

Година 2016, том 2, брой 1

ГОДИШНИК
ПО БОЛНИЧНА
ФАРМАЦИЯ

ISSN: 2367-8763



Официално издание на
ПРОФЕСИОНАЛНАТА ОРГАНИЗАЦИЯ
НА БОЛНИЧНИТЕ ФАРМАЦЕВТИ
В БЪЛГАРИЯ

Year 2016, volume 2, number 1

ANNUAL
FOR HOSPITAL
PHARMACY

ISSN: 2367-8763

ПРОФЕСИОНАЛНА
ОРГАНИЗАЦИЯ НА
БОЛНИЧНИТЕ
ФАРМАЦЕВТИ
В БЪЛГАРИЯ

Official publication of
PROFESSIONAL ORGANIZATION
OF HOSPITAL PHARMACISTS
IN BULGARIA

ГЛАВЕН РЕДАКТОР

доц. маг. фарм. Евгени Григоров, дм

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

проф. Златка Димитрова, дфн

проф. Илко Гетов, дф

проф. Георги Момеков, дф

доц. Асена Стоименова, дф

доц. Крум Кафеджийски, дф

д-р Атанас Кундурджиев, дм

маг. фарм. Велина Григорова

EDITOR IN CHIEF

assoc. prof. Evgeni Grigorov, MScPharm, PhD

EDITORIAL BOARD

prof. Zlatka Dimitrova, MScPharm, DSc

prof. Ilko Getov, MScPharm, PhD

prof. Georgi Momekov, MScPharm, PhD

assoc. prof. Assena Stoimenova, MScPharm, PhD

assoc. prof. Krum Kafedjiiski, MScPharm, PhD

Atanas Koundurdjiev, MD, PhD

Velina Grigорова, MScPharm

СЪДЪРЖАНИЕ

ИСТОРИЯ НА БОЛНИЧНОТО ДЕЛО И БОЛНИЧНАТА ФАРМАЦИЯ В БЪЛГАРИЯ СЛЕД 1878 Г. <i>Златка Димитрова, Евгени Григоров</i>	5
ПРОУЧВАНЕ И АНАЛИЗ НА ДАННИ ЗА ОБЩАТА РАМКА НА СИСТЕМАТА ЗА ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНАТА БЕЗОПАСНОСТ В ЕС <i>Виолета Гетова, Илко Гетов</i>	14
АНАЛИЗ РАЗХОД-ЕФЕКТИВНОСТ НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ХРОНИЧНА ЛИМФОЦИТНА ЛЕВКЕМИЯ <i>Тони Веков, Славейко Джамбазов</i>	21
ОПТИМИЗИРАНЕ НА РОЛЯТА НА ФАРМАЦЕВТИТЕ В ПРОЦЕСА НА ЛЕКАРСТВЕНО СЪГЛАСУВАНЕ ПРИ БОЛНИЧЕН ПРИЕМ: ИЗВОДИ ОТ СЪВМЕСТНО ОЦЕНЯВАНЕ НА УСЛУГА, ИЗВЪРШВАНА ОТ ФАРМАЦЕВТИ В 30 БОЛНИЦИ ЗА АКТИВНО ЛЕЧЕНИЕ В АНГЛИЯ <i>Линда Дж. Додс</i>	29
АСЕПТИЧНО ПРИГОТВЯНЕ НА ПАРЕНТЕРАЛНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ В ЛЕЧЕБНИ ЗАВЕДЕНИЯ В ЕВРОПА <i>ХПА Шийпърс, АМ Бийни, ППХ Ле Брун, В Нийруп Хандолс, МДБ Шутуенс, С Валсер, К Нийф</i>	40
КЛИНИЧЕН ОДИТ НА СТЕРИЛНИ МЕДИЦИНСКИ ИЗДЕЛИЯ: ПРИМЕРИ ОТ ФРАНЦИЯ ЗА ПОДОБРЯВАНЕ НА КАЧЕСТВОТО И БЕЗОПАСНОСТТА НА БОЛНИЧНИТЕ УСЛУГИ <i>Валерия Винцигуера, Ани Фагот-Ганде, Сирил Борнар</i>	47
ИНХИБИТОРИ НА НАТРИЕВО-ГЛЮКОЗНИЯ КОТРАНСПОРТЕР 2 - НОВ КЛАС АНТИДИАБЕТНИ ЛЕКАРСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП II <i>Д. Миронова, Е. Григоров, В. Белчева, Т. Ханджиева-Дърленска</i>	56
АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ И МОЗЪЧНО-СЪДОВА БОЛЕСТ <i>Иван Груев, Силвия Цанова-Савова</i>	63
ПРАВИЛА ЗА ИЗМЕНЕНИЕ И ДОПЪЛНЕНИЕ НА ПРАВИЛАТА ЗА ДОБРА ФАРМАЦЕВТИЧНА ПРАКТИКА <i>Министерство на здравеопазването</i>	67

CONTENTS

HISTORY OF THE HOSPITAL PRACTICE AND THE HOSPITAL PHARMACY IN BULGARIA AFTER 1878	
<i>Zlatka Dimitrova, Evgeni Grigorov</i>	5
RESEARCH AND ANALYSIS OF DATA ON THE PHARMACOVIGILANCE SYSTEM FRAMEWORK IN THE EUROPEAN UNION	
<i>Violeta Getoval, Ilko Getov</i>	14
COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF THE HEALTH TECHNOLOGIES FOR TREATMENT OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA	
<i>Toni Vekov, Slaveyko Djambazov</i>	21
OPTIMISING PHARMACY INPUT TO MEDICINES RECONCILIATION AT ADMISSION TO HOSPITAL: LESSONS FROM A COLLABORATIVE SERVICE EVALUATION OF PHARMACY-LED MEDICINES RECONCILIATION SERVICES IN 30 ACUTE HOSPITALS	
<i>Linda J Dodds</i>	29
ASEPTIC PREPARATION OF PARENTERAL MEDICINAL PRODUCTS IN HEALTHCARE ESTABLISHMENTS IN EUROPE	
<i>HPA Scheepers, AM Beaney, PPH Le Brun, V Neerup Handlos, MDB Schutjens, S Walser, C Neef</i>	40
A CLINICAL AUDIT OF STERILE MEDICAL DEVICES: A FRENCH EXPERIENCE OF QUALITY AND SAFETY IMPROVEMENT IN HOSPITAL SERVICES	
<i>Valeria Vinciguerra, Annie Fagot-Gandet, Cyril Boronad</i>	47
INHIBITORS OF SODIUM-GLUCOSE LINKED TRANSPORTER 2 - A NEW CLASS ANTIDIABETIC DRUGS USED FOR THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS TYPE 2	
<i>D. Mironova, E. Grigorov, V. Belcheva, T. Handjieva- Darlenska</i>	56
ARTERIAL HYPERTENSION AND CEREBROVASCULAR DISEASE	
<i>Ivan Gruev, Silvia Tsanova-Savova</i>	63

ИСТОРИЯ НА БОЛНИЧНОТО ДЕЛО И БОЛНИЧНАТА ФАРМАЦИЯ В БЪЛГАРИЯ СЛЕД 1878 Г.

Златка Димитрова¹, Евгени Григоров²

*¹Софийски Университет „Св. Кл. Охридски“, Факултет по Химия и Фармация,
Лаборатория по Социална фармация и фармакоикономика*

*²Медицински Университет – Варна, Факултет по Фармация,
Катедра по Фармацевтични науки и фармацевтичен мениджмънт*

HISTORY OF THE HOSPITAL PRACTICE AND THE HOSPITAL PHARMACY IN BULGARIA AFTER 1878

Zlatka Dimitrova¹, Evgeni Grigorov²

*¹Sofia University „St. Kl. Ohridski“, Faculty of Chemistry and Pharmacy,
Laboratory of Social pharmacy and pharmacoeconomics*

*²Medical University - Varna, Faculty of Pharmacy,
Department of Pharmaceutical sciences and Pharmaceutical management*

Резюме: Тази публикация представя възникването и развитието на модерните болници и болнични аптеки към тях по българските земи в епохата след освобождението на България от османско владичество.

Ключови думи: болници, болнични аптеки, период-след Освобождението (1856-досега)

Summary: This publication presents the occurrence and development of modern hospitals and hospital pharmacies them in the Bulgarian lands in the era after the liberation of Bulgaria from Ottoman rule.

Keywords: hospitals, hospital pharmacies, period: after the Liberation (1856-nowadays)

Болничното дело и болничната фармация у нас след Освобождението на България (1878 г.) до наши дни.

Характерно през този период за българското население, което е по-близко до западната култура, е да чувства остра нужда от просвета и от грижи за подобрене на общественото си здраве. В навечерието на Освобождението населението започва да проявява жив интерес към просвещението и об-

разованието, а заедно с тях, макар и по-слабо към санитарното дело. Църковната самостоятелност дава импулс за бързо и успешно развитие на училищата, а около тях изпъкват и множество други културни нужди.

В чл. 98 от Екзархийски устав (1871 г.) в главата за правата на Екзархийския съвет се казва: “Дава мнение и полага старание за съзидане и учреждане на духовни училища, манастири, болници и

други обществени заведения.” Чл. 99 възлага същите права и задължения на местните епархийски смесени съвети. (1) Тези постановления на Екзархийския устав са от голямо принципно и практическо значение, защото дават правото на българското население чрез свои изборни представители да се грижи за народната просвета и народното здраве. Първите крачки за санитарния и културен напредък се правят от общините, духовенството и учителите, т.е. от самото население, без участието на държавната власт.

Още по време на Възраждането (1796-1877 г.) по българските земи идват дипломирани лекари и аптекари от различни националности: гърци, турци, немци, австрийци, французи, италианци, арменци, руси и сърби.

След обявяването на Руско-турската война, при руския главнокомандващ е създадена специална длъжност “завеждащ гражданските дела”, на която е назначен княз Черкасски – изтъкнат руски държавен деец. Той ръководи канцеларията на Гражданското руско управление към Главното командване на руската армия до Санстефанския мирен договор (13.03.1878 г.) и има за задача да въведе гражданско управление в частите на Османската империя, които ще бъдат заети от руски войски (2). Дейността на Временното руско управление, обаче, преминава в най-активната си фаза след прекратяването на военните действия, когато въвеждането на подходящи форми на устройство и управление в българските земи вече е на преден план. В “Проект за главните основи на Гражданското управление в санджаците и окръзите (каазите) на българските земи” има приложен щат на чиновниците. Сред длъжностите в санджаците и окръзите се срещат и “санджаков врач” и “окръжен врач” със заплати съответно 1 500 рубли и 1 000 рубли. На тях се предоставят предимно санитарни и противоепидемични задачи за ликвидиране на последиците от войната. Това е първият административен акт, който слага началото на функциониращ здравеопазен апарат в новоосвободената българска държава.

Според предписанията на Берлинския договор се съкращава срокът на пребиваване на Временното руско управление от две години на девет месеца, което усложнява обстановката и задачите на гражданската власт по организацията на българската държава (3).

Веднага след организирането на управлението, Отделът на вътрешните дела започва да се грижи за по-стабилно устройство на санитарната част.

Във Великото народно събрание провело се в гр. Велико Търново на 14 март 1879 г. Марин Дринов съобщава по поръчение на княз Дондуков-Корсаков:

“Народното здраве, този толкова важен раздел от административното управление, също се туря в ред. Вече са разгледани и утвърдени устава: медицински, аптечен и болничен. Според медицинския устав, който ще влезе в сила скоро, определено е да има губернтски и окръжни лекари, които ще наглеждат губернтските и окръжни болници. Заплатите на лекарите са доста много уголемени и се иска те да имат нужните дипломи и да бъдат българи. Аптеките ще бъдат наредени по европейски образец... болниците са направени общи, както за населението, така и за войската. Те се издържат от общите приходи на Княжеството, за да се избегне неравномерността в разходите на населението. На сегашно време се изработва уставът на медицинската полиция.” (5).

Тези записки са нагледно доказателство, че през месец май 1878 г. се полага началото за устройство на здравеопазването в България.

На генерал Пьотър Гресер, управляващ Отдела на вътрешните дела, е възложено устройството на медицинската част в България. Задачата му е от най-трудните, защото трябва да се създаде една нова институция, несъществуваща до тогава. За тази цел липсват подготвени кадри, необходимо условие за лесно прилагане на предвидените мерки. На временното правителство предстои по отношение на санитарната дейност, не да преобразува, а да устройва, да създава нещо съвсем ново, непознато до този период.

На 15 май 1878 г., веднага след образуването на Временното правителство, в паметна бележка до княз Дондуков-Корсаков, д-р Ю. Кехер от Сан Стефано съобщава за тежкото положение на здравеопазването в страната. Той моли императорския комисар да учреди при Върховното управление санитарно отделение начело с лекар-администратор “на когото да се възложи грижата за уреждане на всичко необходимо и за узаконяване правилата, грижата за въвеждането им във всички области от областните и окръжните лекари и от другите власти” (6).

Тази толкова известна бележка на д-р Кехер е първият официален документ, който накратко излага състоянието на медицинското дело в България. В нея се повдига въпросът за необходимостта от въвеждането на регламентация за всички лекари, аптекари и всички останали медицински работници в България.

Генерал-майор Гресер с циркулярно писмо №579 от 1.06.1878 г. до всички губернатори в страната, описва лошото санитарно състояние и отсъствие на всякаква организация. Той съобщава и заповедта на императорския комисар, губернаторите да обърнат внимание върху този въпрос и да представят своите съображения за устройството на медицинската част. Бъдещата санитарна организация трябва да се основава на най-широко участие на самото население – *“най-широко участие на местното общество в грижите, нравствени и материални, по нареждането на болници, аптеки и др.”*(7).

Софийският, сливенският, видинският, великотърновският и русенският губернатори представят своите мнения. Най-значим по своята пълнота е отговорът на видинския губернатор, който представлява проект за устройство на медицинската част и е съставен от видинския губернски лекар д-р Д. Моллов. В неговия рапорт, озаглавен *“Соображения об устройстве медицинской части”* /изпратен на 12 август 1878 г. под №1790/, той излага своите разбирания за организацията на здравеопазването, които губернаторът лично споделя. Рапортът е съставен с оглед на устройството на медицинската част в цялата страна. Именно тези съображения на д-р Д. Моллов са залегнали в основата на организацията на новосъздаденото здравеопазване (8).

Гражданската власт одобрява рапорта на д-р Моллов и той е поканен при Централното управление да работи за окончателното организиране на санитарното дело. На него е възложено изработването на проект за здравна организация в цялата страна. На 15.08.1878 г. д-р Д. Моллов е командирован към отдела на Вътрешните работи, като специално длъжностно лице, за да състави *“медицински устав”*. Изработеният проект е представен на лекарите депутати в Учредителното събрание в Търново през януари 1879 г. Д-р Моллов участва в това събрание като народен представител. Неговият проект е разгледан, обсъден и служи за основа за изработване на основните положения за организацията на здравеопазването в Княжеството (9).



фиг. 1. Снимка на д-р Д. Моллов (източник интернет)

Първият официален здравен законодателен документ са *“Временни правила за устройството на медицинската част в България”* (10), които са утвърдени от императорския комисар на 1 февруари 1879 г. Съдържат 65 страници, написани едновременно на руски и български език. Състоят се от 3 раздела:

- Правила за медицинското управление в България.
- Устав за лечебните заведения в България (болничен устав).
- Правила за устройство на аптеките в България.

Временните правила уреждат централното медицинско устройство, медицинското устройство на окръжията и градовете, реда за назначение на служба на медицинските длъжности, болничното устройство и устройството на аптеките. За първи път аптечното дело се регламентира законодателно със създаването на аптечен устав, включен във *„Временните правила...“* от 1879г. Според него в България се установява концесионна аптечна система на основата на частна собственост върху лекарствата.

Новият *“Санитарен закон”* е приет от V ОНС и утвърден с указ № 545 от 18.12.1888г. Това е първият здравен законодателен акт, който е внесен и разгледан по конституционен ред в Народното събрание. С този закон за първи път се въвежда безплатно болнично лечение за някои категории

болни. Според този закон към МВР се създава гражданска санитарна дирекция, която въпреки промените в наименованието ѝ остава ръководен орган на здравеопазването у нас до 9.9.1944г. За пръв началник на аптечната част към гражданската санитарна дирекция е назначен руският фармацевт и химик от Московския университет Алберт Тегартен, а след завръщането му в Москва на неговото място е назначен Александър Иванов Найденович (1858-1927), виден представител на фармацевтичната наука и практика у нас, завършил фармация в гр. Атина, Гърция (11).

От този важен за здравната администрация период са съхранени документите на най-висшето държавно санитарно ведомство - Главна дирекция на народното здраве във фонд 372К на Централния държавен архив (ЦДА). От посочените документални материали може да се придобие цялостна информация за дейността на здравната администрация през периода 1881-1944 г., да се проследят основните управленски решения, дебатите по приемането на законодателните актове по българското здравеопазване, да се оцени нивото на дейност и документиране на най-висшите санитарни звена – Висш медицински съвет, Висш дисциплинарен съвет, Дисциплинарен съд, Централно управление, пряко подчинени на Главна дирекция на народното здраве и на Министерство на вътрешните работи и народното здраве. Информация за историята на аптечното дело в България до 1922г. може да се получи и от книгата на маг. фарм. Кирил Николчев „Материали за историята на аптечното дело”, който е първият фармацевт у нас, занимаващ се с историята на фармацията (12).

Една от най-старите болници, открита след Освобождението е «Александровска», създадена като Софийска първостепенна болница през 1879 г., когато заема две сгради на мястото на мавзолея на княз Александър I. Още през същата година Софийската община отпуска терен от 360 000 кв.м. между Перловската река и сегашните улици „Акад. Иван Евст. Гешов”, „Св. Георги Софийски” и „Пенчо Славейков”, върху който започва строителство на първите пет сгради на болницата, пренесена в тях, открита и именувана на княз Александър I през 1884 г. Още със създаването ѝ болницата получава статут, задачи и функции на национална медицинска институция. Там се провеждат изпити за признаване правото на дипломираните в чужбина лекари да упражняват професията си в България,



фиг. 2. Снимка на Княз Александър I (източник интернет)

курсове за специализация на лекарите, курсове и училище за медицински сестри. Лекари от болницата най-често представят страната на международни медицински конгреси, те най-често оглавяват националното здравно ведомство /Санитарната дирекция при МВР/, Върховният медицински съвет при него и Българският лекарски съюз, те списват първите медицински периодични издания, учредяват първите научни медицински дружества и са първите професори в новосъздадения /през 1917/ Медицински факултет. Като става основна болнична база на факултета, болница „Александровска” се формира и като мястото, където се създават българската медицинска наука и образование.

Болницата е въввлечена в съдбоносни за Отечеството събития - Сръбско-българската /1885/, Балканските /1912-1913/ и Първата световна /1914-1918/ войни, когато за дни се превръща във военна и осигурява лечението на десетки хиляди ранени и болни. Освен това, през 1913 г. при епидемия от петнист тиф и през 1932 г. – от кореман тиф, болницата е преобразувана в инфекциозна. Периодът на трудности в съвместната работа на болницата и факултета /1917-1926г./ приключва със Закона за клиниките, с който Александровската болница при Санитарната дирекция на Министерството на вътрешните работи премина на подчинение на Медицинския факултет при Софийския университет „Св. Климент Охридски”, респ. на Министерството на народното просвещение. С Указ на



НС №247/28.05.1950 г. Медицинският факултет при Софийския университет, а с него и АБ преминават към Министерство на народното здраве и социалните грижи. Така Александровската болница губи своята обособеност и нейната болнична база в състава на Медицинската академия „Вълко Червенков“, на Висшия медицински институт и на Медицинската академия се ръководи от зам. ректорите (зам.председателите) по лечебната работа. С ПМС №220/4.11.1992 г. болничната база от състава на закритата Медицинска академия на улиците «П. Славейков» и «Св. Г. Софийски» се обособява като Факултетска болница «Александровска»; с ПМС № 14/1.02.1994 г. същата се преобразува в Институтска болница «Александровска»; със заповед на министъра на здравеопазването от 18.08.2000г. болницата се преобразува в търговско дружество под името Многопрофилна болница за активно лечение «Александровска» ЕАД; с ПМС №644/17.09.2001г. Тя е определена за университетска болница на Медицинския университет - София.

Развитието на Александровска болница може да се види чрез проследяване на няколко показателя за нейната работа. Болничните легла от 60 при създаването на Александровска болница достигат 500 през 1897 г., 908 през 1936 г. 1348 през 1949 г., 1959 през 1970 г., 1073 през 1993 г. и 1300 през 2003 г. Персоналът на болницата се движи от няколко десетки лекари, аптекари, фелдшери, милосърдни сестри и помощен персонал докъм 1900 г. до 415 през 1936 г., 1240 през 1950 г., 3031 през 1970 г., 2458 през 1993 г. и 1989 през 2003 г. Броят на преминалите болни през стационара е 4412 през 1897 г., 17533 през 1936 г., 17854 през 1949 г., 26 676 през 1970 г., 22 048 през 1993 г. и 25 239 през 2003 г. Амбулаторните прегледи са 26 944 през 1897 г., 199568 през 1936 г., 359 259 през 1949 г., 212 977 през 1970 г., 177 066 през 1993 г. и 186 173 през 2003 г.. Особено интензивно е изграждането и преустрой-

ството на нови болнични звена след 2006-2007г. Строителите на Александровска болница са основоположници и на третата българска държава, на медицинската наука, образование и здравеопазване. Това са: д-р Димитър Моллов, д-р Сава Мирков, д-р Георги Вълкович, д-р Христо Стамболски, д-р Александър Станишев. По думите на проф. Стоян Белинов: *„Александровската болница още в зората на своята дейност стана школа за младите български лекари и си остана такава и до днес. Отношенията между болницата и лекарите в България бяха пълни с взаимно доверие и трогателна симпатия. Това идеално отношение се дължи на дейците от онай отдалечена епоха, на техния такт и умение, на тяхната преданост към професията и към болния, на тяхното уважение към колежата-лекар“.*

Болничната аптека в Александровска болница е разкрита още със създаването на лечебното заведение и осигурява лекарствени продукти и превързочни материали за хоспитализираните пациенти. Тук се извършват дейности по получаване, съхранение, приготвяне, опаковане, отпускане по лекарствени листове на разрешени за употреба в страната лекарствени продукти и медицински изделия, както и отпускане по специални рецептурни бланки на лекарствени продукти за лечение на злокачествени заболявания. Аптеката притежава лиценз за работа с наркотични вещества и отговаря на изискванията на ЗКНВП.

Днес Университетската многопрофилна болница за активно лечение „Александровска“ ЕАД, известна още като *Александровска болница*, е една от най-големите в столицата и страната. Като университетска болница тя играе важна роля за практическото обучение на студенти и специализанти от МУ-София.

В края на 1944 г. аптечната мрежа включва 509 концесионни частни и общински аптеки, от които



само 152 са в селата. Тя е твърде разнородна в административно-стопанско отношение - частни аптеки - 392, общински аптеки - 26, аптеки при здравни заведения - 73 и аптеки към различни ведомства - 18. Има 67 дрогерии, които снабдяват аптеките на едро и 29 частни фармакохимични производствени лаборатории в цялата страна. През периода 1947-1949 г. се отчуждават всички частни аптеки, дрогерии и производствени лаборатории и общественият сектор разполага вече с 556 аптеки и 7 аптечни складове, от които: 351 аптеки и 5 склада към Държавно санитарно предприятие, 158 общински аптеки (вкл. болничните), 22 аптеки и 1 склад към фонд „Обществено осигуряване“, 2 минни, 2 банкови, 20 жп аптеки, 1 склад и 1 пощенска аптека. Раздробяването на аптечните заведения и на лекарствените фондове между различните ведомства пречи за създаването на единно ръководство на аптечната система по отношение на планирането, използването на валутните средства, контрола и отчетността. Затова ДСАП се реорганизира в Аптечно управление към МНЗСГ. В края на 1952 г. аптечната система има следната организационна структура: Аптечно управление с търговска кантора и 13 окръжни клонове на Аптечно управление с аптечни складове. Болничните аптеки са на национално и общинско подчинение и остават извън аптечно управление до следващата голяма реорганизация през 1969 г., когато с разпореждане на Комитета за стопанска координация към МС се създава Държавно аптечно обединение към МНЗ от 1.07. същата година. То осъществява своята дейност непосредствено и чрез 28 окръжни аптечни предприятия и това на София-град. В състава на аптечните предприятия преминават и болничните аптеки на територията на съответния окръг. Техният брой -133 остава непроменен до края на 1989 г., макар че относителният им дял от общия брой аптеки в съответния клон на ДАО и средно за страната намалява на 14% през 1985 г. и на 12% през 1989г. Болничните аптеки към окръжните аптечни предприятия са на стойностен отчет, а тези, включени в структурата и бюджета на болничното заведение - на количествен отчет. В организацията на работата в болничната и откритата аптека има съществени различия във вида на предписваните лекарства / предимно за парентерално приложение/, таблетки и дражета се изписват в брой за кратък период, приготвят се малко екстемпорални лекарствени форми и почти не се работи с индивидуализирани

ЛФ за конкретния пациент, каквато е практиката в развитите страни от средата на миналия век (13).

Независимо от утвърдената СДО специалност по клинична фармация през 1990 г. и значителният брой болнични фармацевти, придобили тази специалност поради неутвърдения статут на тази специалист от МЗ, клиничната фармация реално не е внедрена в лечебните заведения у нас и до момента. Чрез тези аптеки, включени в структурата на аптечното предприятие лесно се изпълнява тяхната част от плановия стокооборот, тъй като използваните ЛП от стационарно болните се заплащат от бюджета. Нещо повече, фармацевтите от болничните аптеки се стремят да доставят повече и по-скъпи ЛП за болницата за да осигурят по-високи приходи за аптечното си предприятие. По този начин болничната фармация у нас изостава много в сравнение с развитите страни и дори в сравнение със социалистическите страни. През 80-те години на 20 век лекарствоснабдяването в страната ни изпадна в криза. Налице бе остър дефицит на основни лекарства в аптеките. Изтичаха много средства за безплатно снабдяване с ЛП на привилегировани граждани. Поради неразумно експлоатиране и износ се изразходваха билковите запаси на страната ни. Родната фармацевтична индустрия бе изцяло зависима от вноса на суровини- субстанции и помощни вещества и ориентира производствената си дейност главно за износ за Съветския съюз. Ограничените валутни средства наложиха въвеждането на номенклатура минимум, но често и тя не можеше да се осигури регулярно през цялата година. Ограничените бюджетни средства за научно-изследователска дейност, намаляване притока на научна фармацевтична литература, утвърждаването на номенклатурна научна администрация не стимулира, а ограничава изграждането на солидни научни колективи и школи. През 1989 г. започна периода на разграждането на тоталитарната общественно-политическа система у нас. В хода на цялостното преустройство на обществото се пристъпи и към реорганизация и приватизация на фармацевтичния сектор в страната. Закри се ДАО и аптечните предприятия станаха самостоятелни акционерни дружества със 100% държавно участие. Възстановиха се Съюзът на фармацевтите в България (СФБ) и Висшият съвет по фармация към МЗ. През 1995 г. бе приет първият самостоятелен закон за лекарствата и аптеките в хуманната медицина, с който се целеше хармонизиране на българското ле-

карствено законодателство с това на западно-европейските страни. Разработените над 30 наредби на МЗ регламентираха различни области на лекарство производството, лекарствоснабдяването и лекарственото обслужване на населението в страната. С този закон се забрани на производителите и на търговците на едро с ЛП да притежават аптеки, поради което държавните аптечни фирми предадоха аптеките си на общините и създадоха общинските вериги от аптеки. Започна разкриването на частни фармацевтични фирми и аптеки. През 1997 г. броят на частните аптеки е 1980, на общинските е 769 и болничните аптеки са 112. Около 75% от болничните аптеки в страната са към аптечните фирми и само 25% към болниците. Голяма част от функциите на ликвидираното ДАО се поеха от НИЛС /сега ИАЛ/ и от отдел „Лекарствена политика“ при МЗ. Но поради бавният процес на създаване на новата нормативна уредба в сектора, либерализирането на цените на ЛП, липсата на подготвени кадри за новите задачи на регулаторните органи, навлизането на неспециалисти във всички етапи на лекарствоснабдителния процес, ръководени единствено от пазарни съображения и нормата на печалбата, фармацевтичният сектор преживя тежък кризисен период. Обедняването на голямата част от населението и ограничените бюджетни средства на болничните заведения и на общините за ЛП по наредбата за изцяло безплатно или срещу частично им заплащане за лечение на амбулаторно болните и забавянето на изплащането на дължимите суми на аптеките влоши икономическите резултати от тяхната дейност. Средният брой на населението, обслужвано от 1 аптека от 5700 жители през 1990 г. спадна на 5300 жители през 2000 г., броят на фармацевтични кадри /фармацевти и пом. фармацевти общо/ се увеличи от 7014 през 1990 г. на 8600 през 2000 г. нарастналата потребност от тези специалисти доведе до разкриването на нови фармацевтични факултети към медицинските университети в Пловдив, Варна, Плевен и СУ „Св. Климент Охридски“.

Правните въпроси, свързани с болниците са уредени със «Закона за лечебните заведения», приет през 1999 г. и изменян многократно след това. Приватизацията на болниците в България е една от злосторените теми в българското политическо ежедневие от края на 90-те години на ХХ век. През 2002 г. Народното събрание наложи мораториум върху приватизацията на болниците в България. От

тогава в публичното пространство периодично се водят спорове дали и по какъв начин приватизацията в здравеопазването да продължи и в болничния сектор.

На 14 февруари 2008 г. забраната за приватизация на болниците бе отменена от Народното събрание чрез промени в Закона за приватизация и следприватизационен контрол. Според промените забраната остава валидна само за 64 болници и здравни центрове от национално значение.

На 28 ноември 2006г. в София е открита първата голяма частна болница в България „Токуда болница София“, инвестиция на японската «Токушукай Медикъл Корпорейшън». Капацитетът на болницата след завършването и е 1000 легла.

Според данни на НСИ през 2006 г. в България е имало 54 частни болници, а числото на държавните или общински болници е 270. Съотношението на болничните легла е съответно 2004 към 43 645. Голяма част от посочените 2,004 „частни“ болнични легла са на японската болница „Токушукай Медикъл Корпорейшън“ в София.

Към 31.12.2015г. статистиката показва, че в страната функционират 348 заведения за болнична помощ с 51 933 легла, от които 322 болници с 49 028 легла. От тях 114 са частните лечебни заведения. Заведенията за извънболнична помощ са 1 915 с 1 044 легла, а другите лечебни и здравни заведения са 136 с 2 394 легла.

Българското законодателство обаче не даде точна дефиниция и не отдели болничната аптека в нивата на осъществяване на лекарствоснабдяването и лекарственото разпределение на стационарно болните. Фармацевтите в болничните аптеки трябва да са партньори на останалите здравни специалисти - лекари и медицински сестри, защото имат обща професионална цел: да лекуват пациентите най-бързо, качествено и евтино. Тази цел налага тясна и ефективна координация между дейността на лекаря и фармацевта. През 2005 г. проведохме едно анкетно проучване с управителите на 8 болнични аптеки - 7 на територията на гр. Пловдив и 1 в гр. Смолян с цел да установим някои проблеми в дейността на болничните аптеки. Проучването разкри, че:

- университетската болница към МУ-Пловдив е на държавно бюджетно финансиране от МЗ.
- останалите 5 болници и 2 районни диспансери са на общинско финансиране;

- броят на обслужваните легла варира в широки граници - от 70-80 в диспансерите, около 300 в общинските болници и до 800-900 в университетската болница и в ОРБ в Пловдив и Смолян.

- всички имат лиценз по ЗЛАХМ без двата диспансера;

- 3 от здравните заведения не са разработили Списъци с основни ЛП /ОРБ Пловдив, Първа ОБ в Пловдив и КВД в Пловдив/;

- 2 от звената не разполагат с информационна база-данни /първа и втора ОБ в Пловдив/;

- площта на помещенията варира също чувствително;

- почти всички болнични аптеки имат по 1 магистър фармацевт, който е и управител, тази към МУ-Пловдив има 8 маг. фармацевти, а ОРБ Смолян - 3 маг. фармацевти. Във Втора ОБ Пловдив, аптеката работи само с пом. фармацевти. От всичките ангажирани 16 маг. фармацевти само 1 в гр. Смолян има специалност по линия на следдипломната квалификация. Броят на пом. фармацевтите е общо 27.

Основните проблеми, очертани от това проучване могат да бъдат обобщени по следния начин:

- Лекарственото и здравното законодателство по отношение на болничните аптеки не третира въпроса за статута на болничната аптека и мястото на фармацевтите в тази система, което налага промени и осъвременяване на законите и наредбите.

- Болничните аптеки са разположени неподходящо за изпълнение на основните си функции за разпределение на ЛП на пациентите.

- Тревожна е тенденцията на отлив на маг. фармацевти от болничните аптеки поради ниско възнаграждение и поемане на управлението им от пом. фармацевти. Това е противоположна тенденция на тази в развитите страни, където жените фармацевти предпочитат реализация в болничните аптеки заради непосредствения контакт със здравните специалисти и по-добро приложение на професионалните си знания.

- Символично е приготвянето на екстемпорални ЛФ. Това са главно дезинфекционни разтвори срещу тенденцията в развитите страни за приготвяне на индивидуализирани състави за всеки пациент, особено за онкологично болните.

- Липсва информационно осигуряване на лекарствената терапия на пациентите - персоналните компютри служат за счетоводни и административни нужди.

- Слабо участие на фармацевтите във фармако-терапевтичните комисии и даването на лекарствена информация е сведено под допустимия минимум.

Днес мястото на болничната аптека в структурата на лечебните заведения е точно определено. Тя е самостоятелно звено със статут на клиника /отделение/, което пряко участва в диагностично-лечебния процес. Болничните аптеки се откриват и закриват само по предложение на ръководителя на съответното лечебното заведение по точно установен ред.

В България съществува система за акредитиране на болничните заведения, целяща постоянен контрол на качеството на извършваните дейности. За целта към Министерството на Здравеопазването е създаден Акредитационен съвет. Преобладаващата част лежачо болни пациенти се обслужват в рамките на сключените договори на лечебното заведение с НЗОК. Това става в рамките на съответните клинични пътеки, за които е получена акредитация, както и по платени услуги и по избор на специалисти, вкл. медицинска козметика, естетична хирургия и др.

Публичните лечебни заведения са задължени да провеждат ежегодно процедури по Закона за обществените поръчки за избор на доставчици на нужните им ЛП по терапевтични групи, медицински изделия и консумативи като се упоменават необходимите количества и сроковете на доставка. В случаите, когато лечебното заведение няма собствена аптека се снабдява с ЛП от аптеката на най-близкото публично лечебно заведение.

В почти всички болници са въведени компютърни системи от типа „Medical Supply”, свързани в обща база-данни с клиниките и аптеката. Компютърните програми са предназначени за автоматично водене на счетоводната отчетност, следене на доставките и на стоковите наличности, вкл. сроковете им на годност, изпращане на нови заявки, следене на съответствието между договорени и доставни цени и т.н. Инициативата в това направление принадлежи на аптеките в първа градска болница и Военна болница в София и на болничната аптека в гр. Добрич, която реализира съвместен проект с швейцарска кантонална болнична аптека. За съжаление тези системи не предоставят информация за лекарствени несъвместимости и взаимодействия и предупреждения за нежелани лекарствени реакции.

През 2006 година е основана и Професионалната асоциация на болничните фармацевти в България (ПОБФБ), която е член на Европейската асоциация на болничните фармацевти (European association of hospital pharmacists - ЕАНР).

С новата Наредба 1/22.1.2016г за придобиване на специалност в системата на здравеопазването, за пръв път в нашата страна е утвърдена СДО специалност по „Болнична фармация“ и по-късно е определена и Държавна изпитна комисия. Със своя заповед от 23.12.2015 г. Министъра на здравеопазването назначи и национален консултант по болнична фармация.

През 2016 г. от МЗ беше одобрена и предложената програма за обучение по „Болнична фармация“. Това са сериозни предпоставки за успешното решаване на стоящите все още значими проблеми пред болничните аптеки у нас. Но според нас една от най-съществените стъпки за тяхното преодоляване в бъдеще е потребността от по-добро професионално сътрудничество и взаимодействие между двата професионални съюза - на лекарите и на магистър фармацевтите в България и включването не само на управителите на болничните аптеки в медицинските съвети на болницата, а на болничните фармацевти в дейности, гарантиращи безопасното и ефективно използване на лекарствените продукти от пациентите, лекувани в болниците, подобряване на лекарствената информация за лекарите и медицинските сестри, приготвяне на индивидуализирани лекарствени състави за пациентите, особено за тези с онкологични заболявания, оказване на фармацевтични грижи за пациентите от постъпването им в болничното отделение до изписването им за амбулаторно лечение в дома им чрез професионален контакт с фармацевта от откритата аптека, който ще продължи наблюдението на резултатите от лекарствената терапия при домашни условия.

ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА

- Ораховац, Д. Доклад до XIV ОНС от Парламентарната комисия за изработване щатове на чиновниците. Том II, Гражданско санитарно ведомство при МВР, стр.41
- Василев, Вл. История на медицината в България, стр.117, “Записки за дейността на привременното руско управление”, четени по поръчка на княз Дондуков-Корсаков от М. Дринов.
- Христов, Хр. Освобождението на България и политиката на западните държави 1876-1878. С., 1968.
- Ораховац, Д. Доклад до XIV ОНС от Парламентарната комисия за изработване щатове на чиновниците. Том II, Гражданско санитарно ведомство при МВР, доклад от д-р Ораховац, стр.42.
- Русев, М. Исторически преглед на медицинската част и медицинската книжнина в България, С., 1904, стр. 26
- Давидова В., История на здравеопазването в България, С., 1956, стр.55
- Гресер, П. Циркулярно писмо №579 от 1.06.1878 г. до всички губернатори в страната.
- Моллов, Д. “Соображения об устройстве медицинской части” /изпратен на 12 август 1878 г. под №1790/.
- Основополагащи документи за българското здравеопазване, създадени през периода на Временното руско управление (1877-1879 г.) - Годишник Collegium Historicum, том II. С., 2012, с. 489 - 502
- Дондуков-Корсаков, М. Временни правила за медицинското устройство в България, 1879 г.
- Българското здравеопазване през 1879 – 1881 г. – законодателство, администрация и социални функции – „Стандарти на всекидневието през Средновековието и Новото време“, изд. Фабер, В. Търново, 2012, с. 451-461
- Николчев, К. Материали по история на аптечното дело в България, С, 1929.
- Димитрова, Зл. и кол. История на фармацията. УИ “Св. Климент Охридски”. София, 2010, 247с.
- Чолаков, М. Принос към историята на аптечното дело в България, С, МФ,1977.
- НБКМ, БИА, ф. 160, а. е. 1, л. 1-10
- НБКМ, БИА, ф. 160, а. е. 4, л. 1-4

✉ Адрес за кореспонденция:
 проф. Златка Димитрова, дфн
 Софийски Университет „Св. Кл. Охридски“
 Факултет по Химия и Фармация
 ж.к. Лозенец, ул. Джеймс Баучър № 1
 1164 София
 zldimitrova42@yahoo.com

ПРОУЧВАНЕ И АНАЛИЗ НА ДАННИ ЗА ОБЩАТА РАМКА НА СИСТЕМАТА ЗА ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНАТА БЕЗОПАСНОСТ В ЕС

Виолета Гетова¹, Илко Гетов²

*¹Изпълнителна агенция по лекарствата, ²Катедра Организация и икономика на фармацията,
Фармацевтичен факултет, Медицински Университет – София*

RESEARCH AND ANALYSIS OF DATA ON THE PHARMACOVIGILANCE SYSTEM FRAMEWORK IN THE EUROPEAN UNION

Violeta Getova¹, Ilko Getov²

*¹Bulgarian Drug Agency, ²Department of Organization and economics of pharmacy,
Faculty of pharmacy, Medical University - Sofia*

Резюме. Поддържането на система за проследяване на лекарствената безопасност е задължение на всички притежатели на разрешение за употреба и на регулаторните институции на страните-членки. Европейската агенция по лекарствата (EMA) играе ключова роля на координатор на всички основни процеси в пост-маркетинговото наблюдение на лекарствените продукти. Чрез създаването на редица интегрирани системи и способности за вътрешна комуникация EMA цели обмяна на опит и сътрудничество между експертите от всички държави-членки с цел осигуряване на високо качество при оценяването на събраните данни.

Ключови думи: проследяване на лекарствената безопасност, система, Европейски съюз

Summary. The maintenance of a pharmacovigilance system is a legal obligation of all marketing authorization holders and regulatory authorities in the member states. The European Medicines Agency (EMA) plays a key role as a coordinator of the main processes in the post-marketing surveillance of the medicinal products. With the creation of several shared systems and internal communication tools EMA aims at exchange of experience and collaboration between the experts of all member states in order to insure high quality data evaluation.

Keywords: pharmacovigilance, system, European Union

ВЪВЕДЕНИЕ

Лекарствената безопасност е наука и съвкупност от дейности, свързани с откриването, оценката, разбирането и предпазването от нежелани реакции, както и други проблеми, произтичащи от употребата на лекарствени продукти /ЛП/ (1). В обхвата на лекарствената безопасност влизат случаи

на предозиране, злоупотреба, употреба извън одобрените показания, неправилна употреба, лекарствена грешка, експозиция на лекарственото вещество по време на работа. Поддържането на система за проследяване на лекарствената безопасност е законово разписано задължение на притежателите на разрешение за употреба /ПРУ/ и националните

компетентни органи /НКО/. Нейната основна цел е събиране на нови данни за възможни рискове и нежелани ефекти от употребата на лекарствените продукти в реалната клинична практика (2).

На територията на Европейския съюз основна регулаторна функция във фармацевтичния сектор изпълнява Европейската агенция по лекарствата (3). Тя е свързана с дейността на компетентните органи в страните-членки на ЕС като издава препоръки, ръководства и алгоритми за осъществяване на риск-минимизиращите дейности и по този начин играе ролята на координатор на регулаторните институции в ЕС.

СИСТЕМА ЗА ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНАТА БЕЗОПАСНОСТ В ЕВРОПЕЙСКИЯ СЪЮЗ

През 2005 г. Европейската комисия инициира интензивен преглед на системата за проследяване на лекарствената безопасност в ЕС, като след редица проучвания и консултации през юни 2012г. влязоха в сила най-големите промени в законодателството от 1995 г. насам. Основните законодателни актове в тази област са Директива 2010/84/ЕС и Регламент 1235/2010, които допълват предходните Директива 2001/83 и Регламент 726/2004. По-късно – през октомври 2012 г. – бяха създадени и Регламент 1027/2012 и Директива 2012/26 (влизачи в сила от 2013 г.).

• ДОБРА ПРАКТИКА ПО ЛЕКАРСТВЕНА БЕЗОПАСНОСТ /GVP/

Добрата практика по лекарствена безопасност е ръководство на ЕМА с практическа насоченост, което разглежда различните аспекти на проследяването на лекарствената безопасност и дава подробни и систематични указания за извършване на ежедневните дейности, свързани с нея. GVP е разделена на 16 модула, като на този етап са публикувани 12 и всеки от тях е фокусиран в конкретна тема:

1. Модул 1: Система по проследяване на лекарствената безопасност и системи по качеството – ръководство за създаване и поддържане на система по проследяване на лекарствената безопасност, отговаряща на стандартите за качество.

2. Модул 2: PV master file – ръководство за поддържането, съдържанието и подаването към регулаторните институции на PV master file.

3. Модул 3: Инспекции по лекарствена безопасност – ръководство за планиране, провеждане,

отчитане и проследяване на инспекции по лекарствена безопасност.

4. Модул 4: Одити по лекарствена безопасност – ръководство по планиране и провеждане на одити на системата по лекарствена безопасност с цел хармонизиране и улесняване на процесите по одитиране.

5. Модул 5: Системи за управление на риска – описание на основните процеси по управление на риска по време на жизнения цикъл на даден лекарствен продукт; структура и съдържание на план за управление на риска.

6. Модул 6: Управление и докладване на нежелани лекарствени реакции /НЛР/ – описание на законовите изисквания за събиране, управление и докладване на данни за нежелани реакции към лекарствени продукти, разрешени за употреба в ЕС.

7. Модул 7: Периодични доклади за безопасност /ПДБ/ – структура, съдържание, обхват и основни точки на ПДБ.

8. Модул 8: Проучвания за безопасност след получаване на разрешение за употреба – ръководство за законовите изисквания, научните стандарти и стандартите за качество при провеждане на интервенционални и неинтервенционални проучвания за безопасност; описание на процедурите и изискванията за докладване на резултати при проучванията, вменени като задължение от дадена регулаторна институция; Допълнение 1: Допълнителна информация за изискванията към предаването на протоколи, доклади за напредък и финални доклади от постмаркетингови проучвания за безопасност /PASS/ и регистрация на неинтервенционални проучвания (второ преразглеждане в сила от 08.08.2016).

9. Модул 9: Управление на сигнал – ръководство за провеждане на всеки един от етапите при детекция и управление на сигнал.

10. Модул 10: Допълнително наблюдение – описание на принципите на поставяне на ЛП под допълнително наблюдение и особености на проследяването на лекарствената безопасност при такива продукти.

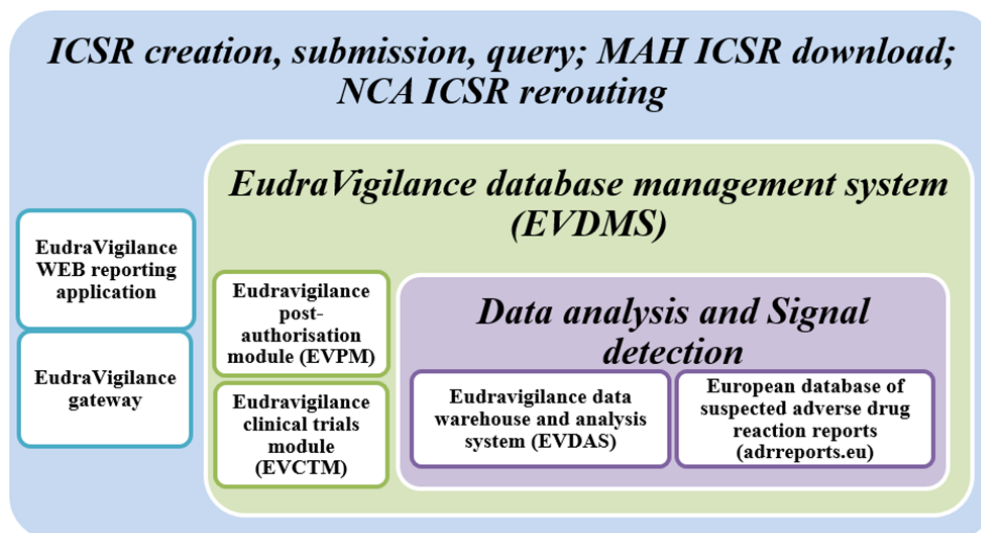
11. Модул 15: Комуникация, свързана с лекарствената безопасност – ръководство за управление и разпространяване на комуникационни средства, свързани с лекарствената безопасност (кратка характеристика на продукта /КХП/, листовка, опаковка).

12. Модул 16: Риск-минимизиращи средства – избрани инструменти и индикатори за оценка на ефективността – допълнителни средства (преки съобщения до медицинските специалисти, обучителни материали и др.); Допълнение 1: характеристики и изисквания към обучителните материали.

Темите от модули 11 и 14 са разгледани в секция *partners and networks*, модул 12 в *post-authorization*, модул 13 в *incidents management plan* от сайта на ЕМА (4).

Всеки от тези модули има за цел както да подобри разбирането за конкретната дейност и какъв е резултатът от нея, така и да въведе стандарти за извършването ѝ, така че тя да отговаря на стандар-

нето на информацията за НЛР е въведен единният медицински речник MedDRA /Medical dictionary for regulatory activities/, като използването му е задължително регулаторно изискване. Чрез MedDRA се унифицират и приравняват термини от различни езици, което позволява както лесното им кодиране и анализиране, така и премахва необходимостта от преводи и съответно възможните неточности и усложнения, произлизащи от тях. По силата на чл. 57 от Регламент №726/ 2004 ПРУ има ангажимент да регистрира в Eudravigilance лекарствените си продукти, както и да информира ЕМА своевременно за свои новоразрешени ЛП. Към настоящия момент ПРУ трябва да изпраща чрез Eudravigilance



Фиг. 1. Компоненти на системата за проследяване на лекарствената безопасност Eudravigilance (4)

ти за качество.

● СИСТЕМА ЗА ДОКЛАДВАНЕ И АНАЛИЗИРАНЕ НА СЪОБЩЕНИЯТА ЗА НЛР НА ТЕРИТОРИЯТА НА ЕС

Във всички свои дейности, свързани с проследяването на лекарствената безопасност регулаторните институции следват препоръките и стандартите на ЕМА и ЕС. Ръководство за работа с получените съобщения за нежелани лекарствени реакции /НЛР/, НКО и ПРУ е GVP модул 6. В него е описана единната система за електронно докладване – Eudravigilance. Тя е разделена на два модула – клинични изпитвания и пост-маркетингови данни – и позволява на регистрирани потребители да въвеждат, получават и изпращат данни за получени съобщения за НЛР в единен електронен формат, както и да получават и изпращат потвърждения. В кодира-

съобщения за сериозни НЛР към регулаторните институции на национално ниво и към ЕМА в срок от 15 дни (и НКО към ПРУ и ЕМА), като с предвидените промени през 2017 г. ще отпадне ангажимента за директен обмен на съобщения за НЛР между НКО и ПРУ. Предвижда се ЕМА да поеме функцията да разпределя и пренасочва съобщенията в зависимост от това в коя държава-членка е възникнала описаната НЛР.

Събраните чрез Eudravigilance съобщения се екстрахират и обработват чрез друга система на ЕМА – EVDAS. Основна нейна функция е оценката на получените съобщения и т.нар. детекция на сигнал. Сигналът се дефинира като „информация, която произтича от един или няколко източника (вкл. наблюдения и експерименти), която предполага потенциално нова причинно-следствена връз-

ка, или нов аспект на вече известна такава, между интервенция и събитие или поредица от събития – позитивни или нежелани, която е с достатъчна вероятност, за да се счита за значима” (5). Детекцията на сигнал е само първата стъпка от генерирането на такъв. Тя е последвана от валидиране, анализ и приоритизиране, оценка, издаване на препоръки за действие и обмен на информация.

Детекцията на сигнал е основана на регулярно наблюдение на големи бази от данни за спонтанно докладвани НЛР. Това позволява статистическата обработка на получените съобщения за определен период от време и откриване на т.нар. диспропорционалност при докладване. Въпреки това, статистическите методи имат доста ограничения, които не позволяват наличието на диспропорционалност непременно да се свърже с нов сигнал. Оценката на данните трябва винаги да е съпроводена с клинична преценка и оценка на възможната причинно-следствена връзка от биологична и фармакологична гледна точка. Именно този етап на оценяване, както и проучвания за наличие на подобни данни в литературни източници, е част от процеса на валидиране. Важни параметри на валидирането е оценката на сериозността на реакцията и наличието на замъгляващи фактори, като например лекарствени взаимодействия или съпътстващи заболявания. При приоритизиране на сигналите се преценява важността на новооткрития риск за опазване на общественото здраве. Сигнали, които биха довели до промяна в профила на безопасност на даден(и) ЛП, сериозни или често възникващи НЛР и НЛР, свързани с употребата на ЛП под допълнително наблюдение изискват незабавна обработка и се разглеждат приоритетно. Целта на оценката на вече валидиран сигнал е да се прецени необходимостта от събиране на допълнителни данни от други източници и предприемането на съответни регулаторни мерки. Събирането на информация може да включва различни по естеството си източници и обхвата ѝ може да се разшири и до други ЛП от същия клас или до по-широк медицински термин. Проведената оценка завършва с препоръка за предприемане на регулаторно действие: включване на нови предупреждения, отпадане или включване на допълнителни показания/противопоказания, регулярно наблюдение на сигнала и дори до прекратяване на производство и изтегляне на ЛП от пазара. Информация за нови рискове, съмнения по отношение на безопасността и сигнали трябва да се обменя не-

прекъснато между ЕМА, ПРУ и НКО. В случаите, в които оценката на сигнала има важно значение за общественото здраве или води до промяна в риск/полза профила на ЛП тази информация следва да се предостави публично – на пациенти и медицински специалисти – и на засегнатите ПРУ ако има такива.

● КОМУНИКАЦИЯ МЕЖДУ НКО НА ТЕРИТОРИЯТА НА ЕС

НКО обменят информация помежду си чрез EPITТ /European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool/. Тази електронна платформа е създадена с цел експертите от различните институции да имат достъп до важни за безопасността документи, да отговарят на запитвания от други държави, както и самите те да отправят такива с цел консултация с добрите практики от други държави-членки.

ПРУ, страните-членки и ЕМА имат задължението да следят внимателно и постоянно получаваните съобщения за НЛР. За ЛП, разрешени за употреба в съответствие с Директива 2001/83 в повече от една страна-членка и за активни вещества, които се съдържат в поне един ЛП разрешен по Директива 2001/83 ЕМА в съгласие с Координационната група за процедури по взаимно съгласие и децентрализирани процедури /CMDh/ може да определи водеща страна-членка, която да има ангажимента да следи информацията в Eudravigilance и да валидира евентуално възникнали сигнали.

● ДЕЙНОСТ НА КОМИТЕТА ЗА ОЦЕНКА НА РИСКА В ОБЛАСТТА НА ФАРМАКОЛОГИЧНАТА БДИТЕЛНОСТ /PRAC/

Основна роля в оценката на вече валидиран сигнал играе PRAC. PRAC се състои от представители на държавите-членки и на Европейската комисия. Комитетът се събира всеки месец и обсъжда нововъзникнали проблеми в безопасността на ЛП. Това включва всички аспекти на управлението на риска – детекция, оценка, мерки за намаляване на риска, инспекции по лекарствена безопасност и пост-маркетингови проучвания. PRAC има ангажимента да издава препоръки към CMDh (когато разрешените са издадени по национални процедури) или становище към Комитета за лекарствени продукти за хуманна употреба към ЕМА /CHMP/ (когато поне едно от разрешените е издадено по централизирана процедура) (6). Становищата след прегледа на безопасността, проведен в PRAC, се публикуват на страницата на ЕМА и са обществено достъпни. Страните-членки имат ангажимента

да публикуват публично тези становища на своите интернет-страници.

В дейността на PRAC са заложили и обществени изслушвания, като те ще бъдат около два пъти в годината, по предварително решение и по теми, за които се счита за важно да се чуе общественото мнение (7).



Фиг. 2. Схема на отделните етапи при провеждането на арбитражни процедури (4).

АНАЛИЗ НА ДАННИ ОТ СИСТЕМАТА ЗА ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНАТА БЕЗОПАСНОСТ НА НИВО ЕС

На таблица 1 са посочени приключилите и текущите процедури в PRAC през 2016 г.

• УЧАСТИЕ НА ПАЦИЕНТА В СИСТЕМАТА ПО ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНАТА БЕЗОПАСНОСТ

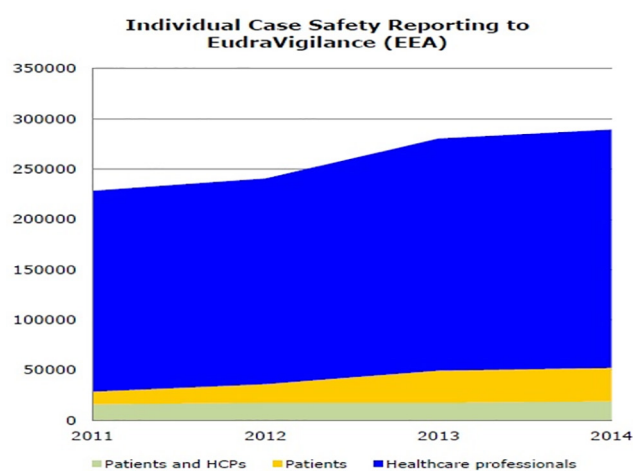
През 2012 г. с промените във фармацевтичното законодателство на ЕС се засили ролята на потребителите и им се даде възможност да се включат активно в събирането на данни за безопасността на лекарствени продукти. Пациентите вече могат да докладват директно към регулаторните институции всяка подозирана нежелана лекарствена реакция (8). В България във всяка листовка на лекарствен продукт е включен призив за докладване с посочени координати за контакт с националния компетентен орган Изпълнителна агенция по лекарствата.

Табл. 1. Арбитражни процедури по преразглеждане на съотношението полза/риск от органите на ЕМА в рамките на 2016 г. *

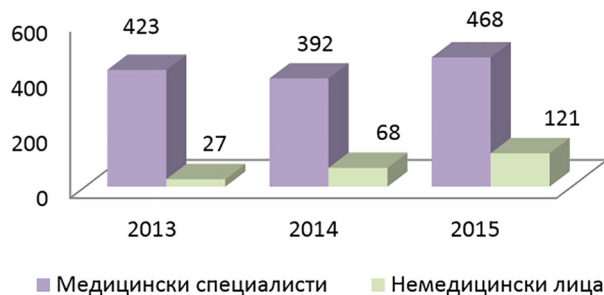
Продукт	Проблем	Резултат от преразглеждането
Tysabri (натализумаб)	Повишен риск от мозъчна инфекция от типа прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)	Потвърдени препоръки за минимизиране на риска: лечението с Tysabri при пациенти с висок риск от развитие на ПМЛ трябва да продължи само ако ползите надвишават рисковете; необходимост от по-чести ЯМР сканирания при високорискови пациенти
Фузафунгин спрей за лечение на инфекции на горните дихателни пътища	Редки, но тежки и животозастрашаващи алергични реакции	Отнемане на разрешенията за употреба на фузафунгин спрейове за лечение на инфекции на горните дихателни пътища
Инхалаторни кортикостероиди за лечение на ХОББ	Преразглеждане на вече известен риск от пневмония	Не са открити разлики в риска при различните продукти от този клас
SGLT2-инхибитори за лечение на диабет тип 2	Повишен риск от развитие на атипична диабетна кетоацидоза	Потвърждение на повишен риск от развитие на атипична кетоацидоза с леко повишени стойности на кръвна захар и напомняне, че SGLT2-инхибиторите не са показани за лечение на диабет тип 1
Директно действащи антивирусни средства за лечение на хроничен хепатит С	Риск от реактивиране на хепатит В вирусна инфекция и развитие на хепатоцелуларен карцином	В процес на преразглеждане
Гадолиний-съдържащи контрастни вещества, използвани при ЯМР	Риск от натрупване в мозъчната тъкан (засега без съобщения за НЛР)	В процес на преразглеждане
Zydelig (идепалисиб)	Повишен риск от развитие на инфекции, вкл. <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Потвърден положителен профил на безопасност на ЛП и потвърдени препоръки за намаляване на риска от развитие на инфекции (системно приложение на антибиотици, рутинно наблюдение за развитие на инфекции)
SGLT2-инхибитори (първоначално само канаглифлозин) за лечение на диабет тип 2	Риск от ампутации в долните крайници	В процес на преразглеждане

Фактор VIII-съдържащи ЛП за лечение на хемофилия	Повишен риск от развитие на инхибитори, при пациенти лекувани с ЛП получени по рекомбинантна ДНК технология	В процес на преразглеждане
Парацетамол с модифицирано и удължено освобождаване	Риск токсичност в следствие от предозиране	В процес на преразглеждане
Ретиноид-съдържащи ЛП	Преразглеждане на мерките за намаляване на риска от тератогенно действие и развитие на невропсихични разстройства	В процес на преразглеждане

*За целите на статията беше разглеждана информацията от началото на 2016 г. до последната проведена към момента на публикуване среща на PRAC (30.08.2016-02.09.2016) в гр. Лондон, Великобритания.



Фиг. 3. Динамика в съобщаването на НЛР в Европейската икономическа зона в зависимост от съобщителя (9).



Фиг. 4. Динамика в съобщаването на НЛР в България (10).

Ползата от това нововъведение добре се вижда в публикувания доклад на Европейската комисия за дейностите на страните-членки по проследяване на лекарствената безопасност 2012-2014. На представените графики се наблюдава тенденция за повишаване на броя на докладваните от пациенти НЛР.

Същата тенденция се наблюдава и в годишните доклади на ИАЛ, където делът на пациентските съобщения нараства всяка следваща година.

Броят на съобщенията за НЛР от медицински специалисти също нарастват прогресивно в изми-

налите години, като броят им се запазва относително постоянен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Всеобщо е разбирането, че фармацевтите са най-достъпните медицински специалисти в ЕС. В тази връзка, основно задължение на фармацевтите, вкл. болничните фармацевти е активното участие в мониторирането на лекарствената употреба и проследяването на лекарствената безопасност. Фармацевтите, като специалисти във всички аспекти на лекарствата могат съществено да допринесат към прякото докладване на НЛР и разясняване на същността на проследяването на лекарствената безопасност на немедицински лица. Болничните фармацевти, чрез ежедневния си контакт с други медицински специалисти, могат да играят роля на техни консултанти, стимулирайки ги да бъдат запознати с различните източници на лекарствена информация (сайта на ИАЛ, бюлетин „Нежелани лекарствени реакции“, данни от научни статии и научни и професионални форуми) и да участват активно в системата за пост-маркетингово наблюдение на получените разрешение за употреба лекарствени продукти.

ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА

1. Григоров, Е. и кол. Методологичен подход за медико-социално проучване за нуждите на постмаркетинговия лекарствен мониторинг, Социална медицина, 2012 (20) No.2-3, с.70-72.
2. Костов, Е., В. Белчева, Е. Григоров. Лекарствена регулация – история, настояще и бъдеще, Сборник доклади и резюмета от 13-та юбилейна сесия на МК-Плевен 2-3.10.2014г., с.112-129.
3. Стоименова А., Антонов Л., Биологични, биотехнологични и биоподобни лекарствени продукти, Годишник по болнична фармация, 2015, 1, 16-24.
4. www.ema.europa.eu
5. CIOMS, Report of the Council for International Organisations of Medical Sciences Working group

- VIII Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance, Geneva, 2010.
6. Изпълнителна агенция по лекарствата, Бюлетин НЛР, 1/2016.
 7. Цачева Н., К. Любомирова, М. Янчева-Стойчева, Т. Кундуржиев, Е. Насева. Трудова медицина и обществено здраве. Трета част: Статистика в трудовата медицина, МУ-София, 2015.
 8. Лебанова, Хр. Изследване на пациентите като източник на информация за системата за проследяване на лекарствената безопасност в България, Дисертационен труд за придобиване на ОНС „Доктор” по научната специалност „Фармакоикономика и фармацевтична регулация”, София, 2014 г.
 9. Pharmacovigilance related activities of Member states and the European Medicines Agency, concerning medicinal products for human use 2012-2014, European Commission.
 10. Изпълнителна агенция по лекарствата, Годишен доклад 2015 г., www.bda.bg

✉ Адрес за кореспонденция:
Маг. фарм. Виолета Гетова
Изпълнителна агенция по лекарствата
Ул. Дамян Груев №8
1303 София
violeta.getova@bda.bg

АНАЛИЗ РАЗХОД-ЕФЕКТИВНОСТ НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ХРОНИЧНА ЛИМФОЦИТНА ЛЕВКЕМИЯ

Тони Веков¹, Славейко Джамбазов²

¹Факултет по Фармация, Медицински университет - Плевен

²Факултет по Обществено здраве, Медицински университет - Плевен

COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF THE HEALTH TECHNOLOGIES FOR TREATMENT OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

Toni Vekov¹, Slaveyko Djambazov²

¹Faculty of Pharmacy, Medical University - Pleven

²Faculty of Public Public Health, Medical University - Pleven

Резюме. Представени са анализ и оценка на целевите здравни технологии (антитела и киназни инхибитори), използвани за лечение на хронична лимфоцитна левкемия в България през 2016 г. Целта е създаване на фармакотерапевтични насоки за лечение на ХЛЛ, базирани на клинични данни за сравнителна терапевтична ефикасност и на икономически данни за сравнителна разходна ефективност на възможните терапевтични алтернативи (компаратори). Направен е систематичен преглед на публикувани данни от оценки на здравни технологии за лечение на ХЛЛ в MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library за периода януари 2005–юни 2016 г. Данните за здравните ползи, изразени като допълнителни QALY, са директно трансферирани от други страни. Данните за разхода за лекарствени терапии са базирани на локалните референтни цени в България, достъпни в Позитивен лекарствен списък към юли 2016 г. Анализът на икономическите данни и оценката на здравните технологии в България за лечение на хронична лимфоцитна левкемия препоръчва RIT в комбинация с FLU и СУС като възможна ефикасна и разходно ефективна първа терапевтична линия при пациенти с ХЛЛ и втора терапевтична линия при пациенти с релапсираща или рефрактерна ХЛЛ. При пациенти с ХЛЛ и делеция 17p или мутация TP53 се препоръчва като първа терапевтична линия комбинирана терапия IDE и RIT.

Ключови думи: хронична лимфоцитна левкемия, антитела, киназни инхибитори, фармако-икономически оценки, терапевтични алтернативи, разходна ефективност

Summary. Presented are analysis and assessment of target health technologies (antibodies and kinase inhibitors) used to treat chronic lymphocytic leukemia in Bulgaria during 2016. The aim of the study is to create pharmacotherapeutic guidelines for the treatment of CLL, based on clinical data for comparative therapeutic efficacy and economic data for comparative cost-effectiveness of possible therapeutic alternatives (comparators). We perform a systematic review of published data from health technology assessment for the treatment of CLL in MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library for the period January 2005-June 2016 data for health benefits in terms of additional QALY, are directly transferred from other countries. Data on the cost of medicines therapies are based on local reference

prices in Bulgaria available in the positive drug list to July 2016. The analysis of economic data and health technology assessment in Bulgaria for the treatment of chronic lymphocytic leukemia recommended RIT in combination with FLU and CYC as a possible efficient and cost-effective first-line therapy in patients with CLL and second line therapy in patients with relapsing or refractory CLL. In patients with CLL and deletion 17B or TP53 mutation recommended as first line therapeutic combination therapy both IDE and RIT.

Keywords: *chronic lymphocytic leukemia, antibodies, kinase inhibitors, pharmacoeconomic evaluations, therapeutic alternatives, cost-effectiveness*

ВЪВЕДЕНИЕ

Хроничната лимфоцитна левкемия (ХЛЛ) е неоплазия от мономорфни В-лимфоцити в периферната кръв, костния мозък, слезката и лимфните възли, примесени с пролимфоцити и параимунобласти, с формиране на псевдофоликули в тъканните инфилтрати [1]. ХЛЛ е най-често срещаният тип левкемия, като представлява около 40% от всички случаи на левкемия. Над 75% от новодиагностицираните пациенти са над 50-годишна възраст, като по-голямата част са мъже. Честотата на ХЛЛ се увеличава много бързо с напредване на възрастта [2].

По данни на Българския национален раков регистър фактичката заболяемост през 2012 г. е 4,1/100 000 човека, което представлява приблизително 300 новодиагностицирани пациенти годишно. Заболяемостта при мъжете е средно 4,6/100 000, а при жените – 3,6/100 000. Регистрираната заболяемост по възрастови групи показва значително увеличение над 65 години – 16,0/100 000, над 70 години – 14,1/100 000, над 75 години – 11,9/100 000, над 80 години – 12,5/100 000 и над 85 години – 15,4/100 000, в сравнение с възрастовите групи в диапазона 40-65 години, където заболяемостта варира в границите 1,5-9,5/100 000 [3].

Общата регистрирана смъртност в България от ХЛЛ е 2,3/100 000, което представлява 170 смъртни случая годишно. Както заболяемостта, така и смъртността са по-високи при мъжете (2,7/100 000) в сравнение с жените (1,6/100 000). Средната петгодишна преживяемост на пациентите с ХЛЛ в България е 46,0%. Показателят за релативна петгодишна преживяемост в страните от ЕС има значително по-висока стойност – 68,6% [3].

Анализът на епидемиологичните данни и средната преживяемост на пациентите в България стига до извода, че ХЛЛ е заболяване, за което терапевтичните резултати и достъпността до лечение трябва да бъдат подобряни.

Одобрените лекарствени продукти, използвани за целеви терапии за лечение на ХЛЛ към 2016 г.

в България са rituximab (RIT), obinutuzumab (OBI), ofatumumab (OFA), idelalisib (IDE) и ibrutinib (IBR).

Оценката на здравните технологии (ОЗТ) е описана като „мултидисциплинарен процес, който обобщава информация за медицински, социални, икономически и етични въпроси, свързани с използването на здравна технология по систематичен, прозрачен, безпристрастен, стабилен начин“. Обхватът на оценката зависи от технологията, която се оценява, но може да включва всички или всеки един от тези проблеми [4]. Едно от най-популярните приложения на ОЗТ и фармакоикономиката в частност е да подпомагат вземането на решения и да помогне на управленците, да определят какво да бъде заплащано с публични средства, за да се оптимизира достъпа до лекарствени продукти [5].

ЦЕЛ НА ПРОУЧВАНЕТО

Оценяване на допълнителните разходи (Δ costs), допълнителните здравни ползи (Δ QALY) и тяхното съотношение (ICER) на целевите лекарствени терапии за лечение на ХЛЛ в България чрез трансфериране и адаптиране на данни от оценки на здравни технологии, провеждани в други страни.

Целта е създаване на фармакотерапевтични насоки за лечение на ХЛЛ, базирани както на клинични данни за сравнителна терапевтична ефикасност, така и на икономически данни за сравнителна разходна ефективност на възможните терапевтични алтернативи (компаратори).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Реализиран е систематичен преглед на публикувани данни от оценки на здравни технологии за лечение на ХЛЛ. Използвани са следните бази данни – MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library. Литературното търсене обхваща периода януари 2005–юни 2016.

Критериите за включване на данни от публикуваните изследвания са:

– Оценката на здравната технология да представлява пълен икономически анализ от типа разход/ефективност (CEA), разход/ползност (CUA) или разход/полза (CBA).

– Резултатите от оценките да са представени като допълнителни разходи, допълнителни ползи и тяхното инкрементално съотношение. Преимуществено са включени оценки, в които здравните пози са представени като крайни здравни резултати (QALY), а не като сурогатни резултати (преживяемост без прогресиране на заболяването, PFS).

– Качеството на докладваните резултати съответства на общоприетите стандарти (CHEERS) [6].

Данните за здравните ползи, изразени като допълнителни QALY, са директно трансферирани от

други страни. Данните за разхода за лекарствени терапии са базирани на локалните референтни цени в България, достъпни в Позитивен лекарствен списък към юли 2016 г. [7].

РЕЗУЛТАТИ

Селекцията на публикуваните данни от оценките на алтернативните здравни технологии за лечение на ХЛЛ (RIT, OFA, OBI, IDE, IBR) установи 20 проучвания, които отговарят на критериите за включване в настоящия анализ. Основните параметри на оценките на здравните технологии са представени в табл.1.

Таблица 1. Основни параметри на икономически оценки на целеви лекарствени терапии за лечение на ХЛЛ

Автор, година	Страна	Целева популация, компаратори	Основни параметри	Резултати
1	2	3	4	5
M. Adena et al., 2014 [8]	Австралия	Първа линия терапия, ХЛЛ, FLU/CYC/RIT vs. FLU/CYC	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки, здравни Времеви хоризонт: 15 години Дисконтиране: 5% Моделиране: модел на Марков Референтна година: 2009 Анализ на чувствителността: PSA	PFS: 30,6 мес. vs. 20,6 мес. OS: NR vs. 51,9 мес. Δ QALY + 0,57 ICER A\$ 41 645/ QALY
L. Casado et al., 2011 [9]	Испания	Втора линия терапия, P/P ХЛЛ, FLU/CYC/RIT vs. FLU/CYC	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки, здравни Времеви хоризонт: 10 години Дисконтиране: 3,5% Моделиране: модел на Марков Референтна година: 2010 Анализ на чувствителността: PSA, DSA	PFS: 29,8 мес. vs. 20,6 мес. OS: 41,58 vs. 40,45 мес. Δ QALY + 0,479 ICER € 24 781/ QALY
NICE, 2010 [10]	Великобритания	Втора линия терапия, P/P ХЛЛ, FLU/CYC/RIT vs. FLU/CYC	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки, здравни Времеви хоризонт: 25 години Дисконтиране: NR Моделиране: модел на Марков Референтна година: 2010 Анализ на чувствителността: PSA	PFS: 30,6 мес. vs. 20,6 мес. OS: NR vs. 51,9 мес. Δ QALY + 0,585 ICER £ 15 600/ QALY
NICE, 2010 [11]	Великобритания	Втора линия терапия, P/P ХЛЛ, OFA vs. BSC	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки, здравни Времеви хоризонт: 10 години Дисконтиране: 3,5% Моделиране: модел на Марков Референтна година: 2010 Анализ на чувствителността: PSA	PFS: 13,7 мес. vs. 5,7 мес. Δ QALY + 0,497 ICER £ 38 421/ QALY
A. Xenakis et al., 2014 [12]	САЩ	Втора линия терапия, P/P ХЛЛ, IDE/RIT vs. RIT	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки, здравни Времеви хоризонт: 5 години Дисконтиране: 3,0% Моделиране: модел на Марков Референтна година: 2014 Анализ на чувствителността: PSA, DSA	
M. Gouveia et al., 2015 [13]	Португалия	Втора линия терапия, P/P ХЛЛ, IDE/RIT vs. RIT	Перспектива: обществена Разходи: преки и косвени Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3,5% Моделиране: модел на Марков Референтна година: 2015 Анализ на чувствителността: PSA	Δ cost + € 82 189 Δ QALY + 2,51 ICER € 32 702/QALY

M. Marchetti et al., 2015 [14]	Италия	Втора линия терапия, P/P ХЛЛ, IDE/RIT vs. FLU/CYC/RIT, IDE/RIT vs. BEN/RIT, IDE/RIT vs. BEN/OFA, IDE/RIT vs. RIT, IDE/RIT vs. OFA	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки, здравни Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3% Моделиране: модел на Марков Референтна година: 2015 Анализ на чувствителността: PSA, DSA	IDE/RIT vs. FLU/CYC/RIT: Δ QALY + 0,94 Δ cost + € 19 051 ICER € 20 441/QALY IDE/RIT vs. BEN/RIT, Δ QALY + 1,54 Δ cost + € 40 550 ICER € 26 445/QALY IDE/RIT vs. BEN/OFA Δ QALY + 1,68 Δ cost + € 35 945 ICER € 21 466/QALY IDE/RIT vs. RIT, Δ QALY + 2,09 Δ cost + € 29 873 ICER € 14 376/QALY IDE/RIT vs. OFA Δ QALY + 2,62 Δ cost + € 3294 ICER € 1263/QALY
J.S. Yu et al., 2015 [15]	САЩ	Втора линия терапия, P/P ХЛЛ, IDE/RIT vs. RIT	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки, здравни Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3% Моделиране: модел на Марков Референтна година: 2014 Анализ на чувствителността: PSA	Δ cost + \$ 518 795 Δ QALY + 2,14 ICER \$ 242 884/QALY
H. Leleu et al., 2015 [16]	Франция	Втора линия терапия, P/P ХЛЛ, IDE/RIT vs. RIT	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки, здравни Времеви хоризонт: 10 години Дисконтиране: 4% Моделиране: модел на Марков Референтна година: 2014 Анализ на чувствителността: PSA	ICER € 30 481/ QALY
W. Sullivan et al., [17]	Англия, Уелс	Втора линия терапия, P/P ХЛЛ, del 17p/TP53 mut IDE/RIT vs. RIT, IDE/RIT vs. OFA, IDE/RIT vs. BSC	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки, здравни Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3,5% Моделиране: модел на Марков Референтна година: 2015 Анализ на чувствителността: PSA, DSA	IDE/RIT vs. RIT ICER £ 21 224/ QALY IDE/RIT vs. OFA ICER £ 9116/ QALY IDE/RIT vs. BSC ICER £ 28 015/ QALY
NCPE, 2016 [18]	Англия	Втора линия терапия, P/P ХЛЛ, del 17p/TP53 mut IDE/RIT vs. RIT	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки, здравни Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3% Моделиране: модел на Марков Референтна година: 2015 Анализ на чувствителността: PSA	Δ cost + € 83 900 Δ QALY + 1,79 ICER € 46 961/QALY
W. Herring et al., 2016 [19]	Канада	Първа линия терапия, ХЛЛ, OFA/CHL vs. CHL	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки, здравни Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3% Моделиране: модел на Марков Референтна година: 2013 Анализ на чувствителността: DSA	Δ cost + \$Can 27 866 Δ QALY + 0,41 ICER \$Can 68 647/QALY
C. Reyes et al., 2014 [20]	САЩ	Първа линия терапия, ХЛЛ, OBI/CHL vs. OFA/CHL	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки, здравни Времеви хоризонт: 10 години Дисконтиране: 3% Моделиране: модел на Марков Референтна година: 2014 Анализ на чувствителността: PSA	Δ cost + \$ 3581 Δ QALY + 0,79 ICER \$ 4533/QALY

I. Pearson et al., 2015 [21]	Великобритания	Първа линия терапия, ХЛЛ, OFA/CHL vs. CHL	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки, здравни Времени хоризонт: 25 години Дисконтиране: 3,5% Моделирание: модел на Марков Референтна година: 2014 Анализ на чувствителността: PSA	Δ cost + £ 10 492 Δ QALY + 0,32 ICER £ 32 950/QALY
G. Kumar et al., 2015 [22]	Шотландия	Втора линия терапия, IDE/RIT vs. RIT	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки, здравни Времени хоризонт: до живот Дисконтиране: 3,5% Моделирание: модел на Марков Референтна година: 2014 Анализ на чувствителността: PSA	Всички пациенти: Δ cost + £ 64 629 Δ QALY + 2,04 ICER £ 32 180/ QALY Пациенти с del 17p/TP53 mut Δ cost + £ 83 636 Δ QALY + 4,39 ICER £ 19 040/QALY
NCPE, 2015 [23]	Великобритания	Втора линия терапия, ХЛЛ, OFA vs. BSC	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки, здравни Времени хоризонт: до живот Дисконтиране: 3,5% Моделирание: модел на Марков Референтна година: 2014 Анализ на чувствителността: PSA	Δ cost + £ 13 565 Δ QALY +0,353 ICER £ 38 421/QALY
NCPE, 2015 [23]	Великобритания	Първа линия терапия, Р/Р ХЛЛ, OBI/CHL vs. RIT/BEN OBI/CHL vs. RIT/CHL OBI/CHL vs. CHL	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки, здравни Времени хоризонт: до живот Дисконтиране: 3,5% Моделирание: модел на Марков Референтна година: 2014 Анализ на чувствителността: PSA	OBI/CHL vs. RIT/BEN Δ cost + € 11 728 Δ QALY + 0,23 ICER € 50 942/ QALY OBI/CHL vs. RIT/CHL Δ cost +€ 36 328 Δ QALY + 0,995 ICER € 29 676/ QALY OBI/CHL vs. CHL Δ cost + € 17 355 Δ QALY + 0,585 ICER € 36 521/ QALY
A. Paquete et al., 2015 [24]	Португалия	Първа линия терапия, ХЛЛ, OBI/CHL vs. RIT/CHL OBI/CHL vs. CHL	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки, здравни Времени хоризонт: 25 години Дисконтиране: 5% Моделирание: модел на Марков Референтна година: 2014 Анализ на чувствителността: PSA	OBI/CHL vs. RIT/CHL Δ cost + € 12 472 Δ QALY+0,66 ICER € 18 897/ QALY OBI/CHL vs. CHL Δ cost + € 24 104 Δ QALY + 0,99 ICER € 24 348/ QALY
R. Yagudina et al., 2015 [25]	Русия	Първа линия терапия, ХЛЛ, OBI/CHL vs. RIT/CHL	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки, здравни Времени хоризонт: до живот Дисконтиране: NR Моделирание: модел на Марков Референтна година: 2015 Анализ на чувствителността: PSA	Δ cost + € 2136 Δ QALY + 0,13 ICER € 16 430/ QALY
NCPE, 2015 [26]	Великобритания	Първа линия терапия, ХЛЛ, del 17p/TP53 mut Втора линия терапия, Р/Р ХЛЛ IBR vs. RIT/BEN IBR vs. OFA	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки, здравни Времени хоризонт: 15 години Дисконтиране: 3,5% Моделирание: модел на Марков Референтна година: 2014 Анализ на чувствителността: PSA	IBR vs. RIT/BEN Δ cost + € 243 725 Δ QALY+ 2,49 ICER € 82 786/ QALY IBR vs. OFA Δ cost + € 148 212 Δ QALY + 1,62 ICER € 91 284/ QALY

Използвани съкращения: ХЛЛ – хронична лимфоцитна левкемия, FLU – fludarabine, CYC – cyclophosphamide, RIT – rituximab, QALY – quality-adjusted life years, ICER – incremental cost-effectiveness ratio, PSA – probabilistic sensitivity analysis, DSA – deterministic sensitivity analysis, A\$ – австралийски долар, \$Can – канадски долар, Р/Р ХЛЛ – рецидивираща или рефрактерна хронична лимфоцитна левкемия, OFA – ofatumumab, BSC – best supportive care, IDE – idelalisib, PFS – progression free survival, OS – overall survival, BEN – bendamustine, CHL – chlorambucil, OBI – obinutuzumab, IBR – ibrutinib

В обобщение на анализа на представените данни може да заключим следното:

1. Първа терапевтична линия за лечение на ХЛЛ без del 17p/TP53 mut.

– RIT в комбинация с химиотерапия (FLU/CYC; BEN; CHL) е разходно ефективен терапевтичен подход в сравнение с химиотерапията.

– OBI в комбинация с CHL е разходно ефективен терапевтичен подход в сравнение с OFA/CHL, RIT/CHL и CHL.

– OFA в комбинация с CHL не е разходно ефективна терапия в сравнение с CHL.

2. Втора терапевтична линия за лечение на Р/Р ХЛЛ

– RIT в комбинация с химиотерапия е разходно ефективен терапевтичен подход в сравнение с химиотерапия.

– IDE в комбинация с RIT е разходно ефективен терапевтичен подход в сравнение с RIT, FLU/CYC/RIT, RIT/BEN, OFA/BEN, OFA.

– OFA и IBR не са разходно ефективни лекарствени продукти за втора терапевтична линия за лечение на релапсираща или рефрактерна хронична лимфоцитна левкемия (Р/Р ХЛЛ).

3. Първа терапевтична линия за лечение на del 17p/TP53 mut ХЛЛ

Косвеното сравнение IDE/RIT vs. IBR показва, че вероятно терапията IDE/RIT допринася повече здравни ползи (+1,00 QALY) в сравнение с IBR за пациентите с del 17p/TP53 mut ХЛЛ.

Адаптирането на данните от икономическите оценки към локалната среда в България се базира на директно трансфериране на данните за терапевтична ефикасност и използване на локални данни за разходите за терапия към юли 2016 г. (табл. 2).

Лекарствените продукти OBI и IBR не са включени към този момент в Позитивен лекарствен списък (ПЛС) и не се реимбурсират от публичния фонд.

Допълнителните ползи, допълнителните разходи и тяхното инкрементално съотношение са представени в табл. 3.

Таблица 2. Стойност на разходите за едногодишна целева лекарствена терапия

Лекарствен продукт	Дозировка и начин на приложение	Количество лекарствен продукт за едногодишно лечение, mg	Референтна цена, лв./mg	Стойност на разхода за едногодишна терапия
RIT	375 mg/m ² на ден 1 от първи терапевтичен цикъл, 500 mg/m ² на ден 1 от следващите пет терапевтични цикъла	5462	4,91228	26 831
OFA	Първи цикъл – 300 mg на ден 1 и 1000 mg на ден 8. Следващи до 11 цикъла – 1000 mg на ден 1 от всеки цикъл	12 300	4,73568	58 249
IDE	150 mg два пъти дневно	109 500	0,9809	107 409

Използвани съкращения: RIT – rituximab, OFA – ofatumumab, IDE – idelalisib

Таблица 3. Δ QALY, Δ costs, ICER на целеви лекарствени терапии за лечение на ХЛЛ в България (юли 2016)

Лекарствени алтернативи, терапевтична линия	Δ QALY	Δ costs, лв.	ICER, лв./QALY
Първа линия терапия ХЛЛ, FLU/CYC/RIT vs. FLU/CYC	0,57	26 831	47 072
Втора линия терапия ХЛЛ, FLU/CYC/RIT vs. FLU/CYC	0,53	26 831	50 624
Втора линия терапия ХЛЛ, IDE/RIT vs. RIT	1,74	107 409	61 730
Втора линия терапия del 17p/TP53 mut ХЛЛ, IDE/RIT vs. RIT	3,09	107 409	34 760
Първа линия терапия ХЛЛ, OFA/CHL vs. CHL	0,37	58 249	157 430

Използвани съкращения: FLU – fludarabine, CYC – cyclophosphamide, RIT – rituximab, IDE – idelalisib, OFA – ofatumumab, CHL – chlorambucil, ICER – incremental cost-effectiveness ratio, QALY – quality-adjusted life years, ХЛЛ – хронична лимфоцитна левкемия

ОБСЪЖДАНЕ

При възприемане на ценови праг за реимбурсиране лекарствените терапии (threshold) ICER \leq 50 000 лв./QALY, анализът на адаптираните икономически данни от оценки на здравните технологии към локалната среда в България стига до извода, че RIT/FLU/CYC vs.FLU/CYC е разходно ефективна терапия за първа и втора линия на лечение на пациенти с ХЛЛ, а IDE/RIT vs. RIT е разходно ефективна терапия при пациенти с del 17p/TP53 mut ХЛЛ. OFA/CHL vs. CHL (ICER 157 430 лв./QALY) не може да бъде препоръчан като разходно ефективен терапевтичен подход за първа линия на лечение на пациенти с ХЛЛ.

Валидността на тези фармакотерапевтични препоръки се потвърждава от анализа на терапевтичните насоки на NICE. RIT единствено в комбинация с FLU и CYC се препоръчват като възможна първа линия терапия на пациенти с ХЛЛ (ta174) [27] и като възможна втора линия терапия на пациенти с релапсираща или рефрактерна ХЛЛ (ta193) [28]. OFA се препоръчва в комбинация с CHL като възможна първа линия терапия, но само при пациенти, при които терапия с FLU или BEN се счита за неподходяща (ta202) [29] IDE се препоръчва в комбинация с RIT като възможна първа терапевтична линия при пациенти с del 17p/TP53 mut ХЛЛ (ta 359) [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализът на икономическите данни и оценката на здравните технологии в България за лечение на хронична лимфоцитна левкемия препоръчва RIT в комбинация с FLU и CYC като възможна ефикасна и разходно ефективна първа терапевтична линия при пациенти с ХЛЛ и втора терапевтична линия при пациенти с релапсираща или рефрактерна ХЛЛ. При пациенти с ХЛЛ и делеция 17p (del 17p) или мутация TP53 (TP53 mut) се препоръчва като първа терапевтична линия комбинирана терапия IDE и RIT.

ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА

- Ghia P, Hallek M. Haematologica. Management of chronic lymphocytic leukemia. 2014 Jun;99(6):965-72.
- Михайлов Г, Грудева Ж, Славчева В и др. Хронична лимфоцитна левкемия. Методични насоки за диагностика и лечение на хематологични заболявания. Хематология 51, 2015, 3-4, 100-107.
- Заболяемост от рак в България (2012). Български национален раков регистър. Национална болница по онкология. 2014 г.

- Salchev P. Objectification of the decision-making in health technology assessment (multi-criteria approach). Bul J Publ Health 8, 2016, 2, 3-30.
- Grigorov E, Vaseva V, Getov I, Applied pharmacoeconomics – methodology, structuring and conducting of pharmacoeconomical studies. Journal of International Scientific Publications: Economy & Business 7, 2013, 1, 540-551.
- Husereau, D, M Drummond, S Petrou, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. BMC Med. 2013; 25(11):80-90.
- Позитивен лекарствен списък, юли 2016, www.ncpr.bg
- Adena M, Houltram J, Mulligan SP, et al. Modelling the cost effectiveness of rituximab in chronic lymphocytic leukaemia in first-line therapy and following relapse. Pharmacoeconomics. 2014 Feb;32(2):193-207.
- Casado LF, Garcia Marco JA, Gilsanz F, et al. Economic evaluation of rituximab added to fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine plus cyclophosphamide for the treatment of chronic lymphocytic leukemia]. Gac Sanit. 2011 Jul-Aug;25(4):274-81.
- NICE. Rituximab for the treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia, 2010.
- NICE. Ofatumumab for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia in patients who are refractory to fludarabine and alemtuzumab, 2010.
- Xenakis A, Smith N, Beckerman R et al. A decision-analytic model of idelalisib and rituximab combination therapy versus rituximab monotherapy in relapsed, unfit chronic lymphocytic leukemia. 2014 ASCO Annual Meeting, Chicago.
- Gouveia M, Silva MG, Alarcão J et al. Cost-Effectiveness Of Idelalisib In Combination With Rituximab For The Treatment Of Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CII) In Portugal. Value Health. 2015 Nov;18(7):A461-2.
- Marchetti M, Cuneo A, Mauro F et al. Is Idelalisib Cost-Effective for Refractory/Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia? a Decision Analysis in the Second-Line Setting 57th ASH Annual Meeting & Exposition, December 5-8 2015, Orlando, US
- Yu JS, Seal B, Carlson JJ. Idelalisib Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab For Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: A Cost-Effectiveness Analysis Value Health 2015 Volume 18, Issue 3, Page A203
- Leleu H, Blachier M, Mealing S, et al. Cost-Effectiveness Of Idelalisib Plus Rituximab In Chronic Lymphocytic Leukaemia. Value Health. 2015 Nov;18(7):A460.
- Sullivan W, Hadlow S, Perard R et al. The Cost Effectiveness Of Idelalisib In Chronic Lymphocytic Leukaemia In England And Wales. Value Health. 2015 Nov;18(7):A454-5.
- NCPE Cost Effectiveness Of Idelalisib (Zydelig) in combination with rituximab for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukemia: who have received an least of one prior therapy, or as first-line treatment in the presence of 17p deletion/TP53 mutation in patients unsuitable for chemo-immunotherapy. February 2016.
- Herring W, Pearson I, Purser M et al. Cost Effectiveness of Ofatumumab Plus Chlorambucil in First-Line Chronic Lymphocytic Leukaemia in Canada. Pharmacoeconomics. 2016 Jan;34(1):77-90.
- Reyes C, Gzauskas G, Becker U et al. Cost-Effectiveness Analysis of Obinutuzumab Versus Ofatumumab for Previously

- Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ASH, San Francisco, December, 2014.
21. Pearson IV, Hawe E, Zuluaga S et al. Cost-Effectiveness Of Ofatumumab Plus Chlorambucil In First-Line Chronic Lymphocytic Leukemia In The United Kingdom. Value Health. 2015 Nov;18(7):A455.
 22. Kumar G, Morton TD, Padhiar A, et al. A Scotland based cost-effectiveness analysis of idelalisib (Zydelig®) in combination with rituximab for the treatment of adults with chronic lymphocytic leukaemia (CLL). Value Health. 2015 Nov;18(7):A455.
 23. NCPE. Cost effectiveness of obinutuzumab (Gazyvaro®) (in combination with chlorambucil) for the treatment of adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia and with comorbidities making them unsuitable for full-dose fludarabine based therapy, April 2015
 24. Paquete A, Miguel LS, Pereira C, Pinto CG. Cost-Effectiveness Analysis Of Obinutuzumab For Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) In Portuguese Patients That Are Unsuitable For Full-Dose Fludarabine Based Therapy. Value Health. 2015 Nov;18(7):A463-4.
 25. Yagudina R, Kulikov A, Babiy VV. Cost-Effectiveness Analysis Of Obinutuzumab/Chlorambucil Vs Rituximab/Chlorambucil In Treatment Of Chronic Lymphocytic Leukemia. Value Health. 2015 Nov;18(7):A460.
 26. NCPE. Cost effectiveness of ibrutinib (Imbruvica®) in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukaemia who have received ≥ 1 prior therapy, or as a first-line treatment in the presence of del(17p) or TP53 mutation in patients not suitable for chemoimmunotherapy. October 2015.
 27. Rituximab for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia NICE technology appraisal guidance [TA174] Published date: 22 July 2009.
 28. Rituximab for the treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia. NICE technology appraisal guidance [TA193] Published date: 28 July 2010
 29. Ofatumumab for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia refractory to fludarabine and alemtuzumab. NICE technology appraisal guidance [ta202] Published date: 27 October 2010
 30. Idelalisib for treating chronic lymphocytic leukaemia. NICE technology appraisal guidance [TA359] Published date: 28 October 2015

✉ Адрес за кореспонденция:
Проф. Тони Веков, дмн
Медицински университет – Плевен
Факултет по фармация
Ул. Св. Климент Охридски № 1
5800 Плевен
t.vekov.mu.pleven@abv.bg

Преводна статия от Европейското списание по болнична фармация, публикувана с разрешение на Европейската асоциация на болничните фармацевти (EAHP)

The original source of this article is: *Linda J Dodds. Optimising pharmacy input to medicines reconciliation at admission to hospital: lessons from a collaborative service evaluation of pharmacy-led medicines reconciliation services in 30 acute hospitals in England*
Eur J Hosp Pharm 2014;21:95-101 doi:10.1136/ejpharm-2013-000385

**OPTIMISING PHARMACY INPUT TO MEDICINES
RECONCILIATION AT ADMISSION TO HOSPITAL:
LESSONS FROM A COLLABORATIVE SERVICE EVALUATION
OF PHARMACY-LED MEDICINES RECONCILIATION SERVICES
IN 30 ACUTE HOSPITALS IN ENGLAND**

Linda J Dodds

Medicines Use and Safety Division, East and South East England Specialist Pharmacy Services, Clinical Pharmacy Unit, Northwick Park Hospital

**ОПТИМИЗИРАНЕ НА РОЛЯТА НА ФАРМАЦЕВТИТЕ В ПРОЦЕСА
НА ЛЕКАРСТВЕНО СЪГЛАСУВАНЕ ПРИ БОЛНИЧЕН ПРИЕМ:
ИЗВОДИ ОТ СЪВМЕСТНО ОЦЕНЯВАНЕ НА УСЛУГА, ИЗВЪРШВАНА
ОТ ФАРМАЦЕВТИ В 30 БОЛНИЦИ ЗА АКТИВНО ЛЕЧЕНИЕ В АНГЛИЯ**

Линда Дж. Додс

*Дирекция за лекарствена употреба и безопасност, Източна и Югоизточна Англия
Специалист фармацевтични услуги, Отдел клинична фармация, Болница Нортуик парк*

Резюме.

Цел: Сравняване на приноса на болничните фармацевти в процеса на лекарствено съгласуване (ЛС, на англ. *Medicines Reconciliation*) за различни терапевтични области за увеличаване на наличната информация относно предоставянето на услугата.

Методи: Аптеките в 30 болници за активно лечение извършиха оценка на своите услуги за ЛС в 10 терапевтични области с помощта на пилотен въпросник за събиране на информация. Отчетени бяха случаите на пропуснати лекарствени продукти и несъответствия поради погрешна дозировка при предписване на лекарства при болничен прием, както и клиничната значимост на тези фактори. Събрани бяха данни относно характера на хоспитализацията (напр. дали е планирана), броя едновременно назначени лекарства и дали пациентът е носел в болницата лекарствата, които приема у дома.

Резултати: Разгледани бяха 3 086 ЛС и 4 041 неволни несъответствия (НН, на англ. *unintended discrepancies*) при предписването на лекарства (средна стойност 1.3/ЛС). 1 616 НН (0.52 на пациент) са определени, че са с потенциал за умерено въздействие върху лечението на пациента (Ниво 3). Отчетени бяха НН от III ниво във всички терапевтични области; в секторите „Прием на пациенти“, „Гериатрична грижа“, „Обща хирургия“ и „Ортопедия“ обаче

нормата на НН от III ниво беше по-висока в сравнение с пациентите като цяло (двустраниен Z тест, 99% доверителен интервал). Повече НН са отнесени към трето ниво сред пациентите от „Гериатрична грижа“ и „Обща хирургия“ (двустраниен Z тест, 99% доверителен интервал). Над 80% от отчетените грешки са в четири категории лекарства (за сърдечно-съдова система, централна нервна система, жлези с вътрешна секреция, дихателна система). Плановостта на хоспитализацията и наличието на собствени лекарства на пациентите оказват слабо влияние върху прецизността на назначаването на лекарства при болничния прием. Средно ЛС е отнемало 15 минути.

Изводи: Определянето на приоритетността на ЛС, водено от фармацевти (ЛСФ) единствено на принципа на терапевтична област или вид прием в болница не е подход, обезпечаващ безопасност. Вместо това следва да се търсят мултидисциплинарни методи за прилагане на ЛС, които най-оптимално използват наличната информация.

ОБЩА ИНФОРМАЦИЯ

Установено е, че непълната или неточната комуникация при прием на пациент в болница води до грешки при предписването на лекарства в до 67% от всички приеми, като между 11% и 59% от случаите са клинично значими (1-6). Непоправени, грешките извършени в момента на хоспитализирането, могат да имат последствия в хода на болничния престой на пациента и след изписването, което води до повишен контакт с доставчици на здравни грижи, до повторна хоспитализация или дори до смърт (7,8). В проспективно проучване за измерване на естеството и нормата на грешките при предписване на лекарства от младши лекари в 20 болници в Англия, Dognan *et al.* установяват, че най-често грешките се случват именно при приема в сравнение с всеки друг момент на [болничния] престой на пациентите (1). Поради тези причини от ключово значение за подобряване на здравните стратегии и за повишаване на качеството в много системи на здравна икономика вече почти 10 години е прецизното снемане на всички назначени на пациента лекарства в момента на приема в болница. В момента в Англия има движение за утвърждаване на ЛС като национална мярка за безопасността на пациентите.

Институтът за подобряване на здравеопазването (the Institute of Healthcare Improvement) дефинира ЛС по следния начин: „Лекарственото съгласуване е процесът, при който се прави възможно най-прецизен списък на лекарствените продукти, назначени в дадения момент на пациента, в това число наименование на лекарствения продукт, до-

зировка и път на въвеждане, като тези лекарства се сравняват със списъка лекарства, които пациентът в момента използва, с отчитане на несъответствия и с документиране на промени, и така се постига пълен списък на лекарствата, който се съобщава/предава точно.“ (9) В Англия националните указания изискват политиките да гарантират „участие на фармацевтите в процеса на ЛС на възможно най-ранен етап след приемането на пациента в болничното заведение“ и „ясно определяне на отговорностите на фармацевтите и другите членове на персонала в процеса на ЛС“ (10). Тези указания са въз основа на систематичен преглед на ефективността на интервенциите за предотвратяване на лекарствени грешки при хоспитализация, в това число ефективността на разходите на интервенциите (11).

Предизвикателствата, свързани с провеждането на прецизни и своевременни ЛС са надлежно отчетени и представляват съществен проблем за организациите (12).

За да се оцени напредъкът спрямо зададените национални указания беше предприет съвместен преглед за установяване на изходните условия в Източна и Югоизточна Англия през януари 2010 г. Петдесет и шест болници за активно лечение с общо 33 120 легла участваха в инициативата. Предмет на оценка бяха 9 101 приема в болница за активно лечение. За 87% от пациентите се проведе ЛСФ, но само при 52% това се случи в първите 24 часа от хоспитализацията (13). Бяха документирани средно 1.32 неволни несъответствия на едно ЛС, като в 73% от случаите е ставало дума за пропуснато лекарство, а в 14% - за грешна дозировка (14).

След това се предложи извършването на оценка на услугата, за да се определят начини за оптимизиране на нейното предоставяне за максимални ползи за пациента. Целта беше следната:

- Събиране на данни относно резултатите от провежданите от фармацевти ЛС в различни терапевтични области.

- Събиране на данни относно факторите с потенциално въздействие върху качеството на предписването на лекарства при хоспитализация (дефинирано като: общ брой лекарства, изписани на пациент; вид хоспитализация – планова или по спешност; дали пациентът е носел свои лекарства в болницата или не).

МЕТОДИ

Установи се, че настоящото мероприятие е оценяване на услуга и не се изисква одобрение във връзка с изследователската етика.

СЪБИРАНЕ НА ДАННИ

Разработи се и се приложи пилотно въпросник за събиране на данни. Бяха поканени за участие болнични аптеки в Източна и Югоизточна Англия, като 30 болници за активно лечение събираха проспективно данни в продължение на три седмици през септември 2010 г. Участниците можеха да избират дали да оценяват всички легла, за които се предлага ЛСФ, или извадка от легла. ЛСФ е следвало стандартната оперативна процедура за услугата на съответното заведение.

Във всяка участваща организация специален координатор интегрираше данните, събрани от болничните фармацевти в отделенията. Интегрираните данни се връщаха на координатора на проекта (автора) за въвеждане в спредшийте в Ексел.

За всяко ЛС, провеждано от фармацевт, се събираха данни относно: терапевтичната област; неволните несъответствия (НН) между назначените лекарства преди болничния прием и назначените в болничното заведение лекарства, като тези неволно допуснати несъответствия са били или пропуснати лекарства (дефинирани като лекарства, приемани преди хоспитализацията, но неотразени в болничния картон или записите за лечението) или лекарства, предписани с погрешна дозировка; времето, необходимо за снемане на ЛСФ. Оценяването на услугата беше ориентирано към несъответствия заради пропуснати лекарства или погрешна

дозировка, поради факта, че тези две категории съставляват 87% от несъответствията при проверката, проведена няколко месеца по-рано и поради това, че тези фактори имат ясно въздействие върху лечението на пациента и съответно могат да послужат като позиции, позволяващи сравняване между тези области.

За всяко НН под формата на пропуснато лекарство или погрешна доза, установено в хода на ЛС, се записваха следните данни: клинична категория по Британската национална фармакопея (British National Formulary (BNF)); вид на хоспитализацията – планова или спешна; дали е извършено ЛСФ в рамките на първите 24 часа от хоспитализацията на пациента; дали пациентът е донесъл в болницата със себе си лекарства от дома си; общ брой приемани лекарства, съгласно установеното от ЛСФ (две категории: четири или под четири лекарства и пет и над пет лекарства); потенциален клиничен ефект от грешка, свързана с пропуснато в описа лекарство или с грешна дозировка.

Степента на потенциалния клиничен ефект (клинична значимост) на всяко НН се определя от специалиста, провеждащ ЛСФ или посочения за заведението координатор. Определенията на въздействието са въз основа на използваните определения в схемата за докладване на инциденти съгласно Националната система за докладване и анализиране (the National Reporting and Learning System for England and Wales) (16):

- I ниво. Без ефект/Несъществен: За пациента не би произтекла вреда.

- II ниво. Нисък/Слаб: За пациента би произтекла минимална вреда. Може да се налага допълнително наблюдение или минимално лечение.

- III ниво. Умерен: Възможно е да доведе до умерено увеличение на лечението със значителна, но не трайна вреда за пациента.

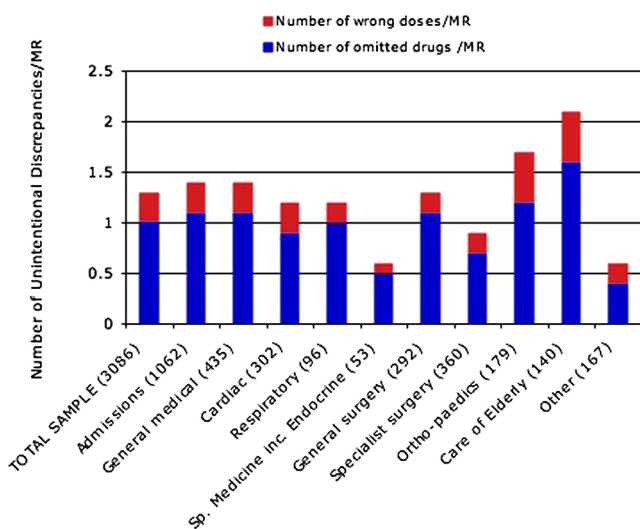
- IV ниво. Сериозен/Тежък: Възможно е настъпването на трайно увреждане.

Бяха представени примери, свързани с употребата на лекарствени продукти, за да се гарантира, че участниците правят разлика между различните нива потенциална вреда. За всяко НН, определено от участниците като „умерено“ или „тежко“ (III или IV ниво) се записваха следните реквизити: наименование на лекарството; дали е налице пропуск да се опише лекарственият продукт или грешна дозировка; данни, които биха помогнали за обяснение на нивото на клинична значимост. Решенията

за определяне на клиничната значимост не подлежаха на вътрешна ревизия.

АНАЛИЗ НА ДАННИТЕ

Данните са организирани в 10 терапевтични области (Фигура 1). Специализираните лекарства включват данни от отделенията за ХИВ, онкология, бъбречни, инфекциозни заболявания, нарушения на съня и ендокринни заболявания. Специализираната хирургия включва данни от отделенията гинекология, кардиология и гръдна хирургия, коремна хирургия, трансплантации, урология, съдова хирургия, лицево-челюстна хирургия, изгаряния и очна хирургия. Групата „Други“ обхваща легла в сектори родилен, педиатричен и частен.



Фигура 1. Брой случаи на установени пропуснати лекарства и на погрешни дозировки за едно ЛС за всяка терапевтична област (в скоби е даден броят прегледани ЛС) спрямо общия брой в извадката (N=3 086).

Данните за рискови лекарства са разгледани отделно. „Високорискови лекарства“ са лекарствени продукти, подлежащи на национални предупреждения относно безопасността или лекарствени продукти, при които краткотрайно пропускане на прием може да дестабилизира клиничното състояние на пациента. Списъкът включва: варфарин, метотрексат, инсулин, стероиди и имunosупресанти, антиепилептични средства, антипаркинсонови агенти.

Тъй като пациентите са събрани от участниците от най-разнообразни терапевтични области и предвид големия размер на извадките, допускането относно събраните данни е, че те са с нормално разпределение. Приложен е дисперсионен анализ

с двустранен Z тест, за да се определи дали са налице значителни различия между броя НН от трето ниво на един пациент във всяка терапевтична група и общия брой разглеждани обекти и дали вероятността за установено НН, потенциално водещо до умерена вреда варира от една терапевтична група до друга.

РЕЗУЛТАТИ

Всички болници избраха да събират данни относно провеждани от фармацевти ЛС в избрани терапевтични области. Най-често разглежданият сектор е секторът за прием на пациенти (сектор с легла, от който пациентите могат да бъдат изписвани след кратък престой и насочвани към по-специализирано отделение за по-дълъг престой).

Бяха прегледани общо 3 086 ЛСФ, като се установиха 4 041 случая на пропуснати лекарства и погрешни дозировки. Това представлява средна стойност от 1.3 НН на прегледано ЛСФ. Всички терапевтични области включваха данни от поне осем болници; количеството данни, подадено от отделните заведения обаче за дадена терапевтична област често беше малко, при което в пет от избраните терапевтични области общият брой прегледани ЛСФ беше под 150. Във Фигура 1 е показан броят НН под формата на пропуснати и погрешни дози за едно ЛС по терапевтични области.

В Таблица 1 е даден броят на пропуснати лекарства и погрешни дозировки за 13 категории по БНФ за всяка от оценяваните терапевтични области: Не са установени пропуснати лекарства и погрешни дозировки за продукти от категории 14 по БНФ (Имунологични продукти и ваксини) или 15 (Анестезия) (15).

Сред общия брой обекти в прегледа не са установени НН от IV ниво. Таблица 2 показва разпределението на НН по терапевтични области. Средно 0.52 (гранични стойности 0.21–1.18) НН от трето ниво и 0.005 (гранични стойности 0.003–0.151) НН, свързани с високорискови лекарства, са установени за общия брой разглеждани обекти. В пропорционално изражение, НН от трето ниво са 40% от всички несъответствия (между 31 и 52% в различните терапевтични области). Дисперсионният анализ (двустранен Z тест) показва, че е налице доверителна вероятност над 99% различията при НН от III ниво между средната величина за общия брой разглеждани обекти и средната величина за отделните терапевтични групи да са значителни

Таблица 1. Общ брой установени неволно пропуснати лекарства и погрешни дозировки по категории по Британската национална фармакопея (БНФ)

Категория по БНФ	Прием	Обща мед.	Кардиолог.	Респир.	Спец. мед.	Обща х-я	Спец. х-я	Ортоп.	Гер. грижа	Други	Общо по кат. по БНФ	% по кат. по БНФ
1 Гастроинтестинална с-ма	177	68	40	13	5	46	29	23	32	5	438	10.8
2 Сърдечно-съдова с-ма	415	139	150	32	8	130	78	86	83	21	1142	28.3
3 Дихателна с-ма	178	102	42	28	2	31	36	23	26	19	487	12.0
4 ЦНС	272	105	58	6	7	58	37	66	57	16	682	16.9
5 Инфекц. заболявания	15	6	3	7	0	7	6	5	6	10	65	1.6
6 Ендокр. заболявания	142	57	26	6	3	19	36	27	28	6	350	8.7
7 АГ и уринарен тракт	23	2	3	2	0	8	8	6	2	2	56	1.4
8 Злокач. / имуносупр.	10	6	4	1	0	5	13	2	0	2	43	1.1
9 Хранене/ хематол.	160	45	19	8	1	31	27	28	21	12	352	8.7
10 Опорно-двиг. /ставни заболявания	47	23	13	6	2	18	16	18	10	2	155	3.8
11 Очни заболявания	64	25	15	6	7	14	16	6	12	1	166	4.1
12 УНГ	3	5	4	1	1	0	2	0	1	1	18	0.4
13 Дерматология	28	26	5	0	0	12	6	4	6	0	87	2.2
ОБЩО неволни несъотв. ПО ТЕРАПЕВТ. ОБЛАСТ	1534	609	382	116	36	379	310	294	284	97	4041	100

за всички групи, освен за респираторната медицина. Двустранните Z тестове също показват ниво на сигурност над 99% вероятността едно несъответствие от III ниво да е по-висока в отделенията „Гериатрична грижа“ и „Обща хирургия“ и да е по-ниска за пациентите от „Кардиология“ и „Обща медицина“.

Най-големият дял от НН от III ниво за повечето терапевтични области се отнася до сърдечно-съдови лекарствени продукти. 260-те случая на пропуснати лекарства и погрешни дози, свързани със сърдечно-съдови лекарства, установени за пациенти в сектор „Прием на пациенти“ бяха подложени на по-нататъшно изследване: 23% се отнасят до лекарства за лечение на хипертония и сърдечна недостатъчност; 18% включват нитрати, блокери на калциевите канали и други антиангинални сред-

ства; 15% агенти за регулация на липидната обмяна; 11% агенти за блокада на бета-адренергичните рецептори; 11% диуретици; и 10% антитромбоцитни средства.

Общо 75% от установените НН са за пациенти, приемащи пет и повече лекарства (между 59 и 86% за терапевтичните области, като в 4.2% от въпросниците липсва информация); 40% от пациентите с НН са носели някои или всички свои лекарства от дома си в болницата (между 31 и 64% за терапевтичните области), а 80% от пациентите с регистрирано НН са били хоспитализирани непланово (между 27 и 93% за терапевтичните области, като при 2.8% от въпросниците липсва информация) (Таблица 3).

Периодът, в рамките на който са проведени ЛС от фармацевт, варира за различните терапевтични

Таблица 2. Анализ на неволните несъответствия (НН) по терапевтични области

	Общ брой		НН от III ниво			Грешки с високориск. л-ва (ВРЛ)†	
	ЛС	НН	Брой	% Общо НН	Средно на ЛС	Брой	Средно на ЛС
Терапевт. обл.							
Прием на пациенти	1062	1534	619	35.5	0.58	67	0.006
Обща мед.	435	609	170	45.9	0.39	24	0.006
Кардиология	302	382	112	31.9	0.37	19	0.006
Гериатр. грижа	140	284	165	48.3	1.18	11	0.008
Дихателна с-ма	96	116	42	31.0	0.44	5	0.005
Спец. медицина	53	36	12	33.3	0.23	8	0.151
Обща хирургия	292	379	191	44.3	0.65	15	0.003
Ортопедия	179	294	131	47.2	0.73	6	0.003
Специализ. х-я	360	310	139	52.3	0.39	6	0.016
Други	167	97	35	36.1	0.21	1	0.006
Общо извадка	3086	4041	1616	40.0	0.52	162	0.005

Таблица 3. Зависимости между терапевтични области, неволни несъответствия (НН) от III ниво (умерена клинична значимост), вид на хоспитализацията (планова или спешна), редовна употреба на пет или над пет лекарства и наличие на собствени лекарства в болницата (лични лекарства, донесени от пациента)

Терапевт. област	Прегледани ЛС	Общ брой установени НН	Брой НН, III ниво	% от общия брой НН, свързани с		
				Бр. записи на ≥5 л-ва*	Спешен прием†	Хосп. пациенти със собствени л-ва
Прием	1062	1534	619	79	93	34
Обща медицина	435	609	170	86	96	41
Кардиология	302	382	112	78	73	64
Гериатр. грижа	140	284	165	85	96	34
Дихателна с-ма	96	116	42	85	77	59
Спец. мед.	53	36	12	86	100	31
Обща хирургия	292	379	191	59	72	37
Ортопедия	179	294	131	69	43	53
Специализ. х-я	360	310	139	65	27	61
Други	167	97	35	66	62	60

области. Средно 65% ЛСФ са извършени до 24 часа от приемането в болница (граница 34–83% за терапевтичните области, при 2% от въпросниците липсва информация). Терапевтичните области с по-висок дял ЛСФ, извършени в първите 24 часа от хоспитализацията включват: сектор „Прием на пациенти“ (73%); „Специализирана хирургия“ (73%), „Обща хирургия“ (70%) и „Кардиология“ (68%). Средно за извършването на ЛСФ за терапевтичните области са били необходими 15 минути.

Дискусия

Неотдавнашен систематичен преглед за определяне на най-успешния метод за извършване на ЛС в болнични условия заключи, че данните са ограничени и отсъстват строго контролирани проучвания, сравняващи различните подходи за ЛС

(17). Авторите установяват, че са нужни изследвания с по-високо качество, но че наличните данни са в подкрепа на интервенции, при които използването на болнични фармацевти е силно застъпено и които се насочват към пациенти с висок риск от нежелани събития (17).

Настоящото е първото мероприятие за съвместно оценяване на услуга, при което се сравняват мерките, свързани с ЛСФ за различни терапевтични области. Целта е да се използва информацията за определяне на пациенти в най-висок риск от нежелани събития, за да се укрепи и разшири базата от информация за подобро предоставяне на услугата.

Данните, събрани от 30 обекта, сочат, че фармацевтичните екипи в реална обстановка отчитат средно 1.3 случая на НН под формата на пропуск и

погрешна дозировка на едно ЛС (гранични стойности 0.6–2.1 за десет терапевтични области). Средният брой НН на един пациент, установен при това оценяване, е сходен с наблюденията в рамките на предходна проверка със същия географски обхват (14), както и с резултатите в публикувани проучвания в определени пациентски групи (4–6). В този смисъл данните подкрепят добавената стойност, произтичаща от участието на фармацевти при изготвянето на ЛС.

Общият брой установени НН сам по себе си не дава ясна индикация за добавената стойност на ЛСФ по отношение на предотвратени нежелани събития, нито показва дали НН в някои терапевтични области могат да имат по-голямо въздействие върху лечението. Ясно е отчетено, че не всички случаи на НН, установени при ЛС, водят до нежелано лекарствено събитие (НЛС) и някои автори използват коефициент за преобразуване на несъответствията в промени в предписаните лекарства като маркер за предотвратени НЛС (3,6). В настоящото оценяване на услуга за всяко несъответствие се задава ниво на потенциален клиничен ефект, а въздействие от III ниво (умерен ефект) се използва като маркер за сравняване на потенциала за предизвикване на нежелани събития.

При все че са установени някои различия между терапевтичните области, неволно причинените несъответствия с възможен умерен клиничен ефект и лекарствени грешки с висок риск се наблюдават във всички разглеждани терапевтични области. В този смисъл данните сочат, че определянето на приоритетността на предоставянето на услугата ЛСФ единствено въз основа на терапевтична област не е оптимално от гледна точка на безопасността.

Потенциалните ограничения при тази методология имат три измерения. Разгледаните ЛСФ са избрани от самите организации. Поради това е възможно подбраните терапевтични области вече да са определени като приоритетни от организацията за получаването на услугата ЛСФ. Независимо от това ограничение, като цяло оценените ЛСФ покриват разнообразни терапевтични области, което позволява сравнимост на резултатите за различните области.

Другите два ограничаващи момента са свързани с това, че категорията клиничен ефект за НН не е предмет на вътрешна ревизия и коефициентът за преобразуване на НН в промени в предписаните лекарства не е отчетан. Независимо от това кри-

териите за и делът на НН, за които в настоящото оценяване е решено, че потенциално могат да нанесат умерена вреда, са сходни с тези от проучванията, в които клиничната значимост е била предмет на вътрешно удостоверяване, (3,4,6) и определянето на степени се потвърждава от наблюдението, че 80% от установените НН от III ниво са за лекарства от четири групи по БНФ, свързани основно с управлението на дълготрайни заболявания (Таблица 1): сърдечно-съдови (39%), ЦНС (17%), ендокринни (14%) и респираторни (9%). Тези четири категории лекарства съставляват 64% от предписаните средства в условията на първична грижа в Англия през 2010 г. (18). Проучванията открояват и високи нива на НН за лекарства за заболявания на съдечно-съдовата и централната нервна система (4–6).

ФАКТОРИ, ОКАЗВАЩИ ВЛИЯНИЕ ВЪРХУ ТОЧНОСТТА НА ЛС НА ЕТАП ХОСПИТАЛИЗАЦИЯ

Ако сам по себе си признакът „терапевтична област“ не е надежден критерий за определяне на приоритет за кои пациенти да се прави ЛС, би било целесъобразно да се използват други фактори за по-прецизно определяне на приоритетността. Като рискови фактори по отношение на лекарствените грешки при постъпването на пациенти в болница се посочват напредналата възраст и по-големият брой предписани лекарства, както и това, че представянето на списък от лекарства или физическото им наличие е фактор за избягване на грешки (6,17).

Въпреки че в настоящото оценяване на услуга не се отчетат възрастта на пациента и броят предписани лекарства, пациентите са отнесени към една от две групи: с четири и по-малко или с пет и повече лекарства. Над 75% (с гранични стойности 59–86%) от всички НН от III ниво са за пациенти с пет и повече лекарства. Важно е обаче да се отчете, че над 20% от НН от III ниво (с гранични стойности 14–41%) са при пациенти на пет и по-малко лекарства. Cornish *et al* (4) след изследване на пациентите са продължили с ЛСФ единствено когато пациентът съобщава, че приема четири или повече лекарства. Данните от настоящото оценяване на услуга биха могли да индикират, че определянето на приоритетността за ЛС въз основа на броя редовно приемани лекарства също има своите ограничения с оглед гарантирането на безопасността на пациентите.

Тази оценка на ЛСФ е първата, включваща голям брой пациенти, хоспитализирани плано-

во, предимно за операция по желание. Плановата хоспитализация потенциално благоприятства прецизното ЛС в момента на приема, тъй като такива пациенти обикновено посещават клиника за подготовка на приема, при което се снима подробна анамнеза и обикновено им се казва да носят със себе си в болницата лекарствата, приемани редовно. Но данните от настоящото проучване показват, че групите пациенти с най-висока норма на планиран прием (специализирана хирургия и ортопедия) са със сходни или по-високи нива на НН от III ниво в сравнение с терапевтичните области с предимно непланови хоспитализации. Нещо повече: над 40% от пациентите с НН от Трето ниво носят редовно приеманите лекарства със себе си в болницата, независимо дали хоспитализацията е планова или не, което индикира, че здравните работници, приемащи пациентите, вероятно не използват оптимално наличната информация относно лекарствата, когато назначават лечение при приема.

Едно подобро работно взаимодействие между специалисти от различни професионални области в процеса на прием на пациенти, постъпващи по свое желание, би могло да е от ключово значение за повишаване на безопасността на пациентите и за оптимизирането на услугите, свързани с ЛСФ. Качествен анализ на причините за грешки при назначаването на лекарства, допускани от младши лекари в Англия показва липса на „култура на безопасността“ сред младите специалисти, предписващи лекарствени продукти, като лекарите разчитат извънредно много на фармацевтите и сестрите за откриване и поправяне на грешките (1). Неотдавнашно проучване изследва пречките по отношение на ЛС, свързани с възприятията на здравните специалисти (19). Полуструктурирани интервюта показаха, че в средите на интервюираните лекари, сестри и фармацевти няма достатъчно познаване на този проблем в здравеопазването и на решението му. Също така се видя, че някои клинични специалисти не са убедени в ползите от ЛС, предвид факта, че доказателствата в полза на прилагането му са минимални (19). Сред другите пречки са неясното разпределение на задължения, като специалистите нямат ясно и единно разбиране относно задълженията и отговорностите, в съчетание с липсата на обратна информация относно изпълнението. Това води до различни подходи при извършването на ЛС в рамките на една организация и дублиране на дейности, като например

снемане на историята на приеманите лекарства. Изводът на авторите е, че е необходим мултидисциплинарен план за извършването на дейностите за оптимизиране на ползите за безопасността на пациентите (19).

Подобреното разбиране на важността на прецизното ЛС в момента на хоспитализацията от страна на медицинския персонал, извършващ приема, заедно с обучение и подкрепа за най-добрите начини за гарантиране на прецизност на ЛС и указания кога да се търсят фармацевти може да е ключов инструмент за оптимизиране на ЛС при приема, в частност в области, за които лекарствата или лекарствените списъци са на разположение. Подобен подход може да се окаже по-удачен от процеса на определяне на приоритетност, провеждан единствено от болнични фармацевти въз основа на предварително определени критерии.

За някои групи пациенти, например пациенти, постъпващи в болница по свое желание, ресурсите на болничните фармацевти също могат да се използват по-оптимално за осигуряване на прецизно предписване на лекарства при хоспитализацията чрез образование и обучение, вместо чрез провеждане на ЛС от самите фармацевти. Предлага се използването на стандартен формуляр (на хартиен носител или в електронен вид) за събиране на необходимите сведения като средство в подкрепа на съгласуването, като това може да е успешна стратегия в различни условия, по-специално на етап подготовка на болничния прием (5,20-23). Също така организациите биха могли да разгледат възможността за въвеждане на политика, гарантираща приоритет на ЛСФ за пациенти, приемащи лекарства, които се водят високорискови, като лекарствени продукти, изискващи предупреждения относно безопасността (16).

Прецизното ЛС не е отговорност единствено на здравните професионалисти, които приемат пациентите: самите пациенти също следва да бъдат насърчавани да изпълняват своята роля. Много пациенти, постъпващи в болница в Англия, се срещат с редица здравни специалисти в хода на лечението на хронични или остри заболявания. Както и в други страни по света, невинаги може да се разчита на точното предаване на информация за лекарствата с помощта на електронни или хартиени средства, а пациентите, когато постъпват в болница, може да не са в състояние да пояснят различни въпроси, свързани с лекарствата, които приемат или може

да не са достатъчно медицински грамотни, за да го направят. В този смисъл е необходимо да се гарантира пациентите да имат по всяко време актуален списък на всички свои лекарства (с и без рецепта). Това следва да е с подкрепата на здравните професионалисти (22) и да се подпомага с разяснителни кампании. Пациентите могат също да бъдат съветвани винаги да носят със себе си лекарствата, които приемат редовно, когато постъпват в болница.

ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ПОЛЗИТЕ, СВЪРЗАНИ С ЛС ОТ ФАРМАЦЕВТИ

Ползите от прецизното ЛС към момента са недооценени от страна на здравни специалисти и ръководители на здравни заведения (18). По-доброто споделяне на ползите, свързани с безопасността на пациентите и икономическите ползи за здравните заведения по места, ведно с обратна информация за осъществяването на дейностите, може да е по-успешно за повишаване на качеството на ЛС в сравнение с решения за реализиране на услугата чрез актове на национално ниво или на ниво отделна организация.

Изследвания се опитват да дадат количествено изражение на клиничното въздействие на прецизното ЛС върху грижите за пациентите. *Vooskvar et al* установяват, че с използването на компютризирано ЛС и процедура за болничен прием, ЛС намалява възможните нежелани лекарствени събития в неспециализираните отделения с 43% (24). През 2007 г. *Karnon et al* провеждат систематичен преглед на интервенциите за предотвратяване на лекарствени грешки при хоспитализация, за извеждането на модел, който да послужи за основа на указания за ЛС за Великобритания (11) В този модел се изчислява изходен показател от 2.8 (1.5–4.5) потенциални нежелани лекарствени събития на 1 000 рецепти, изписани при хоспитализация, като 75% от тези събития могат да се избегнат с помощта на ЛСФ, а 50% - с помощта на систематичен подход или участие на помощник-фармацевт. Тези изчисления са въз основа на данни за възможни нежелани лекарствени събития от редица изследвания.

Чрез прилагането на модела, изведен от *Karnon et al* спрямо събраните данни в това мащабно оценяване на услуга, обхващащо 3 086 пациенти и с допускане на средно 5 предписани продукта на пациент при хоспитализация, може да се очакват приблизително 43 (при гранични стойности 23–69)

възможни нежелани лекарствени събития за болничния престой за тази група пациенти, като между 22 и 33 случая (при гранични стойности 11-52) могат да бъдат предотвратени с ЛС, в зависимост от това дали ЛСФ е с участието на фармацевти или помощник-фармацевти (11).

Горните изчисления се отнасят само до възможни нежелани лекарствени събития за болничния престой. Неволен пропуск на лекарства за хронични заболявания за времето на болничния престой и след това при изписването на пациента, може да накара следващият специалист, предписващ лекарства, да приеме, че пропускането е умишлено. Дълготрайно пропускане на лекарство за хронично заболяване така може да доведе до потенциално нежелано лекарствено събитие след изписването на пациента. *Bell et al* са провели проучване на демографска основа с обособени групи, обхващащи 396 380 пациенти на възраст 66 г. и повече, използващи продължително време лекарства, за които има налични данни (статици, антитромбоцитни и противосъсирващи средства, левотиросин, респираторни инхалатори и средства за намаляване на стомашната киселина) (7). Авторите установяват, че пациентите, постъпили в болница, са изложени на по-висок риск от възможно неволно спиране на лекарства в сравнение с контролните групи и че при пациентите, проследявани в продължение на 1 година с преустановен прием на статици или антитромбоцитни или противосъсирващи средства е повишена стойността на коригирано съотношение на шансовете за показатели за вторични съставни събития за изход за смърт, търсене на спешна помощ или хоспитализация (7).

Изводи

Настоящото мащабно оценяване на услуга в реални условия показва, че ЛСФ установява средно 1.3 неволни несъответствия, свързани с предписване на лекарства за един пациент, като така потенциално се предотвратява приблизително едно нежелано събитие с клинична значимост на 100 проведени ЛС.

Въпреки че несъответствия, които могат да причинят умерена вреда, се установяват по-често за определени терапевтични области в сравнение с други такива, те съставляват най-малко 30% от общия брой несъответствия за всички разглеждани терапевтични области. Също така несъответствия, свързани с високорискови лекарства, се установя-

ват за всички терапевтични области. Тези резултати показват, че определянето на приоритетност на услугите ЛСФ на база терапевтична област не може да се препоръча с оглед гарантиране на сигурността на пациента.

Настоящото оценяване на услуга индикира, че нито физическата наличност на лекарство на пациент, нито факторът „планова хоспитализация“ не повишават прецизността на назначаването на лекарства при болничен прием и не намаляват дела на неволни несъответствия при предписване на лекарства, които са с възможен умерен клиничен ефект при лечението на пациента.

Трудностите, свързани с прилагането на прецизно ЛС при болничен прием, независимо от актове в глобален план, които утвърждават неговата важност и наложителност, подчертават необходимостта организациите да преосмислят своите действащи политики и процедури при прием на пациенти и да насърчават мултидисциплинарен, интегриран подход за извършване на прецизно ЛС в цялата организация. В частност, следва да са ясни задълженията и отговорностите на всички здравни професионалисти. Докато [болничните] фармацевти не са достатъчно на брой за своевременното извършване на ЛСФ за всички пациенти, ролята на болничните фармацевти трябва да се преориентира – от снемането на изчерпателни данни за приемащите лекарства за всички пациенти, което улеснява ЛС, към обучение и подкрепа за лекари и сестри за прецизно снемане на тези данни и търсене на фармацевти за съдействие само при необходимост. Въвеждането на непрекъснатата работна практика седем дни в седмицата също може да даде ценни възможности за по-ефективно включване на своевременно извършване на ЛС в грижата за пациентите.

Основни послания

- Какво е вече известно по темата
- Лекарственото съгласуване (ЛС) при промяна на формата на грижа за пациента е императив по отношение на безопасността на пациентите в много държави.
- Данните сочат, че прецизното ЛС в момента на прием в болница е с най-висока ефективност на разходите, когато се извършва от екип от болнични фармацевти.
- Фармацевтичните звена в много болници не разполагат с ресурсите за своевременно изготвяне

на ЛС на всички приемани пациенти. В резултат на това ръководителите на фармацевтичните звена в болниците определят приоритети по отношение на терапевтичните области, в които да се извършват ЛС въз основа на преценка за потенциални ползи за пациентите.

● **Каква добавена стойност носи изследването**

● Настоящото съвместно оценяване на услуга, обхващащо 30 болници установи сходни нива на грешки при предписването на лекарства с потенциално умерено клинично въздействие, допускани във всички разглеждани терапевтични области, което показва, че определянето на приоритети единствено на принципа на терапевтична област не е вариант, гарантиращ безопасност.

● Предлагат се алтернативни стратегии. Всички стратегии следва по-оптимално да използват наличната информация на етап прием в болница.

Благодарности

Изказва се благодарност на: Кристин Мастерсън за нейната работа при интегрирането и обработката на данните; Греъм Додс, Mmath, за неговата помощ и съвети за използването на статистическите тестове; болниците за активно лечение в Източна и Югоизточна Англия за събирането на сведения с помощта на въпросници на пилотна база и за приноса им под формата на данни за оценяването на услугата.

Бележки под линия

- Конкуретни интереси – не са налице.
- Удостоверяване на източници и вътрешна рецензия – не е възлагано; проведена е външна рецензия.
- Заявление относно споделянето на данни: Наличните данни биха могли да бъдат предоставяни при заявка до автора.

Използвани източници

1. Dornan T, Ashcroft D, Heathfield H, et al. An in depth investigation into causes of prescribing errors by foundation trainees in relation to their medical education. EQUIP study. Final report. http://www.gmc-uk.org/about/research/research_commissioned_4.asp (accessed 8 Aug 2013).
2. Tam VC, Knowles SR, Cornish PL, et al. Frequency, type and clinical importance of medication history errors at admission to hospital: a systematic review. *Can Med Assoc J* 2005;173:510–15.

3. Vira T, Colquhoun M, Etchells E. Reconcilable differences: correcting medication errors at hospital admission and discharge. *Qual Saf Health Care* 2006;15:122–6.
4. Cornish PL, Knowles SR, Marchesano R, et al. Unintended medication discrepancies at the time of hospital admission. *Arch Intern Med* 2005;165:424–9.
5. De Winter S, Spriet I, Indevuyt C, et al. Pharmacist-versus physician-acquired medication history: a prospective study at the emergency department. *Qual Saf Health Care* 2010;19:371–5.
6. Gleason KM, McDaniel MR, Feinglass J, et al. Results of the medications at transitions and clinical handoffs (MATCH) study: an analysis of medication reconciliation errors and risk factors at hospital admission. *J Gen Intern Med* 2010;25:441–7.
7. Bell CM, Brener SS, Gunraj N, et al. Association of ICU or hospital admission with unintentional discontinuation of medications for chronic diseases. *J Am Med Assoc* 2011;306:840–7.
8. Bell CM, Bajcar J, Bierman AS, et al. Potentially unintended discontinuation of long-term medication use after elective surgical procedures. *Arch Intern Med* 2006;166:2525–31.
9. Institute for Healthcare Improvement. Medicines reconciliation at all transitions. <http://app.ihp.org/imap/tool/#Process=7ce51016-b4f0-423c-9f8b-5e1ea8d7b810> (accessed 8 Aug 2013).
10. National Institute for Health and Clinical Excellence. PSG001 Technical patient safety solutions for medicines reconciliation on admission of adults to hospital. 12 December 2007. <http://guidance.nice.org.uk/PSG001/Guidance/doc/English> (accessed 8 Aug 2013).
11. Karnon J, Campbell F, Czoski-Murray C. Model-based cost-effectiveness analysis of interventions aimed at preventing medication error at hospital admission (medicines reconciliation). *J Eval Clin Prac* 2009;15:299–306.
12. Greenwald JL, Halasyamani L, Greene J, et al. Making inpatient medication reconciliation patient centred, clinically relevant and implementable: a consensus statement on key principles and necessary first steps. *J Hosp Med* 2010;5:477–85.
13. Dodds L. The time-scale for delivery of pharmacy-led medicines reconciliation: results of a collaborative audit across East and South East England. *Int J Pharm Prac* 2010;18(Suppl 2):41–2.
14. Dodds L. Unintended discrepancies between pre-admission and admission prescriptions identified by pharmacy-led medicines reconciliation: results of a collaborative service evaluation across east and South East England. *Int J Pharm Prac* 2010;18(Suppl 2):9–10.
15. British Medical Society & Royal Pharmaceutical Society. *British National Formulary* 58 September 2009. Basingstoke, UK: Pharmaceutical Press. <http://www.pharmpress.com>
16. National Patient Safety Agency. National Reporting and Learning Service. <http://www.nrls.npsa.nhs.uk> (accessed 8 Aug 2013).
17. Mueller SK, Sponsler KC, Kripalani S, et al. Hospital-based medication reconciliation practices. A systematic review. *Arch Intern Med* 2012;172:1057–69.
18. The Information Centre for Health and Social Care. Prescription cost analysis England 2010. http://www.ic.nhs.uk/webfiles/publications/007_Primary_Care/Prescribing/Prescription_Cost_Analysis_England_2010/Prescription_Cost_Analysis_2010.pdf (accessed 10 Jan 2012).
19. Van Sluisveld N, Zegers M, Natsch S, et al. Medicine reconciliation at hospital admission and discharge: insufficient knowledge, unclear task reallocation and lack of collaboration as major barriers to medication safety. *BMC Health Serv Res* 2012;12:170.
20. Tschantz Unroe K, Pfeiffenberger T, Riegelhaupt S, et al. Inpatient medication reconciliation at admission and discharge: a retrospective cohort study of age and other risk factors for medication discrepancies. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010;8:115–26.
21. Varkey P, Cunningham J, O'Meara J, et al. Multidisciplinary approach to inpatient medication reconciliation in an academic setting. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:850–4.
22. The Royal Pharmaceutical Society. Keeping patients safe when they transfer between care providers- getting the medicines right. Good practice guidance for healthcare professionals. July 2011. <http://www.rpharms.com/getting-the-medicines-right/professional-guidance.asp> (accessed 10 Jan 2012).
23. Schnipper JL, Hamann C, Ndumele CD, et al. Effect of an electronic medication reconciliation application and process redesign on potential adverse events. *Arch Intern Med* 2009;169:771–80.
24. Bookvar KS, Blum S, Kugler A, et al. Effect of admission medication reconciliation on adverse drug events from admission medication changes (research letter). *Arch Intern Med* 2011;171:860–1.

✉ **Адрес за кореспонденция:**
Linda J Dodds,
Medicines Use and Safety Division,
East and South East England Specialist
Pharmacy Services,
Clinical Pharmacy Unit,
Northwick Park Hospital,
Watford Road, Harrow HA1 3UJ, UK;
Linda.Dodds@nhs.net

Преводна статия от Европейското списание по болнична фармация, публикувана с разрешение на Европейската асоциация на болничните фармацевти (ЕАНР)

The original source of this article is: *HPA Scheepers, AM Beaney, PPH Le Brun, V Neerup Handlos, MDB Schutjens, S Walser and C Neef. Aseptic preparation of parenteral medicinal products in healthcare establishments in Europe. Eur J Hosp Pharm 2016 23: 50-53 originally published online October 12, 2015 doi: 10.1136/ejhpharm-2015-000709*

ASEPTIC PREPARATION OF PARENTERAL MEDICINAL PRODUCTS IN HEALTHCARE ESTABLISHMENTS IN EUROPE

HPA Scheepers¹, AM Beaney², PPH Le Brun³, V Neerup Handlos⁴, MDB Schutjens⁵, S Walser⁶, C Neef^{7,8}

¹Department of Health Care Inspectorate, Ministry of Health, Welfare and Sport, Utrecht, The Netherlands

²Regional Quality Assurance Specialist, Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne, UK

³Apotheek Haagse Ziekenhuizen, The Hague, The Netherlands

⁴Capital Region Pharmacy, Herlev, Denmark

⁵Department of Pharmaceutical Law, University of Utrecht, Utrecht, The Netherlands

⁶European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe, Strasbourg, France

⁷Department of Clinical Pharmacy, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands

⁸CAPHRI School for Public Health and Primary Care, Maastricht, The Netherlands

АСЕПТИЧНО ПРИГОТВЯНЕ НА ПАРЕНТЕРАЛНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ В ЛЕЧЕБНИ ЗАВЕДЕНИЯ В ЕВРОПА

ХПА Шийпърс¹, АМ Бийни², ППХ Ле Брун³, В Нийрун Хандолс⁴, МДБ Шутуиенс⁵, С Валсер⁶, К Нийф^{7,8}

¹Инспекторат на Министерството на здравеопазването, Министерство на Здравеопазването, благосъстоянието и спорта, Утрехт, Нидерландия

²Специалист Регионално осигуряване на качеството, Лечебница Роял Виктори, Нюкасъл на Тайн, Великобритания

³Аптека Хагсе Цинкенхойцен, Хага, Нидерландия

⁴Аптека столичен регион, Харлев, Дания

⁵Катедра по Фармацевтично право, Университет на Утрехт, Утрехт, Нидерландия

⁶Европейската дирекция по качество на лекарствата & здравеопазването (EDQM), Съвет на Европа, Страсбург, Франция

⁷Катедра по клинична фармация, Университетски медицински център Маастрихт, Маастрихт, Нидерландия

⁸CAPHRI училище за обществено здраве и първичната медицинска помощ, Маастрихт, Нидерландия

Резюме. Парентералните лекарствени продукти с разрешение за употреба не могат да се дават непосредствено на пациентите, т. е. те не са във форма, готова за употреба. Преди да се приложат на пациентите, тези лекарства трябва да се реконструират. Реконструираната форма не се счита нито за фабрично произведен, нито „стандартен“ продукт приготвен в аптека. Има други процеси в здравните заведения, свързани с процеса на реконструиране (напр. парентералното хранене), за които националните изисквания на стандартите за осигуряване на качеството за безопасно приготвяне на стерилни продукти са също толкова важни и задължителни. В европейските здравни заведения асептичното приготвяне на

парентерални лекарствени продукти се счита за процес с изключителна важност за безопасността на пациентите, поради това, че грешки при приготвянето на тези лекарства може да доведат до получаване на продукт, който да причини непосредствена вреда на пациента. Асептичното приготвяне на лекарствени продукти се извършва както в болничните аптеки, така и в клиничните зони в лечебните заведения. Комисията от експерти в областта на стандартите за качество и безопасност за фармацевтични практики и фармацевтични грижи (Съвета на Европа, наричана за краткост Експертна комисия), със съдействието на Европейската дирекция по качеството на лекарствата и здравеопазването извършва действия в областта на асептичното приготвяне на лекарства. Работи се съвместно с Европейската асоциация на болничните фармацевти на основание Резолюция CM/Res AP(2011)1 за изискванията за гарантиране на

ВЪВЕДЕНИЕ

В много случаи парентерални лекарствени продукти с разрешение за употреба не могат да бъдат прилагани пряко на пациентите, поради факта, че не са във форма, готова за употреба. Преди да се дадат на пациентите, тези продукти трябва да се реконституират. Болничните аптеки могат да осигуряват парентерални продукти, готови за употреба. Процесът на реконституиране, предхождащ въвеждането на продукта, може да варира от просто приготвяне до многобройни или много сложни операции.

Реконституирането се отнася до лекарствени продукти с разрешение за употреба, които все още не са готови да бъдат използвани от пациентите и може да се извършва в различни сектори на здравното заведение. Има и други дейности в здравните заведения (например парентералното хранене (ПХ)), свързани с процеса на реконституиране, за които националните изисквания на стандартите за осигуряване на качеството за безопасно приготвяне на стерилни продукти са също толкова важни и задължителни. Асептичното приготвяне на парентерални лекарствени продукти в здравните заведения е свързано с рискове за безопасността на пациентите. Адекватното реконституиране на лекарствени продукти се определя от страна на националните органи, здравните заведения и болничните фармацевти като решаващо за безопасността на пациентите. Реконституирането се дефинира като манипулация, чрез която се позволява въвеждането на лекарствен продукт с разрешение за употреба съгласно указанията, посочени в кратката характеристика на продукта (КХП) или в листовката за пациента. Това определение за реконституиране е въз основа на консенсус, постигнат сред 36 страни-членки на Съвета на Европа (1).

От регулаторна гледна точка, реконституирането има особен статут:

1. Реконституирането не може да се счита за част от процеса на фабрично производство, защото се извършва извън условията на индустриално изготвяне. Регламентирането на лекарствените продукти, произведени в индустриални условия, е ясно и е предмет на международно внимание; производителят е длъжен да спазва Добрите производствени практики 2 на ЕС, като се изисква разрешение за употреба на продуктите, издадено от съответния компетентен регулаторен орган, преди продуктите да излязат на пазара.

2. Реконституирането не може да се счита за „стандартен“ приготвен в аптека продукт, защото изходният материал за реконституирането е лекарствен продукт с разрешение за употреба, вместо активна фармацевтична съставка и защото реконституирането често се извършва в клинични условия, а не в аптеки. Приготвянето на лекарствени продукти (ЛП) в аптеки е от компетентността на националното регламентиране и не е предмет на международна уредба.

3. Предвид специалния статут на реконституирането, в Резолюцията за фармацевтичните препарати е отделен специална разпоредба (член 9) (1).

В настоящата статия разглеждаме реконституирането на парентерални лекарствени продукти (ПЛП). Инициирана е работна група за разработването на указания за безопасно реконституиране. В този материал първо ще изложим рисковете при реконституирането, след което ще представим начини за подобряване на процеса и ролята на оценката на риска.

РИСКОВЕ, СЪЩЕСТВУВАЩИ ПРИ РЕКОНСТИТУИРАНЕТО

Рискове за пациентите поради лоши практики на реконституиране

Приготвянето на ПЛП в здравни заведения в клинични условия, като например отделения или операционни зали е процес, свързан с високи рискове от микробиологично замърсяване, неправилен състав на продукта и проблеми за здравето и безопасността (3–7). Установена е зависимост между грешките и допълнителната заболяемост и смъртност в групи лица, които вече са тежко болни (8). Грешките, свързани с ПЛП представляват сериозен проблем за безопасността и се определят като високо приоритетна тема в лечебните заведения (9–11). Поради това реконституирането е от ключово значение за безопасността на пациентите (12–18).

Видове рискове, свързани с лоши практики за реконституиране

Реконституирането на ПЛП може да носи следните рискове:

- Възможни проблеми в процеса на реконституиране.

Грешки в процеса на реконституиране на ПЛП, могат да доведат до администрирането на неадекватно лекарство на пациента (19).

По-долу са дадени някои примерни грешки:

- реконституиране на грешно лекарство (15)
- реконституиране на грешна доза (15)
- реконституиране на лекарство за грешен път на въвеждане (15)
- Грешки при изчисленията, водещи до администриране на грешна доза и/или грешна концентрация или честота (17)
- Погрешно реконституиране (недостатъчно смесване, непълно разтваряне, използване на погрешен разтворител) (18)
- Съдържание на етикет (17)
- Лоши асептични техники (вж. по-късно) (18)
- Пропуск да се извърши двоен контрол от независимо второ лице (16)
- Неспазване на указанията за реконституиране, посочени от производителя в КХП (16)
- Използване на ЛП, разтворител или инфузионен разтвор с изтекъл срок на годност (или съответно твърде дълго след приготвянето) (17)

- Несъвместимост между разтворител, инфузионен разтвор, друг ЛП или изделие за въвеждане (16)

- Процесът на реконституиране е неясно или непълно описан в КХП, което води до погрешно тълкуване (16).

- Риск от микробиологично замърсяване.

Много често реконституирането на ПЛП се извършва в клинични условия, например в отделения, операционни зали и клиники. В такива неконтролирани среди трудно се осигурява асептичност. Лоши практики с оглед на асептичността (техники без допир), водещи до замърсяване на продукта и вреда за пациента представляват риск. Поради това рискът от микробиологично замърсяване следва да се сведе до абсолютен минимум при реконституирането (20).

По данни в литературата асептичните процедури, свързани с процеса на реконституиране често са със слабости, (18) което крие риск лекарството да е микробиологично замърсено. Също така литературата сочи, че микробиологичното замърсяване на спринцовки при реконституиране, извършвано от сестри в интензивни отделения варира между 7% и 44% (20). В аптека с квалифициран персонал и контролирана среда обикновено тези нива са значително по-ниски (20). Документирани са смъртни случаи в следствие на интравенозна анестезия, замърсена с вируси или бактерии (21). Благоприятна за микроорганизми хранителна среда може да е фактор, причиняващ по-висока норма на усложнения заради инфекции (22). Отчетени са и смъртни случаи, свързани с ПХ (23–25).

Необходимост от намаляване на рисковете за пациентите

За целите на намаляване на рисковете за пациентите Комисията на експертите към Съвета на Европа разгледа възможността за разработване на допълнителни указания за процедурите по реконституиране, с координация от страна на Европейската дирекция по качеството на лекарствата и здравеопазването (ЕДКЛЗ, Съвет на Европа). Една от констатациите от проучване сред европейски държави, проведено от тази Експертна комисия, е че в областта на реконституирането регламентация или изобщо липсва, или ако има такава, тя е много ограничена.

ПРЕДХОДНА РАБОТА В СЪВЕТА НА ЕВРОПА

Обща информация относно проекта в областта на реконституирането като надграждане на базата на предходни дейности

През 2008 г. работна група на Експертната комисия, председателствана от съответния автор и с участие на делегации от Австрия, Норвегия и Швейцария, изпрати проучване за стандартите за осигуряване на качество и безопасност за изготвянето на ЛП до различни държави, членуващи в Съвета на Европа. Фактът, че регламентите за продукти, произведени от фармацевтичната индустрия и за препаратите, изготвени в аптеки не са единни, послужи като причина за изследването. Резултатите от него са публикувани (26). По-долу са представени основните изводи.

Приготвянето на лекарства в аптеки и реконституирането на парентерални лекарства е неопетимо с оглед индивидуалните нужди и медицинско състояние на пациентите както в Европа, така и извън пределите ѝ. Приготвянето на ЛП в аптеки, в частност стандартите за осигуряване на качество и безопасност, не са хармонизирани в рамките на Европа и са от компетентността на отделните европейски държави. След приключването на горното изследване (26), проведено от Комисията от експерти в областта на стандартите за качество и безопасност за фармацевтични практики и фармацевтични грижи (Съвета на Европа), с подкрепата на ЕДКЛЗ, бяха установени големи различия между различните страни, участвали в проучването, във връзка с осигуряването и стандартите за качество за ЛП, приготвяни в аптеки, както и разминаване по отношение на осигуряването на качество при приготвянето на препарати в аптеки и продуктите, произвеждани от фармацевтичната индустрия. Изследването установи и отсъствие на регламентирани или силно ограничено регламентирани на реконституирането. Въз основа на тази работа (26) се проведе по-нататъшна дискусия сред професионалисти от 21 европейски страни на работни семинари (27). В резултат на това се излъчи Резолюция (1) за препаратите, приготвяни в аптеки, отразяваща някои от препоръките и перспективата за по-нататъшна работа в областта на реконституирането на парентерални лекарства.

РЕЗОЛЮЦИЯ ЗА ХАРМОНИЗАЦИЯ НА ИЗГОТВЯНЕТО НА ПРЕПАРАТИ В АПТЕКИ СЪС СПЕЦИАЛНИ РАЗПОРЕДБИ ЗА РЕКОНСТИТУИРАНЕТО

През декември 2010 г. Експертната комисия предложи стандарти за хармонизиране на стандартите за приготвянето на ЛП в аптеки в Европа под формата на проекторезолюция с нарочна разпоредба (член 9) за реконституирането (1).

Комитетът на министрите е приел Резолюция CM/Res AP(2011)1 (1) за изискванията за осигуряване на качество и безопасност за ЛП, приготвени в аптеки за специалните нужди на пациентите, отново с разпоредба за реконституирането. Комитетът на министрите препоръчва на страните-членки да изменят своето законодателство за съответствие с изискванията на Резолюцията. Тя е декларация на политическа воля, но прилагането ѝ не е правно обвързващо, за разлика например от директиви на ЕС, като страните-членки ще отчитат местната нормативна уредба.

Резолюцията (1) е важен пробив за предотвратяването на пропуски и разминаване във връзка с качеството и безопасността на ЛП, приготвени в аптеки и ЛП, произведени фабрично, чрез определяне на основни елементи на осигуряването на качество в процеса на приготвяне. Пациентът има право да получава продукт, отговарящ на съответните стандарти за качество, независимо в какви условия е приготвен (фабрично, в аптека или в здравно заведение). Резолюцията съдържа новаторски подход, като подкрепя на процесите на взимане на решения за определяне на необходимото ниво стандарти за качество (1).

Въвеждането на стандарти, установени от Съвета на Европа за осигуряване на качество и безопасност на лекарства, приготвяни в аптеки, може да предотврати сериозни инциденти с такива лекарства в Европа. Такива сериозни инциденти са се случвали в други държави извън Европа, главно в САЩ (28–30).

РАЗПОРЕДБИ ОТНОСНО РЕКОНСТИТУИРАНЕТО В РЕЗОЛЮЦИЯТА

В член 9 от Резолюцията (1) се визира специално реконституирането на ЛП в лечебни заведения. Разпоредбата гласи, че реконституирането на ЛП за предпочитане следва да се извършва в аптека, като се приема, че [там] може да бъдат изпълнени

изискванията за безопасно приготвяне на продуктите.

Оценка на риска за реконституиране следва да помогне на здравното заведение при взимането на решения и документирането, свързано с това кои продукти трябва да се реконституират в аптеки и кои могат да се реконституират в клинични условия като отделения, операционни и клиници.

Според авторите на резюмето на доклада по проучването, реконституирането на ЛП с разрешение за употреба за приготвяне на ЛП, готов за прилагане, е сива зона (26), изискваща допълнителна работа. Резолюцията (1) препоръчва на националните власти да разработят, съвместно със съответните професионални организации, конкретна нормативна уредба или указания, с отчитане на факторите, посочени в член 9 на Резолюцията (1). В момента нормативната уредба на реконституирането на парентерални лекарства или отсъства, или е недостатъчна в повечето държави от Съвета на Европа.

ДЕЙНОСТИ В СЪВЕТА НА ЕВРОПА, КОИТО СА В ХОД В ОБЛАСТТА НА РЕКОНСТИТУИРАНЕТО

Решение да се работи в областта на реконституирането

Въз основа на предходно изследване, извършено от Експертната комисия в областта на лекарствата, приготвяни в аптеки, бяха подети инициативи в рамките на същия орган за работа в областта на реконституирането. Направено бе проектно предложение и се постигна консенсус сред страните-членки на Съвета на Европа за стартиране на проекта. Сред факторите, на които се обръща внимание, са различните условия, в които да се извършва реконституиране, подход, отчитащ риска, свързан с различните видове реконституиране, услугите, свързани с реконституиране, предоставяни от аптеки и други управленски въпроси.

ВНИМАНИЕ ВЪРХУ ПРОЦЕДУРИТЕ ЗА РЕКОНСТИТУИРАНЕ В РАЗЛИЧНИ УСЛОВИЯ НА ТЕРИТОРИЯТА НА ЗДРАВНИТЕ ЗАВЕДЕНИЯ

На практика процедурата по реконституиране може да се извършва както в аптеки, така и в клинични условия. В идеалния случай качеството на лекарствата за пациента не следва да зависи от мястото, в което се извършва реконституирането. В някои страни са установени указания за рекон-

ституиране, например във Великобритания (31), но това е необходимо да стане факт в цяла Европа. Указанията следва да обхващат работните методи и процедури за реконституиране и администрирането на парентерални лекарства в частност (6,32,33).

Резолюцията подчертава важноста на структурните подобрения на процедурите по реконституиране с помощта на надлежно управление на рисковете

Във всеки едни от тези обекти (аптеки или клинични зони) в лечебното заведение профилът на риска може да е различен, в зависимост от ситуацията в обекта (сложност на процеса на реконституиране, обстановка, материална база и оборудване, персонал и квалификация, други условия) и в зависимост от броя оперативни стъпки на реконституирането.

Реконституирането е широко понятие за различни дейности и услуги. Рисковите характеристики на различните процеси на реконституиране могат да са много различни и поради това е целесъобразно да бъдат отчитани. Използването на един и същ термин води до имплицитно, но превратно внушение, че профилът на риска за всички тези различни дейности е еднакъв.

Оценяването на риска за реконституирането може да помогне на здравните заведения при взимането на решения и документирането във връзка с това кои продукти могат безопасно да се реконституират в клинични условия при спазването на надлежните мерки за намаляване на риска, като например обучение. Управлението на риска единствено постфактум, т. е. в отговор на случили се инциденти, не е адекватен подход. Считаме, че процесът на въвеждане на подобрения въз основа на случили се инциденти трябва да бъде заменен с превантивен и инициативен процес на структурно подобрение, въз основа на отчитане на риска. Нашето мнение е, че това е възможно единствено при наличието на решимост от страна на ръководството и служителите във всяко едно лечебно заведение. Процесът на реконституиране за парентерални продукти и администрирането им на пациенти в лечебни заведения следва да се основава върху цялостна и задълбочена оценка на риска и добро управление.

Експертната комисия излага някои варианти, които са важни с оглед утвърждаването на добри практики за реконституиране, като например:

Определяне на конкретно лице в лечебното заведение, с надлежната квалификация, което генерално да отговаря за процеса на реконституирането на парентерални продукти (напр. болничен фармацевт).

Преглед в рамките на лечебното заведение на различните дейности по реконституиране в отделните места на извършването им (аптека, клинични зони), с диференциране на рискове.

Оценка за здравното заведение като цяло за начините за управление на тези рискове.

Решение кои продукти следва да се приготвят в болничната аптека и кои могат да се приготвят в клинични условия.

Оценка на капацитета в болничната аптека да осигурява парентерални продукти, готови за употреба, за определяне на високорискови продукти и за подкрепа на образованието персонала в клиничните зони за безопасно реконституиране на лекарствени продукти.

Ангажиментът и решимостта от страна на ръководството в здравното заведение са залог за напредък в областта на реконституирането на ПЛП.

Внимание върху процеса на реконституиране, без обхващане на последната стъпка – администрирането на лекарството на пациента

Работата на експертната комисия е насочена върху самия процес на реконституиране. Последната фаза на боравенето с ПЛП е администрирането им на пациента. Трябва да бъдат въведени процедури за независима проверка от втори служител. Тази независима проверка трябва да включва проверка на данните на пациента, предписаното лечение и лекарството, което следва да се администрира. Грешки, допуснати на последния етап, т. е. при даването на лекарството на пациента, е невъзможно да бъдат поправени по-късно. Поради това подобни грешки при администрирането на лекарството на пациента могат също да са с критичен ефект за неговата безопасност.

Изводи

Понастоящем законодателно уреждане и/или указания относно реконституирането на ПЛП или отсъства, или е твърде недостатъчно в повечето държави, членуващи в Съвета на Европа. Резолюцията (1) препоръчва националните власти да разработят, съвместно със съответните професионални организации, конкретни регламенти или указания. За улесняване на работата в страните-членки,

Експертната комисия е поела инициативата за изготвяне на законодателство или указания на международно ниво. Работата на Експертната комисия описва и е насочена към различните рискове, свързани с процеса на реконституиране и има за цел предоставянето на практически съвети за управлението на тези дейности. Очаква се Експертната комисия да излъчи препоръки за създаването на регламенти за Добри практики за реконституиране. При гласуване сред страните-членки на Съвета на Европа е възможно препоръките да бъдат приети. Предвид факта, че нормативно уреждане или указания в областта на реконституирането изобщо липсват или са твърде ограничени, подобно регламентиране на ниво Съвет на Европа би било важна стъпка напред за укрепване на безопасността на пациентите в областта на асептичното приготвяне на ПЛП в лечебните заведения.

КОНКУРЕНТНИ ИНТЕРЕСИ – НЕ СА НАЛИЦЕ

Удостоверяване на източници и вътрешна рецензия – не е възлагано; проведена е външна рецензия.

ИЗПОЛЗВАНИ ИЗТОЧНИЦИ

1. Resolution CM/Res AP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients. Council of Europe.
2. EU GMP. Eudralex Volume 4 Good Manufacturing Practice. http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm (accessed 2 Apr 2015).
3. Ter Huurne K, Hendrix MGR, Colen HBB, et al. Again question marks with complex preparation activities. Nurses and preparation protocol of syringes. (Opnieuw vraagt tekens bij complexe bereidingshandelingen. Verpleegkundigen en spuitbereidingsprotocollen.) Pharm Weekbl 2002;137:1383–7.
4. McDowell SE, Mt-Isa S, Ashby D, et al. Where errors occur in the preparation and administration of intravenous medicines: a systematic review and Bayesian analysis. Qual Saf Health Care 2010;19:341–5.
5. Han PY, Coombes ID, Green B. Factors predictive of intravenous fluid administration errors in Australian surgical care wards. Qual Saf Health Care 2005;14:179–84.
6. Hertzell C, Sousa VD. The use of smart pumps for preventing medication errors. J Infus Nurs 2009;32:257–67.
7. Malashock CM, Shull SS, Gould DA. Effect of smart infusion pumps on medication errors related to infusion device programming. Hosp Pharm 2004;39:460–9.
8. Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Vesin A, et al. Selected medical errors in the intensive care unit: results of the IATROREF study: parts I and II. Am J Respir Crit Care Med 2010;181:134–42.

9. Calabrese AD, Erstad BL, Brandl K, et al. Medication administration errors in adult patients in the ICU. *Intensive Care Med* 2001;27:1592–8.
10. Rothschild JM, Keohane CA, Cook EF, et al. A controlled trial of smart infusion pumps to improve medication safety in critically ill patients.* *Crit Care Med* 2005;33:533–40. (*See also pg 679.)
11. Valentin A, Capuzzo M, Guidet B, et al. Errors in administration of parenteral drugs in intensive care units: multinational prospective study. *BMJ* 2009;338:b814.
12. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, Committee on quality of health care in America, Institute of Medicine. *To Err is Human: Building a Safer Health System*. Washington: National Academy Press, 2000.
13. Cousins DH, Sabatier B, Begue D, et al. Medication errors in intravenous drug preparation and administration: a multicentre audit in the UK, Germany and France. *Qual Saf Health Care* 2005;14:190–5.
14. Wirtz V, Taxis K, Barber ND. An observational study of intravenous medication errors in the United Kingdom and in Germany. *Pharm World Sci* 2003;25:104–11.
15. Taxis K, Barber N. Incidence and severity of intravenous drug errors in a German hospital. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;59:815–17.
16. Rothschild JM, Landrigan CP, Cronin JW, et al. The Critical Care Safety Study: the incidence and nature of adverse events and serious medical errors in intensive care. *Crit Care Med* 2005;33:1694–700.
17. Phillips J, Beam S, Brinker A. Retrospective analysis of mortalities associated with medication errors. *Am J Health Syst Pharm* 2001;58:1835–41.
18. Van den Bemt PMLA, Egberts TCG, De Jong-van den Berg LTW, et al. Drug related problems in hospitalised patients [thesis], adverse events and medication errors systematically classified. Drug related problems defined and classified. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen; *Pharmaceutisch Weekblad* 2002;137:1540–3.
19. Roelofsen EE, et al. Safety on prescription: a protocol for improving parenteral medication preparation and administration by nurses on the ward. (Veiligheid op recept: een protocol voor veilig voor toediening gereed maken en toedienen van parenteralia door verpleegkundigen.) *Pharm Weekbl., wetenschappelijk platform* 2007:78–83.
20. Van Graffhorst JP, Foudraine NA, Nooteboom F, et al. Clean appearances are deceptive. Preparing of syringes for continuous intravenous drug administration in the intensive care unit. (Schone schijn bedriegt. Bereiding van perfusorspuiten op de intensive care.) *Pharm Weekbl* 2001;136:732–7.
21. Bennett SN, McNeil MM, Bland LA, et al. Postoperative infections traced to contamination of an intravenous anaesthetic, propofol. *N Engl J Med* 1995;333:147–54.
22. Tallis GF, Ryan GM, Lambert SB, et al. Evidence of patient-to-patient transmission of hepatitis C virus through contaminated intravenous anaesthetic ampoules. *J Viral Hepat* 2003;10:234–9.
23. Seres D, Sacks GS, Pederssen CA, et al. Parenteral nutrition safe practices: results of the 2003 American Society for Parenteral and Enteral Nutrition survey. *J Parenter Enteral Nutr* 2006;30:259–65.
24. Report from GERPAC conference, 2013. <http://www.gerpac.eu/spip.php?article957> (accessed 17 Oct 2014).
25. Deutsche Welle article 20.08.10. <http://www.dw.de/two-babies-dead-five-critical-from-bacteria-at-german-hospital/a-5933837> (accessed 17 Oct 2014).
26. Scheepers HPA, Busch G, Hofbauer E, et al. Abridged survey report on quality and safety assurance standards for the preparation of medicinal products in pharmacies. *Pharmeuropa* 2010;22.
27. “Promoting Standards for the Quality and Safety Assurance of Pharmacy-Prepared Medicinal Products for the Needs of Patients”, (24 September 2009 at the European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe, in Strasbourg). <http://www.edqm.eu/en/quality-and-safety-standards-1244>. html (accessed 17 Oct 2014).
28. CDC, Centers for Disease Control and Prevention, Multistate Outbreak. Multistate Outbreak of Fungal Infection Associated with Injection of Methylprednisolone Acetate Solution from a Single Compounding Pharmacy — United States, 2012.
29. US Food and Drug Administration (FDA). CDC and ADPH investigate outbreak at Alabama hospitals; products recalled. (29 March, 2011). <http://www.fda.gov/Safety/Recalls/ucm249068.htm> (accessed 17 Oct 2014).
30. Wolfson H. Investigators piecing together tainted IV puzzle after deaths in Alabama hospitals. *The Birmingham News* 2011. http://blog.al.com/spotnews/2011/04/investigators_piecing_together.html (accessed 17 Oct 2014).
31. National Patient Safety Agency. Patient Safety Alert: promoting safer use of injectable medicines 20. <http://www.nrls.npsa.nhs.uk/resources?entryid45=59812&p=3> (accessed 17 Oct 2014).
32. Bates DW, Vanderveen T, Seger DL, et al. Variability in intravenous medication practices: implications for medication safety. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2005;26:203–10.
33. Eskew JA, Jacobi J, Buss W, et al. Using innovative technologies to set new safety standards for the infusion of intravenous medications. *Hosp Pharm* 2002;37:1179–89.

✉ **Адрес за кореспонденция:**
HPA Scheepers,
Department of Health Care Inspectorate,
Ministry of Health, Welfare and Sport,
Stadsplateau, Utrecht
3521 AZ, The Netherlands;
hp.scheepers@igz.nl

Преводна статия от Европейското списание по болнична фармация, публикувана с разрешение на Европейската асоциация на болничните фармацевти (EAHP)

The original source of this article is: Valeria Vinciguerra, Annie Fagot-Gandet and Cyril Boronad. A clinical audit of sterile medical devices: a French experience of quality and safety improvement in hospital services. *V Eur J Hosp Pharm* 2016 23: 134-140 originally published online October 27, 2015 doi: 10.1136/ejpharm-2015-000739

A CLINICAL AUDIT OF STERILE MEDICAL DEVICES: A FRENCH EXPERIENCE OF QUALITY AND SAFETY IMPROVEMENT IN HOSPITAL SERVICES

Valeria Vinciguerra¹, Annie Fagot-Gandet², Cyril Boronad²

¹Specialization School in Hospital Pharmacy, University of the Studies of Turin, Turin, Italy

²Hospital Centre of Cannes (Centre Hospitalier de Cannes-CH Cannes), Cannes, France

КЛИНИЧЕН ОДИТ НА СТЕРИЛНИ МЕДИЦИНСКИ ИЗДЕЛИЯ: ПРИМЕРИ ОТ ФРАНЦИЯ ЗА ПОДОБРЯВАНЕ НА КАЧЕСТВОТО И БЕЗОПАСНОСТТА НА БОЛНИЧНИТЕ УСЛУГИ

Валерия Винцигуера¹, Ани Фагот-Ганде², Сирил Борнар²

¹Училище за специализанти в Болнична аптека, Университет по проучванията на Турино, Турино, Италия

²Болничен център на Кан, Кан, Франция

Резюме.

Цели: Инспектиране на качеството и безопасността при управлението на стерилни медицински изделия (СМИ) за определяне на ролята на фармацевта в един мултидисциплинарен екип и за представяне на пример на оценка на дейностите, свързани със СМИ от страна на болничния персонал.

Методи: Оценяването на дейностите, свързани със СМИ се извърши с помощта на инструмента на Националната агенция за подкрепа на работата на здравните и медико-социалните заведения (ANAP, на фр. Agence Nationale d'Appui à la Performance des établissements de santé et médico-sociaux) в Болничния център в Кан, Франция, през август 2013 г. Четирима здравни специалисти и трима болнични фармацевти направиха оценка на цикъла на СМИ в здравното заведение, цикъла на СМИ и медицинските практики в отделението за коремна, съдова и урологична хирургия. Бяха анализирани общо 1850 заявки за ползване на СМИ за болничната аптека и 1110 за отделението. Категориите за степен на контрол на риска бяха определени както следва: 0-33% - „ниска степен“, 34-66% „средна степен“ и 67-100% - „висока степен“. **Резултати:** Контролът на риска за политиката за безопасността в лечебното заведение се определи като „висок“ (67%), за цикъла на СМИ в болничната аптека и в отделението съответно като „висок“ (68%) и „среден“ (64%), и за медицинските практики като „висок“ (88%). И за двете услуги се получиха добри резултати.

Заклучения: Изследвани бяха стандартите за безопасност и качество, като се установи изпълнение на последните. По отношение на обучението на здравните работници, информацията относно и наличието на подробни процедури за политика за безопасност и медицински практики резултатите бяха добри. Основните слабости бяха дефицит в осигуряването на ИТ и липсата на процедури по отношение на цикъла на СМИ. Демонстрирано беше, че болничният фармацевт е ключова фигура в мултидисциплинарния екип.

ВЪВЕДЕНИЕ

Съгласно Европейските указания за квалификацията и класификацията на софтуера, използван самостоятелно в медицинските грижи в нормативната уредба на медицинските изделия, медицинско изделие (МИ) е всеки инструмент, апарат, принадлежност, софтуер, материал или друг продукт, използван сам или в комбинация, заедно с всички аксесоари, включително софтуера, предназначен от неговия производител да бъде използван специално за диагностика и/или терапевтични цели и необходими за неговото прилагане, предвиден от производителите да бъде използван за хората със следните цели: диагностика, профилактика, мониторинг, лечение или облекчаване на заболяване; диагностика, мониторинг, лечение, облекчаване или компенсиране на нараняване или недъг; изследване, заместване или модифициране на анатомията или на физиологичен процес; контрол на раждаемостта, и което не постига своето основно предназначение в или върху човешкото тяло чрез фармакологични, имунологични или метаболитни средства, но което може да бъде подпомогнато в своята функция по такъв начин.“ (1).

Стерилните медицински изделия (СМИ) включват изделия като превръзки, имплантируеми изделия и хирургически инструменти. Предвид техните особености, управлението им е сложно и изисква добри знания.

Управлението на СМИ е свързано с различни рискови фактори, както присъщи, така и външни. Първият вид зависи от характеристиките на продукта; във втората група попада използването на СМИ, което не отговаря на добрите професионални практики в областта на здравеопазването и/или слабости от комуникационен или организационен характер, които могат да доведат до нежелани събития (2).

Всяка стъпка в цикъла на СМИ - анализ на запитване, закупуване, заявка, получаване, съхранение, издаване, транспорт, експедиция, използване, връщане (рекламация) и контрол – е ключов фак-

тор, който може да окаже влияние върху доброто управление на СМИ (2-4).

Сложността на управлението на СМИ, неспазването на професионални и/или добри организационни практики, комуникационни проблеми (2) и участието на няколко здравни специалисти (2-4) допринасят за повишаване на риска. Във Франция управлението на използването на СМИ в болници се извършва от болничната аптека.

Високата вероятност от грешки налага подлагането на управленските методи на оценка, за да се установят слабостите и да се предложат решения. С оглед на това клиничният одит може да е ефективен (5). Демонстрирано е, че грижите за пациентите се подобряват с прилагането на клиничен одит (6,7), че редовно следва да се извършват клинични одити (8), и че с помощта на такива одити се открояват критични моменти в конкретни процедури, в които участват различни здравни професионалисти (6-9). В частност се демонстрира, че фармацевтите са ключов участник в мултидисциплинарните одити (9,10).

Във Франция Националната агенция за подкрепа на работата на здравните и медико-социалните заведения (Agence Nationale d'Appui à la Performance des établissements de santé et médico-sociaux - ANAP) е разработила инструменти в помощ на здравните професионалисти за подобряване на дейността на болниците, като например Диагностичния инструмент за СМИ (на фр. *Outil Diagnostic Dispositifs Médicaux Stérile*) (2). Той представлява одит, позволяващ на персонала да оценява цикъла на СМИ, както в болничната аптека, така и в отделенията.

Средството за самооценка включва следното:

1. Определяне на безопасността на процеса за отстраняване на установени слабости.
2. Насърчаване на обмяна на информация сред професионалистите в мултидисциплинарния екип.
3. Насърчаване на култура на споделяне на техники за безопасност.

4. Осигуряване на работещите в тези области съдържателни планове на принципа на подход „от-долу-нагоре“.

5. Определяне на приоритети за подобряване.

В настоящото изследване прилагаме пет основни елемента от самооценката на Болничния център в Кан, Франция (на фр. *Centre Hospitalier de Cannes*), изпълнявайки указанията на ANAP. Целта беше да се демонстрира важноста на ролята на фармацевта при управлението на СМИ и в мултидисциплинарните екипи, както и да се представи нагледно одитът на ANAP, поради факта, че броят публикувани одити в областта на медицинските изделия (МИ) е много малък.


МЕТОДИ

Методологията на ANAP беше използвана за самооценка. Диагностичният инструмент за СМИ дава достъп до пълните данни. 2 ANAP е дала разрешение за публикуване на използваните данни.

Описание на въпросника

Одитите са два вида: в болничната аптека и в специализираното отделение, в което често се използват СМИ. На уебсайта на ANAP са посочени въпросите от въпросника (2). Фигура 1 показва извадка от въпросника.

Въпросникът, предназначен за болничната аптека, се състои от две части: Политика на здравното заведение за безопасността в областта на цикъла на СМИ и Цикъл на СМИ в отделението. Въпросникът за отделението също е в две части: Цикъл на СМИ в отделението и Практики на медицинска грижа и тяхното оценяване. Всяка част от двата одита отговаря на определена тема. Всяка тема е с подтеми, описващи стъпка в цикъла на СМИ. Цялостният процес е показан подробно в Таблица 1



2 Pratiques de soins et Evaluation des pratiques		Commentaires	
Axe 4 Pratiques de soins et Evaluation des pratiques			
G Pratiques de Perfusion			
G.01	Votre unité de soins dispose de recommandations sur les bonnes pratiques de perfusion (validées par la COREDIMS ou instance équivalente, et/ou CLIN, EORH, Groupe de travail thématique...)	Oui	
G.02	Des audits des pratiques de perfusion sont réalisés (ex : modalités de pose, règles d'asepsie, renouvellement des lignes de perfusion, réglage débit, rinçage...)	Oui, totalement	
G.03	Des séances de formation sur les bonnes pratiques de perfusion sont organisées.	Oui, partiellement	si demande du service
G.04	Le personnel soignant dispose de protocoles écrits et validés sur l'entretien et la surveillance des chambres à cathéter implantable.	Oui	CF classeur d'hygiène
G.05	Ces protocoles relatifs à l'entretien et à la surveillance des chambres à cathéter implantable sont mis à jour régulièrement.	Oui	

Фигура 1. Извадка от одита за болнично отделение на ANAP

(2) В пояснителните бележки към таблицата е дадено описание на темите и подтемите.

Форматът на одита позволява въвеждане в Ексел.

Четири са възможните отговори: „изцяло да“; „донякъде да“; „не“; ‘НП (неприложимо)’. Всеки отговор носи определен брой точки, изчислен с помощта на математическа формула. В частност отговорът „донякъде да“ е равен на 0.5 точки, а „НП“ на 0. Неговото използване трябва да е строго ограничено и основателно (2).

След като се попълнят клетките, автоматично се генерира скоринг, в числово изражение на общ брой точки и като относителен дял в проценти. Също така се използва и графика тип радарен екран за нагледно представяне на данните. По лъчи, излизащи от общ център, са дадени различни количествени променливи, и се генерира схематично представяне на слабите и силните моменти в същия шийт, като веднага се откроява тенденцията в управлението на СМИ.

В одита се определят следните стойности за различната степен на контрол на риска: 0-33% „слаб контрол на риска“, 34-66% „среден контрол на риска“, 67-100% „висок контрол на риска“. Определени са следните положения:

- Верифициране на състоятелността на позициите във въпросника, за да се избегне превратно тълкуване;
- Обогавяване на съдържанието на въпросника с други елементи, ако е необходимо;
- Оценяване на спазването на тези процедури;
- Осигуряване на прилагането на процедурите (2).

Провеждане на одита

Одитът се проведе през август 2013 г. в Болничния център на Кан (11), Франция. Организацията представлява болница за активно лечение с 827 легла, 8 медицински центъра, 39 болнични услуги и 1800 служители (12).

През 2013 г. общо 1850 заявки за СМИ са обработени от болничната аптека.

За целите на одита бяха привлечени следните служители: (1) в болничната аптека: началникът на аптеката, още един фармацевт, един стажант, двама помощник-фармацевти, които са квалифицирани професионалисти по фармация и един складов работник; (2) в отделението: началникът на болничната аптека, стажантът от болничната аптека и

Таблица 1. Схема на структурата на инструмента на ANAP (1) *

Въпросник	Случаи на използване на СМИ в болнична аптека, свързана с политиката за СМИ отделение			
Тема	Политика на организацията за безопасността на цикъла на СМИ	Цикъл на СМИ в отделението	Цикъл на СМИ, отделение	Мед. практики и оценяването им Инфуз. практики —6 въпр
Лъч/подтема	Управление на качеството и безопасността на цикъла на СМИ - 10 въпроса. ИМИ – 10 въпроса. Договорен заем— депозит за ИМИ – 4 въпроса	Орг. помещ. —7 въпр. Запитване —10 въпр. Заявка - приемане—7 въпр. Съхр.—4 въпр. Дистриб.—6 въпр. Транспорт —6 въпр. Връщ. - обезвр.—6 въпр.	Запитване —9 въпр. Приемане —4 въпр. Съхр.—8 въпр. Използване СМИ —4 въпр. Контрол СМИ —7 въпр. Връщ. - обезвр.—5 въпр.	Превенция ИЕК —4 въпр. Декуб. рани —4 въпр. Др. мед. практики —2 въпр.
Брой позиции	24	46	37	16
Общо позиции във въпросника (п)	70		53	
<p>Цикъл на СМИ: политика за безопасност на звеното Управление на качеството и безопасността на цикъла на СМИ: касае ефекта на политиките на здравното заведение на съответните компетентни комисии. Включват се въпроси относно наличието и спазването на процедури и материали, свързани със здравната политика на организацията. ИМИ: (активно) имплантируемо медицинско изделие е „всяко медицинско изделие, което е предназначено да бъде изцяло или частично въведено в човешкото тяло - по хирургически или медикаментозен път или чрез медицинска интервенция в естествени отвори и което е предназначено да остане [в човешкото тяло] след процедурата.“¹ Политиката включва общи въпроси относно управлението на ИМИ. Договорен заем – депозит за ИМИ: въпроси относно процедурите и контрола на ИМИ. Цикъл на СМИ в болничната аптека или отделението Помещение: включва въпроси относно описанието, типологията и управлението на помещенията, в които се съхраняват СМИ в болничната аптека. Запитванията включват въпроси относно начина за отправяне на запитвания от отделенията, получавани и управлявани в болничната аптека и съответните служители, участващи в тези дейности. Заявка – получаване: въпроси относно мястото и начина на извършване на заявката и получаването в болничната аптека и в отделението, както и съответните служители. Съхранение: въпроси относно мястото и начина на съхранение на СМИ в болничната аптека и отделенията и съответния персонал. Експедиция: въпроси относно начина, по който служители на болничната аптека участват в тази дейност, дали са обучени и дали спазват процедурите. Транспорт: получаването на СМИ от фирмите, управлението на СМИ в болничната аптека и експедицията на СМИ в отделението. Включва въпроси относно обучение на персонала на болничната аптека. Връщане – обезвреждане: отнася се до връщането (рекламацията) и обезвреждането /третирането/ на дефектни СМИ. Обхваща въпроси относно процедурите, тяхното спазване и обучение на персонала. Използване на СМИ: въпроси относно обучението на персонала, наличието и спазването на процедури и контрола на негодни СМИ. Контрол на СМИ: всички стъпки на мониторинга на СМИ, от информацията за пациента до проследимостта на СМИ. Включва въпроси относно наличието и спазването на процедури. Медицински практики и тяхното оценяване Всички подтеми включват въпроси относно обучението на персонала, наличието на процедури и добри практики и спазването им, и/или специфична информация (превенция на ИЕК – използване на СМИ за превенция на ИЕК, лечение на декубитални рани – правилно използване на уреди/принадлежности, други медицински практики – предписване на лекарства, показания).</p> <p>*Адаптирано от инструмента на ANAP. ИЕК – инциденти с експозиция на кръв; ИМИ – имплантируемо медицинско изделие; СМИ – стерилно медицинско изделие.</p>				

главната сестра в отделението за коремна, съдова и урологична хирургия.

Това отделение е за пациенти за операция на артерии и вени, както и пациенти за хемодиализа. Сред рутинните операции са: аневризма на коремната аорта, разширяване на илиачната или феморалната каротидна [артерия], интервенции при разширени вени, техники за ендолуминално разширяване и поставяне на стент на артерио-венозни фистули за управлението на хронична бъбречна недостатъчност (13). През 2013 г. броят пациенти, хоспитализирани за операция в отделението за коремна, съдова и урологична хирургия е 2393 (съдова хирургия 432, урологична хирургия 849, коремна хирургия 1112), с болничен престой на

3068 пациенти (съдова хирургия 541, урологична хирургия 1228, коремна хирургия 1299). Броят обработени заявки с СМИ е 1110 (230 хирургически СМИ, 880 СМИ за операционната зала).

Резултатите автоматично излизат в шийтове в Майкрософт Ексел.

РЕЗУЛТАТИ

Първоначално данните се събират в аптеката, след което в отделението. Дават се отговори на всички въпроси.

Въпроси, предназначени за болничната аптека

Таблица 2. Резултати за болничната аптека

Няма контрол		Ниво риск			% контр. на риска	Одитно ниво	Постигнат рез.
		Има контрол	Общо				
1	Политика на орг. за безоп. на цикъла на СМИ	6	22	33	67	Високо	3
A	Управл. качеств. и безоп. на цикъла на СМИ	2	7	9	78	Високо	3
B	ИМИ	2	12	17	71	Високо	3
C	Договорен заем-депозит за ИМИ	2	3	7	43	Средно	2
2	Цикъл на СМИ в болн. аптека	13	38	56	68	Високо	3
Лъч 2	Помещения	0	7	7	100	Високо	3
D	Помещение болн. аптека	0	7	7	100	Високо	3
Лъч 3	Запитване – заявка - приемане	4	19	24	79	Високо	3
E	Запитване	2	12	14	86	Високо	3
F	Заявка – приемане	2	7	10	70	Високо	3
Лъч 4	Съхранение, експедиция, транспорт	7	10	21	48	Средно	2
G	Съхранение	2	2	5	40	Средно	2
H	Експедиция	1	6	8	75	Високо	3
I	Транспорт	4	2	8	25	Ниско	1
Лъч 5	Връщане - обезвреждане	2	2	4	50	Средно	2
J	Връщане - обезвреждане	2	2	4	50	Средно	2

СМИ, стерилни медицински изделия.

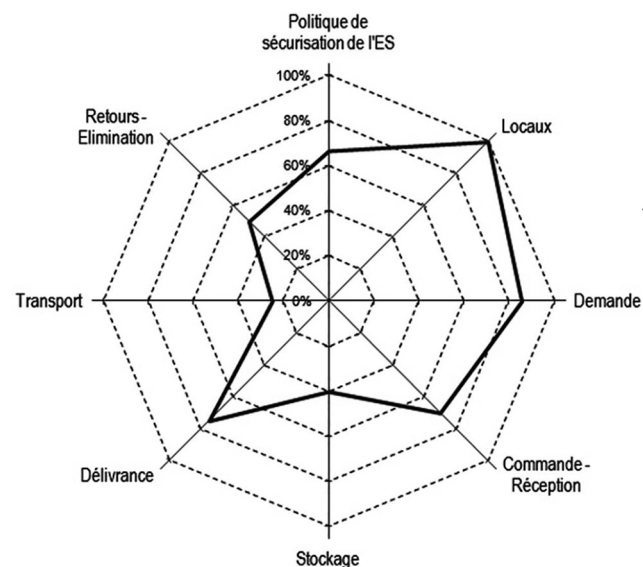
Общо въпросите са 70 за всички 123 позиции (57%) във въпросника за болничната аптека, като 24 се отнасят до политиката за безопасността на здравното заведение за СМИ и 46 – до цикъла на СМИ в болничната аптека.

Таблица 2 показва стойностите на [контрола на] риска за всяка тема и подтема, нивото на спазване на стандартите за одит и общия резултат, постиг-

нат за всяка област. Фигура 2 графично представя резултатите за всяка тема и подтема. Таблица 2 показва относителния дял в проценти. В болничната аптека цялостният контрол на риска отразява нивото на спазване на изискванията за одита (средна величина 67%), съгласно броя точки в двете теми (Политика на организацията за безопасност на цикъла на СМИ - 67%, Цикъл на СМИ в болничната аптека - Таблица 2). Така резултатът отразява нивото на спазване на стандартите за одита.

В частност се получи висок резултат за контрола на риска по темата „политика на организация за безопасността на цикъла на СМИ“ (68%). Степента е висока за „Управление на качеството и безопасността на цикъла на СМИ“ (78%) и „Имплантируеми МИ“ (ИМИ; 71%), но е средна за „Договорен заем – депозит за ИМИ“ (43%), което значително намалява общия резултат.

По тема „Цикъл на СМИ в болничната аптека“ (68%) резултатите са следните: организация на помещението (100%) „висок“, запитвания (86%) „висок“, заявки - получаване (70%) „висок“, „съхранение“ (40%) „среден“, експедиция (75%) „висок“, транспорт (25%) „нисък“, връщане - обезвреждане (50%) „среден“. Така по-добрите резултати в цикъла на СМИ са във връзка със запитването и фазата „заявка-получаване“. Резултатът е висок и за организацията на помещението, но не и за съхране-

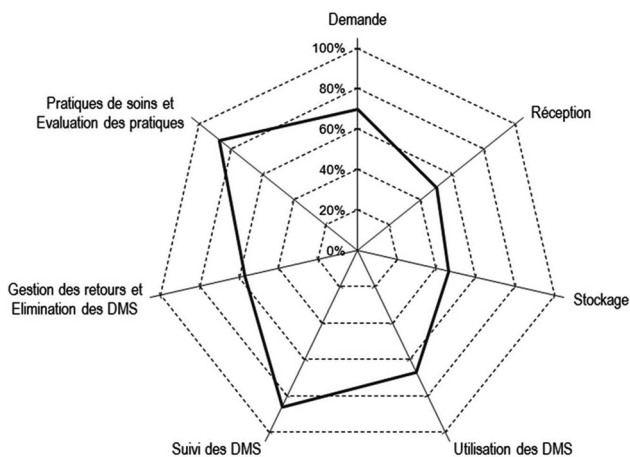


Фигура 2. /по часовн. стрелка, от начало позиция „12 ч.“/: Графика на обобщените резултати, болн. аптека. Политика на орг. за безопасност, Помещения, Запитване, Заявка – получаване, Съхранение, Експедиция, Транспорт, Връщане - обезвреждане.

Таблица 3. Резултати за отделението

Няма контрол		Ниво риск			% контр. на риска	Одитно ниво	Постигнат резултат
		Има контрол	Общо				
1	Цикъл на СМИ в отделението	12	36	56	64	Средно	2
Лъч 1	Запитв. – получ. – съхр. СМИ	8	16	29	55	Средно	2
A	Запитване	2	7	10	70	Високо	3
B	Получаване	2	3	6	50	Средно	2
C	Съхранение	4	6	13	46	Средно	2
Лъч 2	Използване — контрол на СМИ	2	16	20	80	Високо	3
D	Използване на СМИ	1	4	6	67	Високо	3
E	Контрол на СМИ	1	12	14	86	Високо	3
Лъч 3	Управл. на върнати СМИ и обезвреждане	2	4	7	57	Средно	2
F	Управление на връщане и обезвр. СМИ	2	4	7	57	Средно	2
2	Мед. практики и оценяването им	0	21	24	88	Високо	3
Лъч 4	Мед. практики и оценяването им	0	21	24	88	Високо	3
G	Инфузионни практики	0	8	9	89	Високо	3
H	Превенция на ИЕК	0	5	6	83	Високо	3
I	Декуб. рани	0	7	7	100	Високо	3
J	Други мед. практики	0	1	2	50	Средно	2

ИЕК – инцидент с експозиция на кръв; СМИ - стерилно медицинско изделие.



Фигура 3. /по часовн. стрелка, от начало позиция „12 ч.“: Графика на обобщените резултати, отделение СМИ. Запитване, Получаване, Съхранение, Използване на СМИ, Контрол на СМИ, Управление на върнати СМИ и обезвреждане, Мед. практики и оценяването им.

нието. Доброто съхранение в склада е свързано с подходящо помещение/материална база, но въпреки добрите стандарти за последното, процедурите за съхранение са слаби (два от четири въпроса получиха отрицателен отговор). Два от шест въпроса относно транспорта бяха с отрицателен отговор поради липса на процедури и на анализ на аномалиите. По отношение на транспорта и връщането и обезвреждането отсъстваха добри процедури.

Най-големите пропуски не се отнасят до неспазване на професионални добри практики или

до организационни и комуникационни въпроси, а по-скоро до непълнота на инструменти за предотвратяване на външни рискове.

Въпросник, предназначен за отделението

50 от всички 123 (43%) въпроса са за отделението: 37 за цикъла на СМИ в отделението и 16 за медицинските практики и тяхната оценка.

В Таблица 3 са дадени показателят за контрол на риска и процентните дялове, както и броят точки за всяка тема и подтема. Резултатът за управление на „Цикъл на СМИ в отделението“ (64%) е по-нисък от този за болничната аптека (съответно 2 и 3), докато резултатите са високи за „Медицински практики и тяхното оценяване“ (88%).

Фигура 3 представя графично резултатите.

За „Цикъл на СМИ в отделението“ одитът установява средно ниво, получено както следва: запитване (70%) „високо“, получаване (50%) „средно“, съхранение (46%) „средно“, използване на СМИ (67%) „високо“, контрол на СМИ (86%) „високо“, управление на върнати изделия и обезвреждането им (57%) „средно“. Различията в резултатите за отделните стъпки са видими. Отсъствието на процедура е един от най-съществените пропуски (1/7 въпр. по контрол на СМИ, 2/5 въпр. по управление на връщането и обезвреждането на СМИ), но са налице и някои организационни слабости, като нерегулярен контрол на обезвреждането. Налице

Таблица 4. Основни комисии във френски държавни лечебни заведения

Орган	Компетентност
Комисия за предотвратяване на болнични инфекции (Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales—CLIN).	Отговаря за предоставяне на информация за надлежното използване на продукти, извършва одити и разпространява информация.
Комисия за лекарства и СМИ (Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles—COMEDIMS)	Разработва и актуализира наръчника за лекарства и СМИ, разработва препоръки за правилно назначаване на лекарства и СМИ; определя, съвместно със здравните професионалисти, терапевтичните приоритети в полза на последователни лекарствени политики.
Комисии за лечебните заведения (Commission médicale d'établissement—	Разработва програми за качество и безопасност на мед. практики, вкл. СМИ.
СМЕ)	
СМИ, стерилно медицинско изделие.	

е обаче добра комуникация между отделението и болничната аптека.

Постигнат е висок резултат по отношение на „Медицински практики и тяхното оценяване“. Общият резултат по компоненти е както следва: „инфузионни практики“ (89%) „високо“, предотвратяване на инциденти с експозиция на кръв (ИЕК — 83%) „високо“, лечение на декубитални рани (100%) „високо“, други медицински практики (50%) „средно“. Добрите резултати за тези подтеми са благодарение на високото ниво на спазване на добри професионални практики.

Дискусия

След одита се извърши преглед на управлението на СМИ.

Политика на организацията за безопасност на цикъла на СМИ

Резултатите показват, че политиката за безопасността е задоволителна и значително по-добра в сравнение с тази в други френски лечебни заведения, които също използват одита на ANAP (4).

Силните страни се отдават на наличието на няколко комисии, дейността по управление на риска и управлението на ИМИ.

Комисиите имат различни отговорности: разработване на процедури за надлежно използване и обезвреждане на СМИ, информация за специалистите, извършващи назначението на МИ, относно

контрола на използването на ИМИ, разписване на конкретни протоколи относно негодността на ИМИ. В Таблица 4 са посочени основните комисии във френски болници и компетентността им относно СМИ.

Управлението на риска се утвърждава като фактор с изключителна важност. За по-нататъшното му развитие е създадена система от консултанти и за набиране на информация относно нежелани събития, свързани с използваните СМИ. Всички предупредителни сигнали се обсъждат на мултидисциплинарни срещи.

Нещо повече: бдителността относно МИ е активна част от управлението на риска за здравето. За укрепване на дейността е въведена система за регистриране и събиране на информация за нежелани събития, свързани с цикъла на СМИ. Системата е интегрирана в общата политика за управление на риска, свързан с медицинската грижа, като ИМИ се считат за особено важни в този план.

Управлението на ИМИ е ключов фактор при обучението на лекари по темите на надлежното и ненадлежното използване на СМИ, управлявано от информационна система, която не се прилага за други СМИ. За всеки случай на потенциално неуспешно поставяне на ИМИ се сигнализира на болничната аптека. Всяка процедура, свързана с използване на ИМИ, се регистрира и наблюдава от страна на болничната аптека и отделението.

Основните слабости са по линия на отсъствие на процедури относно връщането и обезвреждането на СМИ, както и управлението на СМИ и ИМИ като цяло.

Сред другите важни дейности е стандартизирането на биомедицински средства за инфузия, както и системата от консултанти и управлението на ИЕК.

Цикъл на СМИ в болничната аптека и в отделението

Получените резултати са сравними с данните от обобщителния доклад от 2012 г. за 21 френски здравни заведения, одитирани по ANAP (5).

Одитът представя непосредствена и ясна диагностика, отразяваща реалната ситуация и дава веднага ясен набор от процедури за подпомагане на мултидисциплинарната работа (2,4).

За болничната аптека резултатите по позиция „заявка – получаване“ и „съхранение“ са по-високи от тези за други болници; в същото време се отчитат по-ниски резултати за „транспорт“ и „връщане

на СМИ“. За отделението по показателите за приемане и контрол на СМИ изглежда разлика няма в сравнение с други болници, докато по отношение на запитвания и използване на СМИ резултатите са по-високи за съхранението и по-ниски за връщането на СМИ (4).

По-големият брой точки е възможно да се дължи на наличието на помещения в зона с контрол на достъпа – по-специално контролирано влизане в болничната аптека, както и на обособени зони, в които рутинно се извършват основните дейности (т. е. получаване, съхранение и експедиция). Надлежно приемане и складиране на СМИ е възможно благодарение на подходящи помещения (както в болничната аптека, така и в отделението), което гарантира добро съхранение и поддържане на всички продукти. Това е важно и по отношение на дейностите, свързани с връщането на СМИ на доставчиците: СМИ, подлежащи на връщане, следва да се съхраняват отделно от другите СМИ.

Също така, за осигуряването на надлежни условия за съхранение на продуктите в болничната аптека служителите редовно провеждат специални проверки, а в отделението се спазват изискванията за съхранение.

Наличието на наръчник за СМИ е инструмент от основно значение за лекарите и сестрите при поръчката на продукти. В допълнение болничната аптека надлежно уведомява отделението за промени в пазарната конюнктура.

Неблагоприятните резултати главно се дължат на липса на процедури и недостатъчна компютризация, както в болничната аптека, така и в отделението. Положението е сходно в други френски здравни заведения (11).

Важна е ролята на непрекъснатото обучение и предоставяне на информация както в болничната аптека, така и в отделението. Това способства за надлежно попълване на складовите наличности и използване на СМИ от медицинския персонал. Периодично се провеждат опреснителни курсове за болничните фармацевти, помощник-фармацевтите, медицинския/сестринския персонал.

Болничният фармацевт изпълнява ключова роля, като ресурс на жизненоважна и актуална информация, както и за надлежния контрол на използването на СМИ.

Също така централизирането на управлението на СМИ от болничния фармацевт е залог за по-добър контрол на риска и подобро взаимодействие

между персонала. Участието на болничния фармацевт в клиничния одит е важно и следва да се реорганизира в мултидисциплинарните екипи (напр. комисията за оценка на качеството).

Медицински практики и тяхното оценяване

Резултатите, отчетени тук, са по-високи от резултатите на други френски лечебни заведения (4). Противно на данни от предишни одити, по-високите резултати се дължат на наличието на конкретни процедури и протоколи за добри перфузионни практики, предотвратяване на ИЕК, лечение на декубитус и други медицински практики, като уринарна катетеризация, трахеална аспирация, гастростомия, хемостатични периперативни практики и всички практики, характерни за конкретното отделение.

На пациентите се дава информация относно управлението на имплантируеми изделия, с карта за идентифициране на ИМИ.

Прецени се, че оценяването на най-добро използване на ИМИ за цели, различни от оригиналното им предназначение при необходимост, не е приложимо.

Ограничения

Едно от ограниченията на анализа е поради недостатъчните данни.

Друг подобен фактор е по линия на сравнимостта на резултатите на други френски болници поради непълните сведения.

Извод

Клиничният одит беше ефективен и в съответствие с основните цели на ANAP (2,4).

Какво е известно до момента по темата

- Чрез клиничните одити се подобрява грижата за пациентите.

- Необходимо е да се прилагат одити в болничните услуги.

- Управлението на МИ е сложно и е свързано с множество рискови фактори.

Каква добавена стойност носи настоящото изследване

- Описват се предимствата на одита на управлението на СМИ.

- Дава се пример на анализ на цикъла на СМИ, предвид липсата на публикувани доклади по темата.

- Демонстрира се важноста на мултидисциплинарното сътрудничество.

● Демонстрира се ключовата роля на болничния фармацевт.

● Представя се интересен опит в международен контекст.

Благодарение на процедурата за самооценка се открояват най-значимите въпроси в областта на цикъла на СМИ, като се отдава предпочитание и се демонстрира целесъобразността на мултидисциплинарното сътрудничество (6,7).

Също така болничната аптека се утвърждава като авторитет за всички здравни специалисти и органи, както и като свързващо звено между различните заинтересовани страни. Ролята на болничния фармацевт е централна за задоволяването на различните нужди и за контрол на процедурите.

Бъдещите ни цели включват подобряване на управлението на СМИ и преодоляване на пропуските, както и удостоверяване на настоящите данни с помощта на бъдещ одит. Също така се проучва възможността за осъществяване на одит и в други отделения.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторите изказват благодарност на проф. Марина Гаярте и д-р Джанлука Милио, Факултет по фармация и технология на лекарствата, Университет в Торино, за рецензирането на статията.

Организации с принос: VV – при събиране и анализ на данните и обсъждане на резултатите, подготовка и изготвяне на ръкописа и утвърждаване на окончателната му версия. AF-G – при събиране на данни и обсъждане на резултатите; получаване на разрешение от ANAP за публикуване на данните, утвърждаване на окончателната версия на ръкописа; СВ – при промотиране на използването на одита на ANAP, събиране на данни, обсъждане на резултатите.

КОНКУРЕНТНИ ИНТЕРЕСИ – НЕ СА НАЛИЦЕ

Удостоверяване на източници и вътрешна рецензия – не е възлагано; проведена е външна рецензия.

ИЗПОЛЗВАНИ ИЗТОЧНИЦИ

1. Medical devices - European Commission. http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/meddev/2_1_6_ol_en.pdf (accessed 15 Apr 2015).
2. Sécuriser le cycle des Dispositifs Médicaux Stériles dans les Etablissements de Santé. [http://www.anap.fr/publications-](http://www.anap.fr/publications-et-outils/outils/detail/actualites/securiser-le-cycle-des-dispositifs-medicaux-steriles/)

et-outils/outils/detail/actualites/securiser-le-cycle-des-dispositifs-medicaux-steriles/ (accessed 20 Aug 2013).

3. Sécurisation du cycle des dispositifs médicaux en établissements de santé, Outil Inter Diag Dispositifs Médicaux Stériles. http://www.euro-pharmat.com/documents/journees_lille/conferences_lille/15oralelille.pdf (accessed 30 Dec 2014).
4. Sécurisation du cycle des Dispositifs Médicaux en Etablissements de Santé, Outil Inter Diag Dispositifs Médicaux Stériles. http://www.jiqhs.fr/wp-content/uploads/2012/12/AT15_TALLA_ANAP_Inter-Diag_Dispositifs-M%C3%A9dicaux-St%C3%A9riles_jiqhs2012.pdf (accessed 30 Dec 2014).
5. Management of Medical Devices. Areas requiring further strengthening, global forum on medical devices, Bangkok, 2010. http://www.who.int/medical_devices/03_medical_devices_management_david_porter.pdf (accessed 28 May 2015).
6. A guide to clinical audit - Appendix7. http://psnc.org.uk/wp-content/uploads/2013/07/a_guide_to_clinical_audit.pdf (accessed 20 May 2014).
7. Ministero della Salute Italiano, Dipartimento della qualità direzione generale della programmazione sanitaria, dei livelli essenziali di assistenza e dei principi etici di sistema, l'audit clinico. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1552_allegato.pdf (accessed 6 Jan 2015).
8. Maripuu H, Mamoon AA, Kearney MP. An audit of antimicrobial treatment of Нискоер respiratory and urinary tract infections in a hospital setting. *Eur J Hosp Pharm* 2014;21:139–44.
9. Dodds LJ. Pharmacist contributions to ensuring safe and accurate transfer of written medicines-related discharge information: lessons from a collaborative audit and service evaluation involving 45 hospitals in England. *Eur J Hosp Pharm* 2014;21:150–5.
10. Brøndgaard Nielsen L, Croft Buck T. Clinical pharmacy: developing the role of the pharmacists. *Eur J Hosp Pharm* 2012;19:547–8.
11. Audit des systèmes d'information hospitaliers auprès d'établissements représentatifs, rapport final, May 2014. <http://www.anap.fr/publications-et-outils/publications/detail/actualites/audit-des-systemes-dinformation-hospitaliers-aupres-detablissements-representatifs/> (accessed 31 May 2015).
12. Centre Hospitalier de Cannes. <http://www.ch-cannes.fr/centre-hospitalier-de-cannes-3.html> (accessed Jan 2015).
13. Centre Hospitalier de Cannes. <http://www.ch-cannes.fr/patients-et-visiteurs/notre-offre-de-soins/chirurgie-vasculaire-277.html> (accessed Apr 2015).

✉ *Адрес за кореспонденция:*
Dr Annie Fagot-Gandet,
Hospital Centre of Cannes
(Centre Hospitalier de
Cannes-CH Cannes), 15
Avenue des Broussailles—CS
50008, Cannes 06414, France;
a.FAGOT-GANDET@ch-cannes.fr

ИНХИБИТОРИ НА НАТРИЕВО-ГЛЮКОЗНИЯ КОТРАНСПОРТЕР 2 - НОВ КЛАС АНТИДИАБЕТНИ ЛЕКАРСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП II

Десимира Миронова¹, Евгени Григоров², Валентина Белчева³, Теодора Ханджиева-Дърленска¹

¹*Катедра „Фармакология и токсикология“, Медицински факултет, МУ-София*

²*Катедра „Фармацевтични науки и фармацевтичен мениджмънт“, Факултет по фармация, МУ-Варна*

³*Катедра „Икономика на здравеопазването“, Факултет по обществено здраве, МУ-София*

INHIBITORS OF SODIUM-GLUCOSE LINKED TRANSPORTER 2 - A NEW CLASS ANTIDIABETIC DRUGS USED FOR THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS TYPE 2

Desimira Mironova¹, Evgeni Grigorov², Valentina Belcheva³, Teodora Handjjeva-Darlenska¹

¹*Department of Pharmacology and toxicology, Medical Faculty, MU-Sofia*

²*Department of Pharmaceutical sciences and pharmaceutical management, Faculty of Pharmacy, MU-Varna*

³*Department of Health economics, Faculty of Public health, MU-Sofia*

Резюме. Захарният диабет тип II е едно от заболяванията, обявено от Световната здравна организация (СЗО) като пандемия, чийто ръст прогресира ежедневно и засяга както напредналите в икономическо отношение, така и развиващите се страни. Този факт води след себе си редица здравни, социални и икономически последствия, които трябва да бъдат преодоляни, както посредством мерки за профилактика, така и с изясняване на патофизиологичните механизми на заболяването и откриването на нови терапевтични подходи, за лечение на хипергликемиите и нямаляване на усложненията от основното заболяване. С откриването на селективните конкурентни инхибитори на натриево-глюкозния транспортер 2 (Sodium-glucose co-transporter-2-инхибитори, съкратено наричани SGLT2-инхибитори), започва една нова ера във фармакотерапията на захарния диабет тип II. В настоящия обзор се проследяват механизмът на действие и ефектите на медикаментите от посочената група.

Ключови думи: Захарен диабет тип II, затлъстяване, лечение

Summary. Diabetes mellitus is a chronic disease, declared by the World Health Organization (WHO) as a pandemic, whose growth is progressing daily and affects both economically advanced and developing countries. This fact leads to a number of health, social and economic consequences that need to be surmount, both through measures to prevent and to clarify the pathophysiological mechanisms of the disease and the discovery of new therapeutic approaches for treating hyperglycemia and a decrease in the complications of the underlying disease. With the discovery of selective inhibitors of competitive Sodium-glucose co-transporter-2- inhibitors (abbreviated called SGLT2- inhibitors) begins a new era in the pharmacotherapy of diabetes mellitus type II. In this review are tracked mechanism of action and effects of drugs of that group.

Keywords: Diabetes mellitus, obesity, treatment

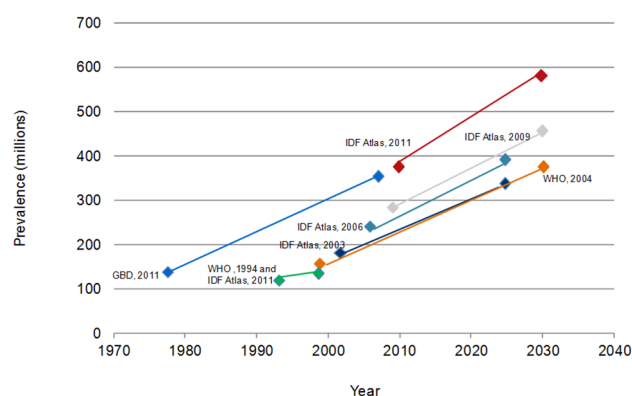
ВЪВЕДЕНИЕ

„Една малка крачка за човека, един голям скок за човечеството“, отбелязва Нийл Армстронг, гледайки планетата Земя от Луната. И тези думи стават като водещи за света на науката, който се развива непрестанно, с малки крачки, за да постигне големите успехи в достигането на нови измерения, независимо за кой клон от безмерността ѝ се отнасят.

Медицината, като част от този Космос, също не спира да прогресира. В частност изучаването на затлъстяването и прогресирането му в захарен диабет тип II (ЗД тип II) са водещи в платформата на Световната здравна организация (СЗО), която се обявя с определението за световна пандемия, като резултат от развитието на тази патология (1).

Статистиката, която подкрепя това твърдение показва тенденцията за нарастване и все по-голямата социална значимост на затлъстяването, което прогресирайки до ЗД тип II, налага и определянето на нови здравни, социални и икономически стратегии в тази борба (2). Това включва обединяването на научен и финансов ресурс, което да позволи овладяването на заболяването и усложненията, свързани с наднорменото тегло (3). Според СЗО, към 2008 година броят на възрастните (над 20 годишна възраст) с наднормено тегло, надхвърля 1,5 милиарда души, като от тях над 200 милиона мъже и приблизително 300 милиона жени, страдащи от затлъстяване. За България, данните показват, че за същия период, 23,1% от мъжете и 24,3% от жените в страната са със затлъстяване, като в допълнение се посочва, че 40% от мъжкото население и 28,9% от женското са с наднормено тегло (4). Тази статистика определя и прогресията в данните, свързани с прогресията на ЗД тип II, в световен мащаб. Новите данни сочат, че към момента диагностицираните случаи на захарен диабет са над 366 милиона души, като се очаква тази бройка да нарасне към 2030 година на 522 милиона (Фиг. 1) (5). Заболяването излезе извън границите на икономическото развитие на отделните страни, като вече засяга в почти еквивалентни стойности както високоразвитите, така и развиващите се държави.

Причините за тази прогресия се откриват в нарастващото разпространение на западния разточителен стил на живот, развиващата се култура на урбанизация и изразените тенденции на застаряване населението (6). Всички тези условия определят и



Фиг. 1. Прогнози, свързани със световното разпространение на диабет тип II (5)

Легенда: GBD - Изпитване за бремето на болестта в света; IDF - Международна диабетна федерация; СЗО - Световната здравна организация.

нарастващата тежест на основния рисков фактор за развитието на заболяването - затлъстяването (7).

С детайлното изучаване на патофизиологичните механизми, водещи до развитието на захарен диабет, се достигна и до дефинирането на заболяването като хронично състоянието, при което се наблюдава недостатъчно или неправилно функциониране на ниво хормона инсулин и инсулинови рецептори (8). Клинична проява се изразява с хипергликемии, водещи до късни усложнения - нарушения в зрението, бъбречни увреждания, патологични изменения на големите кръвоносни съдове, които се свързват с повишен риск за сърдечно-съдова смъртност и нарастващ процент на инсултите, при болните със ЗД тип II, усложнения от страна на нервната система - диабетна полиневропатия, както и придружаващите състоянието метаболитни нарушения, обусловени от инсулиновата резистентност, с която се свързва заболяването (9).

Инсулиновата резистентност се дефинира като промяна на чувствителността на клетките от различните тъкани - мускулна, мастна, нервна към действието на инсулина, което води до високи концентрации както на глюкоза, така и на инсулин в кръвта. На клетъчно ниво, механизмът на възникване се описва като неадекватно инсулиново сигнализиране от рецептора до крайните субстрати на инсулиновото действие, определящо множество метаболитни и митогенни промени (10). Затлъстяването, като резултат от промяна в двигателната активност и прекомерен прием на храна, с последващо натрупване на мастна тъкан, води до редица еднокринни механизми в генезата на инсулинова резистентност (11). Мастната тъкан модулира ме-

таболизма посредством освободените неестерифицирани мастни киселини и глицерил, както и хормони – лептин и адипонектин и проинфламаторни цитокини. Лептинът представлява едноверижен протеохормон, секретирани от адипоцитите. Действието му се свързва основно с ефекта върху хипоталамуса, което довежда до супресия на хранителния прием, както и стимулиране на енергийния разход. Адипонектинът също е хормон на мастната тъкан, с роля в глюкозната и липидна хомеостаза (12). Ретинол- свързващият протеин-4 (Retinol-binding protein-4, RBP4), индуцира инсулиновата резистентност чрез намаляване на сигнализирането в мускулите с фосфатидилинозитол-3-хидроксикиназа и засилена експресия на ензимите, участващи в глюконеогенезата (фосфоенолпируваткиназа) в черния дроб чрез ретино-зависими механизми. Адипонектинът, от друга страна, участва като инсулинов сенситайзър, като стимулира окислението на мастните киселини по типа на активиране на аденозинмонофосфат протеинкиназа (AMP) и пероксизомен прилифератор активиращ рецептор α . (13) В патогенезата на инсулиновата резистентност, участват още различни фактори – TNF- α , IL-

6, ацетилизация - стимулиращия протеин (ASP), грелин, висфатин, липокалин - 2. Всичките тези описани фактори влизат в сложни взаимодействия, които заедно с генетичната предразположеност, както и факторите на средата, дефинират патогенезата на инсулиновата резистентност (14).

Лекарствени продукти за лечение на захарен диабет тип II

Изучаването на тези сложни механизми, има за цел да подобри терапевтичните възможности при редуцирането на усложненията от заболяването, като някои от тези стратегии имат потенциал да се прилагат и при пациенти със затлъстяване, с цел превенция на ЗД тип II. Това определя и непрекъснатото развитие на много голям брой перорални антидиабетни средства. (15) В момента на фармацевтичния пазар съществуват 11 различни фармакологични класа: бигваниди, сулфонилурейни препарати, меглитиниди, алфа-глюкозидазни инхибитори, допамин-2 рецепторни агонисти, аминими миметици, медикаменти от групата на колесевелам, тиазолидиндиони, DPP-4 инхибитори, GLP-1 агонисти и най-новия, този на SGLT-2 инхибиторите. Незначителен брой от тях не се при-

Таблица 1. Описание на основните лекарства, използвани в ендокринологичните практики в България

Група медикамент	Механизъм на действие	Положителни ефекти	Странични ефекти
Бигваниди (Метформин)	Подобрява инсулиновата чувствителност чрез ефект върху инсулиновото действие(4). В черния дроб той увеличава инсулин-медираната супресия на чернодробната глюкозна продукция, главно потискайки глюконеогенезата.	Подобрява гликемичния контрол Намалява HbA1c средно с 1.0-2.0% Ефект върху телесното тегло или липса на промяна Благоприятно действие върху липидния статус Положителен ефект върху сърдечно-съдовия статус Ефекти по отношение на карценопротекция	Нежелани ефекти от страна на гастроинтестиналния тракт- гадене, повръщане, диария Противопоказан при бъбречна и чернодробна недостатъчност, както и при остър стадий на инфаркт на миокарда При гломерулна филтрация < 30 мл/мин/ 1.73 м2, приемът на медикамента трябва да се преустанови
Сулфанилурейни препарати (Гликлазид, Глибенкламид)	Упражняват директно действие върху инсулиновото отделяне от панкреасните бета клетки	Ефективно понижаване на кръвната захар	Риск от хипогликемия Умерено увеличаване на телесното тегло Вторична резистентност към медикаментите, свързана свързана с влошаване на бета- клетъчната функция.
Меглитиниди	Усилват секрецията на инсулин от панкреаса	Бързодействащи инсулинови секретагози По-добър контрол върху постпрандиалните нива на кръвна захар Ефективност и поносимост, сходна с тази на СУП	Риск от хипогликемии
Тиазолидиндиони-PPAR gamma агонистите (Пиоглитазон, розиглитазон)	Намаляват инсулиновата резистентност и контролират хипергликемията	По-дълготраен ефект върху хипергликемиите, спрямо СУП Директно подобряват инсулиновата чувствителност Намаляват висцералната мастна тъкан Подобряват липидния профил	Задръжка на течност- опасност от отоци Неблагоприятни при пациенти със сърдечна недостатъчност- III, IV функционален клас по NYHA Увеличено телесно тегло Увеличен риск от костни фрактури Риск от карцином на пикочния мехур

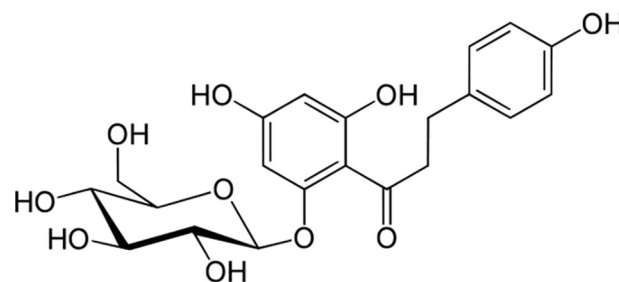
Алфа-глюкозидазни инхибитори (Акарбоза)	Инхибитор на алфа-глюкозидазата в тънките черва. Забавя абсорбцията на въглехидратите и понижава постпрандиалното ниво на глюкозата	Контрол върху постпрандиалните нива на кръвна захар Няма риск от хипогликемия Данни за сърдечно-съдови ползи	Проблеми от гастроинтестиналния тракт- диария, коремни болки Противопоказания при креатининов клирънс по 25 мл/ мин/ 1.73 м ²
Глюкагоно-подобен пептид-1 (GLP-1) агонисти Лираглутид	Стимулират секрецията на инсулин в отговор на хранителни стимули по глюкозозависим механизъм	Осигуряване на траен гликемичен контрол Редукция на телесно тегло Липсва риск от хипогликемии	Гадене, повръщане Риск от панкреатит Установена връзка за С- клетъчен карцином на щитовидната жлеза при животни. Данните не са потвърдени при проучвания при хора
Дипептидил-пептидаза тип 4 (DPP-4) инхибитори	Естествени инкретини, които се секретират постпрандиално от ентероендокринните клетки и участват в регулацията на кръвната захар	Добър гликемичен контрол глюкозозависим ефект нисък риск от хипогликемия неутралитет по отношение на телесното тегло	Коригиране на дозата спрямо креатининовия клирънс
Sodium-glucose co-transporter-2-инхибитори, SGLT2-инхибитори Емпаглифлозин, дапаглифлозин	Подобрява контрола на глюкозата при пациенти със захарен диабет тип II, като намалява бъбречната й реабсорбция	Понижаване на повишената нива на кръвната захар Загуба на калории и от там промени в теглото Ефект върху артериалното налягане	Риск от хипогликемии. Възможни инфекции на уринарния тракт и микотични генитални инфекции като следствие от глюкозурията

лагат в ендокринологичните практики в България (амилинови миметици, медикаменти от групата на колесевелам). До всички останали медикаменти, пациентите имат достъп, като терапията на всеки един се определя от принципа за индивидуален подход при избора на лечение за всеки отделен клиничен случай.

Нов фармакологичен клас антидиабетни лекарства

Впечатление на медицинската и фармацевтичната общност прави последният клас от изброените в предишния параграф медикаменти, този на селективните конкурентни инхибитори на натриево-глюкозния транспортер 2 (Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors, съкратено SGLT2-инхибитори) (16). В литературата се споменава за вещества от тази група още през XIX век (17). Първият неселективен SGLT1 и SGLT2 инхибитор, който е бил открит е флоризин (phlorizin). Той е природно съединение, което се получава от кората на ябълковото дърво. Поради своя неселективен характер, то причинява тежки стомашно-чревни симптоми. Това е и причината за лошата му орална бионаличност, което довежда до преустановяване на работата върху неговото понататъшно развитие като лекарство е прекратена (18).

Известна и добре изучена е ролята на бъбреците в регулацията на нивата на глюкоза в кръвната плазма - чрез медиране на реабсорбцията на кръвната захар в кръвното русло, след процесите



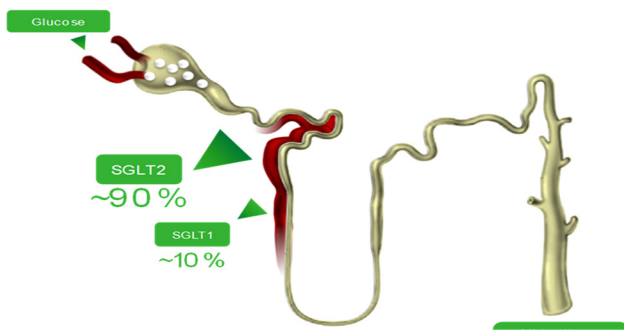
Фиг. 2. Химическа формула на флоризин (phlorizin)

на гломерулна ултрафилтрация (17). Този важен адаптационен механизъм има основна роля в поддържането на глюкозното равновесие. Изчислено е, че при запазена бъбречна функция, количеството на кръвна захар, което се филтрира и реабсорбира, ежедневно през бъбреците е равно на 180 грама за 24 часа (19). Освен с тези процеси, бъбреците са ангажирани и глюконеогенезата като са отговорни за до 10% от ендогенната глюкозна продукция (20).

Когато хипергликемията надхвърли компенсаторните възможности на бъбречната функция, нефроните не могат да реабсорбират повече глюкоза и поради това тя се екскретира в урината като бъбречният праг за глюкозата е изчислен средно 8-10ммол/л (20).

Процесите на реабсорбция на глюкозата са определени от сложни механизми, свързани с редица транспортни системи, като над 90% от реабсорбцията се осъществява в проксималните тубули, главно в S1 и S2 сегментите, а 10% - в S3 сегмен-

та (21). Едни от основните транспортери, които са отговорни за реабсорцията на глюкозата в бъбреците, са две натрий-зависими молекули – SGLT1 и SGLT2 (Фиг. 3) (22). Съществуват общо 4 такива транспортни системи, но последните две не са напълно изучени и не може да се дефинира конкретната им роля в механизмите на реабсорбция на



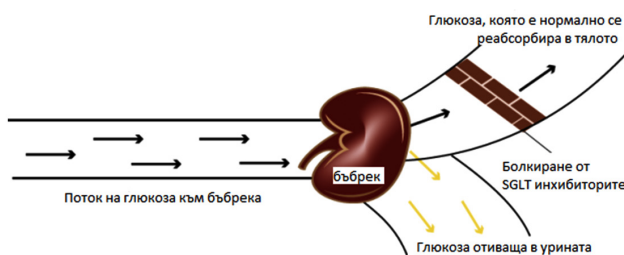
Фиг. 3. Локализация на двата вида натриево-глюкозни транспортери (SGLT1 и SGLT2) в бъбреците и ролята им за реабсорбцията на глюкозата.

глюкозата (23).

SGLT1 участва в транспорта както на глюкозата, така и галактозата. Освен в бъбреците се открива червата, скелетните мускули, черния дроб и белите дробове и мозък (24).

Ролята му е основно в гастроинтестиналния тракт, където участва като основен (Na⁺) зависим глюкозен транспортер – необходим е за абсорбцията на постъпващата от храната глюкоза. Ниски нива на експресия са установени също така в S3 сегмента на проксималните бъбречни каналчета, където вероятно участва в реабсорбцията на глюкозата.

SGLT2 е описан като транспортер на глюкозата в проксималните бъбречни тубули, с нисък афинитет и висок капацитет, който е с висока експресия основно в S1 и S2 сегментите на проксимални каналчета. Основната му роля е свързана с участието му като транспортна система в процеса на реабсорбция на кръвната захар (Фиг. 4) (25).

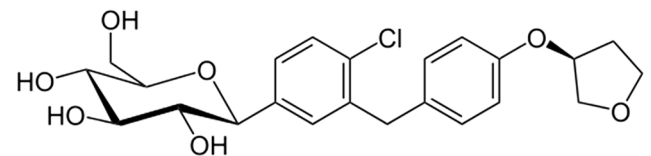


Фиг. 4. Роля на SGLT в реабсорбцията на кръвната захар

Доброто изучаване на описаните механизми, участващи в глюкозната хомеостаза, дава възможност за практическото им приложение като обуславя създаването на нова група медикаменти – SGLT2-инхибитори (26). Първият е бил изолиран от кората на ябълково дърво през 1835 г. от френски химик, а субстанцията е наречена флоризин (phlorizin) (18). Още през 1886г. немският лекар и учен Йозеф фон Меринг (Joseph von Mering) демонстрира, че инжектирането на приготвеният екстракт предизвиква излъчването на захар в урината (глюкозурия) (27). Повлияването на концентрацията на глюкозата в кръвта и било по неизвестни за тогавашната физиология механизми (28). Но наред с това, употребата му се свърза с тежки гастроинтестинални нарушения. Обяснението за това нежелано лекарствено действие се свърза с липсата на селективност по отношение на SGLT1 и SGLT2 инхибиция (18).

Новото поколение медикаменти от тази фармакологична група (dapagliflozin, empagliflozin, canagliflozin и др.) са изцяло селективни по отношение на SGLT2 транспортната система.

Емпаглифлозин е обратим, мощен и селективен конкурентен инхибитор на SGLT2 – глюкозен транспортер с висока експресия в бъбреците. Не инхибира други глюкозни транспортери и е 5000



Фиг. 5. Химическа формула на емпаглифлозин (Empagliflozin)

пъти по-селективен за SGLT2 в сравнение с SGLT1. Достига максимални плазмени концентрации 1.33-3 часа след перорално приложение и има изчислен плазмен полуживот 10.3–18.8 часа. Изчислено е, че привидният обем на разпределение е 73,8 л., направено на базата на популационния фармакокинетичен анализ (29).

Емпаглифлозин подобрява контрола на глюкозата при пациенти със захарен диабет тип II, като намалява бъбречната ѝ реабсорбция (30). Подобрява плазмените нива на кръвната захар както на гладно, така и след прием на храна. Механизмът на действие на медикамента е независим спрямо функцията на бета-клетките и инсулиновото действие, което намалява риска от хипогликемии, при па-

циенти, приемащи лекарството. Проведените клинични проучвания, които описват дълготрайния ефект и профила на безопасност на медикамента, показват значително намаляване на стойностите на гликирания хемоглобин (HbA1C), при пациенти на монотерапия, както и редуция в дневните дози на инсулин, при пациенти на комбинирано лечение с Емпаглифлозин (31).

Данните, получени при изследване на плейотропните ефекти на SGLT2 инхибиторите, също показват положителни ефекти по отношение на телесното тегло, като се съобщава за редуция от 1 до 5 кг. Загубата на телесно тегло в една трета е за сметка на мастна тъкан, което опровергава първоначалните твърдения, че редуцията се дължи на загуба на течности (29).

Таблица 2. фармакокинетични параметри на различните SGLT-2 инхибитори (33)

Международно непатентно име на лекарството	Бионаличност	Протеинно свързване	t _{max} (часове)	t1/2 (часове)	C _{max}	Селективност на SGLT2 спрямо SGLT1
Dapagliflozin	78%	91%	1–1.5	12.9	79.6ng/mL (доза 5mg); 165.0ng/mL (доза 10mg)	1:1200
Canagliflozin	65% (доза 300mg)	99%	1–2	10.6 (100mg dose); 13.1 (300mg dose)	1096ng/mL (доза 100mg); 3480ng/mL (доза 300mg)	1:414
Empagliflozin	90–97% (мишки); 89% (кучета); 31% (плъхове)	86.20%	1.5	13.2 (10mg dose); 13.3h (25mg dose)	259nmol/L (доза 10mg); 687nmol/L (доза 25mg)	1:2500
Ipragliflozin (50mg)	90%	96.30%	1	15–16 (50mg dose)	975ng/mL	1:360
Tofogliflozin (20mg)	97.50%	82.3–82.6%	1.10±0.431	5.40±0.622	509±108ng/mL	1:3000
Luseogliflozin	35.3% (мъжки плъхове); 58.2% (женски плъхове); 92.7% (мъжки кучета)	96.0–96.3%	0.625±0.354	9.24±0.928	119±27.0ng/mL	1:1770
Remogliflozin Etabonate	Почти пълна	–	0.5	0.39	39.0ng/mL	1:365

Времето за полуразпад, бионаличността, свързващия протеин, и другите фармакокинетични параметри на различните лекарства от този клас са представени в таблица 2. Тези лекарства се екскретират в урината като неактивни метаболити (32).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение, можем да обобщим, че изясняването на механизмите на глюкозното равновесие, както и включването на лекарства от групата на SGLT2 инхибиторите, са две важни крачки към разширяването на възможностите за определяне на

индивидуален терапевтичен подход при пациенти със захарен диабет, така и повлияване на останалите оси на метаболитния синдром и редуциране на усложненията от описаните патологии. В дългосрочен план това може да има по-глобален ефект, както здравен, така и социално-икономически.

Новите възможности в терапията на захарния диабет тип II чрез повлияване на определена метаболитни ос, би следвало да е приоритет за клиницистите. Прилагането на лекарствата от групата на SGLT2 инхибиторите, се разглежда като нова стратегия, чрез която може да се повлияе основното патофизиологично нарушение, свързано с хипергликемията, но и да се редуцират придружаващите усложнения от страна на нарушение в инсулиновата чувствителност.

ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Global Report on Diabetes. 2016;978:88. Available from: http://www.who.int/about/licensing/\nhhttp://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. PLoS Med [Internet]. 2006 Nov 28;3(11):e442. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371%2Fjournal.pmed.0030442>
3. Haslam D. Weight management in obesity - past and present. Int J Clin Pract. 2016 Mar;70(3):206–17.
4. Valov V, Doneva M, Borisova AM, Tankova T, Czech M, Manova M, et al. Regional differences in diabetic patients' pharmacotherapy in Bulgaria. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014;18(10):1499–506.

5. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011 Dec;94(3):311–21.
6. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009 Oct;120(16):1640–5.
7. Eckel RH, Kahn SE, Ferrannini E, Goldfine AB, Nathan DM, Schwartz MW, et al. Obesity and type 2 diabetes: what can be unified and what needs to be individualized? *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jun;96(6):1654–63.
8. ADA. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2004 Jan;27 Suppl 1:S5–10.
9. Kadowaki T, Hara K, Yamauchi T, Terauchi Y, Tobe K, Nagai R. Molecular mechanism of insulin resistance and obesity. *Exp Biol Med (Maywood).* 2003 Nov;228(10):1111–7.
10. Chang G-Y, Park ASD, Susztak K. Tracing the footsteps of glomerular insulin signaling in diabetic kidney disease. *Kidney Int [Internet].* 2011 Apr;79(8):802–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3677185/>
11. Ferris HA, Kahn CR. New mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: make no bones about it. *J Clin Invest.* 2012 Nov;122(11):3854–7.
12. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet (London, England).* 2003 Jan;361(9353):226–8.
13. Awazawa M, Ueki K, Inabe K, Yamauchi T, Kubota N, Kaneko K, et al. Adiponectin enhances insulin sensitivity by increasing hepatic IRS-2 expression via a macrophage-derived IL-6-dependent pathway. *Cell Metab.* 2011 Apr;13(4):401–12.
14. Janowska J, Chudek J, Olszanecka-Glinianowicz M, Semik-Grabarczyk E, Zahorska-Markiewicz B. Interdependencies among Selected Pro-Inflammatory Markers of Endothelial Dysfunction, C-Peptide, Anti-Inflammatory Interleukin-10 and Glucose Metabolism Disturbance in Obese Women. *Int J Med Sci.* 2016;13(7):490–9.
15. Type 2 diabetes drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov [Internet].* 2009 May;8(5):431. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd2888>
16. Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition — a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov [Internet].* 2010 Jul;9(7):551–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd3180>
17. Wright EM. Renal Na(+)-glucose cotransporters. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2001 Jan;280(1):F10–8.
18. Ehrenkranz JRL, Lewis NG, Kahn CR, Roth J. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005;21(1):31–8.
19. Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med.* 2007 Jan;261(1):32–43.
20. Bailey CJ. Renal glucose reabsorption inhibitors to treat diabetes. *Trends Pharmacol Sci [Internet].* 2011 Feb;32(2):63–71. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165614710002129>
21. Abdul-Ghani M, DeFronzo R. Inhibition of Renal Glucose Reabsorption: A Novel Strategy for Achieving Glucose Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Pract [Internet].* 2008 Sep 1;14(6):782–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.4158/EP.14.6.782>
22. Poudel R. Renal glucose handling in diabetes and sodium glucose cotransporter 2 inhibition. *Indian J Endocrinol Metab [Internet].* 2013 Jul 1;17(4):588–93. Available from: <http://www.ijem.in/article.asp?issn=2230-8210>
23. Lee YJ, Lee YJ, Han HJ. Regulatory mechanisms of Na(+)/glucose cotransporters in renal proximal tubule cells. *Kidney Int Suppl.* 2007 Aug;(106):S27–35.
24. Röder P V, Geillinger KE, Zietek TS, Thorens B, Koepsell H, Daniel H. The Role of SGLT1 and GLUT2 in Intestinal Glucose Transport and Sensing. *PLoS One [Internet].* 2014 Feb 26;9(2):e89977. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0089977>
25. DeFronzo RA, Davidson JA, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab.* 2012 Jan;14(1):5–14.
26. Nomura S. Renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors for new anti-diabetic agent. *Curr Top Med Chem.* 2010;10(4):411–8.
27. Von Mering J. Über künstlichen Diabetes. *Cent für die medizinische Wiss.* 1886;22:31.
28. Karamanou M, Protogerou A, Tsoucalas G, Androutsos G, Poulakou-Rebelakou E. Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors. *World J Diabetes [Internet].* 2016 Jan 10;7(1):1–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4707300/>
29. Scheen AJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of empagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Clin Pharmacokinet.* 2014 Mar;53(3):213–25.
30. Gangadharan Komala M, Mather A. Empagliflozin for the treatment of Type 2 diabetes. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2014 May;7(3):271–9.
31. Liakos A, Karagiannis T, Athanasiadou E, Sarigianni M, Mainou M, Papatheodorou K, et al. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2014 Oct;16(10):984–93.
32. Plosker GL. Dapagliflozin: a review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2012 Dec;72(17):2289–312.
33. Madaan T, Akhtar M, Najmi AK. Sodium glucose CoTransporter 2 (SGLT2) inhibitors: Current status and future perspective. *Eur J Pharm Sci [Internet].* 2016 Oct 10;93:244–52. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928098716303141>

✉ **Адрес за кореспонденция:**
доц. д-р Теодора Ханджиева-Дърленска, дм
Медицински Университет - София
Медицински факултет
Катедра „Фармакология и токсикология“
ул. Здраве № 2
1431 София
teodorah@abv.bg

АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ И МОЗЪЧНО-СЪДОВА БОЛЕСТ

Иван Груев¹, Силвия Цанова-Савова²

¹НМТБ "Цар Борис III", Клиника по кардиология
²Медицински Колеж „Йорданка Филаретова“ - София

ARTERIAL HYPERTENSION AND CEREBROVASCULAR DISEASE

Ivan Gruev¹, Silvia Tsanova-Savova²

¹NMTH "Tsar Boris III", Cardiology department
²Medical College "Jordanka Filaretova" – Sofia

Резюме. Артериалната хипертония е най-важният рисков фактор за развитието на мозъчно-съдова болест (МСБ) и най-вече на нейната най-тежка изява - мозъчния инсулт. Ето защо най-точният критерий за нивото на контрол на хипертонията в дадена популация е понижаването на болестността и смъртността от мозъчни инсулти

Ключови думи: Артериална хипертония, мозъчно-съдова болест, мозъчен инсулт

Summary. Arterial hypertension is the most important risk factor for development of cerebrovascular disease and stroke in particular. That is why the most accurate marker for the level of control of hypertension is stroke mortality and morbidity.

Keywords: arterial hypertension, cerebrovascular disease stroke

По данни на Световната здравна организация (СЗО) артериалната хипертония е водеща причина за смъртност в световен мащаб (1). Хипертония, дефинирана като повишение на кръвното налягане над 140 mmHg (систолично) или 90 mmHg (диастолично), засяга над 25% от общото население и е първостепенен рисков фактор за сериозни болести, засягащи мозъка, сърцето и бъбреците (2).

Фактори, определящи неадекватния контрол на артериалното налягане

– От страна на пациента

Комплайънсът на пациента е важен елемент в контрола на АН. Проучванията показват, че при някои групи пациенти по-малко от 30% от хората продължават да приемат антихипертензивните си

Табл. 1. Класификация на АН при възрастни според Joint National Committee (JNC) (3)

Категории	АН (mmHg) САН ДАН
Оптимално	<120 и <80
Нормално	<130 и <85
Високо нормално	130-139 или 85-89
Хипертония	
Стадий 1 140-159 или 90-99	
Стадий 2 160-179 или 100-109	
Стадий 3 >180 или >110	

лекарства след една година. Много фактори влияят на комплайънса на пациента, но най-важни са следните:

– *Странични ефекти на антихипертензивните агенти*

Важната роля на страничните ефекти при лечението на артериалната хипертония често се подценява. Изключително важно е клиницистът да избере лекарства, които се толерират добре. Повечето странични ефекти на антихипертензивните агенти са дозозависими и могат да са по-леки, ако лекарствата се изписват в по-ниски дози.

– *Удобство*

Степента на комплайънс е чувствително по-добра при лекарства, които могат да се дозират веднъж дневно. Обаче, тъй като бързите покачвания на АН често съвпадат с ранния сутрешен риск от неемболичен инсулт и миокарден инфаркт, важно е даваните веднъж на ден лекарства да осигуряват контрол на АН през този критичен период.

– *Полип्राгматия*

Пациентите като цяло не приемат полипрагматията. Приложението на множество лекарства им създава усещане, че болестта им е по-тежка. В допълнение, по-големият брой медикаменти усложнява дозовия режим и може да обърка пациентите, което да резултира в лош комплайънс.

– *Разходи*

Значителни са разходите, свързани с посещенията на пациента при лекаря, с лабораторните изследвания, необходими за оценка на страничните метаболитни ефекти на антихипертензивните агенти, с посещенията при лекаря, свързани със странични реакции, и с последствията от ССЗ, свързани с лошия комплайънс на пациента. Разходите определено имат голямо значение за много от пациентите и лекарите и това често нарушава комплайънса.

– *От страна на лекаря*

Лекарите често допринасят за лошото ниво на контрол при хипертониците, като са склонни да приемат неадекватните нива на контрол на АН, вместо да титрират дозата на медикамента или да променят лечението (4).

Измерването на кръвното налягане в аптека може да играе важна роля в профилактиката на ССЗ и за намаляване на риска от развитие на ИБС. В този смисъл фармацевтите, като здравни специалисти, могат да вземат активно участие в предоставянето на такъв род профилактични грижи за населението (5). Проучванията показват, че пациентите са дори готови да заплатят за една такава допълнителна услуга в аптеката (6).

Въпреки огромния напредък на съвременната медицина това заболяване си остава троен парадокс:

1. лесно се диагностицира, но често остава неоткрито
2. лесно се лекува, но често остава нелекувано.
3. въпреки наличието на ефективна терапия често не се достигат таргетните стойности.

Артериалната хипертония е най-важният рисков фактор за развитието на мозъчно-съдова болест (МСБ) и най-вече на нейната най-тежка изява - мозъчния инсулт. Независимо от постигнатия напредък в разбирането на биологичните основи на хипертонията и механизмите на мощните ѝ ефекти върху циркулацията на мозъка, има повдигнати нови въпроси, които остава да бъдат решени... (7). Той така да се каже е основна цел за вредните ефекти на хипертонията и е отговорен за голяма част от заболяемостта и водеща причина за умирания (8). Съществува линейна зависимост между кръвното налягане и смъртността от инсулт и при пациенти с лекувана хипертония увеличението с 1 mmHg в стойността на систолното артериално налягане (САН) увеличава смъртността от инсулт от 2% (9). Ето защо най-точният критерий за нивото на контрол на хипертонията в дадена популация е понижаването на болестността и смъртността от мозъчни инсулти.

У нас през последното десетилетие превантивната и интервенционална кардиология постигнаха значими успехи в намаляването на смъртността от ИБС и най-вече от остър миокарден инфаркт (10). За съжаление по отношение на мозъчно-съдовата болест не можем да се похвалим с такива успехи. По данни на Министерството на здравеопазването на Република България смъртността от мозъчни инсулти е 270.1 за мъжете и 265.1 за жените на 100 000 души население (една от най-високите в Европа и най-висока в рамките на Европейския съюз!). В България се регистрират годишно $\approx 82\,398$ случая с мозъчно-съдови заболявания от които 35311 случая са с мозъчен инсулт. От регистрираните 35311 случаи с мозъчен инсулт 7175 болни завършват с летален изход. Преживелите мозъчния инсулт са 28136 с различна степен на инвалидност, която при 10 % от тях е тежко изразена и изисква допълнителни грижи и помощ от семейството, близките и обществото. От преживелите мозъчни инсулти 25-50% са с говорно-речеви нарушения, като при половината от тях тези инвалидизиращи наруше-

ния остават трайни (11). Ето защо въпросът за терапията на хипертонията със съпътстваща МСБ е особено актуален в нашата страна.

Лечението на хипертонията в острия стадий на мозъчния инсулт си остава не напълно изяснен проблем. Някои по-малки клинични проучвания като CHNIPS (12) и ACCESS (13) показаха потенциални ползи от антихипертензивната терапия при стойности на систолното артериално налягане (САН) над 160 mmHg, но по-голямото проучване SCAST (14) приключи с неутрални резултати. Ето защо в последното Европейско ръководство за диагностика и лечение на Артериалната хипертония не се препоръчва рутинно приложение на антихипертензивни медикаменти през първата седмица след мозъчен инсулт, освен по клинична преценка при много високи стойности.

За вторична профилактика, при пациенти преживели мозъчен инсулт или транзиторна исхемична атака (ТИА), антихипертензивна терапия трябва да се започне дори при стойности на САН 140-159 mmHg с цел достигане на стойности под 140 mmHg. Тези стойности могат да са малко по-високи при уязвими възрастни пациенти с преживян инсулт или ТИА (15).

По отношение на превенцията на когнитивни нарушения и лезии на бялото мозъчно вещество, оптимистични данни се получиха от проучванията HYVET и PROGRESS, но са необходими по-големи рандомизирани изпитвания, за да се докаже ползата от терапията за понижаване на артериалното налягане (15,16).

Важно е да подчертаем, че в Европейското ръководство, всички групи антихипертензивни медикаменти се препоръчват за превенция на МСБ и мозъчен инсулт, стига достатъчно ефективно да понижават артериалното налягане (15).

ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА

- World Health Organization. World Health statistics 2014 [Internet]. World Health Organization. 2014. 180 p. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/world-health-statistics-2014/en/>
- Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. *Lancet* (London, England). 2007 Aug;370(9587):591–603.
- Report TS. Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of Blood Press [Internet]. 2003;289(19):1206–52. Available from: <http://hyper.ahajournals.org/content/42/6/1206.short>
- Гочева Н, Аврамов Д. Комбинирано лечение на артериалната хипертония. *MEDINFO*. 2007;(3):1–5.
- Григоров Е, Лебанова Х, Насева Е, Гетов И. Проучване на нагласите за измерване на кръвно налягане сред посетителите в аптеки в София. *Сърдечно-съдови заболявания*. 2012;43(2):43–7.
- Grigorov E, Naseva E, Lebanova H, Getov I. Testing willingness to pay for blood pressure measurement in community pharmacy. *African J Pharm Pharmacol*. 2012;6(13):1005–10.
- Peila R, White LR, Masaki K, Petrovitch H, Launer LJ. Reducing the risk of dementia: efficacy of long-term treatment of hypertension. *Stroke*. 2006 May;37(5):1165–70.
- Dahlof B. Prevention of stroke in patients with hypertension. *Am J Cardiol*. 2007 Aug;100(3A):17J–24J.
- Palmer AJ, Bulpitt CJ, Fletcher AE, Beevers DG, Coles EC, Ledingham JG, et al. Relation between blood pressure and stroke mortality. *Hypertens* (Dallas, Tex 1979). 1992 Nov;20(5):601–5.
- Веков Т. Международният и български опит в областта на инвазивната и интервенционална кардиология – развитие, необходимост, резултати. *Сърдечно-съдови заболявания*. 2009;40(1):22–6.
- Стаменова П. Световен ден за борба с инсулта - 29 октомври [Internet]. Available from: <http://www.mh.government.bg/bg/informaciya-za-grazhdani/svetovni-zdravni-dni/svetoven-den-za-borba-s-insulta-29-oktomvri/>
- Potter JF, Robinson TG, Ford GA, Mistry A, James M, Chernova J, et al. Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke (CHNIPS): a randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Lancet Neurol*. 2009 Jan;8(1):48–56.
- Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, et al. The ACCESS study: Evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke*. 2003;34(7):1699–703.
- Sandset EC, Bath PMW, Boysen G, Jatuzis D, Korv J, Luders S, et al. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet* (London, England). 2011 Feb;377(9767):741–50.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* [Internet]. 2013 Jul 21;34(28):2159 LP-2219. Available from: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/34/28/2159.abstract>
- Янева-Сиракова Т, Търновска–Къдрева Р, Трайков Л. Значения на централното аортно налягане за дисфункция на малките съдове и развитието на когнитивни нарушения. *Българска неврология*. 2012;12(1):21–6.

✉ **Адрес за кореспонденция:**
доц. д-р Иван Груев, дм
НМТБ "Цар Борис III"
Клиника по кардиология
бул. „Княгиня Мария Луиза“ № 108
1233 София
ivangruev@yahoo.com



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Изх. № 62-00-1/28.10.2016г.

Утвърдил:

Д-р Петър Москов

Министър на здравеопазването

**ПРАВИЛА ЗА ИЗМЕНЕНИЕ И ДОПЪЛНЕНИЕ НА ПРАВИЛАТА ЗА ДОБРА
ФАРМАЦЕВТИЧНА ПРАКТИКА, УТВЪРДЕНИ ОТ МИНИСТЪРА
НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО С ИЗХ. №62-00-70-08/11.03.2009 Г.**

§1. В чл.12 се правят следните изменения и допълнения:

Досегашният текст става ал. 1.

Създава се ал. 2.

„(2) Изискванията към дейностите на аптеките, разкривани от лечебни заведения за задоволяване на собствени нужди, се определят в Приложението”.

§2. Създава се Приложение към чл.12, ал.2.

„Приложение към чл.12, ал.2.

Изисквания към дейностите на аптека на лечебно заведение по чл. 222, ал. 4 от ЗЛПХМ

Глава Първа.
„ДЕЙНОСТИ В АПТЕКАТА”

Раздел I.

Осигуряване на качеството на дейностите в аптеката

Чл.1. В приемното и асистентското помещение и в секторите за приготвяне на стерилни и асептични разтвори, достъпът на нефармацевтичен персонал е ограничен, освен, ако това не е пряко свързано с изпълнение на служебни задължения.

Чл.2. Броят на фармацевтите от персонала на лечебното заведение трябва да е достатъчен, за да се осигури нормална дейност на аптеката, както и участие в съвместната работа на мултидисциплинарни екипи, фармако-терапевтичните комисии или други еквивалентни органи на ниво лечебно заведение, с цел постигане на отговорна употреба на лекарствените продукти и оптимизиране на резултатите от лечението на пациентите.

Чл.3. Болничните фармацевти участват в проектирането, задаването на параметри и оценка на системата за информационни и комуникационни технологии в рамките на процеса на лекарствено осигуряване.

Чл.4. При назначаването на ръководител на аптека на лечебното заведение, наличието на релевантна специалност в областта на здравеопазването е предимство.

Раздел II. Лекарство-снабдителен процес

Чл.5. (1) Ръководителят на аптеката на лечебно заведение и/или фармацевтите в аптеката на лечебното заведение координират разработването, поддръжката и използването на списък с основни лекарствени продукти на лечебното заведение (т.нар. есенциална листа).

(2) Процесът включва подбор, поръчка по предвидения в закона ред и доставка въз основа на принципите за безопасност, качество, ефикасност и терапевтична ефективност на лекарствените продукти.

(3) Магистър-фармацевт участва като член на комисиите по провеждане на процедури за доставка на лекарствени продукти и медицински изделия по Закона за обществените поръчки във връзка с изискванията за квалификация на членовете на комисиите.

(4) Всяка аптека на лечебно заведение има разработен и въведен план за действие в случай на недостиг и/или липса на доставка на лекарствени продукти и за работа при извънредни обстоятелства.

(5) За дейностите по доставка на лекарствени продукти, санитарно-хигиенни материали и медицински изделия в лечебното заведение отговаря магистър-фармацевт.

(6) Лечебното заведение осигурява, с участието на фармацевтите от персонала на аптеката, подходящи условия на съхранение, приготвяне, отпускане, разпространяване и унищожаване на всички лекарствени продукти, включително такива, които са част от клинични изпитвания.

(7) Създаването, провеждането и проследяването на лекарствената политика, включително относно употребата на лекарствени продукти, внесени в лечебното заведение от пациенти, е отговорност на фармацевтите от персонала на аптеката на лечебното заведение.

Раздел III. Приготвяне на лекарствени продукти в аптека на лечебно заведение

Чл.7. Лекарствените продукти се приготвят в готова форма за употреба от пациента в аптеката на лечебното заведение под ръководството на магистър-фармацевт.

Чл.8. Магистър-фармацевтите осигуряват подходяща система за качествен контрол, проследяване на качеството и документиране за всички произведени и приготвени в аптеката лекарствени продукти.

Чл.9. (1) Лекарствените продукти трябва да се приготвят при подходящите за това условия, за да се сведе до минимум риска от замърсяване на продукта и излагане на болничния персонал, пациентите и околната среда на опасност и вредни въздействия.

(2) Ръководителят на аптеката на лечебното заведение трябва да изготви и предложи за одобрение на ръководството на лечебното заведение писмени процедури, с които да се гарантира, че персоналът, участващ в тази дейност, е надлежно обучен, гарантирано е качеството на дейностите и са осигурени безопасни условия на труд съгласно Закона за здравословни и безопасни условия на труд.

Раздел IV. Клинични фармацевтични дейности

Чл.10. Магистър-фармацевтите с придобита специалност „Клинична фармация” или с допълнителна специализация по „Клинична фармация“ в рамките на обучението за придобиване на образователно-квалификационна степен „магистър“ в професионално направление „фармация“, са част от персонала на аптеката на лечебното заведение и работят на длъжност „фармацевт, магистър, клинична фармация” според Националната класификация на професиите и длъжностите.

Чл.11. Магистър-фармацевтите от лечебното заведение участват в съвместното, мултидисциплинарно взимане на решения за лечението на пациентите, като задължително извършват проверка на предписани-

ята във връзка с изискванията, заложиени в Наредба №4 от 2009 г. за условията и реда за предписване и отпускане на лекарствени продукти.

Чл.12. (1) Съгласно утвърдени процедури и правила на лечебното заведение, предписанията на лекарствени продукти от лекуващите лекари се проверяват за съответствие с изискванията по чл. 11 от магистър-фармацевт от персонала на аптеката на лечебното заведение.

(2) Проверката се осъществява преди приготвянето, отпускането и използването на лекарствените продукти.

(3) Магистър-фармацевтите от персонала на аптеката трябва да имат достъп до медицинската документация на пациентите.

(4) Действията, препоръките и предложенията на магистър-фармацевтите се отразяват в медицинската документация на пациента.

(5) Магистър-фармацевтите от персонала на аптеката съветват доколко лекарствените продукти и хранителни добавки са подходящи за терапията на пациента.

(7) Неразделна част от лечебния процес е осигуряването и предоставянето на информация на пациентите и техните близки относно възможностите за проследяване на лекарствената терапия и употребата на лекарствени продукти след изписване от лечебното заведение, която трябва да е формулирана по разбираем начин.

(8) Магистър-фармацевтите от персонала на аптеката информират и предоставят съвети относно използването на лекарствените продукти според показанията в кратката характеристика на продукта и решението за употреба.

Раздел V.

Роля на фармацевтите в осигуряване на безопасна лекарствена употреба

Чл.13. (1) Фармацевтите от персонала на аптеката на лечебното заведение създават условия за разработване на стратегии за осигуряване на качеството в процеса на лекарствена употреба с цел откриване и предотвратяване на вреди от употребата на лекарствени продукти.

(2) Фармацевтите от персонала на аптеката на лечебното заведение съдействат и осигуряват надеждно и надлежно съобщаване на случаи на нежелани лекарствени реакции на компетентните органи и участват в програми за проследяване на лекарствената безопасност и безопасност на пациентите.

Чл.14. Управлението на рисковете, свързани с употреба на лекарствени продукти, включва използване на технически средства и поддържане на база данни.

Чл.15. Рисковете за здравето на пациентите от употребата на лекарствени продукти се идентифицират с разработени от персонала на аптеката на лечебното заведение процедури.

Чл.16. (1) Информацията, необходима за безопасна употреба на лекарствени продукти, включително за приготвяне и прием, е налична, достъпна и видима във всеки момент.

(2) Лекарствените продукти, съхранявани в клиниките и отделенията на лечебното заведение, са опаковани и маркирани така, че да могат да се идентифицират, използват по предназначение и да се запази качеството им.

(3) В ежедневната си дейност фармацевтите от персонала на аптеката на лечебното заведение прилагат системи, които позволяват проследимост на приготвените и отпуснати лекарствени продукти.

Глава Втора. **„ПРИГОТВЯНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ ЗА СИСТЕМНО ЛЕЧЕНИЕ НА ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ”**

Раздел I.

Приготвяне на лекарствени продукти за системно лечение на злокачествени заболявания – общи условия

Чл.17. (1) Приготвянето на лекарствените продукти за системно лечение на злокачествени заболявания се осъществява от магистър-фармацевт и/или от помощник-фармацевт.

(2) Ръководителят на аптеката трябва да осигури подходящи условия, които да позволяват лесно приготвяне, чистота (стерилност, където е необходимо) и намален риск от допускане на грешки при приготвяне на безопасни и качествени лекарствени продукти в самостоятелно, ясно обозначено, чисто работно пространство, което е част от аптеката, но е отделено от останалите помещения и разполага с необходимите един или повече въздушни шлюза.

(3) Магистър-фармацевт участва в планирането на разпределение и оборудване на помещенията така, че да са спазени стандартите за избягване на замърсяването с микроорганизми и фини прахови частици.

Раздел II.

Осигуряване на чистотата на средата за приготвяне на лекарствени продукти за системно лечение на злокачествени заболявания

Чл.18. Магистър-фармацевт контролира чистотата да отговаря на изискванията на том 4 на Правила относно лекарствените продукти на Европейския съюз, Насоки на Европейския съюз за правила за Добра Производствена Практика, Приложение № 1 „Производство на стерилни лекарствени продукти”, издадени на основание Директива 91/356 от 13 юни 1991г. за принципите и насоките на добрата производствена практика на лекарствени продукти в хуманната медицина.

Чл.19. (1) Магистър-фармацевт е отговорен за дейностите за приготвяне на лекарствените продукти за системно лечение на злокачествени заболявания и лекарствени продукти за парентерално приложение, които нямат SMR свойства, но се употребяват в терапията, което се извършва в обособено, ясно обозначено помещение.

(2) Фармацевтът проверява дали прозорците са обезопасени от проникване на трети лица и дали са запечатани с използване на стикер и печат.

(3) При обработката на вещества с висока фоточувствителност, фармацевтът трябва да осигури напълно или частично ограничен достъп на пряка слънчева светлина в помещението.

(4) Отговорният магистър-фармацевт проверява дали приготвянето на лекарствените продукти за системно лечение на злокачествени заболявания се осъществява в подходящ цитостатичен бокс и организира системна проверка на чистотата на средата.

Чл.20. (1) Отговорният магистър-фармацевт контролира дейностите по приготвяне на лекарствените продукти за системно лечение чрез визуален контакт между различните зони на сектора за разтваряне чрез широки прозорци или остъклени отвори във вратите на въздушните шлюзове и помещенията на нивото на очите.

(2) Ръководителят на болничната аптека предприема мерки за гарантиране на сигурността на персонала чрез организиране на движението на персонала в помещенията по начин, който същевременно да не влияе на капацитета на бокса.

Чл.21. Ръководителят организира разположението на бокс, изолатор или автоматизирана система за приготвяне на лекарствените продукти да бъдат в помещение с площ и височина, които да позволяват

спазване на минималните разстояния от бокса/изолатора/автоматизираната система, според параметрите на апаратурата, определени от производителите.

Чл.22. Фармацевт ежедневно отчита дали налягането на въздуха в помещението за разтваряне на цитостатици е по-високо с 10-15 Pa в сравнение с това в подготвителното помещение, за да се гарантира, че въздухът от зоната с по-нисък клас чистота не навлиза неконтролируемо.

Чл.23. (1) Ръководителят осъществява и визуален контрол дали достъпът на лекарствените продукти до зоната за разтваряне се осъществява през въздушен шлюз и проследява дали материалите и хората се движат отделно в обособените зони.

(2) Фармацевт дезинфекцира в подготвителното помещение всички преминаващи материали и ги прехвърля през шлюз за материали в помещението за приготвяне.

Чл.24. (1) Фармацевтът е отговорен за осигуряване и контрол на условията за съхранение в подготвителното помещение на лекарствените продукти и медицински изделия, необходими за разтварянето, както и за прехвърлянето им чрез въздушен шлюз в помещението за разтваряне.

(2) Фармацевтът премества само обемите, необходими за планираното производство в подходящ съд, който се почиства периодично чрез подходящ метод, осигуряващ нужната стерилност.

(3) Фармацевтът организира транспортирането на готовите лекарствени продукти и форми за парентерално приложение по ред, който гарантира запазване на качествата им.

(4) Фармацевтът съхранява приготвените лекарствени продукти в хладилник в подготвителното помещение като отворените вече флакони съхранява отделно.

Раздел III

Управление на отпадъците при приготвяне на лекарствените продукти за системно лечение на злокачествени заболявания

Чл.25. (1) След използването на лекарствените продукти, фармацевтът организира събирането на опаковките от лекарствените продукти съгласно изискванията, заложи в наредба на министъра на здравеопазването за устройството, реда и организацията на работата на аптеките и номенклатурата на лекарствените продукти.

(2) Отпадъците от използваните за производството еднократни медицински изделия се събират отделно в торби или контейнери, устойчиви на въздействието на съдържащите се в тях материали (непробиваеми с остри предмети, устойчиви на химикали).

Раздел IV

Управление на качеството в сектора за приготвяне на лекарствените продукти за системно лечение на злокачествени заболявания

Чл.26. Контролът на качеството в сектора за приготвяне на лекарствените продукти за системно лечение на злокачествени заболявания се осъществява от отговорен магистър-фармацевт, който освен контрол периодично извършва оценка на ефективността и предлага въвеждане на мерки за оптимизиране на процесите.

Чл.27. Ръководителят на аптеката е отговорен за изготвяне на стандартни оперативни процедури за осигуряване на качеството на всички процеси по приготвяне на лекарствени продукти във вид за директно приложение на пациентите със злокачествени заболявания.

Чл.28. Нивата на микробиологична контаминация се измерват поне 1 (един) път месечно от микробиологичната лаборатория на лечебното заведение, за което се съставя протокол.“

ЗАКЛЮЧИТЕЛНИ РАЗПОРЕДБИ

§3. Настоящите Правила за изменение и допълнение на Правила за добра фармацевтична практика са изработени на основание чл. 16, ал. 2, т. 1 от ЗСОМФ от Комисията по качество на Българския фармацевтичен съюз, приети са от Управителния съвет на Българския фармацевтичен съюз на 20.07.2016г. на основание чл. 5, т. 3 от Закона за съсловната организация на магистър-фармацевтите.

§4. Настоящите Правила за изменение и допълнение на Правила за добра фармацевтична практика влизат в сила след утвърждаването им от Министъра на здравеопазването и оповестяването им чрез интернет страницата на Българския фармацевтичен съюз и публикуването им в едно национално печатно издание.