допълваща и алтернативна комуникация и с цел илюстриране на неговата практическа приложимост в медицинска среда, по-долу е описан клиничен случай на възрастна пациентка с афазия.

Пациентката е 67-годишна жена с анамнеза за исхемичен инсулт в басейна на лявата средна мозъчна артерия, с последваща дясностранна хемипареза и централна лезия на VII черепномозъчен нерв. Логопедичната оценка чрез Бостънския тест за афазия (23) установява умерено тежка смесена (сензомоторна) афазия с нарушения както в експресивните, така и в рецептивните езикови функции. Езиковият профил се характеризира с тежко нарушено лексикално извличане, неструктурирана спонтанна реч със семантични парафазии, умерено компрометирано разбиране на чута реч и значително ограничена писме-

The linguistic development of the application began with the creation of a basic core vocabulary consisting of high-frequency, communicatively relevant, and visually supported words and phrases. This corpus forms the linguistic core of the system and includes thematic categories covering essential communicative needs of individuals with aphasia, regardless of specific context. The expanded vocabulary builds upon this core by incorporating more detailed and context-specific units required for accurate medical history-taking, such as pain characteristics, symptom dynamics, and administrative information. The structure of the vocabulary follows the functional logic of relatively preserved semantic categorization in aphasia and allows for the reduction of verbal load through visual supports. In addition, four scenario-specific lexical modules were developed, corresponding to the primary medical contexts.

The visual symbols used in the application were created using generative artificial intelligence models based on carefully structured textual prompts. These prompts specify the target object, medical context, visual style, and functional purpose of each icon. For example, in generating a visual symbol for the message “My head hurts,” the prompt included a medical context, a minimalist style, clear contours, a neutral colour palette, and requirements for semantic clarity and high recognizability for individuals with aphasia. This approach ensured a unified visual style, cognitive accessibility, and cultural neutrality across all images.

In summary, the digital application was developed on the basis of speech and language therapy expertise and principles of cognitive accessibility and safe medical interaction. Through the integration of evidence-based models and adaptation to the Bulgarian context, it reduces communication barriers for adults with aphasia and it is available as a free digital resource for Android and iOS devices.

### Clinical Case

To support the presented digital Augmentative and Alternative Communication (AAC) tool and to illustrate its practical applicability in a medical setting, a clinical case of an adult patient with aphasia is described below.

The patient is a 67-year-old woman with a history of ischemic stroke in the territory of the left middle cerebral artery, followed by right-sided hemiparesis and a central lesion of the seventh cranial nerve. Speech and language assessment using the Boston Diagnostic Aphasia Examination (23) identified a moderately severe mixed (sensorimotor) aphasia, with impairments in both expressive and receptive language functions. The language profile was characterized by severely impaired lexical retrieval, unstructured spontaneous speech with semantic paraphasias, moderately compromised auditory comprehension, and markedly limited written output. At the same time, relatively preserved automatised

на продукцията. Наред с това се наблюдават относително съхранени автоматизирани речеви модели и повторение на високочестотни фрази, които създават основа за функционална терапевтична работа. Клиничната картина е усложнена от силно изразена тревожност, страх от комуникативен неуспех и чести емоционални изблици при езиково затруднение. В медицински контекст тези особености водят до отказ от съдействие при прегледи, паническа реактивност, зависимост от присъствието на близък и избягващо поведение, което сериозно ограничава достъпа на пациентката до лекарска грижа.

Логопедичната терапия започва след острата фаза и се провежда с прекъсване, което допълва необходимостта от устойчив инструмент за самостоятелна комуникативна подкрепа. Терапевтичните цели са насочени към подобряване на функционалната комуникация, редуциране на тревожността при медицинско общуване и подготовка за въвеждане на допълваща и алтернативна комуникация чрез дигиталното приложение „Аз общувам при афазия“. В рамките на интервенцията пациентката е обучавана поетапно да използва мобилното приложение като средство за изразяване на медицинска симптоматика, състояние и потребности. Тя усвоява базовата навигация още в началните сесии и започва да използва приложението самостоятелно в домашна среда. Чрез визуално подпомогнати фрази и структури пациентката успява да съобщава болка, локализация на симптоми, емоционално състояние и базови нужди, както и да регулира хода на разговора.

Редовната употреба на приложението води до значимо намаляване на тревожността при медицински взаимодействия и повишаване на увереността на пациентката при общуване с медицински специалисти. Приложението осигурява предвидима и контролируема комуникативна рамка, която ѝ позволява да участва по-активно в медицинските прегледи и да изразява информацията по-ясно и последователно. Наблюдават се подобрения във функционалната комуникация у дома, редуцирана емоционална реактивност и повишена мотивация за участие в терапия.

## ДИСКУСИЯ

Настоящото изследване е насочено към ясно идентифицирана празнина между теоретично обосноваваните препоръки за прилагане на допълваща и алтернативна комуникация (ДАК) при афазия и реалната наличност на такива инструменти в българския медицински контекст. Разработеното приложение е създадено като функционално ориентирано решение, съобразено с когнитивните, езиковите и емоционалните особености на лицата с афазия, като акцентът е поставен върху условията на реалното медицинско взаимодействие, времевия натиск и високия риск от комуникативни сривове.

В съответствие с логопедичните и невропсихологичните модели, описани в литературата (1, 2), приложението се основава на разбирането, че афазията е мултиmodalно

speech patterns and repetition of high-frequency phrases were observed, providing a foundation for functional therapeutic intervention. The clinical presentation was further complicated by pronounced anxiety, fear of communicative failure, and frequent emotional outbursts in response to language breakdowns. In medical contexts, these characteristics resulted in refusal to cooperate during examinations, panic-like reactions, dependence on the presence of a family member, and avoidance behaviours, all of which significantly limited the patient's access to medical care.

Speech and language therapy was initiated after the acute phase and was delivered intermittently, further highlighting the need for a sustainable tool for independent communicative support. Therapeutic goals focused on improving functional communication, reducing anxiety during medical interactions, and preparing the patient for the introduction of digital AAC through the "I Communicate with Aphasia" application. As part of the intervention, the patient was gradually trained to use the mobile application as a means of expressing medical symptoms, health status, and needs. She acquired basic navigation skills during the initial sessions and began using the application independently in the home environment. Through visually supported phrases and structured communication options, the patient was able to report pain, symptom location, emotional state, and basic needs, as well as to regulate the flow of conversation.

Regular use of the application resulted in a substantial reduction in anxiety during medical interactions and increased confidence when communicating with healthcare professionals. The application provided a predictable and controllable communicative framework, enabling the patient to participate more actively in medical consultations and to convey information more clearly and coherently. Improvements were also observed in functional communication at home, along with reduced emotional reactivity and increased motivation to engage in therapy.

## DISCUSSION

The present study addresses a clearly identified gap between theoretically grounded recommendations for the use of Augmentative and Alternative Communication (AAC) in aphasia and the actual availability of such tools within the Bulgarian medical context. The developed application was conceived as a functionally oriented solution, tailored to the cognitive, linguistic, and emotional characteristics of individuals with aphasia, with a specific focus on real-life medical interactions, time constraints, and the high risk of communication breakdowns.

In line with speech and language therapy and neuropsychological models described in the literature (1, 2), the application is grounded in the understanding of aphasia as a multimodal disorder in which linguistic

нарушение, при което езиковите дефицити се преплитат с ограничения в изпълнителните функции, вниманието и емоционалната регулация. Това разбиране е операционализирано в йерархичната архитектура на приложението, функционалната организация на речниковите единици и наличието на постоянни опори за контрол на разговора, които намаляват когнитивното натоварване и подпомагат ориентацията в ситуации на стрес, болка и повишена тревожност.

Дизайнът и функционалната логика на разработения дигитален инструмент кореспондират с международните данни, които позиционират ДАК не само като компенсаторно средство, а и като компонент на функционално ориентирана интервенция при афазия (14, 15). В литературата последователно се подчертава, че приложимостта и потенциалният ефект на ДАК нарастват, когато инструментите са интегрирани в реални комуникативни ситуации и са структурирани спрямо конкретния контекст на употреба, включително медицинската среда (17, 19). В този смисъл подредбата на съдържанието по логиката на клиничното интервю представляват ключов механизъм за повишаване на предсказуемостта и комуникативната безопасност.

Съществен аспект на разработката е нейната съвместимост с принципите на Международната класификация на функционирането, уврежданията и здравето (ICF), тъй като инструментът е насочен към участие, достъпност и автономност, а не единствено към езиковия дефицит. Приложението подкрепя пациента при съобщаване на симптоми и субективни преживявания, при изразяване на емоционално състояние и при упражняване на комуникативен контрол (напр. регулиране на темпо, сигнализиране за неразбиране и др.).

Клиничният случай, представен в статията, има илюстративна функция и допринася за демонстриране на осъществимостта и екологичната валидност на дигиталния инструмент в медицински контекст. Наблюдаваното повишаване на увереността при изразяване на симптоматика и потребности и редуцирането на тревожността са в съответствие с налични данни, че структурирани, визуално подкрепени ДАК решения могат да подпомагат участието на пациентите с афазия в медицинските взаимодействия (16, 18).

В обобщение, разработването на дигиталното приложение „Аз общувам при афазия: в лекарски и стоматологичен кабинет“ може да се разглежда като логопедично обоснован отговор на доказана потребност: създаване на контекстно специфична ДАК система, която да бъде функционално приложима в медицинската практика, културно и езиково адаптирана и широко достъпна. Подходът е в съзвучие със съвременната концепция за ДАК като инструмент за участие и автономност, а не само като компенсаторно средство, и има потенциал да подпомогне комуникативната безопасност и равнопоставения достъп до здравни услуги при хора с афазия.

impairments intersect with limitations in executive functions, attention, and emotional regulation. This conceptual framework is operationalized through the hierarchical architecture of the application, the functional organization of lexical units, and the inclusion of persistent conversation control supports, all of which serve to reduce cognitive load and facilitate orientation in situations characterized by stress, pain, and heightened anxiety.

The design and functional logic of the developed digital tool are consistent with international evidence positioning AAC not merely as a compensatory aid, but as an integral component of functionally oriented aphasia intervention (14, 15). The literature consistently emphasizes that the applicability and potential effectiveness of AAC increase when tools are embedded in real communicative situations and structured according to the specific context of use, including healthcare environments (17, 19). In this respect, organizing content according to the logic of the clinical interview represents a key mechanism for enhancing predictability and communicative safety.

A further important aspect of the development is its alignment with the principles of the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF), as the tool targets participation, accessibility, and autonomy rather than focusing exclusively on linguistic deficits. The application supports patients in reporting symptoms and subjective experiences, expressing emotional states, and exercising communicative control (e.g., regulating interaction pace, signalling lack of understanding).

The clinical case presented in this article serves an illustrative purpose and contributes to demonstrating the feasibility and ecological validity of the digital tool in medical settings. The observed increase in confidence when expressing symptoms and needs, along with the anxiety reduction, is consistent with existing evidence indicating that structured, visually supported AAC solutions can facilitate participation of individuals with aphasia in medical interactions (16, 18).

In summary, the development of the digital application “I Communicate with Aphasia: In the Medical and Dental Office” may be viewed as a speech and language therapy-grounded response to an established need: the creation of a context-specific AAC system that is functionally applicable in medical practice, culturally and linguistically adapted, and widely accessible. This approach aligns with contemporary conceptualizations of AAC as a tool for participation and autonomy rather than solely as a compensatory mechanism, and it holds potential for enhancing communicative safety and equitable access to healthcare services for individuals with aphasia.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Афазията представлява сериозно обществено-здравно предизвикателство, при което комуникативните ограничения засягат пряко участието на пациента в медицинската грижа и вземането на решения, свързани със собственото му здраве. В този контекст допълващата и алтернативна комуникация се утвърждава като ключов подход за осигуряване на достъпна, безопасна и функционална медицинска комуникация при лица с афазия.

Настоящата статия представя разработването на първото българско дигитално приложение за ДАК, целево насочено към медицинския контекст и изградено върху логопедична експертиза, научнообосновани модели и международно утвърдени практики, адаптирани към българския езиков и културен контекст. Приложението „Аз общувам при афазия: в лекарски и стоматологичен кабинет“ демонстрира потенциала на дигиталните ДАК решения да редуцират комуникативните бариери, да повишат увереността и автономността на пациентите и да подпомогнат по-ефективното и безопасно взаимодействие между пациенти с афазия и медицински специалисти.

Представеният клиничен случай илюстрира практическата приложимост на разработения инструмент и неговата роля за улесняване на изразяването на медицинска симптоматика, състояние и потребности, както и за редуциране на тревожността в ситуации с високо комуникативно натоварване. Въпреки че резултатите се базират на ограничен клиничен материал, те подкрепят необходимостта от по-широко въвеждане на логопедично обосновани ДАК инструменти в медицинската практика.

В заключение, дигиталните решения за допълваща и алтернативна комуникация, разработени с ясно дефинирана функционална и клинична насоченост, имат потенциал да се превърнат в устойчив елемент от мултидисциплинарната грижа за хора с афазия. Те следва да бъдат разглеждани не само като допълнение, а като интегрална част от усилията за осигуряване на равнопоставен достъп до здравни услуги, пациентска автономност и комуникативна сигурност в съвременната здравна система.

## Благодарности

Авторите изразяват благодарност към Асоциацията за инсулт и афазия (АИА) за инициирането и реализирането на проекта, както и към Столична община за оказаната институционална и финансова подкрепа чрез Столична програма „Социални иновации“ – 2025 г. (Договор № СОА25-ДГ56-1932/18.07.2025 г.), която направи възможно разработването на представения дигитален инструмент.

## CONCLUSION

Aphasia represents a significant public health challenge in which communicative limitations directly affect patient participation in medical care and involvement in decisions related to their own health. Within this context, Augmentative and Alternative Communication (AAC) has emerged as a key approach to ensuring accessible, safe, and functional medical communication for individuals with aphasia.

The present article describes the development of the first Bulgarian digital AAC application specifically designed for medical settings and grounded in speech and language therapy expertise, evidence-based models, and internationally established practices adapted to the Bulgarian linguistic and cultural context. The application “I Communicate with Aphasia: In the Medical and Dental Office” demonstrates the potential of digital AAC solutions to reduce communication barriers, enhance patient confidence and autonomy, and support more effective and safer interactions between individuals with aphasia and healthcare professionals.

The clinical case presented illustrates the practical applicability of the developed tool and its role in facilitating the expression of medical symptoms, health status, and needs, as well as in reducing anxiety in situations characterized by high communicative demands. Although the findings are based on limited clinical material, they support the need for broader implementation of speech and language therapy-grounded AAC tools within medical practice.

In conclusion, digital AAC solutions developed with clearly defined functional and clinical objectives have the potential to become a sustainable component of multidisciplinary care for individuals with aphasia. They should be regarded not merely as supplementary aids but as integral elements of efforts to ensure equitable access to healthcare services, patient autonomy, and communicative safety within contemporary healthcare systems.

## Acknowledgements

The authors express their gratitude to the Association for Stroke and Aphasia (Асоциацията за инсулт и афазия; АИА) for initiating and implementing the project, as well as to the Sofia Municipality for the institutional and financial support provided through the Sofia Municipal Programme “Social Innovations” – 2025 (Contract No. SOA25-DG56-1932/18 July 2025), which made the development of the presented digital tool possible.

## КНИГОПИС / REFERENCES

1. Ardila A. Aphasia handbook. Miami (FL): Florida International University, 2014.
2. Chapey, R. (Ed.). Language intervention strategies in aphasia and related neurogenic communication disorders (5th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
3. Simmons-Mackie, N., Raymer, A., Armstrong, E., Holland, A., & Cherney, L. Communication partner training in aphasia: a systematic review. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2010, 91(12): 1814–1837.
4. Ansaldo, A. I., & Ghazi Saidi, L. Aphasia therapy in the age of globalization: cross-linguistic therapy effects in bilingual aphasia. *Behavioural Neurology*, 2014, Article ID 603085; <https://doi.org/10.1155/2014/603085>
5. Berthier, M. L. Poststroke aphasia: epidemiology, pathophysiology and treatment. *Drugs & Aging*, 2005, 22(2): 163–182. <https://doi.org/10.2165/00002512-200522020-00006>
6. Engelter, S. T., Gostynski, M., Papa, S., Frei, M., Born, C., Ajdacic-Gross, V., Gutzwiller, F., & Lyser, P. A. Epidemiology of aphasia attributable to first ischemic stroke: incidence, severity, fluency, etiology, and thrombolysis. *Stroke*, 2006, 37(6): 1379–1384.
7. Brady, M. C., Kelly, H., Godwin, J., Enderby, P., & Campbell, P. Speech and language therapy for aphasia following stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016, 6, CD000425.
8. Norrving, B., Barrick, J., Davalos, A., Dichgans, M., Cordonnier, C., Guekht, A., Kutluk, K., Mikulik, R., Wardlaw, J., Richard, E., Nabavi, D., Molina, C., Bath, P. M., Stibrant Sunnerhagen, K., Rudd, A., Drummond, A., Planas, A., & Caso, V. Action plan for stroke in Europe 2018–2030. *European Stroke Journal*, 2018, 3(4): 309–336; <https://doi.org/10.1177/2396987318808719>
9. Kissela, B. M., Khoury, J. C., Alwell, K., Moomaw, C. J., Woo, D., Adeoye, O., & Kleindorfer, D. O. Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. *Neurology*, 2012, 79(17): 1781–1787; <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318270401d>
10. Lackland, D. T., Roccella, E. J., Deutsch, A. F., Fornage, M., George, M. G., Howard, G., & American Heart Association Stroke Council. Factors influencing the decline in stroke mortality: a statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2014, 45(1): 315–353; <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000437068.30550.cf>
11. Симонска, М. Използване на Международна класификация на функционирането, уврежданията и здравето (ICF) при неврологично базираните комуникативни нарушения. В: VII Национална конференция на НСЛБ. София, 2009, 27–36. Simonska, M. Use of the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) in neurologically based communication disorders. In: Proceedings of the VII National Conference of the National Speech and Language Therapists Association. Sofia, 2009, 27–36.
12. American Speech-Language-Hearing Association. Aphasia (Practice Portal) [Internet]. Available from: <https://www.asha.org/Practice-Portal/Clinical-Topics/Aphasia/>
13. Aphasia Institute. Supported Conversation for Adults with Aphasia (SCA™) [Internet]. Available from: <https://www.aphasia.com/>
14. Jacobs, B., Drew, R., Ogletree, B. T., & Pierce, K. Augmentative and alternative communication (AAC) for adults with severe aphasia: where we stand and how we can go further. *Disability and Rehabilitation*, 2004, 26(21–22): 1231–1240; <https://doi.org/10.1080/09638280412331280244>
15. Dietz, A., Wallace, S. E., & Weissling, K. Revisiting the role of augmentative and alternative communication in aphasia rehabilitation. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 2020, 29(2): 909–913; [https://doi.org/10.1044/2019\\_AJSLP-19-00041](https://doi.org/10.1044/2019_AJSLP-19-00041)
16. Taylor, S., Wallace, S. J., & Wallace, S. E. High-technology augmentative and alternative communication in poststroke aphasia: factors that contribute to successful use. *Perspectives of the ASHA Special Interest Groups*, 2019, 4(3): 464–473; [https://doi.org/10.1044/2019\\_PERS-SIG2-2018-0016](https://doi.org/10.1044/2019_PERS-SIG2-2018-0016)
17. Huang L, Chen SHK, Xu S, Wang Y, Jin X, Wan P, Sun J, Tao J, Zhang S, Zhang G, Shan C. Augmentative and alternative communication intervention for in-patient individuals with post-stroke aphasia: study protocol of a parallel-group, pragmatic randomized controlled trial. *Res Sq*. 2020; <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-354904/v1>
18. Huang, L., Chen, S.-H. K., Xu, S., Wang, Y., Jin, X., Wan, P., Sun, J., Tao, J., Zhang, S., Zhang, G., & Shan, C. Augmentative and alternative communication intervention for in-patient individuals with post-stroke aphasia: study protocol of a parallel-group, pragmatic randomized controlled trial. *Trials*, 2021, 22: 837; <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05799-0>
19. Koul, R. K., & Corwin, M. Augmentative and alternative communication intervention for persons with chronic severe aphasia: bringing research to practice. *EBP Briefs*, 2011, 6(2): 1–8.
20. CAST, CAST Universal Design for Learning Guidelines version 3.0, <https://udlguidelines.cast.org>. [Accessed January 2026].
21. Lingraphica, AAC devices for aphasia, <https://lingraphica.com/conditions/aphasia-aac-device/>. [Accessed January 2026].
22. Stroke Association, Communication treatment and tools, <https://www.stroke.org.uk/stroke/effects/aphasia/communication-problems/treatment-tools>. [Accessed January 2026].
23. Александрова, Б., Терзиева, М., Търнев, И., & Мавлов, Л. Бостънски тест за изследване на афазия. В: Когнитивна преработка на български език в норма и патология. София, 1995. Aleksandrova, B., Terzieva, M., Tarnev, I., & Mavlov, L. Boston test for the examination of aphasia. In: Cognitive processing of the Bulgarian language in norm and pathology. Sofia, 1995.

**Адрес за кореспонденция:**

Ас. д-р Емануела Щика  
 Софийски университет „Св. Климент Охридски“  
 Факултет по науките за образованието и изкуствата  
 Катедра „Логопедия“  
 Е-поща: ehmarinova@uni-sofia.bg

**Address for Correspondence:**

Assist. Prof. Emanuela Shtika, PhD  
 Sofia University “St. Kliment Ohridski”,  
 Faculty of Educational Studies and the Arts,  
 Department of Logopedics, Sofia, Bulgaria  
 E-mail: ehmarinova@uni-sofia.bg

## РИСК И МЕРКИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ ПРИ БОЛНИЧНИ ФАРМАЦЕВТИ В ПРОЦЕСА НА РАБОТА С АНТИНЕОПЛАСТИЧНИ ЛЕКАРСТВА

Ирина Тонева<sup>1</sup>, Ирина Цекова<sup>1</sup>, Ралица Стоянова<sup>1</sup>,  
Мария Илиева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национален център по общественото здраве и анализи

<sup>2</sup>Военномедицинска академия

### РЕЗЮМЕ

**Въведение:** При болнични фармацевти има риск от експозиция на антинеопластични лекарства по дермален, инхалаторен или орален път. Спазването на правилата за безопасна работа е много важно поради потенциалната канцерогенна, мутагенна, тератогенна или репродуктивна токсичност на антинеопластичните препарати.

**Цел:** Характеристика на прилагането на нормативните изисквания, на опасните експозиции на антинеопластични лекарства и контролните мерки при работа на болнични фармацевти.

**Материал и методи:** Извършено е трансверзално проучване с участие на 28 фармацевти и 28 помощник-фармацевти в болнични аптеки чрез анонимна анкетна карта, изпратена на участниците онлайн в периода 10.2024-04.2025 г. Обработката е извършена със статистически пакет SPSS 23.

**Резултати:** Установяват се пропуски в прилагането на общите изисквания към болничните аптеки при работа с антинеопластични препарати – по отношение на ограничаване достъпа и сигнализация, почистване на биобезопасния шкаф, обучение за почистване на разливи и употреба на кит комплекти. Данните показват наличие на разливи при 58,5% от работещите с антинеопластични лекарства. Вследствие на разлив и контакт с препарат преобладава алергичната симптоматика. Само 59% от изследваните лица употребяват кит комплекти за разливи. Недостатъчна е употребата на всички видове ЛПС. При голям дял от изследваните фармацевти (51,8%) не са извършвани периодични профилактични медицински прегледи.

**Заключение:** Необходим е по-стриктен контрол в спазването на правилата за добра практика относно регулярното обучение на работещите, използването на ЛПС, управлението на разливи, общите правила за безопасност. Обхватът с периодични профилактични медицински прегледи трябва да бъде адекватен.

**Ключови думи:** болнични фармацевти, антинеопластични лекарства, биобезопасни шкафове, лични предпазни средства

## RISK AND SAFETY MEASURES FOR HOSPITAL PHARMACISTS IN THE PROCESS OF WORKING WITH ANTINEOPLASTIC DRUGS

Irina Toneva<sup>1</sup>, Irina Tsekova<sup>1</sup>, Ralitsa Stoyanova<sup>1</sup>,  
Maria Ilieva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Center for Public Health and Analysis

<sup>2</sup>Military Medical Academy (MMA)

### ABSTRACT

**Introduction:** Hospital pharmacists are at risk of exposure to antineoplastic drugs via the dermal, inhalation or oral route. Compliance with the rules for safe work is very important due to the potential carcinogenic, mutagenic, teratogenic or reproductive toxicity of antineoplastic drugs.

**Aim:** Characterization of the implementation of regulatory requirements, hazardous exposures to antineoplastic drugs and control measures during the work of hospital pharmacists.

**Material and methods:** A cross-sectional study was conducted with the participation of 28 pharmacists and 28 assistant pharmacists in hospital pharmacies through an anonymous questionnaire sent to the participants online in the period 10.2024-04.2025. The processing was carried out with the SPSS 23 statistical package.

**Results:** Gaps in the implementation of the general requirements for hospital pharmacies when working with antineoplastic drugs were identified - in terms of limiting access and signaling, cleaning the biosafety cabinet, training for cleaning spills and using spill kits. The data show the presence of spills in 58.5% of those working with antineoplastic drugs. As a result of spills and contact with the drug, allergic symptoms prevail. Only 59% of the studied individuals use kits for spills. The use of all types of PPE is insufficient. A large proportion of the studied pharmacists (51.8%) did not undergo periodic preventive medical examinations.

**Conclusion:** Stricter control is needed in compliance with good practice rules regarding regular training of workers, use of PPE, spill management, general safety rules. The scope of periodic preventive medical examinations should be adequate.

**Keywords:** hospital pharmacists, antineoplastic drugs, biosafety cabinets, personal protective equipment

## ВЪВЕДЕНИЕ

Професионална експозиция на антинеопластични лекарствени препарати при фармацевти, работещи в болнични аптеки, може да настъпи по дермален (най-вероятен), инхалаторен и орален път. Редица проучвания установяват замърсяване на работната среда с антинеопластичен агент и съответно наличието му в биологични проби на работещите (1,2,3). Експозицията води до риск за здравето, като последствията могат да се изразят в алергични реакции, генетични увреждания с тератогенен и онкогенен ефект (4,5).

Нарастващият брой на използваните средства обуславя необходимостта от постоянен контрол на експозициите. Подобряването на контролните мерки намалява замърсяването и нивата на експозиция. Въз основа на тези констатации болниците трябва да се стремят да намалят нивата на замърсяване и експозиция на антинеопластични лекарства (6).

Централизираното приготвяне на лекарства за системно лечение на онкологични заболявания се въвежда у нас през 2015 г. с промените в Наредба 28/2008 г. на МЗ за устройството, реда и организацията на работата на аптеките и номенклатурата на лекарствените продукти (7). Определят се болничните заведения, в които да има клиничен фармацевт, като при приготвяне на лекарствените продукти се изисква спазване разпоредбите на Закона за здравословни и безопасни условия на труд. Дейността на аптеките в лечебни заведения и на клиничните фармацевти се осъществява съобразно Правилата за добра фармацевтична практика, които са следващият нормативен акт на МЗ от 2020 г.(8).

Спазването на правилата за безопасна работа с антинеопластични лекарства е от особена важност поради потенциалната им канцерогенна, мутагенна, тератогенна или репродуктивна токсичност. В Наредбата за защита на работещите от рискове, свързани с експозиция на канцерогени, мутагени и токсични за репродукцията вещества при работа, се определят минималните изисквания за защита от съществуващи и потенциални рискове (9).

## ЦЕЛ

Проучването има за цел да характеризира степента на прилагане на нормативните изисквания, опасните експозиции на антинеопластични лекарства и контролните мерки при работа на болнични фармацевти.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В проучването участват 56 работещи в болнични аптеки в различни градове – 28 фармацевти и 28 помощник-фармацевти, преобладаващо жени (85,7%) и 8 мъже (14,3%). Средната възраст на изследваните лица е 47,55 г.  $\pm$  9,23 г. (мин. 24 г., макс. 68 г.), средният трудов стаж е 23 г.  $\pm$  8,4 г. (мин.3, макс. 42 г.). На това място средният трудов стаж е 7,6 г  $\pm$  5,8 г. Работещите са основно в УМБАЛ (46%) - 11 фармацевти и 12 помощник-фармацевти. В МБАЛ работят 15 лица (30%) - 9 фармацевти и 6 помощник-фармацевти, а в специализирана болница или център

## INTRODUCTION

Occupational exposure to antineoplastic drugs in pharmacists working in hospital pharmacies can occur via the dermal (most likely), inhalation and oral routes. A number of studies have established contamination of the working environment with antineoplastic agents and, accordingly, its presence in biological samples of workers (1,2,3). Exposure leads to health risks, the consequences of which can be expressed in allergic reactions, genetic damage with teratogenic and oncogenic effects (4,5).

The increasing number of agents used necessitates the need for constant control of exposures. Improving control measures reduces contamination and exposure levels. Based on these findings, hospitals should strive to reduce contamination levels and exposure to antineoplastic drugs (6).

The centralized preparation of drugs for the systemic treatment of oncological diseases was introduced in our country in 2015 with the amendments to Decree No. 28/2008 of the Ministry of Health on the structure, order and organization of the work of pharmacies and the nomenclature of medicinal products (7). The hospitals are determined, they must have a clinical pharmacist, and the preparation of medicinal products requires compliance with the provisions of the Occupational Health and Safety Act. The activities of pharmacies in medical institutions and clinical pharmacists are carried out in accordance with the Rules for Good Pharmaceutical Practice, which are the next regulatory act of the Ministry of Health from 2020 (8). Compliance with the rules for safe work with antineoplastic drugs is of particular importance due to their potential carcinogenic, mutagenic, teratogenic or reproductive toxicity. The Regulation on the protection of workers from risks related to exposure to carcinogens, mutagens and substances toxic to reproduction at work sets out the minimum requirements for protection from existing and potential risks (9).

## AIM

The study aims to characterize the degree of implementation of regulatory requirements, hazardous exposures to antineoplastic drugs and control measures in the work of hospital pharmacists.

## MATERIAL AND METHODS

The study involved 56 employees working in hospital pharmacies in different cities – 28 pharmacists and 28 assistant pharmacists, predominantly women (85.7%) and 8 men (14.3%). The average age of the subjects was 47.55 years  $\pm$  9.23 years (min. 24, max. 68 years), the average work experience was 23 years  $\pm$  8.4 years (min. 3, max. 42 years). At this location, the average work experience was 7.6 years  $\pm$  5.8 years. The employees are mainly at university multi-profile hospitals – 46% - 11 pharmacists and 12 assistant pharmacists. In multi-profile hospitals

за лечение на онкологични заболявания – 12 лица (24%) - 6 фармацевти и 6 помощник-фармацевти.

Извършено е трансверзално проучване чрез анонимна анкетна карта, изпратена на участниците онлайн. Въпросникът се основава на съществуващи инструменти, използвани в други проучвания (10) и съдържа въпроси относно демографски данни, трудов стаж, устройство на аптеката с оглед безопасност за персонал и външни лица, почистващи процедури в аптеката, видове и количества на обработени антинеопластични лекарства за смяна, обучение за работа с тях, разписани процедури за безопасност, общи хигиенни практики, инциденти на разливи и контакт с антинеопластични лекарства, здравни ефекти вследствие разливите, безопасни работни практики, употреба на лични предпазни средства (ЛПС). Период на проучването - 10.2024-04.2025 г. Провеждането на проучването е одобрено от комисията по медицинска етика към НЦОЗА (протокол №2/10.05.24.). Данните са обработени с SPSS 23.

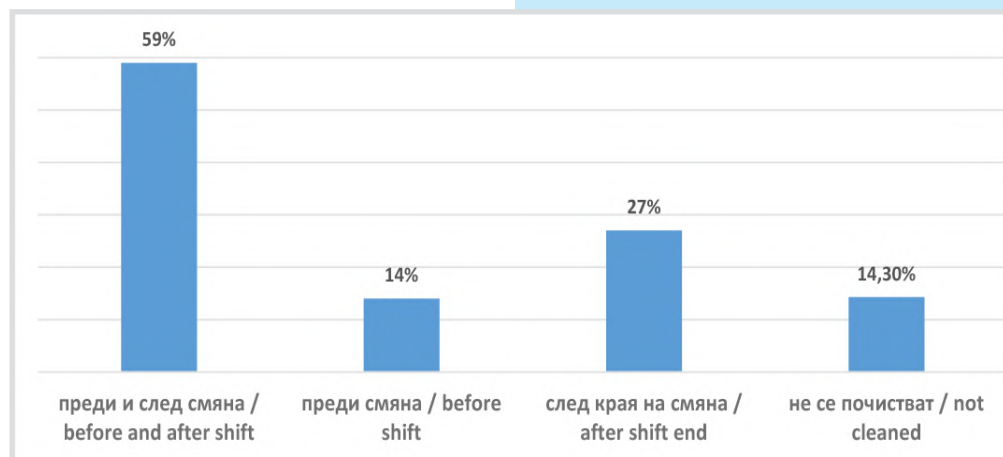
## РЕЗУЛТАТИ

### Обща характеристика на аптеката

За преобладаващата част (93%) от болничните аптеки достъпът е ограничен само за оторизиран персонал, предупредителни сигнали за ограничен достъп има в 70%. Мивка е налична във всички обекти, преддверие в аптеката зона – в 89%. Зоната на приготвяне на лекарства разполага със смукателна вентилационна система от вида болнична климатична система (30%) или климатична система в аптеката (70%). Вентилираните биобезопасни шкафове (ламинирани боксове) преобладаващо са с вертикален ламинарен поток (66%) от видовете клас 2 (тип В2) (27%), ХЕПА филтър (61%), клас 3 (12%).

### Биобезопасни шкафове

Биобезопасните шкафове се поддържат периодично годишно или на 6 месеца. Работните повърхности се почистват с инактивиращи агенти преобладаващо преди и след края на смяната (59%). 14,3% от респондентите съобщават, че работните повърхности не се почистват (фиг. 1)



**Фиг.1.** Почистване на работните повърхности на биобезопасния шкаф

work 15 employees (30%) - 9 pharmacists and 6 assistant pharmacists, and in a specialized hospital or cancer treatment center - 12 people (24%) - 6 pharmacists and 6 assistant pharmacists.

A cross-sectional study was conducted using an anonymous questionnaire sent to participants online. The questionnaire was based on existing tools used in other studies (10) and included questions on demographic data, work experience, pharmacy layout for safety for staff and outsiders, cleaning procedures in the pharmacy, types and quantities of antineoplastic drugs processed per shift, training for working with them, written safety procedures, general hygiene practices, incidents of spills and contact with antineoplastic drugs, health effects following spills, safe work practices, use of personal protective equipment (PPE). Study period - 10.2024-04.2025. The study was approved by the Medical Ethics Committee of the National Center for Public Health and Analysis (protocol No. 2/10.05.24.). The data were processed with SPSS 23.

## RESULTS

### General characteristics of the pharmacy

For the majority (93%) of hospital pharmacies, access is limited to authorized personnel only, warning signs for limited access are present in 70%. A sink is available in all facilities, a vestibule in the pharmacy area – in 89%. The drug preparation area has an exhaust ventilation system of the type of hospital air conditioning system (30%) or air conditioning system in the pharmacy (70%). Ventilated biosafety cabinets (laminated boxes) are predominantly with vertical laminar flow (66%) of the types class 2 (type B2) (27%), HEPA filter (61%), class 3 (12%).

### Biosafety cabinets

Biosafety cabinets are maintained periodically annually or every 6 months. Work surfaces are cleaned with inactivating agents predominantly before and after the end of the shift (59%). 14.3% of respondents reported that work surfaces are not cleaned (Fig. 1).

**Fig. 1.** Cleaning of the work surfaces of the biosafety cabinet

**Процедури за почистване на аптеката**

Аптеката се почиства в повечето обекти от обучен болничен персонал (55,4%). Най-рядко се почиства от външни работещи (фиг. 2).

**Pharmacy cleaning procedures**

The pharmacy is cleaned in most facilities by trained hospital staff (55.4%). It is most rarely cleaned by external workers (Fig. 2).



**Фиг. 2.** Почистване на аптеката

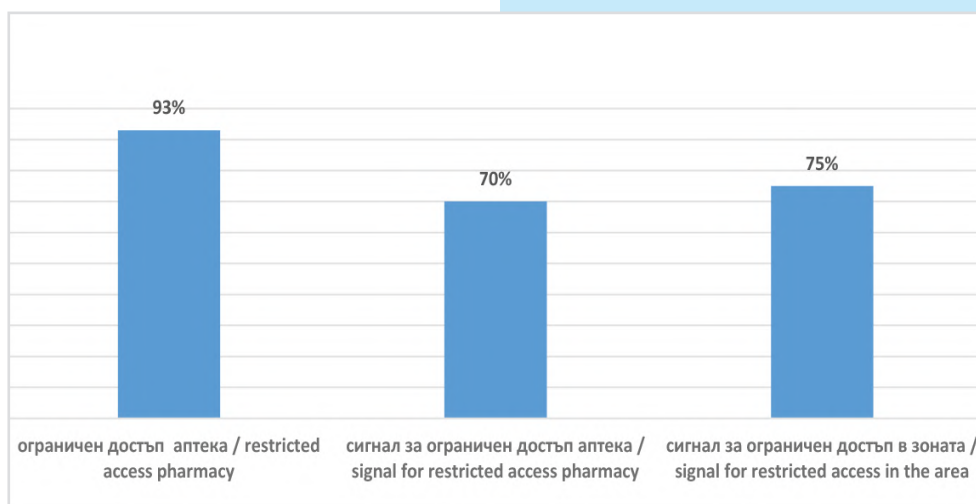
**Fig. 2.** Cleaning the pharmacy

**Получаване и съхраняване на химиотерапевтични лекарства**

Предупредителна сигнализация за ограничен достъп в зоната за получаване и съхранение на химиотерапевтици има в 75% от обектите.

**Receiving and storing chemotherapy drugs**

There is a warning sign for limited access in the area for receiving and storing chemotherapy drugs in 75% of the sites.



**Фиг. 3.** Осигуряване на ограничен достъп и на предупредителна сигнализация

**Fig. 3.** Provision of limited access and warning signs

Помещение за съхраняване на химиотерапевтици има в 71% от обектите, като хладилник има преобладаващо в рамките на това помещение (88%). В останалите случаи е извън него, а в една аптека няма хладилник.

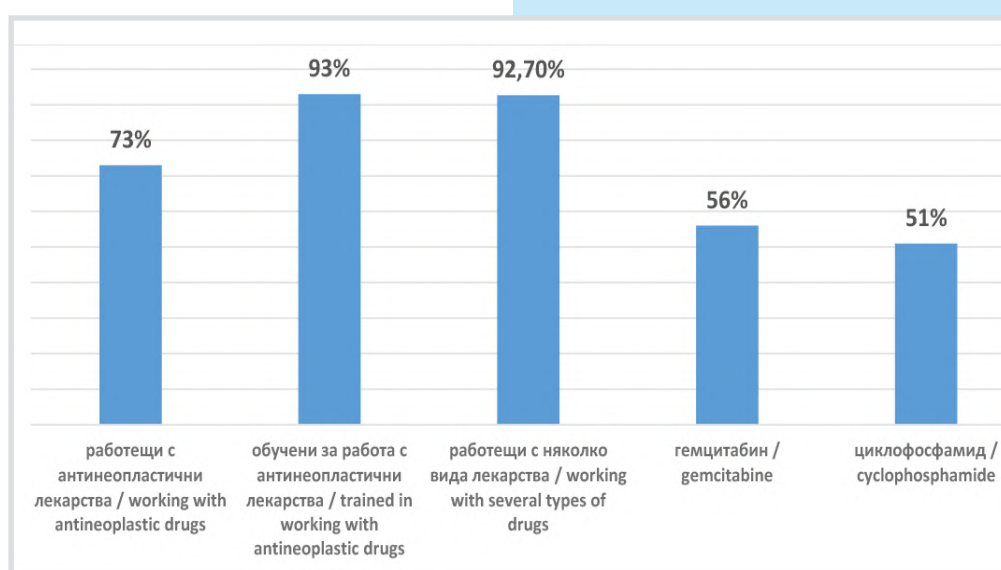
A room for storing chemotherapy drugs is available in 71% of the sites, with a refrigerator predominantly located within this room (88%). In the remaining cases, it is located outside it, and one pharmacy does not have a refrigerator.

## Работа с антинеопластични лекарства

### • Лекарства, с които се работи

41 от анкетираните лица работят с химиотерапевтици (73%). С повече от един вид лекарство работят 92,7%. Предимно се работи с гемцитабин и циклофосфамид. Работещите с циклофосфамид най-често обработват през смяната 2000 мг (38%), по 28% обработват 5000 и 10000 мг на смяна. Работещите с гемцитабин предимно обработват 2000 мг на смяна (39%), 1000 и 3000 мг - по 30%, 5000 мг - 13%.

93% от изследваните лица са обучени за работа с химиотерапевтични лекарства. Няма обучение двама фармацевти и двама помощник-фармацевти, от тях 2 лица работят в МБАЛ и 2 - в специализирана болница или център за лечение на онкологични заболявания (фиг. 4).



Фиг. 4. Работа с антинеопластични лекарства

Други лекарства, с които се работи: Episindan, Vinorelbin, Kyprolis Azacitidine, Bortezomib, Epirubicine, Cytarabine, Etoposide, Rituximab, Bevacizumab, Paclitaxel, Docetaxel, Cisplatin 5-Flu, и др.

### • Система за трансфер на химиотерапевтици от аптеката към зоната за пациенти

Аптечната зона е снабдена с въздушен шлюз в половината от обектите. За трансфер на химиотерапевтици от аптеката към зоната за пациенти се използват трансферни устройства със затворена система (48%) и хирургични тави (37,5%).

### • Честота и контрол на разливи

Данните показват висока честота на разливи на антинеопластични лекарства. Инцидент с разлив са имали 24 лица – 58,5% от работещите с антинеопластични лекарства (фиг. 5), най-често на дексаметазон (37,5%), циклофосфамид и ондансетрон (33%), доксорубицин (29%), други (33%).

## Work with antineoplastic drugs

### • Drugs used

41 of the respondents work with chemotherapy drugs (73%). 92.7% work with more than one type of drug. Gemcitabine and cyclophosphamide are mainly used. Those working with cyclophosphamide most often process 2000 mg per shift (38%), 28% process 5000 and 10000 mg per shift. Those working with gemcitabine mainly process 2000 mg per shift (39%), 1000 and 3000 mg - 30% each, 5000 mg - 13%.

93% of the surveyed individuals are trained to work with chemotherapy drugs. 2 pharmacists and 2 assistant pharmacists have no training, of which 2 individuals work in a multi-profile hospital and 2 - in a specialized hospital or center for the treatment of oncological diseases (Fig. 4)

Fig. 4. Handling of antineoplastic drugs

Other drugs handled: Episindan, Vinorelbin, Kyprolis Azacitidine, Bortezomib, Epirubicine, Cytarabine, Etoposide, Rituximab, Bevacizumab, Paclitaxel, Docetaxel, Cisplatin 5-Flu, etc.

### • Chemotherapy drug transfer system from the pharmacy to the patient area

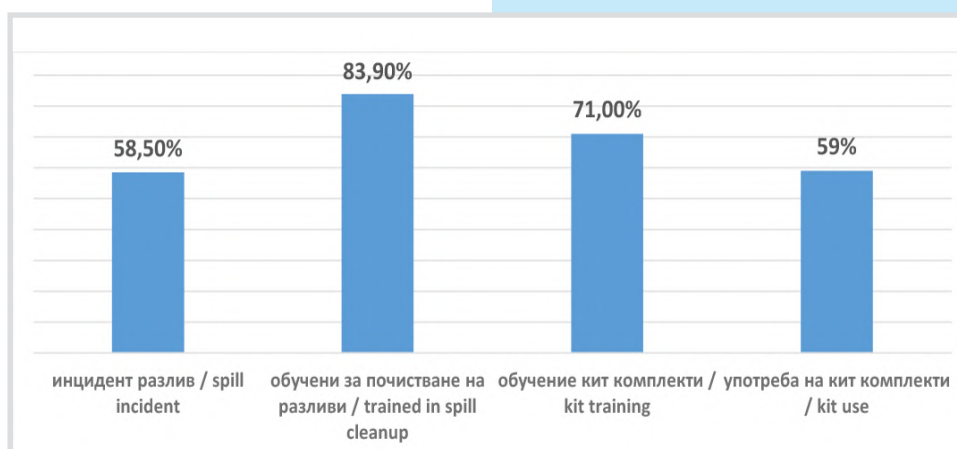
The pharmacy area is equipped with an airlock in half of the sites. Closed-system transfer devices (48%) and surgical trays (37.5%) are used to transfer chemotherapy drugs from the pharmacy to the patient area.

### • Spill frequency and control

The data show a high incidence of spills of antineoplastic drugs. A spill incident occurred in 24 individuals – 58.5% of those working with antineoplastic drugs (Fig. 5), most often with dexamethasone (37.5%), cyclophosphamide and ondansetron (33%), doxorubicin (29%), others (33%).

По-голяма част от работещите (54%) са имали разливи на няколко различни лекарства. Честотата на разливи е значимо по-голяма при помощник-фармацевти ( $\chi^2=7,609$ ,  $p = 0,022$ ).

The majority of workers (54%) had spills of several different drugs. The frequency of spills was significantly higher among assistant pharmacists ( $\chi^2=7.609$ ,  $p = 0.022$ ).



Фиг.5. Контрол на разливи

Fig.5. Spill control

Обучени за почистване на разливи на лекарства са 83,9% от работещите, но кит комплекти се употребяват от 59%. Обучение за правилно употребяване на кит комплектите имат 71% (фиг. 5), като 17,5% от тях не ги използват. Значими са разликите в употребата на кит комплекти съобразно обучеността на работещите за използването им ( $\chi^2 = 32,139$ ,  $p = 0,000$ ) и за правилно почистване на разливи ( $\chi^2 = 15,386$ ,  $p = 0,000$ ). Употребата е в зависимост от обучеността на работещите за използване на кит комплектите ( $\beta=0,758$ ,  $t=8,528$ ,  $p=0,000$ ,  $R^2 = 57,4\%$ ) и за правилно почистване на разливи ( $\beta=0,524$ ,  $t=4,523$ ,  $p=0,000$ ,  $R^2 = 27,5\%$ ). Всички работещи, които не са обучени за правилно почистване на разливи, не използват кит комплекти, а при обучените лица такива са 29,8%.

Trained to clean up drug spills are 83.9% of workers, but kits are used by 59%. Training for the correct use of kits is provided by 71% (Fig. 5) with 17.5% of them not using kits. There are significant differences in the use of kits according to the training of workers for their use ( $\chi^2 = 32.139$ ,  $p = 0.000$ ) and for the correct cleaning of spills ( $\chi^2 = 15.386$ ,  $p = 0.000$ ). Use is dependent on the training of workers in the use of the kits ( $\beta=0.758$ ,  $t=8.528$ ,  $p=0.000$ ,  $R^2 = 57.4\%$ ) and in the proper cleaning of spills ( $\beta=0.524$ ,  $t=4.523$ ,  $p=0.000$ ,  $R^2 = 27.5\%$ ). All workers who were not trained in the proper cleaning of spills did not use the kits, while 29.8% of trained workers did not use the kits.

Дермален контакт с антинеопластичен медикамент е настъпил главно при изпръскване на лекарство (87,5%), следва при проверка на лекарство (16,6%) и при почистване на разлив (8,3%). Някои работещи са имали контакт при повече от едно обстоятелство.

Dermal contact with antineoplastic drugs occurred mainly when spraying a drug (87.5%), followed by drug testing (16.6%) and when cleaning a spill (8.3%). Some workers had contact in more than one circumstance.

#### • Симптоми вследствие разливи

#### • Symptoms following spills

При настъпилите разливи 11 работещи (45,8%) са имали реактивни симптоми. Преобладаващата симптоматика при работещите с реакции вследствие разлив и контакт с антинеопластичен медикамент се изразява в алергични реакции, следва дразнене на очите.

In the spills that occurred, 11 workers (45.8%) had reactive symptoms. The predominant symptomatology in workers with reactions due to spills and contact with antineoplastic medication is expressed in allergic reactions, followed by eye irritation.

#### Периодични профилактични медицински прегледи

#### Periodic preventive medical examinations

Периодични медицински прегледи не са извършвани при 51,8% от изследваните лица. Обхватът с периодични профилактични прегледи показва значими разлики между видовете болници ( $\chi^2 = 10,424$ ,  $p = 0,005$ ). В МБАЛ са извършвани прегледи при 86,6% от работещите, в УМБАЛ - при 39%, в специализираните болници - при 33%.

Periodic medical examinations were not performed in 51.8% of the surveyed individuals. The coverage of periodic preventive examinations shows significant differences between the types of hospitals ( $\chi^2 = 10.424$ ,  $p = 0.005$ ). Examinations were performed in 86.6% of the employees in the multi-profile hospitals, in 39% in the University multi-profile hospitals, in 33% in the specialized hospitals.

Периодични медицински прегледи са извършвани при 48,2% от работещите. Те включват прегледи при специалисти за 48,1% и кръвни изследвания и/или урина за 51,8%.

### Използване на лични предпазни средства

Най-често използваните ЛПС при манипулиране с антинеопластични лекарства при тяхното приготвяне са еднократни калцуни, респираторна маска, резистентни на химиотерапевтици еднократни мантии и еднократни резистентни на химиотерапевтици ръкавици. По-рядко се употребяват резистентни латексови ръкавици, двойни ръкавици, предпазни очила, лицеви щитове, еластичен маншет (фиг.6).

При почистване най-често се използват еднократни мантии и резистентни на химиотерапевтици ръкавици. Много по-рядко се използват предпазни очила и лицеви щитове (фиг. 6).

При почистване на аптеката и при приготвяне на лекарства има значими разлики в употребата на предпазни очила със странични предпазители ( $\chi^2=19,027$ ,  $p=0,000$ ), на резистентни на химиотерапевтици ръкавици ( $\chi^2=13,675$ ,  $p=0,003$ ), на лицеви щитове ( $\chi^2=17,914$ ,  $p=0,000$ ), на предпазни очила без странични предпазители ( $\chi^2=4,345$ ,  $p=0,041$ ). С по-висока честота се използват посочените ЛПС в процеса на приготвяне на лекарства (фиг. 6).

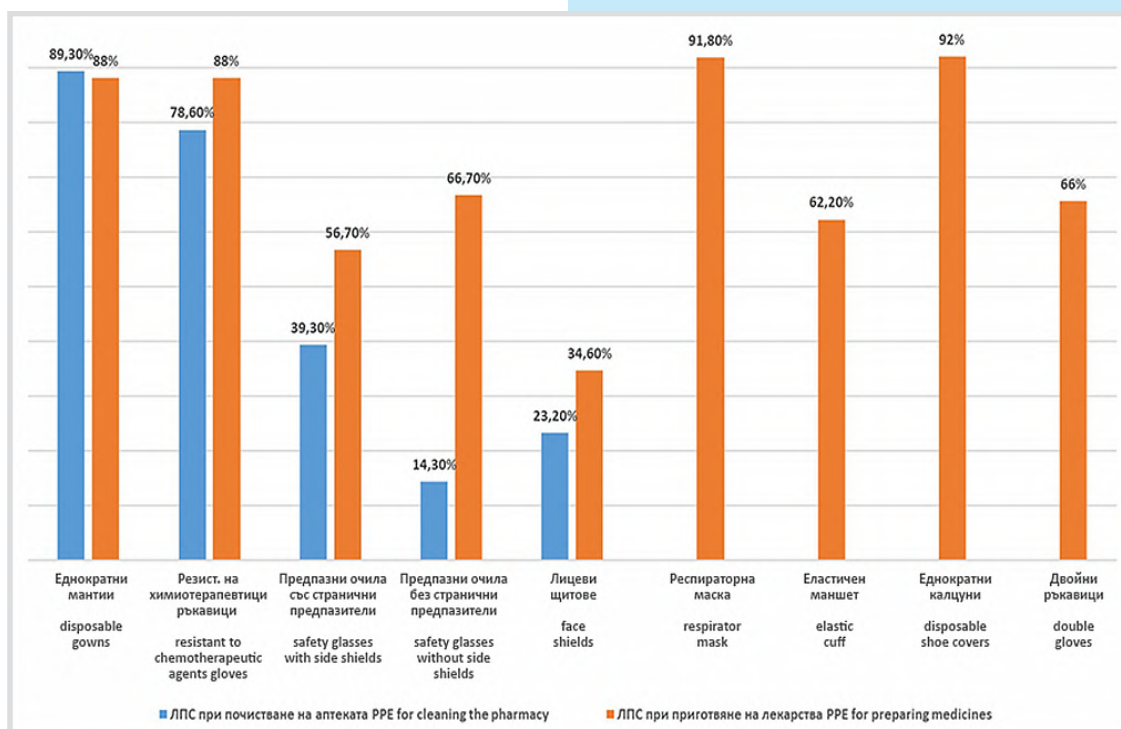
Periodic medical examinations were performed in 48.2% of the employees. These included examinations by specialists for 48.1% and blood tests and/or urine for 51.8%.

### Use of personal protective equipment

The most commonly used PPE when handling antineoplastic drugs during their preparation are disposable shoe covers, a respiratory mask, chemotherapeutic-resistant disposable gowns and disposable chemotherapeutic-resistant gloves. Resistant latex gloves, double gloves, safety glasses, face shields, elastic cuffs are used less often (Fig. 6).

Disposable gowns and chemotherapeutic-resistant gloves are most often used during cleaning. Safety glasses and face shields are used much less often (Fig. 6).

When cleaning the pharmacy and when preparing medicines, there are significant differences in the use of safety glasses with side shields ( $\chi^2=19.027$ ,  $p=0.000$ ), of chemotherapeutic-resistant gloves ( $\chi^2=13.675$ ,  $p=0.003$ ), of face shields ( $\chi^2=17.914$ ,  $p=0.000$ ), of safety glasses without side shields ( $\chi^2=4.345$ ,  $p=0.041$ ). The indicated PPE are used with a higher frequency in the process of preparing medicines (Fig. 6).



Фиг. 6. Използване на лични предпазни средства

Значими разлики има между видовете болници в използването на някои ЛПС при приготвяне на антинеопластични лекарства (табл. 1). Резистентни на химиотерапевтици мантии, предпазни очила със странични предпазители, резистентни на химиотерапевтици ръкавици се използват най-често от работещи в аптеки в МБАЛ и най-рядко

Fig. 6. Use of personal protective equipment

There are significant differences between types of hospitals in the use of some PPE when preparing antineoplastic drugs (Table 1). Chemotherapy-resistant gowns, safety glasses with side shields, and chemotherapy-resistant gloves are used most often by pharmacy workers in multi-profile hospitals and

в специализираните болници. Респираторни маски, двойни ръкавици и еднократни калцуни се ползват от фармацевти в аптеки в специализираните болници най-често, като употребата на респираторни маски и калцуни е 100%.

**Табл. 1.** Използване на ЛПС при приготвяне на лекарства във видове болници

Използвани ЛПС при приготвяне на лекарства PPE used in the preparation of medicines	Дял на работещи, които ги използват Proportion of workers using them	Дял на работещи, които ги използват Proportion of workers using them	Дял на работещи, които ги използват Proportion of workers using them	$\chi^2$ , p
	МБАЛ Multi-profile hospitals	УМБАЛ University multi-profile hospitals	Специализирана болница Specialized hospitals	
Лицеви щитове Face shields	62%	0%	42,8%	$\chi^2 = 7,848$ p = 0,020
Предпазни очила със странични предпазители Safety goggles with side shields	88,8%	53,8%	20%	$\chi^2 = 6,623$ p = 0,036

least often in specialized hospitals. Respirator masks, double gloves, and disposable shoe covers are used by pharmacists in pharmacies in specialized hospitals most often, with the use of respirator masks and shoe covers being 100%.

**Table 1.** Use of PPE when preparing drugs in types of hospitals

### Информационно осигуряване на безопасността при работа

Разписани процедури за безопасност са налични в 94,6% от обектите. Работещите се включват в периодични обучителни курсове на 1 г. – 55,3% или на 6 месеца – 26,8%. Не преминават периодични курсове 17,8%. Значими са разликите между видовете болници в обхвата на работещите в тях с периодични обучителни курсове ( $\chi^2 = 9,312$ , p = 0,010). Най-висок е обхватът в МБАЛ – 93%, следват УМБАЛ-78%, специализирани болници – 66,6%.

### Общи хигиенни практики

Въвеждането на общи хигиенни практики трябва да се подобри – в 83,9% от аптеките са въведени процедури по безопасност за ограничаване консумацията на храни и напитки на работните места, а 94,6% от работещите са обучени да измиват ръцете си със сапун преди поставяне на защитни ръкавици и веднага след свалянето им.

### ОБСЪЖДАНЕ

Данните относно общата характеристика и устройство на болничните аптеки показват съществуващи несъответствия с правилата за добра фармацевтична практика. Според изискванията „лекарствените продукти се приготвят при подходящи за това условия с цел да се сведе до минимум рискът от замърсяване на продукта и излагане на болничния персонал, пациентите и околната среда на опасност и вредни въздействия“. Изискването за ограничен достъп само за оторизиран персонал е спазено в 93% от болничните аптеки, в 1 аптека в УМБАЛ и за 2 в специализирани болници достъпът не е ограничен. Предупредителна сигнализация за ограничен достъп в аптеката и в зоната за получаване и съхранение на химиотерапев-

### Information support for occupational safety

Scheduled safety procedures are available in 94.6% of the sites. Workers participate in periodic training courses every 1 year – 55.3% or every 6 months – 26.8%. 17.8% do not undergo periodic courses. There are significant differences between types of hospitals in the coverage of their employees with periodic training courses ( $\chi^2 = 9.312$ , p = 0.010). The highest coverage is in multi-profile hospitals – 93%, followed by University multi-profile hospitals – 78%, specialized hospitals – 66.6%.

### General hygiene practices

The introduction of general hygiene practices needs to be improved – in 83.9% of pharmacies, safety procedures have been introduced to limit the consumption of food and drinks at the workplace, and 94.6% of employees are trained to wash their hands with soap before putting on protective gloves and immediately after taking them off.

### DISCUSSION

The data on the general characteristics and organization of hospital pharmacies show existing discrepancies with the rules of good pharmaceutical practice. According to the requirements, “medicinal products are prepared under appropriate conditions in order to minimize the risk of product contamination and exposure of hospital staff, patients and the environment to danger and harmful effects”. The requirement for limited access only for authorized personnel is met in 93% of hospital pharmacies, in 1 pharmacy at University multi-profile hospital and for 2 in specialized hospitals access is not restricted. Warning signs for limited access in the pharmacy and in the area for receiving and storing chemotherapeutics are available

тици е налична съответно в 70% и 75% от обектите.

Част от обектите нямат помещение за съхраняване на химиотерапевтици (29%), а в една аптека няма хладилник. Само в половината обекти има въздушен шлюз в аптечната зона. Сравнително висок е дялът на оборудвани с ХЕПА филтър биобезопасни шкафове (61%).

Преобладаващо фармацевтите работят с повече от един вид лекарство (92,7%), като 4 от изследваните лица не са обучени за работа с антинеопластични лекарства. 14,3% от респондентите съобщават, че работните повърхности на биобезопасния шкаф не се почистват, което е нарушение на правилата за добра практика.

Данните показват висока честота на разливи при работещи с антинеопластични лекарства - 24 лица (58,5%), значимо по-висока при помощник-фармацевти. Преобладаващо работещите са имали разлив на няколко лекарства (54%). Недостатъчна е употребата на кит комплекти за разливи - употребяват ги 59% от изследваните лица. Употребата им е задължителна според стандарта за качество на услугите в областта на онкологичната фармация (11).

Установяваме дефицити в обучението за правилно почистване на разливи на лекарства (9 лица не са обучени) и за правилно употребяване на кит комплектите (16 лица не са обучени). Значими са разликите в употребата на кит комплекти във връзка с обучеността на работещите, регресионният анализ показва зависимост от обучението. Това подчертава важността на надграждащото обучение и професионалната специализация (9,11).

Изпръскване на лекарство е най-честа причина за дермален контакт с цитостатик, следващи по честота обстоятелства са проверка на лекарство и почистване на разлив. Някои работещи са имали контакт при повече от едно обстоятелство.

При настъпил разлив 45,8% са имали реактивни симптоми. Най-честата симптоматика при работещите с реакции вследствие разлив и контакт с антинеопластичен медикамент са алергични реакции.

При голям дял от изследваните фармацевти (51,8%) не са извършвани периодични профилактични медицински прегледи, което е значително нарушение на изискванията (9). Обхватът показва значими разлики между видовете болници. Най-висок дял работещи са обхванати в МБАЛ (86,6%), следват УМБАЛ - при 39%. С най-нисък обхват са болничните фармацевти в специализираните болници - 33%.

Стриктното използване на ЛПС при приготвяне на антинеопластични лекарства е задължително изискване в правилата за добра фармацевтична практика. Данните в нашето проучване показват недостатъчна употреба на всички видове ЛПС, включително задължителните, това се отнася най-вече за двойни ръкавици, лицеви щитове, предпазни очила. Еднократни калцуни и респираторни маски се ползват най-често, без да се достига прилагане от всички изследвани работещи.

Дейностите по почистване на биобезопасния шкаф и аптеката също се характеризират с риск от експозиция на цитостатични препарати. Най-често се използват еднократни мантии и резистентни на химиотерапевтици ръкавици.

in 70% and 75% of the sites, respectively.

Some of the sites do not have a room for storing chemotherapeutics (29%), and one pharmacy does not have a refrigerator. Only half of the sites have an airlock in the pharmacy area. The share of biosafety cabinets equipped with a HEPA filter is relatively high (61%).

Pharmacists predominantly work with more than one type of drug (92.7%), with 4 of the surveyed individuals not trained in working with antineoplastic drugs. 14.3% of respondents reported that the work surfaces of the biosafety cabinet are not cleaned, which is a violation of good practice rules.

The data show a high frequency of spills among those working with antineoplastic drugs - 24 individuals (58.5%), significantly higher among assistant pharmacists. The majority of workers had spills of several drugs (54%). The use of spill kits is insufficient - 59% of the surveyed individuals use them. Their use is mandatory according to the quality standard for services in the field of oncology pharmacy (11).

We identify deficiencies in training for the proper cleaning of drug spills (9 individuals are not trained) and for the proper use of the kits (16 individuals are not trained). There are significant differences in the use of kits in relation to the training of workers, regression analysis shows a dependence on training. This highlights the importance of advanced training and professional specialization (9,11).

Drug splash is the most common cause of dermal contact with cytostatics, followed by drug testing and spill cleanup. Some workers had contact in more than one circumstance.

In the event of a spill, 45.8% had reactive symptoms. The most common symptom among workers with reactions due to spills and contact with an antineoplastic drug is allergic reactions.

A large proportion of the pharmacists surveyed (51.8%) did not undergo periodic preventive medical examinations, which is a significant non-compliance with the legislative requirements (9). The coverage shows significant differences between the types of hospitals. The highest proportion of workers are covered in multi-profile hospitals (86.6%), followed by University multi-profile hospitals - at 39%. Hospital pharmacists in specialized hospitals have the lowest coverage - 33%.

The strict use of PPE when preparing antineoplastic drugs is a mandatory requirement in the rules for good pharmaceutical practice. The data in our study show insufficient use of all types of PPE, including mandatory ones, this applies mainly to double gloves, face shields, safety glasses. Disposable shoe covers and respiratory masks are used most often, without achieving application by all surveyed workers.

The cleaning activities of the biosafety cabinet and the pharmacy are also characterized by a risk of exposure to cytostatic agents. Disposable gowns and chemotherapeutic-resistant gloves are most often used. Safety glasses and

Много по-рядко се използват предпазни очила и лицеви щитове. Като цяло при почистване ЛПС се употребяват по-рядко от работещите, като за някои от тях разликите са значими. При приготвяне на антинеопластични лекарства установяваме значими разлики между видовете болници в използването на някои ЛПС. Аптеките в болниците от типа МБАЛ показват най-високи дялове работещи, които използват резистентни на химиотерапевтици мантии и ръкавици, лицеви щитове и предпазни очила. Правилната употреба на ЛПС трябва да бъде гарантирана чрез въведени стандартизирани работни процедури.

Периодичното обучение на работещите е необходима предпоставка за информираност относно безопасна работа с антинеопластични лекарства. 17,8% от фармацевтите не преминават такива курсове. Значими са разликите между видовете болници в обхвата на работещите в тях с периодични обучителни курсове. Най-висок е обхватът на работещи в аптеки в МБАЛ, следват УМБАЛ и специализираните болници.

Необходимо е подобрене във въвеждането на задължителните в нормативната база (9) общи хигиенни практики. В 83,9% от аптеките са въведени процедури по безопасност, включващи ограничаване консумацията на храни и напитки на работните места, а 94,6% от работещите са обучени да измиват ръцете си със сапун преди поставяне на защитни ръкавици и веднага след свалянето им. Разписани процедури за безопасност е необходимо да има във всички обекти, но са налични в 94,6%.

Предишни проучвания също установяват нарушения на нормативните изисквания (12,13), които включват разтваряне на цитостатици в отделенията от медицинските сестри или участие на сестри в тези дейности в болничната аптека.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Въпреки 10-годишния период след въвеждане на централизирано приготвяне на антинеопластични лекарства в приложението на нормативните изисквания, целящи минимизиране на риска от експозиция, се установяват пропуски. Необходим е по-стриктен контрол за спазването на правилата за добра практика относно регулярното обучение на работещите, използването на ЛПС, управлението на разливи, общите правила за безопасност. Обхватът с периодични профилактични медицински прегледи трябва да бъде адекватен.

## КНИГОПИС/REFERENCES

- Bláhová L, Bláha L, Doležalová L, Kuta J, Hojdarová T. Proposals of guidance values for surface contamination by antineoplastic drugs based on long term monitoring in Czech and Slovak hospitals and pharmacies. *Front Public Health*. 2023 Sep 14;11:1235496. Doi: 10.3389/fpubh.2023.1235496.
- Ramphal R, Bains T, Goulet G, Vaillancourt R. Occupational exposure to chemotherapy of pharmacy personnel at a single centre. *Can J Hosp Pharm*. 2015 ;68(2):104-12. Doi: 10.4212/cjhp.v68i2.1435.

face shields are used much less frequently. In general, PPE is used less frequently by workers during cleaning, and for some of them the differences are significant. When preparing antineoplastic drugs, we find significant differences between the types of hospitals in the use of some PPE. Pharmacies in multi-profile hospitals show the highest shares of workers who use chemotherapeutic-resistant gowns and gloves, face shields and safety glasses. The correct use of PPE must be guaranteed through the introduction of standardized work procedures. Periodic training of workers is a necessary prerequisite for awareness of safe work with antineoplastic drugs. 17.8% of pharmacists do not complete such courses. There are significant differences between types of hospitals in the coverage of employees with periodic training courses. The coverage of employees in pharmacies in multi-profile hospitals is the highest, followed by University multi-profile hospitals and specialized hospitals.

Improvement is needed in the implementation of the mandatory general hygiene practices (9) in the regulatory framework. Safety procedures have been introduced in 83.9% of pharmacies, including limiting the consumption of food and drinks at work places, and 94.6% of employees have been trained to wash their hands with soap before putting on protective gloves and immediately after taking them off. Written safety procedures are required in all facilities, but are available in 94.6%.

Previous studies have also identified non-compliance with regulatory requirements (12,13), which include the dilution of cytostatics in the wards by the nurses or participation of nurses in these activities in the hospital pharmacy.

## CONCLUSION

Despite the 10-year period since the introduction of centralized preparation of antineoplastic drugs, gaps are identified in the application of regulatory requirements aimed at minimizing the risk of exposure. Stricter control is needed in compliance with the rules of good practice regarding regular training of workers, use of PPE, spill management, general safety rules. The scope of periodic preventive medical examinations should be adequate.

- Crul M, Hilhorst S, Breukels O, Bouman-d'Onofrio JRC, Stubbs P, van Rooij JG. Occupational exposure of pharmacy technicians and cleaning staff to cytotoxic drugs in Dutch hospitals. *J Occup Environ Hyg*. 2020, 17(7-8):343-352. Doi: 10.1080/15459624.2020.1776299.
- Gonçalves, Ana; Oliveira, Rui; Fernandes, Paula O. The occupational risks and health effects resulting from exposition to cytotoxic drugs preparation. *Procedia Computer Science* 2023. ISSN 1646-9895. 219, p. 1420-1429 Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

5. Ирина Цекова. Професионални рискови фактори за здравето при фармацевти. Здраве и безопасност при работа, том 8, 2022, 27-37.
6. Jin Yoshida, Shigeki Koda et al. Association between Occupational Exposure and Control Measures for Antineoplastic Drugs in a Pharmacy of a Hospital. The Annals of Occupational Hygiene, Volume 57, Issue 2, 2013, 251–260, <https://doi.org/10.1093/annhyg/mes061>
7. Наредба № 28 от 2008 г. за устройството, реда и организацията на работата на аптеките и номенклатурата на лекарствените продукти, обн. ДВ. бр.109 от 23 Декември 2008г., посл. изм. ДВ. бр.105 от 19 Декември 2023г. [naredba-izm-dop-naredba28-ot-2008g-rabota-na-apteki.pdf](https://www.naredba-izm-dop-naredba28-ot-2008g-rabota-na-apteki.pdf)
8. Правила за добра фармацевтична практика, издадени от министъра на здравеопазването, обн. ДВ. бр.3 от 10 Януари 2020г. [https://bahcp.bg/wp-content/uploads/2021/06/Pravila\\_Good-Pharmacy-Practice-VERSION%e2%80%932020-1-1.pdf](https://bahcp.bg/wp-content/uploads/2021/06/Pravila_Good-Pharmacy-Practice-VERSION%e2%80%932020-1-1.pdf)
9. Наредба № 10 от 2003 г. за защита на работещите от рискове, свързани с експозиция на канцерогени, мутагени или токсични за репродукцията вещества при работа, обн. ДВ. бр.94 от 24 октомври 2003. [https://www.gli.government.bg/sites/default/files/upload/documents/2024-04/%D0%9D%D0%B0%D1%80%D0%B5%D0%B4%D0%B1%D0%B010\\_kancerogenni\\_mutagenni\\_toksichni.pdf](https://www.gli.government.bg/sites/default/files/upload/documents/2024-04/%D0%9D%D0%B0%D1%80%D0%B5%D0%B4%D0%B1%D0%B010_kancerogenni_mutagenni_toksichni.pdf)
10. Cristina Sottani, Benedetta Porro, Marcello Imbriani, Claudio Minoia. Occupational exposure to antineoplastic drugs in four Italian health care settings. Toxicology Letters, Volume 213, Issue 1, 2012, 107-115. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.03.028>
11. QUAPOS 6 - Стандарт за Качество на Услугите в областта на Онкологичната Фармация [https://esop.li/wp-content/uploads/2019/12/Quapos6\\_bulgaria\\_HP.pdf](https://esop.li/wp-content/uploads/2019/12/Quapos6_bulgaria_HP.pdf)
12. Велина Григорова, Цветелина Стефанова, Евгени Григоров. Въвеждане на централизирано разтваряне на цитостатици в България. Годишник по Болнична фармация. 2019;5(1):1.
13. Велина Григорова, Евгени Григоров. Анализ на централизираното приготвяне на лекарства за системно лечение на злокачествени заболявания в 9 европейски държави. Годишник по болнична фармация VIII, 2022, № 1.

**Адрес за кореспонденция:**

Д-р Ирина Тонева  
Национален център по обществено здраве и анализи  
бул. Акад. Иван Гешов 15, 1341 София  
е-поща: [i.toneva@ncpha.government.bg](mailto:i.toneva@ncpha.government.bg)

**Address for Correspondence:**

Dr. Irina Toneva  
National Center for Public Health and Analysis  
15 Acad. Ivan Geshov Blvd., 1341 Sofia  
e-mail: [i.toneva@ncpha.government.bg](mailto:i.toneva@ncpha.government.bg)

## НАНОТОКСИЧНОСТ – МЕХАНИЗМИ И ВЛИЯНИЕ ВЪРХУ ЧОВЕШКОТО ЗДРАВЕ И ОКОЛНАТА СРЕДА

Павлинка Попова

Национален център по общественото здраве и анализи

### РЕЗЮМЕ

Наноматериалите представляват огромен интерес за науката поради множеството приложения и физикохимични свойства, които притежават. Въпреки това те започват да бъдат безпокойство, поради нарастващите токсични ефекти, които проявяват върху живите организми. Тази обзорна статия разглежда различните приложения на наночастиците, механизмите на токсично действие и влиянието им върху различните системи в организма. Установено е например, че наночастиците от железен оксид предизвикват сърдечен оксидативен стрес и увреждане на ДНК при мишки. При плъхове никеловите наночастици водят до аритмия, а тези от цинков оксид - до увреждане на миокарда. Някои наночастици водят до възпаление и увреждане на респираторния епител, както и до репродуктивна недостатъчност и метаболитен синдром при мишки и плъхове. Наночастиците могат да увредят структурата на ДНК, да предизвикат мутация, безплодие или други репродуктивни нарушения. Така например е установено, че наночастици от злато, сребро, силициев диоксид и цинков оксид предизвикват намаляване на подвижността на сперматозоидите и мъжко безплодие. Съобщават се данни за канцерогенни ефекти.

**Ключови думи:** наночастици, нанотехнологии, нанотоксичност

## NANOTOXICITY – MECHANISMS AND IMPACT ON HUMAN HEALTH AND ENVIRONMENT

Pavlinka Popova

National Center of Public Health and Analysis

### ABSTRACT

Nanomaterials are of great interest to science due to their many applications and physicochemical properties. However, they are beginning to raise concerns due to the increasing toxic effects they exhibit on living organisms. This review article examines the various applications of nanoparticles, the mechanisms of toxic action and their impact on various systems in the body. For example, it has been found that iron oxide nanoparticles cause cardiac oxidative stress and DNA damage in mice. Nickel nanoparticles lead to arrhythmia, and zinc oxide nanoparticles - to myocardial damage in rats. Some nanoparticles lead to inflammation and damage to the respiratory epithelium, as well as reproductive failure and metabolic syndrome in mice and rats. Nanoparticles can damage DNA structure, cause mutation, infertility or other reproductive disorders. For example, it has been found that gold, silver, silica and zinc oxide nanoparticles cause a decrease in sperm motility and male infertility. Data of carcinogenicity have been reported.

**Keywords:** nanoparticles, nanotechnology, nanotoxicity

## ВЪВЕДЕНИЕ

Нанотехнологията е наука, която се занимава с инженерство, проектиране, характеризирание, структуриране, манипулиране и приложение на наноразмерни материали (наноматериали). Наноматериалите са частици от различни материали с размери от 1 до 100 nm. Разделят се на различни категории в зависимост от тяхната морфология, размер и химични свойства. Нобеловият лауреат Ричард Файнман изнася лекция през 1959 г. на своите колеги, озаглавена „Има достатъчно много място на дъното“. С нея той поставя началото на нанотехнологиите (1).

### История на нанотехнологиите

Древните египтяни са използвали паста от вар, оловен оксид и вода, за да боядисват косите си в черно. Създадената смес се е свързвала със сярата от цистеина (един от компонентите на кератина на косата), в резултат на което са се образували наночастици галенит (PbS), осигуряващи равномерно и дълготрайно боядисване (2).

Известният син цвят, характерен за маите, който и до днес запазва своята яркост, е друг пример за нанотехнология. Учените са установили, че неговата устойчивост се дължи на образуваните наночастици железен оксид, в резултат на смесването на органични вещества (от индиговото дърво) и неорганични (от глината палигорскит).

Жълтият цвят на маите също се дължи на индигоидни съединения, прикрепени към палигорскита, включително индиго и дехидроиндиго (3).

Най-известният пример за древното използване на нанотехнологиите е чашата на Ликург (четвърти век от н.е.). На естествена светлина чашата е зелена, но когато се освети отвътре (със свещ) става червена. Неотдавнашният анализ на тази чаша показва, че тя съдържа 50–100 nm златни (Au) и сребърни (Ag) наночастици, които са отговорни за необичайното оцветяване на чашата чрез ефектите на плазмонно възбуждане на електрони (2).

Мечовете и сабите от дамаската стомана били изключително остри, твърди и гъвкави. Направените анализи показват, че в състава им влизат въглеродни нанотръбички, които се превръщат в нановлакна и частици цементит (Fe<sub>3</sub>C) и придават необичайните механични свойства на стоманата (4).

Изграждането на витражи на катедралите в средновековна Европа е друг пример за нанотехнологии. Редица изследвания доказват наличието на наночастици злато в техния състав (5).

### Класификация на наночастиците на база на техните размери (2):

1. Наночастици с нулево измерение (0-D);
2. Едномерни наноматериали (1-D);
3. Двумерни наноматериали (2-D);
4. Триизмерни наноматериали (3-D).

## INTRODUCTION

Nanotechnology is a science that deals with the engineering, design, characterization, structuring, manipulation and application of nanoscale materials (nanomaterials). Nanomaterials are particles of various materials with sizes from 1 to 100 nm. They are divided into different categories depending on their morphology, size and chemical properties. Nobel laureate Richard Feynman gave a lecture to his colleagues entitled “There’s Plenty of Room at the Bottom” in 1959. With this lecture, he laid the foundation for nanotechnology (1).

### History of nanotechnology

Ancient Egyptians used a paste of lime, lead oxide and water to dye their hair black. The mixture formed was combined with the sulfur from cysteine (one of the components of hair keratin), resulting in the formation of galena (PbS) nanoparticles, providing uniform and long-lasting dyeing (2).

The famous Mayan blue color, which still retains its brightness today, is another example of nanotechnology. Scientists have found that its durability is due to the formation of iron oxide nanoparticles, resulting from the mixing of organic substances (from the indigo tree) and inorganic (from the palygorskite clay).

The yellow color of the Mayans is also due to indigoid compounds attached to palygorskite, including indigo and dehydroindigo (3).

The most famous example of the ancient use of nanotechnology is the Lycurgus Cup (fourth century AD). The cup is green in natural light, but when illuminated from the inside (with a candle) it turns red. Recent analysis of this cup shows that it contains 50–100 nm gold (Au) and silver (Ag) nanoparticles, which are responsible for the unusual color of the cup through the effects of plasmonic excitation of electrons (2).

Swords and sabers made of Damascus steel were extremely sharp, hard and flexible. Analyses have shown that they contain carbon nanotubes, which are converted into nanofibers and particles of cementite (Fe<sub>3</sub>C) and give the unusual mechanical properties of the steel (4).

The construction of stained glass windows in medieval European cathedrals is another example of nanotechnology. A number of studies have proven the presence of gold nanoparticles in their composition (5).

### Classification of nanoparticles based on their size (2):

1. Nanoparticles with zero dimension (0-D);
2. One-dimensional nanomaterials (1-D);
3. Two-dimensional nanomaterials (2-D);
4. Three-dimensional nanomaterials (3-D).

### Класификация на наночастиците на база на техния състав (2):

1. Органични наночастици;
2. Въглеродни наночастици;
3. Неорганични наночастици.

### ПРИЛОЖЕНИЯ НА НАНОЧАСТИЦИТЕ

1. **Приложения в медицината** - доставят лекарства в подходящ дозов интервал, което води до подобрена ефикасност и терапевтична ефективност на лекарствата, както и до по-малко странични ефекти (6). Използват се широко в генната терапия (7). Обещаващи са за лечение на болестите на Паркинсон и Алцхаймер (8), както и в тъканното инженерство (9).

2. **Приложения в електрониката** - базираните на гадолиний (Gd) наночастици могат да подобрят качеството на изображението и дозата на прилагане на контрастен агент при магнитно резонансно изображение за ранно откриване на рак. Установено е, че използването на наночастици от гадолиниев оксид ( $Gd_2O_3$ ) като контрастен агент е по-ефективно от често използваното средство (Gd-DOTA) при същата концентрация (10).

3. **Приложения в селското стопанство** - използват се основно като наноторове и нанопестициди. Наноторовете от силициев диоксид ( $SiO_2$ ), цинков оксид (ZnO), меден оксид (CuO), желязо (Fe) и магнезий (Mg) са съединения, които се прилагат в по-малки количества от обикновените химически торове, но въпреки това имат по-добра ефективност. Те повишават плодородието на почвата, добива и качеството на реколтата. Също така осигуряват повишена азотна фиксация на растенията, подобро покълване на семената и облекчаване на стреса от суша (11). Няколко наночастици имат доказани антимикробни, инсектицидни и нематоцидни действия. Например фотокаталитичната активност на титаниев диоксид ( $TiO_2$ ) им дава мощна антимикробна активност срещу *Xanthomonas perforans*, причинителят на болестта на петна по домати (12). Наночастици от CuO показват инсектицидна активност срещу *Spodoptera littoralis*, известен като африкански памуков листен червей (13). Сребърните наночастици показват нематоцидна активност срещу *Meloidogyne spp.*, коренови нематоди (14).

4. **Приложения в хранително-вкусовата промишленост** - наночастиците, въпреки токсикологичните опасения, се използват в хранително-вкусовата промишленост при производство, консервиране и опаковане на храни, за увеличаване на разтворимостта и срока на годност на храните, както и за защита на хранителните съставки (15).

### НАНОТОКСИЧНОСТ

Нанотоксикологията се фокусира върху неблагоприятните последици на наночастиците върху човешкото здраве и околната среда. От изключителна важност за определяне токсичността на наноматериалите имат времето на

### Classification of nanoparticles based on their composition (2):

1. Organic nanoparticles;
2. Carbon nanoparticles;
3. Inorganic nanoparticles.

### APPLICATIONS OF NANOPARTICLES

1. **Applications in medicine** - deliver drugs in an appropriate dose range, leading to improved efficacy and therapeutic effectiveness of drugs, as well as fewer side effects (6). They are widely used in gene therapy (7). They are promising for the treatment of Parkinson's and Alzheimer's diseases (8), as well as in tissue engineering (9).

2. **Applications in electronics** - gadolinium (Gd)-based nanoparticles can improve image quality and the dose of contrast agent administration in magnetic resonance imaging for early detection of cancer. It has been found that the nanoparticles of gadolinium oxide ( $Gd_2O_3$ ) are more effective as a contrast agent than the commonly used agent (Gd-DOTA) at the same concentration (10).

3. **Applications in agriculture** - they are mainly used as nanofertilizers and nanopesticides. Nanofertilizers based on silicon dioxide ( $SiO_2$ ), zinc oxide (ZnO), copper oxide (CuO), iron (Fe) and magnesium (Mg) are applied in smaller amounts than conventional chemical fertilizers, but still have better efficiency. They increase soil fertility, yield and crop quality. They also provide increased nitrogen fixation in plants, improved seed germination and relief from drought stress (11). Several nanoparticles have proven antimicrobial, insecticidal and nematocidal activities. For example, the photocatalytic activity of titanium dioxide ( $TiO_2$ ) gives them potent antimicrobial activity against *Xanthomonas perforans*, the causative agent of tomato spot disease (12). CuO nanoparticles show insecticidal activity against *Spodoptera littoralis*, known as the African cotton leafworm (13). Silver nanoparticles show nematocidal activity against *Meloidogyne spp.*, root-knot nematodes (14).

4. **Food industry applications** - despite toxicological concerns, nanoparticles are used in the food industry in the production, preservation and packaging of foods, to increase the solubility and shelf life of foods, as well as to protect nutritional ingredients (15).

### NANOTOXICITY

Nanotoxicology focuses on the adverse effects of nanoparticles on human health and the environment. Of utmost importance in determining the toxicity of nanomaterials are the exposure time, dose, size and

експозиция, дозата, размерът и формата на частиците, както и повърхностната площ и заряд (16).

Основните пътища за навлизане на наночастиците в тялото са чрез инхалаторен, венозен, дермален, подкожен, интраперитонеален и орален път (17). Най-често срещаният начин за постъпване е вдишването. Вдишаните наночастици попадат в респираторния епител, след това през порите в алвеоло-капиллярната мембрана попадат в кръвообращението. Могат да останат дълго време в различни органи на тялото. Установена е връзка на рака на простатата с вдишаните наночастици (18).

## МЕХАНИЗМИ НА ТОКСИЧНОСТ НА НАНОЧАСТИЦИТЕ

1. Наночастиците предизвикват токсичност като индуцират свободни кислородни и хидроксилни радикали и водороден пероксид ( $H_2O_2$ ), обозначаващи с общия термин свободни кислородни видове (ROS). ROS атакуват протеини, липиди и нуклеинови киселини в клетката, увреждат митохондриите, разкъсват веригите на ДНК и причиняват генетични мутации (19).
2. Наночастиците предизвикват свръхпроизводството и на реактивни азотни (RNS) видове, което води до повишен оксидативен стрес и увреждане на ДНК (20).
3. Размерът и формата на наночастиците допринасят за цитотоксичната им активност. По-малките наночастици притежават по-силно изразен токсичен ефект, тъй като преминават по-лесно през клетъчните мембрани и взаимодействат с въглехидрати, протеини и нуклеинови киселини (20). По-високи нива на некроза и производство на ROS предизвикват пръчковидните наночастици от дижелезен триоксид ( $Fe_2O_3$ ) спрямо сферичните (21).
4. Повърхностният заряд на частиците също има ефект върху токсичното им действие. В клетките на линия A549 (човешки белодробен аденокарцином), положително заредените наночастици от ZnO са по-цитотоксични от отрицателно заредените, въпреки сходния размер и форма (20).
5. Нарушаване нивата на вътреклетъчния калций вследствие на наночастиците е свързано с метаболитен и енергиен дисбаланс и води до дисфункция на клетката (22).

## ТОКСИЧНИ ЕФЕКТИ НА НАНОЧАСТИЦИТЕ

### Токсични ефекти на наночастиците върху кръвоносната система

След експерименти, проведени с мишки, се установява, че интравенозното приложение на наночастици железен оксид води до сърдечен оксидативен стрес и увреждане на ДНК (23).

При плъхове след интравенозно приложение на никелови (Ni) наночастици се наблюдават аритмия и токсични ефекти в далак, черен и бял дроб (24).

Наночастиците от ZnO са свързани с патогенезата на миокардното увреждане, тъй като нарушават калциевата

shape of the particles, as well as the surface area and charge (16).

Nanoparticles primarily enter the body via inhalation, venous, dermal, subcutaneous, intraperitoneal and oral routes (17). The most common route of entry is inhalation. Inhaled nanoparticles enter the respiratory epithelium, then through the pores in the alveolar-capillary membrane enter the bloodstream. They can persist in various organs of the body for long periods of time. Prostate cancer has been linked to inhaled nanoparticles (18).

## MECHANISMS OF NANOPARTICLE TOXICITY

1. Nanoparticles induce toxicity by generating Reactive Oxygen Species (ROS), including free oxygen and hydroxyl radicals and hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ). ROS attack proteins, lipids and nucleic acids in the cells, damaging mitochondria, breaking DNA strands and cause genetic mutations (19).
2. Nanoparticles also induce the overproduction of reactive nitrogen species (RNS), which leads to increased oxidative stress and DNA damage (20).
3. The size and shape of nanoparticles contribute to their cytotoxic activity. Smaller nanoparticles have a more pronounced toxic effect, as they pass more easily through cell membranes and interact with carbohydrates, proteins and nucleic acids (20). Higher levels of necrosis and ROS production are caused by rod-shaped diiron trioxide ( $Fe_2O_3$ ) nanoparticles compared to spherical ones (21).
4. Particle surface charge significantly affects toxicity of nanoparticles. Positively charged ZnO nanoparticles are generally more toxic to A549 cell line (human lung adenocarcinoma) than negatively charged ones, even with similar size and shape (20).
5. Nanoparticles disrupting the cell's calcium ( $Ca^{2+}$ ) balance leads to metabolic and energy imbalance and cell dysfunction (22).

## TOXIC EFFECTS OF NANOPARTICLES

### Toxic effects of nanoparticles on the cardiovascular system

Recent research found that intravenous administration of iron oxide nanoparticles leads to cardiac oxidative stress and DNA damage in mice (23).

Arrhythmia and toxic effects in the spleen, liver and lungs were observed after intravenous administration of nickel (Ni) nanoparticles in rats (24).

ZnO nanoparticles have been implicated in the pathogenesis of myocardial injury by disrupting calcium permeability and leading to cytosolic  $Ca^{2+}$

пропускливост и водят до натрупване на  $\text{Ca}^{2+}$  в цитозола (25).

Хроничната експозиция от наночастици  $\text{TiO}_2$  води до повишени нива на ROS, редки сърдечни мускулни влакна, клетъчна некроза, възпалителни реакции в сърдечната тъкан и повишена ДНК пероксидация в сърдечния мускул (25). При изследване, проведено върху морски свинчета, е установено, че субхроничното (дермално) приложение на Ag наночастици води до натрупването им в сърцето и предизвиква деформация на кардиомиоцитите (25).

### Токсични ефекти на наночастиците върху дихателната система

Наночастиците предизвикват токсични ефекти върху дихателната система, които се проявяват в оксидативен стрес, възпаление, увреждане на респираторния епител и рак на белия дроб. Отлагането на наночастици зависи основно от тяхната форма, размер и повърхностна химия, като по-малките наночастици по-лесно проникват в алвеоларната област и взаимодействат с белодробните клетки (26).

Наночастици от  $\text{SiO}_2$ , Ag и ZnO водят до респираторна имунна токсичност и възпалителни процеси в белите дробове на мишки. Наночастиците от  $\text{SiO}_2$  проникват през бариерата въздух-кръв в белите дробове и навлизат в системното кръвообращение предизвикват кардиотоксични ефекти (27).

След проведено проучване върху плъхове, изложени на наночастици  $\text{SiO}_2$  и  $\text{TiO}_2$ , са установени патологични промени в белодробната тъкан и високи нива на възпалителни биомаркери. По-силно изразени фиброзни лезии и грануломи се наблюдават при плъховете, изложени на  $\text{SiO}_2$ , спрямо тези изложени на наночастици от  $\text{TiO}_2$  (28).

При плъхове интратрахеалното вливане на наночастици от CuO води до оксидативен стрес и туморни лезии на белите дробове (29).

### Токсични ефекти на наночастиците върху нервната система

Влиянието на наночастиците върху нервната система се фокусира главно върху приложението им при доставяне на лекарства (30). Наночастиците преминават през кръвно-мозъчната бариера и така достигат до мозъка и засягат нервната система (31). Някои наночастици значително повишават концентрацията на доставяните лекарства в мозъка (32).

След проведено *in vitro* проучване за влиянието на наночастици от  $\text{SiO}_2$  върху миши микроглиални клетки е установено, че те водят до окислително увреждане, намаляване жизнеспособността на клетките, нарушаване на клетъчния цикъл и индуциране на апоптоза (33).

Излагането на наночастици от  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  предизвиква невротоксичност и окислително увреждане в мозъка на мишки (34).

accumulation (25).

Chronic exposure to  $\text{TiO}_2$  nanoparticles results in increased levels of ROS, sparse cardiac muscle fibers, cell necrosis, inflammatory responses in cardiac tissue, and increased DNA peroxidation in cardiac muscle (25). It was found that subchronic (dermal) administration to Ag nanoparticles leads to their accumulation in the heart and causes cardiomyocyte deformation in Guinea pigs (25).

### Toxic effects of nanoparticles on the respiratory system

Nanoparticles cause toxic effects on the respiratory system, which are manifested in oxidative stress, inflammation, damage to the respiratory epithelium, and lung cancer. Nanoparticle deposition in the lungs depends primarily on their shape, size, and surface chemistry, with smaller nanoparticles more readily penetrating the alveolar region and interacting with lung cells (26).

Nanoparticles of  $\text{SiO}_2$ , Ag, and ZnO induce respiratory immune toxicity and inflammatory processes in the lungs of mice. Nanoparticles of  $\text{SiO}_2$  penetrate the air-blood barrier in the lungs and, upon entering the systemic circulation, cause cardiotoxic effects (27).

A study in rats exposed to  $\text{SiO}_2$  and  $\text{TiO}_2$  nanoparticles revealed pathological changes in the lung tissue and elevated levels of inflammatory biomarkers. More pronounced fibrotic lesions and granulomas were observed in rats exposed to  $\text{SiO}_2$  compared to those exposed to  $\text{TiO}_2$  nanoparticles (28).

It was found that intratracheal instillation of CuO nanoparticles resulted in oxidative stress and tumor lesions in the lungs in rats (29).

### Toxic effects of nanoparticles on the nervous system

The impact of nanoparticles on the nervous system has mainly focused on their application in drug delivery (30). Nanoparticles cross the blood-brain barrier, reach the brain and affect the nervous system (31). Some nanoparticles significantly increase the concentration of delivered drugs in the brain (32).

An *in vitro* study of the effects of  $\text{SiO}_2$  nanoparticles on mouse microglial cells found that they induced oxidative damage, reduced cell viability, disrupted the cell cycle, and induced apoptosis (33).

Exposure to  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  nanoparticles induced neurotoxicity and oxidative damage in the brain of mice (34).

### Токсични ефекти на наночастиците върху ендокринната система

Наночастиците могат да доведат до репродуктивна недостатъчност и метаболитен синдром. Те навлизат в клетките, свързват се с хормонални рецептори и активират или инхибират низходящите сигнални пътища. Доказано е, че наночастиците от Ag и ZnO се свързват с естрогенните рецептори и упражняват естрогенна активност. Това нарушава ендокринния баланс, особено при бременни жени и деца. Наночастиците нарушават дейността на редица ензими, участващи в ендокринната регулация. Установено е, че въглеродните наночастици инхибират дейността на ароматазата, който е важен за биосинтезата на естроген. Това води до ендокринна дисфункция, поради по-ниските нива на естроген (35).

При изследване на експозицията на пентахлорфенол и наночастици от TiO<sub>2</sub>, проведено върху рибки зебра, се установява, че TiO<sub>2</sub> засилва токсичния ефект на пентахлорфенол и повишава биоконцентрацията на олово, което води до разрушаване на ендокринните и невронните системи на щитовидната жлеза в ларвите на рибата зебра (36). Докато наночастици от SiO<sub>2</sub> увеличават щитовидните жлези на рибки зебра, изложени на тетрабром бисфенол А, дори при нетоксични концентрации (37).

При експерименти с мишки се установява, че ZnO-наночастици действат върху клетките на Лайдиг и намаляват стероидогенезата при *in vivo* условия (38).

### Токсични ефекти на наночастиците върху имунната система

Наночастиците са в състояние да свръхактивират или да доведат до имunosупресия вродения имуноен отговор на организмите. При стридите (*Crassostrea gigas*) излагането на кадмиеви наночастици води до имunosупресия

(39). Кадмиевите наночастици причиняват силно намаляване на жизнеспособността на моноцитите и имунодефицит при мишки (40).

Наночастиците от ZnO, Ag и Au активират вродения имунитет, индуцират експресията на възпалителни фактори в клетките, транскрипция и трансляция на антимикробни пептиди, хемокини и цитокини (41) (42).

### Токсични ефекти на наночастиците върху репродуктивната система

Има все повече научни доказателства, че излагането на наночастици може да се отрази негативно на репродуктивната система. Наночастиците могат да увредят структурата на ДНК, да предизвикат мутация, безплодие или други репродуктивни нарушения.

Наночастици от Au, Ag, SiO<sub>2</sub>, ZnO и въглеродни нанотръби могат да попаднат в тестисите и да предизвикат възпаление, клетъчно увреждане и дисфункция, което води до спад в броя и подвижността на сперматозоидите и мъжко безплодие (43).

При жените наночастиците преминават през плацентарната бариера в кръвта на плода и може да имат дългосрочни ефекти върху репродуктивната система на по-

### Toxic effects of nanoparticles on the endocrine system

Nanoparticles can cause reproductive failure and metabolic syndrome. They enter cells, bind to hormone receptors, and activate or inhibit downstream signaling pathways. Ag and ZnO nanoparticles have been shown to bind to estrogen receptors and exert estrogenic activity. This disrupts endocrine balance, especially in pregnant women and children. Nanoparticles alter the activity of a number of enzymes involved in endocrine regulation. Carbon nanoparticles have been shown to inhibit the activity of aromatase, which is important for estrogen biosynthesis, leading to endocrine dysfunction due to lower estrogen levels (35).

In a study of exposure to pentachlorophenol and TiO<sub>2</sub> nanoparticles in zebrafish, was found that TiO<sub>2</sub> enhance the toxic effect of pentachlorophenol and increase the bioconcentration of lead, leading to disruption of the endocrine and neuronal systems of the thyroid gland in zebrafish larvae (36). While SiO<sub>2</sub> nanoparticles enlarged the thyroid glands of zebrafish exposed to tetrabromobisphenol A, even at nontoxic concentrations (37).

ZnO nanoparticles have been shown to act on Leydig cells and reduce steroidogenesis in *in vivo* tests on mice (38).

### Toxic effects of nanoparticles on the immune system

Nanoparticles are able to overactivate or lead to immunosuppression of the innate immune response in organisms.

The exposure to cadmium nanoparticles leads to immunosuppression in oysters (*Crassostrea gigas*) (39). It was found that cadmium nanoparticles cause a severe decrease in monocyte viability and immunodeficiency in mice (40).

ZnO, Ag and Au nanoparticles activate innate immunity by inducing the expression of inflammatory factors in cells, transcription and translation of antimicrobial peptides, chemokines and cytokines (41) (42).

### Toxic effects of nanoparticles on the reproductive system

There is increasing scientific evidence that exposure to nanoparticles can negatively affect the reproductive system. Nanoparticles can damage DNA structure, cause mutations, infertility or other reproductive disorders.

Nanoparticles like Au, Ag, SiO<sub>2</sub>, ZnO, and carbon nanotubes can enter the testes and cause inflammation, cellular damage, and dysfunction, leading to decreased sperm count and motility, and male infertility (43).

Scientific studies have shown that in women, nanoparticles can cross the placental barrier into the fetal blood and are associated with potential long-term effects on the reproductive system of the offspring (44).

томството (44).

Установено, че дълготрайното излагане на небременни женски мишки на наночастици от  $\text{TiO}_2$  причинява дисфункция на яйчниците (45).

Ежедневното вдишване на наночастици от кадмиев оксид (CdO) при бременни мишки увеличава теглото на матката. Отделените кадмиеви йони действат като ендокринен разрушител. Те променят нивата на експресия на естрогенните рецептори  $\alpha$  и  $\beta$  (ER $\alpha$  и ER $\beta$ ) в матката и намаляват нивата на 17 $\beta$ -естрадиола. Това предотвратява имплантирането на ембриона в матката (46).

Интравенозното инжектиране на наночастици  $\text{SiO}_2$  и  $\text{TiO}_2$  в доза от 0,8 mg/мишка при бременни мишки води до намалено тегло на матката и повишена скорост на реабсорбция на плода (47).

### Нанотоксичност на черния дроб, бъбреците и далака

Най-уязвимият орган към нанотоксичност, причинена от метални наночастици, е черния дроб, а след него е бъбрекът. Благодарение на наноразмера им те се отлагат в чернодробните клетки и могат да останат там продължително време (48). Те имат тенденция да се локализират и в бъбречните клетки и да причинят възпалителни каскади и бъбречно увреждане (49).

Мишки, изложени на интравенозна суспензия от наночастици от  $\text{TiO}_2$ , в доза от 5 g/kg след 2 седмици проявяват признаци на тежка токсичност. Анализът от проведените изследвания показва, че черният дроб и бъбреците са сериозно увредени от по-малките частици (25 nm) в сравнение с по-големите частици (80 nm и 155 nm). Резултатите от хистопатологичния анализ разкриват, че при мъжките мишки по-силно увредени са бъбреците, докато при женските мишки по-сериозно увреждане се наблюдава при черния дроб и далака (50).

При проведено изследване върху мъжки мишки, третирани със суспензия на наночастици от мед, 24 часа след експозицията се наблюдава тежко подуване и промяна в цвета на стомаха. Хистопатологичното изследване показва бъбречна некроза и лилаво обезцветяване на бъбречните тъкани (51).

Наночастици от Au (4 nm и 100 nm), прилагани интравенозно върху мишки, показват, че и двата размера водят до възпалителен отговор, сходна хепатотоксичност и клетъчна смърт (52).

### Канцерогенност на наночастиците

Доказано е, че някои наночастици предизвикват мутации, инхибиране на клетъчния цикъл, апоптоза, имunosупресия и намалена жизнеспособност на основните типове клетки. Основно данни за канцерогенност са докладвани за металните наночастици, както и при мишки след експозиция на въглеродни нанотръби. Наночастиците предизвикват увреждане на ДНК, повишават нивата на мутации и се свързват с насърчаване на растежа на метастатични тумори. Все още не е изяснено дали това се дължи на наноразмера, химичния състав или комбинация от двете (53).

Long-term oral  $\text{TiO}_2$  exposure in non-pregnant female mice was shown to induce ovarian dysfunction (45).

Daily inhalation of cadmium oxide (CdO) nanoparticles in pregnant mice increased uterine weight. The released cadmium ions act as endocrine disruptors. They alter the expression levels of  $\alpha$  and  $\beta$  estrogen receptors (ER $\alpha$  and ER $\beta$ ) in the uterus and reduce 17 $\beta$ -estradiol levels. This prevents embryo implantation in the uterus (46).

Intravenous injection of  $\text{SiO}_2$  and  $\text{TiO}_2$  nanoparticles at a dose of 0.8 mg/mouse in pregnant mice resulted in reduced uterine weight and increased fetal reabsorption rate (47).

### Nanotoxicity of the liver, kidney, and spleen

The liver is the most vulnerable organ to nanotoxicity caused by metal nanoparticles, followed by the kidney. Due to their nanosize, many nanoparticles are readily taken up by the liver cells leading to long-term retention (48). They also tend to localize in kidney cells and cause inflammatory cascades and kidney damage (49).

Intravenous injection of  $\text{TiO}_2$  nanoparticles at a dose of 5 g/kg in mice could cause acute toxicity effects after 2 weeks. Studies show smaller nanoparticles (25 nm) cause more severe liver and kidney damage than larger ones (80 nm, 155 nm). Histopathological analysis revealed that the kidneys were more severely damaged in male mice, while the liver and spleen were more severely damaged in female mice (50).

It was found that in male mice treated with a suspension of copper nanoparticles, severe swelling and discoloration of the stomach were observed 24 hours after exposure. Histopathological examination showed renal necrosis and purple discoloration of the kidney tissues (51).

Research confirms that intravenously administered gold nanoparticles of 4 nm and 100 nm, can trigger inflammation, hepatotoxicity and cell death in mice (52).

### Carcinogenicity of nanoparticles

Some of the nanoparticles have been shown to induce mutations, cell cycle inhibition, apoptosis, immunosuppression, and reduced viability of major cell types.

Most evidence of carcinogenicity refers to metal nanoparticles. Data about carcinogenic potential in mice, exposed to carbon nanotubes, have also been reported.

Nanoparticles damage DNA, increase mutation rates, and are related to the growth of metastatic tumors. It is not yet clear whether this is due to the nanosize, the chemical composition, or a combination of both (53).

### Токсичност за околната среда

Увеличената употреба на наночастици води до замърсяване на околната среда чрез отлагането им в почвата и подпочвените води и оказва влияние върху екосистемата. Доказано е, че фулерен-С60 повишава липидната пероксидация в мозъка и хрилете при два водни вида ракообразни *Daphnia* и риби *Pimephales*. Освен това експресира гени, свързани с възпалителния отговор и метаболизъм (54).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проучванията, свързани с ползите и вредите от наночастиците, нарастват бързо през последните години. Все още няма единно мнение относно това дали ползата от използването на наноматериалите надвишава риска от употребата им в дългосрочен план. Според Националния институт по рака в САЩ продуктите за лична хигиена, инсектицидите, използвани върху домашни любимци и домакинските почистващи препарати, са доста по-токсични от наночастиците. Европейският съюз стартира проект „Управление на риска от биоматериали“ (BIORIMA), който има за цел да разработи рамка за управление на риска за безопасно боравене с наноматериали, използвани в медицински приложения и терапевтични лекарствени продукти, и да оцени и управлява употребата на такива материали. В ЕС наноматериалите подлежат на същата регулаторна рамка, която гарантира безопасната употреба на всички химикали и смеси, т.е. регламентите REACH и CLP. Регламент (ЕС) 2018/1881 изменя приложения I, III и VI—XII към Регламент (ЕО) № 1907/2006 (REACH), с оглед включване на изискванията за регистрацията на наноформи и свързаните с тях задължения на потребителите. Необходими са обаче множество проучвания, за да се установи ефектът на различните наночастици върху клетките и да се създадат по-безопасни наноструктури за биомедицински и промишлени приложения.

### КНИГОПИС / REFERENCES

- Khan Ib, Saeed Kh, Khan Id. Nanoparticles: Properties, applications and toxicities. *Arabian Journal of Chemistry* 2019; 12(7): 908-931.
- Joudeh N, Linke D. Nanoparticle classification, physicochemical properties, characterization, and applications: a comprehensive review for biologists. *Journal of Nanobiotechnology* 2022; 20(1): 262.
- Sinoorkar V. P. The Maya's Knowledge of Nanotechnology. *History of Nanotechnology*. 2019; 91-111.
- Reinhold M, Pauffer P, Levin AA, Kochmann W, Pätzke N, Meyer D.C. Materials: Carbon nanotubes in an ancient Damascus sabre. *Nature*. 2006; 444:286.
- Bayda S, Adeel M, Tuccinardi T, Cordani M, Rizzolio F. The History of Nanoscience and Nanotechnology: From Chemical-Physical Applications to Nanomedicine. *Molecules*. 2019; 25(1): 112.
- Alexis F, Pridgen E, Molnar LK, Farokhzad O.C. Factors affecting the clearance and biodistribution of polymeric nanoparticles. *Molecular Pharmaceutics*. 2008; 5(4): 505-515.
- Banoon SR, Mahdi DS, Gasaem NA, Hussein ZA, Ghasemian A. The Role of Nanoparticles in Gene Therapy: A Review. *Journal of Nanostructures*. 2024; 141(1): 48-64.
- Fatima J, Siddique YH. Application of Nanocomposites and Nanoparticles in Treating Neurodegenerative Disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2024; 23(10): 1217-1233.
- Shi J, Votruba AR, Farokhzad OC, Langer R. Nanotechnology in Drug Delivery and Tissue Engineering: From Discovery to Applications. *Nano letters*. 2010; 10(9): 3223-3230.
- Huang C, Tsourkas A. Gd-based macromolecules and nanoparticles as magnetic resonance contrast agents for molecular imaging. *Curr Top Med Chem*. 2013; 13(4): 411-421.
- Nongbet A, Mishra AK, Mohanta YK, Mahanta S, Ray MK, Khan M, Baek K, Chakrabarty I. Nanofertilizers: A Smart and Sustainable Attribute to Modern Agriculture. *Plants (Basel)*. 2022; 11(19): 2587.

### Environmental toxicity

The increasing use of nanoparticles leads to environmental pollution through their deposition in soil and groundwater and has an impact on the ecosystem. Studies confirmed that fullerene C60 nanoparticles increase lipid peroxidation in aquatic organisms like *Daphnia* and *Pimephales* fish especially in the brain and gills, also inducing genes for inflammation and metabolic changes (54).

### CONCLUSION

Studies related to the benefits and harms of nanoparticles have increased rapidly in recent years. There is still no consensus on whether the benefits of using nanomaterials outweigh the risks of their long-term use. According to the National Cancer Institute in the United States, personal care products, insecticides used on pets, and household cleaners are much more toxic than nanoparticles. The European Union has launched the Biomaterials Risk Management (BIORIMA) project, which aims to develop a risk management framework for the safe handling of nanomaterials used in medical applications and therapeutic medicinal products and to assess and manage the use of such materials. In the EU, nanomaterials are subject to the same regulatory framework that ensures the safe use of all chemicals and mixtures, i.e. the REACH and CLP Regulations. Regulation (EU) 2018/1881 amends Annexes I, III and VI to XII to Regulation (EC) No 1907/2006 (REACH), to include requirements for the registration of nanoforms and the related obligations of users. However, a lot of further research is needed to establish the effect of different nanoparticles on cells and to design safer nanostructures for biomedical and industrial applications.

12. Paret M, Vallad G, Averett D, Jones J, Olson S. Photocatalysis: effect of light-activated nanoscale formulations of TiO<sub>2</sub> on *Xanthomonas perforans* and control of bacterial spot of tomato. *Phytopathology*. 2013; 103(3): 228-36.
13. El-Latef E, Wahba M, Mousa S, El-Bassyouni G, El-Shamy AM. Cu-doped ZnO-nanoparticles as a novel eco-friendly insecticide for controlling *Spodoptera littoralis*. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*. 2023; 52(7): 102823
14. Baronia R, Kumar P, Singh S. P., Walia R.K. Silver nanoparticles as a potential nematocide against *Meloidogyne graminicola*. *J Nematol*. 2020; 52:1-9.
15. Biswas R, Alam M, Sarkar A, Haque I, Hasan M, Hoque M. Application of nanotechnology in food: processing, preservation, packaging and safety assessment. *Heliyon*. 2022; 8(11); e11795.
16. Thu H, Haider M, Khan Sh, Sohail M, Hussain Z. Nanotoxicity induced by nanomaterials: A review of factors affecting nanotoxicity and possible adaptations. *OpenNano*. 2023 (14)
17. El-Ansary A, Al-Daihan S. On the Toxicity of Therapeutically Used Nanoparticles: An Overview. *J Toxicol*. 2009.
18. Akçan R, Aydogan H, Yildirim M, Taştekin B, Sağlam N. Nanotoxicity: a challenge for future medicine. *Turk J Med Sci*. 2020; 50(4): 1180–1196.
19. Manke A, Wang L, Rojanasakul Y. Mechanisms of Nanoparticle-Induced Oxidative Stress and Toxicity. *Biomed Res Int*. 2013 (1).
20. Egbuna Ch., Parmar V, Jeevanandam J, Ezzat Sh, Iwuanyanwu K. et. al. Toxicity of Nanoparticles in Biomedical Application: Nanotoxicology. *Journal of Toxicology* 2021 (9954443): 1-21.
21. Lee J, Ju J, Kim B, Pak P, Choi E, Lee H, Chung N. Rod-shaped iron oxide nanoparticles are more toxic than sphere-shaped nanoparticles to murine macrophage cells. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 2014; 33(12). 2759–2766.
22. Huang Y.-W., Cambre M., Lee H.-J. The toxicity of nanoparticles depends on multiple molecular and physicochemical mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017; 18(12): 2702.
23. Nemmar A, Beegam S, Yuvaraju P, Yasin J, Tariq S. Ultrasmall superparamagnetic iron oxide nanoparticles acutely promote thrombosis and cardiac oxidative stress and DNA damage in mice. *Particle and Fibre Toxicology* [online] 2016; 13: 1.
24. Magaye RR, Yue X, Zou B, Shi H, Yu H. Acute toxicity of nickel nanoparticles in rats after intravenous injection. *Internal Journal of Nanomedicine*. 2014; 9: 1393.
25. Bostan H, Rezaee R, Valokala M, Tsarouhas K, Golokhvast K, Tsatsakis A, Karimi G. Cardiotoxicity of nano-particles. *Life Sciences*. 2016, 165: 91-99.
26. Zhang H, Zhang S, Duan Z, Wang L. Pulmonary toxicology assessment of polyethylene terephthalate nanoplastic particles in vitro. *Environ Int*. 2022; 162: 107177.
27. Liu X, Wei W, Liu Z, et al. Serum apolipoprotein A-I depletion is causative to silica nanoparticles-induced cardiovascular damage. *Proc Nat Acad Sci USA*. 2021; 118(44).
28. Guan Y, Liu N, Yu Y, et al. Pathological comparison of rat pulmonary models induced by silica nanoparticles and indium-tin oxide nanoparticles. *Int J Nanomed*. 2022; 17: 4277:4292.
29. Ahamed M, Akhtar MJ, Alhadlaq HA, Alrokayan SA. Assessment of the lung toxicity of copper oxide nanoparticles: current status. *Nanomedicine (London, England)*. 2015; 10(15): 2365:2377.
30. Han J, Zhang Y, Wang X, et al. Ultrasound-mediated piezoelectric nanoparticle modulation of intrinsic cardiac autonomic nervous system for rate control in atrial fibrillation. *Biomaterials science*. 2022.
31. Liu HJ, Xu P. Strategies to overcome/penetrate the BBB for systemic nanoparticle delivery to the brain/brain tumor. *Adv Drug Deliv Rev*. 2022; 191: 114619.
32. Chen Y, Liu L. Modern methods for delivery of drugs across the blood-brain barrier. *Adv Drug Deliv Rev*. 2012; 64(7): 640:665.
33. Hou S, Li C, Wang Y, et al. Silica nanoparticles cause activation of NLRP3 inflammasome in-vitro model-using microglia. *Int J Nanomed*. 2022; 17: 5247:5264.
34. Sobolewski M, Conrad K, Marvin E, et al. The potential involvement of inhaled iron (Fe) in the neurotoxic effects of ultrafine particulate matter air pollution exposure on brain development in mice. *Part Fibre Toxicol*. 2022; 19(1): 56.
35. Lu X, Liu Y, Kong X, Lobie PE, Chen C, Zhu T. Nanotoxicity: a growing need for study in the endocrine system. *Small (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)*. 2013; 9(9-10): 1654:1671.
36. Lei L, Qiao K, Guo Y, Han J, Zhou B. Titanium dioxide nanoparticles enhanced thyroid endocrine disruption of pentachlorophenol rather than neurobehavioral defects in zebrafish larvae. *Chemosphere*. 2020; 249: 126536.
37. Zhu B, Han J, Lei L, Hua J, Zuo Y, Zhou B. Effects of SiO<sub>2</sub> nanoparticles on the uptake of tetrabromobisphenol A and its impact on the thyroid endocrine system in zebrafish larvae. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021; 209: 111845.
38. Hussein MM, Ali HA, Saadeldin IM, Ahmed MM. Quercetin alleviates zinc oxide nanoreprotoxicity in male Albino rats. *J Biochem Mol Toxicol*. 2016; 30(10): 489:496.
39. Auffret M, Mujdzic N, Corporeau C, Moraga D. Xenobiotic-induced immunomodulation in the European flat oyster, *Ostrea edulis*. *Mar Environ Res*. 2002; 54(3-5): 585:589.
40. Bruneau A, Fortier M, Gagne F, et al. In vitro immunotoxicology of quantum dots and comparison with dissolved cadmium and tellurium. *Environ Toxicol*. 2015; 30(1): 9:25.
41. Poon WL, Alenius H, Ndika J, et al. Nano-sized zinc oxide and silver, but not titanium dioxide, induce innate and adaptive immunity and antiviral response in differentiated THP-1 cells. *Nanotoxicology*. 2017; 11(7): 936:951.
42. He Z, Li C, Zhang X, et al. The effects of gold nanoparticles on the human blood functions. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*. 2018; 46(sup2): 720:726.
43. Wang R, Song B, Wu J, Zhang Y, Chen A, Shao L. Potential adverse effects of nanoparticles on the reproductive system. *Int J Nanomed*. 2018; 13: 8487:8506.
44. Hou C-C, Zhu J-Q. Nanoparticles and female reproductive system: how do nanoparticles affect oogenesis and embryonic development. *Oncotarget*. 2017; 8(65): 109799–109817.
45. Zhao X, Ze Y, Gao G, Sang X, Li B, Gui S, Sheng L, Sun Q, Cheng J, Cheng Z, Hu R, Wang L, Hong F. Nanosized TiO<sub>2</sub>-Induced Reproductive System Dysfunction and Its Mechanism in Female Mice. *PLoS One*. 2013, 8(4): e59378.
46. Blum J, Xiong J, Hoffman C, Zelickoff J. Cadmium Associated With Inhaled Cadmium Oxide Nanoparticles Impacts Fetal and Neonatal Development and Growth. *Toxicol Sci*. 2012; 126(2): 478–486.
47. Sun J, Zhang Q, Wang Z, Yan B. Effects of Nanotoxicity on Female Reproductivity and Fetal Development in Animal Models. *Int. J. Mol. Sci*. 2013; 14: 9319-9337.

48. Sonavane G, Tomoda K, Makino K. Biodistribution of colloidal gold nanoparticles after intravenous administration: effect of particle size. *Colloid Surf. B-Biointerfaces*. 2008; 66: 274-280.
49. Wang J, Che B, Zhang L, Dong G, Xin Q. Comparative genotoxicity of silver nanoparticles in human liver HepG2 and lung epithelial A549 cells. *J. Appl. Toxicol.* 2017; 37(4): 495-501.
50. Wang J, Zhou G, Chen Ch, Yu H. Acute toxicity and biodistribution of different sized titanium dioxide particles in mice after oral administration. *Toxicology Letters*. 2007; 168(2): 176-85.
51. Meng H, Chen Z, Xing G, Yuan H, Chen C, Zhao F, Zhang C, Zhao Y. Ultrahigh reactivity provokes nanotoxicity: explanation of oral toxicity of nano-copper particles. *Toxicol. Lett.* 2007; 175 (1-3): 102-110.
52. Cho W, Kim S, Han B, Son W, Jeong J. Comparison of gene expression profiles in mice liver following intravenous injection of 4 and 100nm-sized PEG-coated gold nanoparticles. *Toxicol. Lett.* 2009; 191: 96-102.
53. Kumar A, Dhawan A. Genotoxic and carcinogenic potential of engineered nanoparticles: an update. *Arch Toxicol.* 2013; 87(11): 1883:1900.
54. Zhu Sh, Oberdörster E, Haasch M. Toxicity of an engineered nanoparticle (fullerene, C60) in two aquatic species, *Daphnia* and fathead minnow. *Mar Environ Res.* 2006; 62: S5-S9.

**Адрес за кореспонденция:**

Павлинка Попова  
Национален център по общественото здраве и анализи  
е-поща: p.popova@ncpha.government.bg

**Address for Correspondence:**

Pavlinka Popova  
National Center of Public Health and Analysis  
e-mail: p.popova@ncpha.government.bg

“БЪЛГАРСКО СПИСАНИЕ ЗА ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ” е много-профилно списание, което включва публикации в областта на здравната политика, здравен мениджмънт и икономика, епидемиология на неинфекциозните и заразните болести, здравето на населението /жените/децата/, промоция на здравето и профилактика на болестите, околна среда и здраве, храни и хранене, трудовата медицина, психично здраве, кризисни ситуации и обществено здраве. Материалите се отпечатват на български и английски език. В списанието се публикуват:

- Научни статии (до 12 стр.): Статиите включват Въведение, Цел, Материал и методи, Резултати, Обсъждане, Заключение и Книгопис.
- Обзори (до 12 стр.): Обзорите трябва да представят значими теми в областта на общественото здраве.
- Дискусия, позиции (до 6 стр.) - засягат всяка област на общественото здраве.
- Мнения, събития (до 1 стр.) - представят актуални, значими или дискуссионни проблеми и важни събития.
- Представяне на нови книги или софтуер (до 1 стр.)

**Отговорност на автора:** Всички представени за публикуване материали трябва да бъдат оригинални разработки, които не са публикувани до този момент и не са подадени за публикуване другаде. Приетите ръкописи не могат да бъдат публикувани след това в други издания в същия вид, изцяло или на части и на какъвто и да било език, без съгласието на “Българско списание за обществено здраве”. Авторите отговарят за всички части от материала си.

**Научна етика:** Отговорност на авторите е да удостоверят, че всяко изследване върху хора е било одобрено от комисия по медицинска етика.

**Подаване на ръкописите:** Материалите трябва да бъдат подавани в електронен вид (по електронна поща). Материалите от българските автори трябва да бъдат на български и английски език, а на авторите от чужбина на английски език.

#### ПОДГОТОВКА НА РЪКОПИСА

**Придружително писмо:** Ръкописът трябва да бъде придружен с писмо, удостоверяващо, че материалът и данните или части от тях не са били публикувани досега (освен като резюме), както и че материалът не е под печат и не е възложен за рецензиране в друго издание.

**Заглавна страница:** Вид на ръкописа (оригинална статия, обзор и др.); Заглавие, имена на авторите и месторабота по време на изготвяне на материала; Име и пълен адрес на кореспондиращия автор, телефон, електронна поща; Благодарности към лица и колеги с принос за изследването.

**Указания за оформление на материалите:** Използват се мерни единици на международната система SI. Да се избягват акроними, освен ако не са общоприети. Акронимите и съкращенията се дефинират при първата им употреба в текста. Файловете на ръкописа се подават във формат на Microsoft Word. Форматът на страниците трябва да бъде А4 с полета от 2,5 cm от всички страни, шрифтът 12-point Times New Roman с 1,5 интервал между редовете. Текстът се подравнява само от ляво.

**Резюме:** За научни статии се подготвя резюме със следната структура и подзаглавия: Въведение, Цел, Методи, Резултати, Обсъждане и Заключение. При материали без структура (напр. обзорна статия) се допускат резюмета, неструктурирани по горния начин. Резюмето трябва да съдържа не повече от 250 думи.

**Ключови думи:** Представят се след резюмето.

**Таблицы:** Таблиците трябва да имат ясни заглавия и при необходимост обяснителни бележки под черта.

**Фигури:** Всяка фигура се подава и като отделен файл. Фигурите се номерират по реда на цитирането им в текста. Всяка фигура трябва се придружава с кратка легенда на отделна страница, която следва Книгописа и е част от текстовия файл. В материалите на българските автори заглавията и текстът към фигурите трябва да бъдат на български и английски език.

**Книгопис:** Цитираните източници се номерират по реда на посочването им в текста и се описват непосредствено след основния текст. В текста номерът на цитирания източник се поставя в скоби.

**BULGARIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH** is a multidisciplinary journal, which covers the following fields of public health: health policy, health management and economics, epidemiology of noncommunicable and communicable diseases, population / women’s/ children’s health, health promotion and disease prevention, environmental health, foods and nutrition, occupational health, mental health, public health and disasters. The papers are published in both Bulgarian and English. The Journal publishes:

- Original Research Articles (up to 12 pages): Articles should begin with Introduction, followed by Aims, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusions, References.
- Review Articles (up to 12 pages): Reviews should concern topics of current interest in the field of public health.
- Discussion, positions (up to 6 pages) - may address any topic of interest for public health.
- Opinions, events (up to 1 pages) – represent current, relevant or disputable issues and important events.
- New books or Software Reviews (up to 1 page).

**Author Responsibility:** All submitted manuscripts should be original contributions, not previously published and not under consideration for publication elsewhere. Accepted manuscripts cannot subsequently be published elsewhere in similar form, in whole or in part, in any language, without the consent of Bulgarian Journal of Public Health. Authors are responsible for all parts of their paper.

**Scientific Ethics:** It is the authors’ responsibility to verify that any investigation involving human subjects has been approved by a committee on research ethics.

**Manuscript Submission:** Materials may be submitted by e-mail. Materials of Bulgarian authors should be written in Bulgarian and English, and those of foreign authors – only in English.

#### MANUSCRIPT SUBMISSION DIRECTIONS

**Cover Letter:** The submitted manuscript should be accompanied by a cover letter stating that the paper and the data have not been previously published, either in whole or in part (unless as an abstract), and that no similar paper is in press or under review elsewhere.

**Title Page:** Type of manuscript (Original Article, Review Article, etc.); Title, Authors names and affiliations at the time the work has been created; Corresponding author’s name, mailing address, telephone number, e-mail; Acknowledgements, including colleagues who contributed to the research.

**Directions:** Use SI units of measure. Avoid acronyms unless they are widely recognized. Define acronyms and abbreviations at first mention in text. Provide submitted manuscript files in a Microsoft Word processing format. Format the manuscript files for A4 size paper with 2.5 cm margin on all sides. Use 12-point Times New Roman, 1.5 spaced. Align text only on the left side.

**Abstract:** For research articles, provide a structured abstract, with headings for Introduction, Methods, Results, Discussion and Conclusions. Unstructured abstracts are allowed for papers of different kind (scientific review articles). Abstracts are limited to 250 words.

**Key words:** After the abstract key words should be provided.

**Tables:** Tables should have clear titles and explanatory footnotes.

**Figures:** Each figure should be submitted as a separate document. Submit figures in final form, suitable for publication. Number figures consecutively in the order they are discussed. Provide brief legends for each figure on a separate manuscript page. This page should follow the references and be included as part of the text file.

**References:** References should be numbered consecutively in order of appearance in the text, and listed immediately after the main text. Reference numbers in the text should be in parenthesis. 1,5 space the references.

