

Година 2020, том 6, брой 1

ГОДИШНИК
ПО БОЛНИЧНА
ФАРМАЦИЯ

ISSN: 2367-8763 (Print)
ISSN: 2603-3852 (Online)



Официално издание на
ПРОФЕСИОНАЛНАТА ОРГАНИЗАЦИЯ
НА БОЛНИЧНИТЕ ФАРМАЦЕВТИ
В БЪЛГАРИЯ

Year 2020, volume 6, number 1

ANNUAL
FOR HOSPITAL
PHARMACY

ISSN: 2367-8763 (Print)
ISSN: 2603-3852 (Online)

ПРОФЕСИОНАЛНА
ОРГАНИЗАЦИЯ НА
БОЛНИЧНИТЕ
ФАРМАЦЕВТИ
В БЪЛГАРИЯ

Official publication of
THE 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, дфн
проф. Асена Стоименова, дф
проф. д-р Атанас Кундурджиев, дм
доц. маг. фарм. Крум Кафеджийски, дф
доц. маг. фарм. Калоян Георгиев, дфн
доц. маг. фарм. Христина Лебанова, дф
доц. д-р Васил Михайлов, 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, DSc
prof. Assena Stoimenova, MScPharm, PhD
prof. Atanas Koundurdjiev, MD, PhD
assoc. prof. Krum Kafedjiiski, MScPharm, PhD
assoc. prof. Kaloian Georgiev, MScPharm, PhD, DSc
assoc. prof. Hristina Lebanova, MScPharm, PhD
assoc. prof. Vassil Mihaylov, MD, PhD
Velina Grigорова, MScPharm

УКАЗАНИЯ ЗА АВТОРИТЕ

„Годишник по болнична фармация“ е периодично издание на Професионалната организация на болничните фармацевти в България, което се издава от 2015 г.

Публикациите са на български език с резюмета на английски език.

Статиите се подават чрез онлайн издателската система на МУ-Варна за публикуване на научна периодика на адрес: <http://journals.mu-varna.bg/>

В списанието се публикуват: Научни статии (до 12 стр.), Обзори (до 12 стр.), Дискусия (до 3 стр.), Позиции (до 2 стр.), Мнения (до 1 стр.), Представяне на нови книги или софтуер (до 1 стр.).

ИЗИСКВАНИЯ КЪМ РЪКОПИСА:

- ❖ пълните имена на **авторите** на български и английски език;
- ❖ точното наименование на **институцията**, където работят авторите, на български и английски език;
- ❖ **адрес за кореспонденция** на български език, вкл. и електронна поща;
- ❖ **резюме** в обем 250-300 думи на български и английски език. За научни статии се подготвя резюмета със следната структура и подзаглавия: *Въведение, Цел, Методи, Резултати и Заключение*. При материали без структура (например, методологични материали) се допускат резюмета, неструктурирани по горния начин. Резюмето трябва да съдържа не повече от 250 думи и трябва да е на български и на английски език;
- ❖ до **6 ключови думи** на български и английски език – описват се след резюмето на български и на английски език;
- ❖ **структурирано изложение** на български език – *Увод, Материал и методи, Резултати, Обсъждане, Изводи*;
- ❖ **литература**.

Файловете на ръкописа се подават във формат на Microsoft Word. Форматът на страниците трябва да бъде А4, шрифт 12-point Times New Roman.

Таблицы и фигури: Местата на таблиците и фигурите се отбелязват в текста с поредния им номер и обозначението „Табл.“ и „Фиг.“ (напр. „Табл. 1“ или „Фиг. 1“). Всяка таблица и фигура се представя в отделен файл в оригиналния файлов формат (снимките трябва да бъдат в графичен формат - jpg, png, tif), като имената им трябва да съответстват на обозначенията в текста. Обяснителният текст на всяка фигура или таблица се поставя в текста към обозначението ѝ. Приемат се само черно-бели фигури (диаграми, схеми и снимки). Максималният брой на фигурите е десет. Всички снимки трябва да бъдат в grayscale в 300 DPI. Те трябва да са достатъчно контрастни и с размер минимум 8,4 см широчина (1 колона) или 17,5 см в широчина (2 колони). Диаграмите трябва да се представят в отделни файлове в оригиналния файлов формат (напр. xls).

Литература: Цитираните източници се подреждат и описват непосредствено след основния текст. Цитираните автори се посочват в кръгли скоби () с поредния им номер от библиографския списък на цитираната литература.

СЪДЪРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

Клинична и разходна ефективност на имунотерапията като първа линия на лечение на несквамозен метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб <i>Тони Веков, Надя Велева, Валентина Белчева, Живко Колев</i> _____	5
Негативно становище от ЕМА – поглед върху процедурите по разрешение за употреба, завършили с отказ в периода 2018-2019 г. <i>Виолета Гетова</i> _____	12
Генетика на глутеновата непоносимост <i>Олга Антонова</i> _____	19

ОБЗОРНИ СТАТИИ

Приложение на физиологично-базираня фармакокинетичен (ФБФК) модел в предсказването на лекарствени взаимодействия <i>Мая Радева-Илиева, Калоян Георгиев</i> _____	26
Взаимодействия между растителни и лекарствени продукти на ниво Цитохром Р 450 <i>Илияна Янева, Валентин Балабански, Валентина Белчева, Татяна Каранешева</i> _____	34
Управление на терапията с перорални антикоагуланти при пациенти, подлежащи на планови хирургични операции или инвазивни процедури <i>Антония Кишева, Айлин Хадживели</i> _____	43
Възможности за провеждане на лечение с неразрешени лекарствени продукти в България <i>Йоана Сотирова, Свилен Исаев, Евгени Григоров</i> _____	50

ПРЕВОДНИ СТАТИИ

Медицинска практика в болниците: наноподобните правилно ли са оценени и заместени? <i>Джозефин Кноев, Бийт Флюман, Стефан Мюлебах</i> _____	59
Законодателство за приготвяне на лекарствени продукти в европейските аптеки и резолюцията на Съвета на Европа <i>Х. П. А. Шийтърс, Дж. Лангедийк, В. Нееруп Хандлос, С. Уалсер, М. Д. Б. Шутйенс, К. Нийф</i> _____	68

Адрес на редакцията:

Списание "Годишник по болнична фармация"
Официално издание на ПОБФБ
София, 1040
ИНТЕРПРЕД – СТЦ
Бул. "Драган Цанков" 36, офис Б 602, ет. 6
e-mail: evgeni.grigorov@mu-varna.bg

Университетско издателство
Медицински университет
"Проф. д-р П. Стоянов" - Варна
Варна 9002, ул. Марин Дринов 55
тел.: +359 52 677 112
e-mail: press@mu-varna.bg
Предпечат: Емилия Йорданова
Издателска дейност, МУ-Варна

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

Clinical and Cost Efficacy of Immunotherapy as a First Line of Treatment of Non-Squamous Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer <i>Toni Vekov, Nadia Veleva, Valentina Belcheva, Jivko Kolev</i>	5
Negative Opinion of the EMA – Overview on Marketing Authorization Procedures Concluded with Rejection in 2018-2019 <i>Violeta Getova</i>	12
Genetics of Gluten Intolerance <i>Olga Antonova</i>	19

REVIEW ARTICLES

Application of a Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Model in Predicting Drug Interactions <i>Maya Radeva-Ilieva, Kaloyan Georgiev</i>	26
Interactions Between Herbs and Drugs at the Level of Cytochrome P450 <i>Iliana Yaneva, Valentin Balabanski, Valentina Belcheva, Tatyana Karanesheva</i>	34
Management of Oral Anticoagulation in Patients Undergoing Elective Surgery or Invasive Procedures <i>Antoniya Kisheva, Aylin Hadjiveli</i>	43
Possibilities for Conducting Treatment with Unauthorized Medicinal Products in Bulgaria <i>Yoana Sotirova, Svilen Issaev, Evgeni Grigorov</i>	50

TRANSLATED ARTICLES

Medication Practice in Hospitals: Are Nanosimilars Evaluated and Substituted Correctly? <i>Josefien Knoeff, Beat Flühmann, Stefan Mühlebach</i>	59
Legislation on the Preparation of Medicinal Products in European Pharmacies and the Council of Europe Resolution <i>H PA Scheepers, J Langedijk, V Neerup Handlos, S Walser, M H Schutjens, C Neef</i>	68

Editorial office address:

Journal „Annual for hospital pharmacy”

Official publication of POHPB

Sofia, 1040

Interpred – WTC

"Dragan Tsankov" 36, blvd., office B 602, floor 6
evgeni.grigorov@mu-varna.bg

Varna Medical University Press

55 Marin Drinov St, Varna 9002

phone.:+359 52 677 112

e-mail: press@mu-varna.bg

Preprint: Emilia Yordanova

Publishing Department, MU-Varna

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ
ORIGINAL ARTICLES

**КЛИНИЧНА И РАЗХОДНА ЕФЕКТИВНОСТ НА ИМУНОТЕРАПИЯТА
КАТО ПЪРВА ЛИНИЯ НА ЛЕЧЕНИЕ НА НЕСКВАМОЗЕН МЕТАСТАТИЧЕН
НЕДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН РАК НА БЕЛИЯ ДРОБ**

Тони Веков¹, Надя Велева¹, Валентина Белчева², Живко Колев²

¹Факултет „Фармация“, МУ-Плевен

²Факултет „Фармация“, МУ-Варна

**CLINICAL AND COST EFFICACY OF IMMUNOTHERAPY
AS A FIRST LINE OF TREATMENT OF NON-SQUAMOUS METASTATIC
NON-SMALL-CELL LUNG CANCER**

Toni Vekov¹, Nadia Veleva¹, Valentina Belcheva², Jivko Kolev²

¹Faculty of Pharmacy, MU-Pleven

²Faculty of Pharmacy, MU-Varna

РЕЗЮМЕ

Целта на изследването е да се извърши моделиране на локални данни за разходи и здравни ползи на алтернативните имунотерапии за първа линия на лечение на пациенти с несквамозен метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб (ncqNSCLS) и реализиране на косвено сравнение на техните съотношения на здравни разходи и ползи, базирано на мрежов метаанализ. Входящите данни в модела са измерените и оценени като клинични крайни точки в рандомизираните многоцентрови клинични изпитвания IM power 130, KEYNOTE 189 и Check Mate 026. Моделирането на данните за бъдещи здравни ползи и разходи след края на клиничните изпитвания чрез модел на Марков е с три здравни състояния, от които едно абсорбиращо състояние. За моделиране на данните е използван софтуерен продукт Tree Age Pro Healthcare. Atezolizumab в комбинация с химиотерапия (nab-paclitaxel, carboplatin) е разходно ефективна терапия за първа линия лечение на пациенти с nsqNSCLC в сравнение с pembrolizumab в комбинация с химиотерапия (pemetrexed, carboplatin) и самостоятелно приложение на имунотерапия nivolumab. Проведеният вероятностен анализ на чувствителността установи, че вероятността atezolizumab в комбинация с химиотерапия да бъде разходно ефективна терапия в сравнение с pembrolizumab в комбинация с химиотерапия и в сравнение с монотерапия nivolumab е съответно 88% и 75%. Моделирането на данни за здравни ползи и разходи след края на клиничните изпитвания създава известна несигурност относно терапевтичната ефикасност и безопасност в дългосрочен план.

Ключови думи: несквамозен метастатичен недребноклетъчен рак на белия дроб, имунотерапия/ лечение от първа линия, анализ разход/ефективност

ABSTRACT

The aim of the study was to model local data on costs and health benefits of alternative immunotherapies for first-line treatment of patients with non-squamous metastatic non-small-cell lung cancer (ncqNSCLS) and to make an indirect comparison of their health cost ratios and benefits based on network meta-analysis. The inputs data for the model were measured and evaluated clinical endpoints in the randomized multicentre clinical trials IM power 130, KEYNOTE 189, and Check Mate 026. Modelling data for future health benefits and costs after the end of clinical trials using Markov model had three health states, one of which is an absorbent condition. Tree Age Pro Healthcare software was used to model the data. Atezolizumab in combination with chemotherapy (nab-paclitaxel, carboplatin) is a cost-effective first-line therapy for patients with nsqNSCLC compared to pembrolizumab in combination with chemotherapy (pemetrexed, carboplatin) and nivolumab immunotherapy alone. A probabilistic susceptibility analysis found that the probability of atezolizumab in combination with

chemotherapy being a cost-effective therapy compared to pembrolizumab in combination with chemotherapy and compared to nivolumab monotherapy was 88% and 75%, respectively. Modelling data on health benefits and costs after the end of clinical trials creates some uncertainty about therapeutic efficacy and safety in the long-term monitoring.

Keywords: *non-squamous metastatic non-small-cell lung cancer, immunotherapy/first-line treatment, cost-effectiveness analysis*

ВЪВЕДЕНИЕ

Недребноклетъчният рак на белия дроб (non-small-cell lung carcinoma, NSCLC) представлява около 85% от всички видове рак на белия дроб (1). Най-често срещаните видове NSCLC са плоскоклетъчен карцином, голямклетъчен карцином и аденокарцином (2). Аденокарциномът е най-често срещаният рак на белия дроб при пациенти непушачи и представлява около 40% от всички случаи на белодробни онкологични заболявания (5). Плоскоклетъчният карцином на белия дроб се среща по-често при мъжете, отколкото при жените, като развитието на заболяването е пряко свързано с историята на тютюнопушене при конкретния пациент. Голямклетъчният белодробен карцином е хетерогенна група от недиференцирани злокачествени новообразувания, произхождащи от трансформирани епителни клетки в белия дроб.

Заболяването представлява около 10% от всички случаи на NSCLC (3).

По данни на Българския национален раков регистър заболяемостта от рак на белия дроб (lung cancer, LC) е 53,4/100 000 население (приблизително 3800 новодиагностицирани пациенти годишно). От тях над 65% са в III и IV стадий на заболяването. Регистрираната смъртност е 48,1/100 000 население (3475 смъртни случая годишно). Заболяемостта и смъртността сред мъжете е значително по-висока от тази при жените. Фактичката болестност е 137,5/100 000 население (около 9900 пациенти). Релативната петгодишна преживяемост на българските пациенти е 6,5% и е с 6,1% по-ниска от същия показател за другите европейски страни (4). NsqNSCLS представлява приблизително 20% от всички случаи на NSCLC (3).

В клиничната практика като първа линия имунотерапия на пациенти с nsqNSCLS се прилагат лекарствени продукти от групата на PD-1/PD-L1 инхибиторите, които неутрализират PD-1/PD-L1 медираното инхибиране на имунния отговор – atezolizumab (ATE), pembrolizumab (PEM) и nivolumab (NIV). Имунотерапията може да бъде прилагана за лечение на целевата група пациенти като монотерапия или в комбинация с химиотерапия.

ATE е Fc-модифицирано IgG1 моноклонално анти тяло, което се свързва директно с PD-L1 и осигурява двойна блокада на рецепторите PD-1 и B7.1 и неутрализира PD-1/PD-L1 медираното инхибиране на имунния отговор (6).

PEM е Fc-модифицирано IgG4 хуманизирано моноклонално анти тяло, което се свързва към PD-1 и блокира неговото взаимодействие с PD-L1 и PD-L2. По този начин PEM потенцира Т-клетъчните отговори, включително антитуморните отговори (7,8).

NIV е хуманизирано IgG4 моноклонално анти тяло, което действа по същия механизъм, като се свързва с PD-1 и блокира взаимодействието му с PD-L1 и PD-L2 (9).

В резултат на увеличаващите се алтернативни възможности за първа линия имунотерапия на пациенти с nsqNSCLS е необходимо те да бъдат оценени от гледна точка както на сравнителната терапевтична ефикасност и безопасност, така и на ефективността на разходите. За целта е подходящо приложението на фармакоикономически анализ от типа разход/ефективност (cost-effectiveness analysis, CEA) (10).

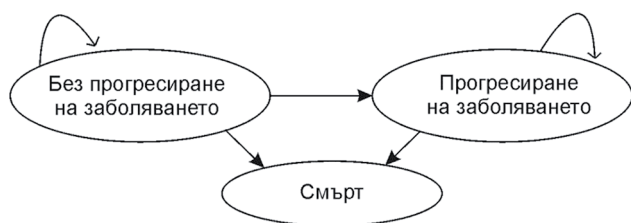
ЦЕЛ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

Целта на изследването е да се извърши моделиране на локални данни за разходи и здравни ползи на алтернативните имунотерапии за първа линия на лечение на пациенти с nsqNSCLS и реализиране на косвено сравнение на техните съотношения на здравни разходи и ползи, базирано на мрежов метаанализ.

Входящите данни в модела са измерените и оценени като клинични крайни точки в рандомизирани-те многоцентрови клинични изпитвания IM power 130 (11), KEYNOTE 189 (12) и Check Mate 026 (9).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Направено е моделиране на данните за бъдещи здравни ползи и разходи след края на клиничните изпитвания чрез модел на Марков с три здравни състояния, от които едно абсорбиращо. Структурата на модела е представена на Фиг. 1. За моделиране



Фиг. 1. Структура на модела

на данните е използван софтуерен продукт Tree Age Pro Healthcare.

В модела са включени всички възможни здравни състояния, отразяващи хода на заболяването, и са представени всички вероятности за преход от едно в друго здравно състояние.

Входящите данни в модела са базирани на терапевтичните резултати, регистрирани в многоцентровите рандомизирани клинични изпитвания, идентифицирани и измерени като обща преживяемост (overall survival, OS) преживяемост без прогресиране на заболяването (progression free survival, PFS), обективен терапевтичен отговор (objective response rate, ORR), продължителност на отговора (duration of response, DoR) и нежелани събития (adverse event, AE).

Времевият хоризонт на модела е до живот. Разходите и ползите са дискотирани с 3,5% годишно. Избраната перспектива е гледната точка на третата страна платец. Основните елементи на приложения модел са представени в Табл. 1.

Проведен е икономически анализ разход/ефективност и косвено сравнение, базирано на мрежов метаанализ, на алтернативните имунотерапии за първа линия лечение на пациенти с nsqNSCLS. Изчислено е инкременталното съотношение на допълнителни разходи и допълнителни здравни ползи за

изследваните алтернативни здравни технологии. За оценяване на несигурността са използвани детерминистичен и вероятностен анализ на чувствителността.

РЕЗУЛТАТИ

В анализа са включени възрастни пациенти с напреднал метастатичен несквамозен недребноклетъчен рак на белия дроб (nsqNSCLS).

Сравнителният анализ на данните за терапевтична ефикасност и безопасност, измерени като първични и вторични крайни точки в рандомизираните клинични изпитвания, е представен в Табл. 2. Структурата и дизайнът на рандомизираните изпитвания са представени в Табл. 3.

Поради аналогичния дизайн, целеви пациенти, еднакви терапевтични алтернативи в контролните групи и крайните клинични точки в изпитванията е възможно косвено сравнение на терапевтичната ефикасност на здравните технологии, предназначени за първа линия имунотерапия на пациенти с nsqNSCLC.

Моделираните здравни ползи в приложения модел на Марков са измерени като спечелени години живот с добро качество (quality-adjusted life years, QALY) и са включени в косвено сравнение чрез мрежов метаанализ. Структурата му е представена на Фиг. 2.

Избраният метод за сравнителна оценка на здравните технологии от групата на PD-1/PD-L1 инхибиторите е икономически анализ СЕА. Предпочетеният метод за оценка на терапевтичната ефикасност и ефективността на разходите е съобразен с публикуваните препоръки, указанията на EunetHTA и е подходящ относно начина на измерване на здрав-

Табл. 1. Елементи на икономическия анализ

Елементи на анализа	Параметри
Сравнителни алтернативи	АТЕ/Nab-PAC/CAR; PEM/CAR/PMT; NIV
Анализ на перспективата	Перспектива на платеца
Времеви хоризонт	До живот
Метод на анализа	СЕА
Ползи за здравето	QALY
Метод за личностна оценка на ползите за здравето	QLQ-LC13
Включване на производствени въздействия	Не са приложими с избраната перспектива
Дискотиране	3,5% годишно за ползите и разходите
Анализ на чувствителността	PSA

Използвани съкращения: АТЕ – atezolizumab, Nab-PAC – nab-paclitaxel, CAR – carboplatin, PEM – pembrolizumab, PMT – pemetrexed, NIV – nivolumab, СЕА – cost-effectiveness analysis, QALY – quality-adjusted life years, PSA – probabilistic sensitivity analysis, QLQ-LC13 – quality of life questionnaire – lung cancer module 13

Табл. 2. Сравнителен анализ на резултатите от целевите рандомизирани клинични изпитвания

Крайни точки	IM power 130		KEYNOTE 189		Check Mate 026	
	ATE/Nab-PAC/ CAR	Nab-PAC/CAR	PEM/PMT/ CAR	PMT/CAR	NIV	PMT/CAR
Лекарствена терапия						
Пациенти, бр.	483	240	410	206	212	211
OS, медиана, мес., (95% CI)	18,6 (16,0; 21,2)	13,9 (12,0; 18,7)	n.a.	11,3 (8,7; 15,1)	14,4 (13,7; 15,3)	13,2 (12,8; 14,1)
PFS, медиана, мес., (95% CI)	7,0 (6,2; 7,3)	5,5 (4,4; 5,9)	8,8 (7,6; 9,2)	4,9 (4,7; 5,5)	4,2 (3,8; 5,4)	5,9 (4,4; 6,1)
ORR, %, (95% CI)	–	–	48 (43; 53)	19 (14; 25)	–	–
DoR, медиана, мес., (95% CI)	–	–	11,2 (1,1; 18,0)	7,8 (2,1; 16,4)	–	–

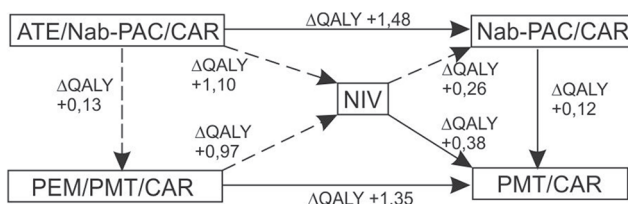
Използвани съкращения: OS – overall survival, PFS – progression free survival, ORR – objective response rate, DoR – duration of response

Табл. 3. Сравнителен анализ на структурата и дизайна на клиничните изпитвания

Параметър	IM power 130	KEYNOTE 189	Check Mate 026
Цел на изпитването	Оценяване на ефикасност и безопасност на ATE/Nab-PAC/CAR в сравнение с Nab-PAC/CAR за лечение на пациенти с nsqNSCLC	Оценяване на ефикасност и безопасност на PEM в комбинация с химиотерапия в сравнение с химиотерапия за лечение на пациенти с nsqNSCLC	Оценяване на ефикасност и безопасност на NIV в сравнение с химиотерапия за първа линия на лечение на пациенти с nsqNSCLC
Фаза	III	III	III
Дизайн	Рандомизирано, открито, паралелно, активно контролирано мултицентрово клинично изпитване	Рандомизирано, заслепено, активно контролирано паралелно мултицентрово клинично изпитване	Рандомизирано, открито, паралелно, активно контролирано мултицентрово клинично изпитване
Целеви пациенти	nsqNSCLC	nsqNSCLC	nsqNSCLC
Брой пациенти	723	616	423
Терапия	I гр.: ATE/Nab-PAC/CAR II гр.: Nab-PAC/CAR	I гр.: PEM/PMT/CAR II гр.: PMT/CAR	I гр.: NIV II гр.: ЧТ*
Първична крайна точка	OS, PFS	OS, PFS	OS, PFS
Вторична крайна точка	ORR, DoR, AE	ORR, DoR, AE	ORR, DoR, AE

ните ползи в рамките на рандомизираните клинични изпитвания.

В модела са включени разходите за алтернативните имунотерапии за първа линия на паци-



Фиг. 2. Структура на мрежовия метаанализ

Използвани съкращения: ATE – atezolizumab, Nab-PAC – nab-paclitaxel, CAR – carboplatin, PEM – pembrolizumab, PMT – pemetrexed, NIV – nivolumab

енти с nsqNSCLC. Други болнични или извънболнични здравни разходи не са включвани, защото те са идентични за сравняваните здравни технологии, поради което са пренебрегнати за нуждите на настоящия икономически анализ. Изключени са и разходите за загубена производителност на пациентите и роднините, които се грижат за тях, защото тяхното остойностяване е методологично несъвместимо с гледната точка и перспективата на анализа.

Използваният цикъл в модела е тримесечен, съобразен е с времето и продължителността на терапевтичния отговор.

Разходите за сравняваните алтернативни имунотерапии са изчислени на база регистрирани дозови режими и референтни цени в Позитивния лекарствен списък (ПЛС) в България към май 2020 г. Данните за разходите за едногодишен терапевтичен курс са представени в Табл. 4.

Икономическият анализ на лекарствените терапии се характеризира с две основни черти. Първо, той се занимава както с ресурсите, вложени в дадена терапия, така и с резултатите от нея (13). Това са важни показатели, защото както пациентите, така и платците се стремят към прогнозируемост и яснота на очакваните здравни резултати.

От друга страна, дори да са ясни здравните резултати, платецът винаги желае да знае предварително каква цена трябва да плати за тези резултати. И в двата случая именно преценяването на съотношението между разходите и здравните ползи от лекарствената терапия е това, което позволява да се вземе решение. Оскъдността на здравните ресурси и невъзможността да се реимбурсират всички съществуващи лекарствени терапии за всички пациенти налагат необходимостта от извършване на избор

на терапевтично по-ефикасната и разходно по-ефективната терапия.

Следователно общоприетият методологичен подход е да бъдат идентифицирани, измерени, оценени и сравнени съотношението на допълнителните разходи и здравни ползи на анализиранияте имунотерапии от групата на PD-1/PD-L1 инхибиторите за лечение на nsq NSCLC. Резултатите от икономическия анализ е необходимо да бъдат представени като incremental cost-effectiveness ratio (ICER), изразени като разход за една допълнителна QALY. Данните са представени в Табл. 5.

ОБСЪЖДАНЕ

ATE/Nab-PAC/CAR е разходно ефективна терапия в сравнение с NIV за лечение на пациенти с nsqNSCLC и доминира комбинацията от имунотерапия и химиотерапия PEM/CAR/PMT с подобрена терапевтична ефикасност и по-ниска цена за едногодишен терапевтичен курс.

Проведеният вероятностен анализ на чувствителността установи, че вероятността ATE в комбинация с химиотерапия Nab-PAC/CAR да бъде раз-

Табл. 4. Разходи за лечение на nsqNSCLC с алтернативни имунотерапии

Лекарствена терапия	Дозировка и начин на приложение	Количество лекарствен продукт за годишна терапия, mg	Референтна цена, лв./mg	Стойност на разхода за годишна терапия, лв.
ATE/Nab-PAC/CAR	ATE: 1200 mg на ден 1 от всеки 3 седмици; CAR: 400 mg/m ² на ден 1 от всеки 3 седмици; Nab-PAC: 100 mg/m ² на ден 1, 8, 15 от всеки 3 седмици;	ATE: 20 400 CAR: 3008 Nab-PAC: 9588	ATE: 6,8478 CAR: 0,14927 Nab-PAC: 3,192	170 749,02
NIV	3 mg/kg на всеки 2 седмици	6240	23,8848	149 041,15
Nab-PAC/CAR	CAR: 400 mg/m ² на ден 1 от всеки 3 седмици; Nab-PAC: 100 mg/m ² на ден 1, 8, 15 от всеки 3 седмици	CAR: 3008 Nab-PAC: 9588	CAR: 0,14927 Nab-PAC: 3,192	31 053,90
PEM/CAR/PMT	PEM: 2 mg/kg на всеки 3 седмици PMT: 500 mg/m ² на всеки 3 седмици CAR: 400 mg/m ² на всеки 3 седмици	PEM: 2720 PMT: 15 980 CAR: 3008	PEM: 60,9682 PMT: 2,12606 CAR: 0,14927	200 256,94

Табл. 5. Δ QALY, Δ costs, ICER на алтернативните имунотерапии за първа линия лечение на nsqNSCLC

Терапевтични алтернативи	Δ QALY	Δ costs, лв.	ICER, лв./QALY
ATE/Nab-PAC/CAR vs. NIV	+1,10	+21 708	19 700 лв./QALY
ATE/Nab-PAC/CAR vs. Nab-PAC/CAR	+1,48	+139 696	94 300 лв./QALY
ATE/Nab-PAC/CAR vs. PEM/CAR/PMT	+0,13	-51 215	ATE/Nab-PAC/CAR доминира

ходно ефективна терапия в сравнение с PEM/CAR/PMT и NIV е съответно 88% и 75%. При провеждане на еднопосочен анализ на чувствителността с вариране на параметрите за разходи и ползи в доверителен интервал $\pm 20\%$ около средната стойност на всеки параметър, резултатите за ICER на АТЕ в сравнение с общоприетия праг за ефективност на разходите, представляващ трикратно увеличеният брутен вътрешен продукт на човек на населението (ICER $\leq 50\,000$ лв.), не се изменят със статистически значими стойности.

Силните страни на използвания модел са, че входните данни са резултат от проведени многоцентрови рандомизирани клинични изпитвания. Допълнителни силни страни на анализа са използването на мрежов метаанализ и косвено сравнение чрез различни алтернативи, което повишава външната валидност на получените резултати.

Моделирането на данни за здравни ползи и разходи след края на клиничните изпитвания създава известна несигурност относно терапевтичната ефикасност и безопасност в дългосрочен план.

Резултатите от настоящата икономическа оценка на здравните технологии, базирана на имунотерапия със или без химиотерапия за лечение на nsqNSCLC, се потвърждават от оценките на същите технологии, проведени в САЩ (14,15,16).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Atezolizumab в комбинация с химиотерапия (nab-paclitaxel, carboplatin) е разходно ефективна терапия за първа линия лечение на пациенти с nsqNSCLC в сравнение с pembrolizumab в комбинация с химиотерапия (pemetrexed, carboplatin) и самостоятелно приложение на имунотерапия nivolumab.

Проведеният вероятностен анализ на чувствителността установи, че вероятността atezolizumab в комбинация с химиотерапия да бъде разходно ефективна терапия в сравнение с pembrolizumab в комбинация с химиотерапия и монотерапия nivolumab е съответно 88% и 75%.

Моделирането на данни за здравни ползи и разходи след края на клиничните изпитвания създава известна несигурност относно терапевтичната ефикасност и безопасност в дългосрочен план.

ЛИТЕРАТУРА

1. Travis W, Travis L, Devesa S. Lung Cancer. *Cancer*, 1995;75(1):191-202.
2. Travis W, Brambilla E, Muller-Hermelink H et al. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, WHO, IARC Press, 2004.

3. Simon G, Turrisi A. Management of Small Cell Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, *Chest*, 2007;132(3), 324-339.
4. Национална болница по онкология. Заболяемост от рак в България, 2014 и 2015. Български национален раков регистър, 2017, vol. 25.
5. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. *J Clin Oncol*, 2007;25(5):561-570.
6. Dhillon S, Syed Y. Atezolizumab first-line combination therapy: a review in metastatic nonsquamous NSCLC. *Target Oncol*, 2019;14(6):759-768.
7. Frederickson A, Arndorfer S, Zhang I et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for first-line treatment of metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. *Immunotherapy*, 2019;11(5):407-428.
8. Georgiev KD, Georgieva M. New pharmacological approaches in the treatment of oncological diseases. *J of IMAB*, 2015;21(3):818-822.
9. Carbone D, Reck M, Paz-Ares L et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;376(25):2415-2426.
10. Grigorov EE, Vaseva VS, Getov IN. Applied pharmacoeconomics – methodology, structuring and conducting of pharmacoeconomical studies, *Journal of International Scientific Publications: Economy & Business*, 2013;7(1):540-551.
11. West H, McCleod M, Hussein M et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IM power 130): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2019;20(7):924-937.
12. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2018;378:2078-2092.
13. Shtereva D. Types of methods of economic evaluations in the healthcare sector. *Journal of International Scientific Publications: Economy & Business*, 2010;4(4):4-11.
14. Criss S, Mooradian M, Watson T et al. Cost-effectiveness of Atezolizumab Combination Therapy for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer in the United States. *JAMA Netw Open*, 2019;2(9):e1911952.
15. Wan X-M, Luo X, Tan C-Q et al. first-line atezolizumab in addition to bevacizumab plus chemotherapy for metastatic, nonsquamous non-small cell lung cancer: a United States-based cost-effectiveness analysis. *Cancer*, 2019;125(20):3526-3534.
16. Insinga R, Vanness D, Feliciano J et al. Cost-effectiveness of Pembrolizumab in Combination With Chemotherapy Versus Chemotherapy and Pembrolizumab Monotherapy in the First-Line Treatment of Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer in the US. *Curr Med Res Opin*, 2019;35(7):1241-1256.



Адрес за кореспонденция:

проф. Тони Веков, дмн
 Медицински университет – Плевен
 Факултет по фармация
 ул. Св. Климент Охридски № 1
 5800 Плевен
 e-mail: t.vekov.mu.pleven@abv.bg

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ ORIGINAL ARTICLES

НЕГАТИВНО СТАНОВИЩЕ ОТ ЕМА – ПОГЛЕД ВЪРХУ ПРОЦЕДУРИТЕ ПО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА, ЗАВЪРШИЛИ С ОТКАЗ В ПЕРИОДА 2018-2019 Г.

Виолета Гетова

Изпълнителна агенция по лекарствата, София, България

NEGATIVE OPINION OF THE EMA – OVERVIEW ON MARKETING AUTHORIZATION PROCEDURES CONCLUDED WITH REJECTION IN 2018-2019

Violeta Getova

Bulgarian Drug Agency, Sofia, Bulgaria

РЕЗЮМЕ

Всяка година Европейската агенция по лекарствата разглежда и оценява десетки заявления за получаване на разрешение за употреба за нови лекарствени продукти. Една част от тях неизменно получават негативно становище, най-често поради липса на достатъчно данни за ефикасност или неприемлив профил на безопасност. За периода 2018-2019 г. около 5% от постъпилите заявления по централизирана процедура са отказани, като част от тях нямат разрешени терапевтични алтернативи към момента на отхвърляне. Настоящото проучване има за цел да открие приоритетите, които ЕМА следва при оценка на данните в заявлението и да анализира причините довели до отказ на разрешение за употреба.

Ключови думи: разрешение за употреба, централизирана процедура, качество, ефикасност, безопасност

ABSTRACT

Every year the European Medicines Agency (EMA) assesses numerous applications for marketing authorization of new medicines. A part of them are rejected, most often due to lack of sufficient efficacy data or unacceptable safety profile. For the period 2018-2019 around 5% of the marketing authorization applications via centralized procedure were rejected, including some which do not have approved therapeutic alternatives at the moment. The current study aims at pointing out the priorities EMA follows in the assessment of data and to analyze the reasons which led to rejection of the marketing authorization applications.

Keywords: marketing authorization, centralized procedure, quality, efficacy, safety

ВЪВЕДЕНИЕ

Производството на лекарства за хуманна употреба в Европейското икономическо пространство се ръководи от европейски правила и регламенти, съответстващи на принципите и насоките на Добрата производствена практика (1). Лекарствените продукти задължително трябва да отговарят на изискванията за качество, ефикасност и безопасност, за да бъдат допуснати и да започнат да се предлагат на фармацевтичния пазар. Всяко лекарство преминава многоетапен път на разработване и тестване, който може да отнеме дори повече от 15 години. Събраните в хода на този дълъг жизнен цикъл данни се систематизират под формата на лекарствено досие – единен за целия ЕС формат e-CTD. Той включва следните модули:

- Модул 1: Административни данни и данни за предписването
- Модул 2: Резюмета
- Модул 3: Качество
- Модул 4: Данни от неклинични проучвания
- Модул 5: Данни от клинични проучвания (2).

Цялата тази информация се представя пред регулаторните власти на съответната държава за получаване на разрешение за употреба и подлежи на многостранна оценка. За да бъде разрешен за употреба, лекарственият продукт следва да има положително съотношение полза/риск, адекватна ефикасност, ясно място в терапията на заболяванията, за които е предназначен, съответната популация пациенти, за които да бъде средство на избор (3).

В ЕС процедурите за получаване на разрешение за употреба са основно три типа: централизирана, децентрализирана и национална. При децентрализираните и национални процедури лекарствените продукти получават разрешение за употреба съответно в няколко избрани или само в една страна членка, а оценката на представената документация се извършва от националните регулаторни власти. При централизираната процедура заявителят подава само едно заявление до Европейската агенция по лекарствата (ЕМА), а оценката му се извършва от Комитета за лекарствени продукти за хуманна употреба (CHMP). CHMP издава становище по заявлението, което представлява препоръка към Европейската комисия. Тя взема финалното правно-обвързващо решение да разреши или не за употреба съответния лекарствен продукт. В случай на положително становище, заявителят получава едно разрешение валидно за всички страни, членки на ЕС (4,5).

Централизираната процедура за получаване на разрешение за употреба на даден лекарствен про-

дукт е предпоставка за осигуряване достъп на пациентите от всички страни на ЕС до нови терапии и облекчаване на административната тежест по оценката на заявленията. Тя е задължителна за нови молекули за лечение на СПИН, диабет, рак, невродегенеративни и автоимунни заболявания, лекарства-сираци, генна терапия, биологични лекарства. В такъв тип процедура, без това да е със задължителен характер, могат да участват и нови молекули за лечение на други заболявания и продукти, в които е вложена особен вид иновативна технология.

Всяка година ЕМА извършва оценка на десетки заявления за разрешение за употреба, като около 5% от тях завършват с негативно становище. Фокусът на настоящия анализ са именно лекарствените продукти, които не са получили разрешение за употреба от ЕМА през 2018 и 2019 г.

МЕТОДОЛОГИЯ

За целите на проведеното проучване са анализирани заявленията за разрешение за употреба по централизирана процедура, завършили с отказ за двегодишен период (2018-2019 г.). Отхвърлените заявления са класифицирани по редица критерии, сред които:

- Терапевтична област
- Лекарствена форма
- Принадлежност към специфична категория терапии
- Оригинална или генерична молекула.

На базата на официалните мотиви за отказ на ЕМА са очертани основните тенденции в оценката на заявленията, както и приоритетните терапевтични области за разработване на нови терапии.

РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ

1. За 2018 г.

Общ преглед

През 2018 г. ЕМА е издала 84 положителни и 5 негативни становища по постъпилите заявления за разрешение за употреба за хуманни лекарствени продукти (6) (фиг. 1).

Негативните становища на ЕМА засягат лекарствени продукти от различни терапевтични класове, като интересен факт е, че две от заявленията са на лекарства за лечение на редки болести и едно – на педиатричен лекарствен продукт. В таблица 1 са показани отхвърлените заявления заедно с показанията, за които са били предназначени и лекарствената им форма.



Фиг. 1. Постъпили заявления за разрешение за употреба по централизирана процедура през 2018 г.

тоящем основната терапия за хипогонадизъм е тестостеронова заместителна терапия. Установено е, че вторичният хипогонадизъм е пряко свързан със затлъстяване и стрес. Не се счита, че в съвременната терапия на този тип хормонално разстройство има непосредствена терапевтична нужда, освен в случаите, когато промените в диетата и начина на живот не дават желаните резултати. Употребата на EnCyzix е свързана с повишаване на лутеинизиращия, фолликулостимулиращия хормон и тестостерона. Въпреки това от представените данни ЕМА счита, че остава неясно дали има и какъв е ефектът на про-

Табл. 1. Отхвърлени заявления за разрешение за употреба през 2018 г. (6)

Търговско наименование	INN	Лекарствена форма	Показания и терапевтична област	Оригинален продукт	Лекарствосирак	Педиатрична употреба
EnCyzix	<i>enclomifene</i>	Твърди капсули	Вторичен хипогонадизъм при мъже; ендокринология	да	не	не
Dexxience	<i>betrixaban</i>	Твърди капсули	Венозен тромбоемболизъм; хематология	да	не	не
Eladynos	<i>abaloparatide</i>	Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка	Остеопороза при пост-менопаузални жени; ортопедия, ревматология	да	не	не
Alsitek	<i>masitinib</i>	Таблетки	Амиотрофична латерална склероза; неврология	да	да	не
Exondys	<i>eteplirsen</i>	Концентрат за инфузионен разтвор	Мускулна дистрофия на Дюшен; мускулно-скелетни заболявания, генетика	да	да	да

Сред отхвърлените заявления няма advanced therapy (на базата на гени, тъканни или клетъчни култури) лекарства. В хода на процедурите по оценка на заявленията, Комитетът за хуманни лекарствени продукти СНМР признава статут на нова субстанция за продуктите *Dexxience*, *Alsitek* и *Exondys*. Това означава, че те съдържат активно вещество, което не е било разрешавано преди в ЕС, не е свързано с други разрешени субстанции и демонстрира значими различия в ефикасността и безопасността си (7). Въпреки това в светлината на получените негативни становища може да се заключи, че иновативният състав не е достатъчен за покриване изискванията за качество, ефикасност и безопасност, необходими за получаване на разрешение за употреба.

Мотиви за отказ

EnCyzix (enclomifene) е разработен за лечение на вторичен хипогонадизъм при мъже и представлява селективен естроген рецепторен модулатор. Понас-

дукта върху симптомите на хипогонадизъм, както и върху нивото на телесните мазнини. Едновременно с това *EnCyzix* показва по-висока честота на нежелани лекарствени реакции спрямо плацебо, в това число тромбоемболични, сърдечно-съдови събития, психиатрични и офталмологични нарушения. Крайното мнение на ЕМА е, че **съотношението полза/риск от лечението с *EnCyzix* на хипогонадизъм при мъже с наднормено тегло е негативно** и това е причината за отхвърляне на заявлението за разрешение за употреба (8).

Dexxience (betrixaban) е директен инхибитор на фактор Ха, разработен за профилактика на венозен тромбоемболизъм при критично болни възрастни пациенти с висок риск от дълбока венозна тромбоза. По време на оценката СНМР се консултира с научен комитет в областта на сърдечно-съдовите заболявания, чието заключение е, че съществува непосредствена

ната нужда за продължителна тромبوпрофилактика при критично болни пациенти. Въпреки че в хода на клиничните изпитвания лечението с Dеххiенсе показва положителна тенденция в превенцията на тромбоемболизъм спрямо епохарагiн, статистическите резултати не са сметени за надеждни, т.к. се базират на едно-единствено клинично изпитване. Съществуват и неясноти относно методите на включване на пациентите в проучването. Dеххiенсе е свързан основно с повишен риск от леки епизоди на кървене и се характеризира с дълъг полуживот, което представлява сериозен проблем за безопасността му в популацията пациенти, за която е разработен. **Заклучението на оценителите е, че съотношението полза/риск на Dеххiенсе е негативно** (9).

Eladynos (abaloparatide) представлява химично синтезиран аналог на последователността на първите 34 аминокиселини на човешкия паратироиден хормон. Той е насочен към намаляване честотата на фрактурите при остеопороза, което е нов подход в лечението на заболяването. Употребата на Eladynos е свързана със значимо намаление в честотата на гръбначните фрактури, но едновременно с това липсват данни за ефекта му върху останалите видове фрактури. Такъв показател е бил посочен като вторична цел само в едно клинично изпитване с продукта. Eladynos се свързва с висока честота на развитие на антилекарствени антители, значимо увеличение в честотата на сърдечните съкращения и нежелани ефекти, свързани със злокачествени образувания. Тези данни са причина ЕМА да отхвърли заявлението на лекарствения продукт, тъй като счита, че **рисковете надхвърлят ползите от употребата му** (10).

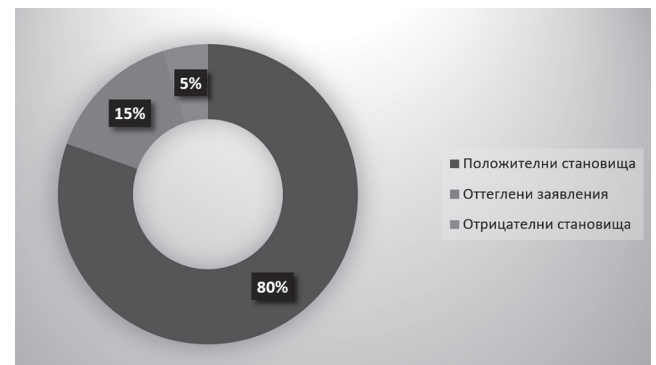
Амиотрофичната латерална склероза (АЛС) е прогресивно, инвалидизиращо невродегенеративно заболяване, за което лечение все още не е открито. Това определя безспорната незадоволена терапевтична нужда, с която се сблъскват медицинските специалисти в лечението на АЛС. *Alsitek (masitinib)* инхибира специфичен рецептор в глиалните клетки, за чиято роля в невроналната увреда са налични ограничени литературни данни. Alsitek повлиява също и миграцията на микроглиалните клетки, свързани с дегенерацията на моторните неврони. В хода на оценката на заявлението ЕМА счита, че клиничната програма на Alsitek не отговаря на критериите за качество на данните и не следва общоприетата логика на провеждане на клинични изпитвания. **Данните за ефикасност и безопасност са оценени като ненадеждни и недостатъчни** за получаване на разрешение за употреба в ЕС (11).

Exondys (eteplirsen) е ново поколение антисенс РНК, чиито механизъм на действие лежи на хипотезата, че де ново синтез на дистрофин би имал ефект върху забавяне прогресията на мускулната дистрофия. В ЕС лечението на пациенти, страдащи от мускулна дистрофия на Дюшен, с делеция на екзон 51 е сериозна необезпечена терапевтична нужда. От представените в заявлението данни се наблюдава леко повишение в нивата на дистрофин и то само в малък брой пациенти, което по-скоро е от значение за утвърждаване механизма на действие на Exondys, отколкото доказателство за клинична ефикасност. Почти 100% от лекуваните с Exondys пациенти са проявили нежелани лекарствени реакции, като едновременно с това няма достатъчно данни за безопасността му спрямо плацебо. **Заклучението на ЕМА е, че представените данни от клиничните изпитвания с продукта не са достатъчни**, за да бъде разрешен за употреба в ЕС (12).

2. За 2019 г.

Общ преглед

През 2019 г. общият брой на постъпилите в ЕМА заявления за разрешения по централизирана процедура са по-малко (82 спрямо 99 през 2018 г.), но въпреки това отказаните са отново 5%, както и през предходната година (фиг. 2) (13).



Фиг. 2. Постъпили заявления за разрешение за употреба по централизирана процедура през 2019 г.

През 2019 г. три от четирите отказани заявления са на т.нар. хибридни лекарства. Хибридните лекарства не са оригинални продукти, т.е. съдържат активна съставка еднаква с друг(и) разрешен(и) продукт(и). Те не са и генерични в пълния смисъл на думата, тъй като имат различия в дозата, лекарствената форма, показанията и др. спрямо оригиналния продукт. В заявлението си за разрешение за употреба те разчитат отчасти на данните от клиничните изпитвания на оригиналния продукт, но провеждат и собствени такива (14). Такива са Cabazitaxel Teva,

Табл. 2. Отхвърлени заявления за разрешение за употреба през 2019 г. (13)

Търговско наименование	INN	Лекарствена форма	Показания и терапевтична област	Оригинален продукт	Лекарство-сирак	Педиатрична употреба
Cabazitaxel Teva	<i>cabazitaxel</i>	Концентрат за разтвор за инфузия	Рак на простатата; онкология	не	не	не
Doxolipad	<i>doxorubicin</i>	Концентрат за разтвор за инфузия	Рак на гърдата; онкология	не	не	не
Hopveus	<i>sodium oxybate</i>	Гранули	Алкохолна зависимост; психиатрия	не	не	не
Vanflyta	<i>quizartinib</i>	Таблетки	Миеолидна левкемия; хематология	не	не	не

Doxolipad и Vanflyta, които не са получили разрешение за употреба през 2019 г. (табл. 2).

Сред отхвърлените заявления няма advanced therapy, лекарства-сираци и лекарства за педиатрична употреба. Важно е да се отбележи, че към момента на провеждане на настоящия анализ Европейската комисия все още няма финално становище относно продукта Hopveus. При първоначалното разглеждане ЕМА препоръчва отхвърляне на заявлението, като становището ѝ остава непроменено и при преразглеждането през 2020 г. Към момента ЕК не се е произнесла окончателно по заявлението за употреба на Hopveus, но поради негативната оценка на СНМР процедурата е включена както в доклада за дейността на ЕМА през 2019 г., така и в нашето проучване.

Мотиви за отказ

Референтен продукт на заявлението за разрешение на *Cabazitaxel Teva* е Taxotere (docetaxel). Заявителят разчита, че хибридният и референтният продукти не се различават значимо по ефикасност и безопасност. Не са представени данни от проведени неклинични и клинични изпитвания с *Cabazitaxel Teva*. От фармакокинетичните изпитвания става ясно, че *cabazitaxel* има различен профил от този на референтния продукт, характеризира се с по-дълъг полуживот и по-голям обем на разпределение. Освен това, метаболизмът му се различава от този на референтния продукт, като се наблюдава наличие на два метаболита, които не се наблюдават при docetaxel. На базата на предоставените данни СНМР заключава, че **няма достатъчно доказателства за еквивалентност** между двата продукта (ефикасност и безопасност) (15).

Doxolipad (doxorubicin) се различава от референтния продукт *Adriamycin* по лекарствената

форма и представлява концентрат за инфузионен разтвор в пегилирана липозомална форма. Данните от неклинични и фармакокинетичните изпитвания, както и статистическите методи, използвани за анализ, са сметени за адекватни. Въпреки това в хода на изпитванията за биоеквивалентност критериите за еквивалентност по отношение на C_{max} и AUC_{0-t} не са достигнати. **Биоеквивалентност на свободен doxorubicin между Doxolipad и Adriamycin не може да бъде потвърдена, а също така и позитивно съотношение полза/риск за Doxolipad** (16).

Hopveus (sodium oxybate) първоначално е разработен за лечение на алкохолна зависимост при възрастни. В хода на процедурата по оценка заявителят променя показанието за лечение на синдром на отнемане при пациенти с алкохолна зависимост, при които не е постигнат ефект с други терапии. Продуктът се свързва с GABA рецепторите в главния и гръбначния мозък и води до понижаване активността на нервните клетки. Представени са данни от три клинични изпитвания, при които се наблюдава известен ефект. Въпреки това ЕМА заключава, че **дизайнът на изпитванията не позволява еднозначна и категорична оценка на съотношението полза/риск** (17).

Vanflyta (quizartinib) представлява тирозин-киназен инхибитор, предназначен за лечение на остра миелоидна FLT3-ITD положителна левкемия. Предвид факта, че няма одобрени специфични терапии за това хематологично заболяване, може да се заключи, че то представлява незадоволена терапевтична нужда в ЕС. Клиничните данни за ефикасност, представени от заявителя, се основават на постигнати резултати по отношение само на първичната крайна точка и не са подкрепени от резултати по вторичните крайни точки и сравнителни данни от контрол-

ната група. Въпреки че профилът на безопасност е сметен за приемлив, **недостатъчните доказателства за ефикасност не позволяват положителна оценка на съотношението полза/риск** (18).

3. Преглед на разрешените за употреба лекарствени продукти 2018-2019 г.

За анализирания период се наблюдава сериозна разлика в общия брой на подадените заявления за получаване на разрешение за употреба по централизирана процедура – 99 (2018 г.) и 82 (2019 г.). Едновременно с това съотношението между одобрени, оттеглени и отказани заявления се запазва почти постоянно и през двете години. През 2018 г. по-голям е броят на разрешени при извънредни обстоятелства лекарства (валидност на разрешението една година), спрямо разрешенията под условие (преценка на заявлението всяка година), които са по-многобройни през 2019 г. Ускореното разглеждане на заявленията е еднакво застъпено през двете години (4 процедури през 2018 г. и 3 за 2019 г.). Значими разлики се наблюдават в броя на одобрените лекарства-сираци за лечение на редки заболявания, както и в броя на класифицираните като нови лекарствени субстанции. За целия период водещите терапевтични области с одобрени нови лекарства са онкология, хематология и неврология.



Фиг. 3. Разрешени по централизирана процедура лекарствени продукти 2018-2019 г. (6,13)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ


От направения преглед на централизираните процедури за разрешение за употреба 2018-2019 г. може да се заключи, че негативното становище на ЕМА е по-скоро изключение, отколкото правило. От представените данни е видно, че документацията на всяко заявление се подлага на задълбочен научен анализ, включващ клинична, статистическа и регулаторна оценка. От изключително голямо значение за качеството на данните е клиничната изследователска програма на всеки лекарствен продукт, в това число дизайн, статистически план и методи на включване на участници в клинични изпитвания. Разрешение за употреба може да получи продукт,

който едновременно е демонстрирал както значима ефикасност, така и задоволителна безопасност. От анализираната информация става ясно, че липсата на лечение за дадено заболяване (незадоволена терапевтична нужда) не е основание за компромис с качеството и пълнотата на представените в заявлението данни. Този подход лежи в основата на фармацевтичната регулация на Общността и гарантира достигането до Европейския пазар само на лекарствени продукти с доказани към момента на разрешаване качество, ефикасност и безопасност.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stoimenova A, B Kirilov, St. Gueorguiev, E. Petkova-Gueorguieva, S. Ognianov. Good Manufacturing Practice for Medicinal Products in Bulgaria: an Analysis of Regulatory Inspection Findings. *Folia medica*. March 2020; 62 (1): 165-171.
2. Петрова Г. и кол., Социална фармация и фармацевтично законодателство, Инфофарма, 2017
3. Гетов И, Е. Насева, Х. Лебанова, Е. Григоров. Основи на фармакоепидемиологията. МУ-София, ЕкоПринт, София, 2013 г., с.203. ISBN 978-954-92284-9-6
4. Ghalamkarpour A., Marketing authorization procedures in the European Union – making the right choice, *Life science*, 33/ December 2009
5. From laboratory to patient: the journey of a medicine assessed by EMA, EMA/103813/2018 Rev. 1, 2019; https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/laboratory-patient-journey-centrally-authorized-medicine_en.pdf
6. Human medicines highlights 2018, EMA/790649/2018, 2018; https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/human-medicines-highlights-2018_en.pdf
7. Reflection paper on chemical structure and properties criteria to be considered for the evaluation of new active substance status of chemical substances, EMA/CHMP/QWP/104223/2015, 17 December 2015; https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-chemical-structure-properties-criteria-be-considered-evaluation-new-active_en-0.pdf
8. Assessment report Encyzix, EMA/88321/2018, 25 January 2018; https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/encyzix-epar-public-assessment-report_en.pdf
9. Assessment report Dextiencine, EMA/548301/2018, 26 July 2018; https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/dextiencine-epar-refusal-public-assessment-report_.pdf
10. Assessment report Eladynos, EMA/CHMP/581111/2018, 26 July 2018; https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/eladynos-epar-refusal-public-assessment-report_en.pdf
11. Assessment report Alsitek, EMA/406203/2018, 18 April 2018; https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/alsitek-epar-refusal-public-assessment-report_en.pdf
12. Assessment report Exondys, EMA/691796/2018, 20 September 2018; https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/exondys-epar-refusal-public-assessment-report_en.pdf
13. Human medicines highlights 2019, https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/human-medicines-highlights-2019_en.pdf

14. Questions and answers on generic medicines, EMA/393905/2006 Rev. 2, 22 November 2012, https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-answers-generic-medicines_en.pdf
15. Assessment report Cabazitaxel Teva, EMA/280661/2019, 26 April 2019, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cabazitaxel-teva-epar-refusal-public-assessment-report_en.pdf
16. Assessment report Doxolipad, EMA/398153/2019, 29 May 2019, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/doxolipad-epar-refusal-public-assessment-report_en.pdf
17. Refusal of marketing authorization for Hopveus, EMA/232257/2020, EMEA/H/C/004962, 30 April 2020, https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/questions-answers-refusal-marketing-authorisation-hopveus-sodium-oxybate_en-0.pdf
18. Assessment report Vanflyta, EMA/CHMP/602286/2019, 17 October 2019, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vanflyta-epar-refusal-public-assessment-report_en.pdf

 **Адрес за кореспонденция:**
Маг.-фарм. Виолета Гетова, д.ф.
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ 8
София 1303
e-mail: violeta.getova@bda.bg

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ
ORIGINAL ARTICLES**ГЕНЕТИКА НА ГЛУТЕНОВАТА НЕПОНОСИМОСТ***Олга Антонова**Катедра по медицинска генетика, Медицински факултет, МУ-София***GENETICS OF GLUTEN INTOLERANCE***Olga Antonova**Department of Medical Genetics, Medical Faculty, Medical University of Sofia***РЕЗЮМЕ**

Цьолиакията или крайната степен на глютеневата непоносимост е аутоимунно заболяване, което предимно води до увреждане на тънките черва. Тя се предизвиква от поетия чрез храната глютен при генетично предразположени индивиди. Симптомите на цьолиакията могат да бъдат единични и да засягат само храносмилателния тракт с диария и последваща загуба на тегло или множествени – желязодефицитна анемия, намалена костна плътност, както и неспецифични неврологични симптоми.

Доскоро диагнозата „цьолиакия“ се поставяше след специфични серологични изследвания, инвазивно изследване на тънчочревната лигавица и редуциране на симптомите под действие на безглутенова диета.

След установяването на специфичните за заболяването гени, известни като HLA-DQ2 и DQ8, генетичното изследване се възприе като „златен стандарт“ при диагностиката на заболяването, т.к. наличието на специфичния генотип е задължително условие за развитие на цьолиакия. Рисковите генетични варианти HLA-DQ2 и DQ8 се откриват в около 30% от общата европейска популация. Поради тази причина установяването на генетичния статус позволява вземането на последващи правилни клинични решения. Липсата на предразполагащите към цьолиакия генетични варианти води до изключване на цьолиакия, докато откриването на високорискови индивиди води до последващото им мониториране чрез редица серологични и инвазивни изследвания. Така въвеждането на генетичния анализ доведе до значителното намаляване на количеството инвазивни чревни изследвания (биопсии).

Целта на тази статия е да се представи съвременният практически подход при диагностика на цьолиакията, който включва задължителен генетичен анализ и да се обясни природата на това аутоимунно заболяване от генетична гледна точка.

Ключови думи: цьолиакия, глютен, генетичен анализ, нутригенетика

ABSTRACT

Celiac disease, or extreme gluten intolerance, is an autoimmune disease that primarily causes damage to the small intestine. It is caused by dietary intake of gluten in genetically predisposed individuals. The presentation of celiac disease consists of digestive tract symptoms, mainly diarrhea and subsequent weight loss. Other related symptoms and findings are iron deficiency anemia, decreased bone density, and some nonspecific neurological symptoms.

In the recent past, the diagnosis of celiac disease was made based on specific serological tests, small intestinal mucosa biopsy results, and fading away of symptoms after gluten-free diet is applied.

After the identification of the disease-specific genes HLA-DQ2 and DQ8, genetic testing was considered the gold standard for the diagnosis of celiac disease, because the presence of a specific genotype is a prerequisite for the development of this disease. Risk variants of HLA-DQ2 and DQ8 are found in about 30% of the general European population. Determining the genetic status allows adequate subsequent clinical decisions. The lack of genetic variants predisposing to celiac disease leads to the exclusion of the diagnosis, while the detection

of high-risk variant(s) in an individual prompts additional diagnostic steps through a number of serological and invasive tests. The introduction of genetic analysis has led to a significant reduction in the number of invasive intestinal tests (biopsies).

The purpose of this article is to present the current practical approach in the diagnosis of celiac disease, which includes mandatory genetic analysis, and to explain the nature of this autoimmune disease from a genetic point of view.

Keywords: celiac disease, genetic analysis, nutrigenetics

ВЪВЕДЕНИЕ

Цьолиакията, глутеновата непоносимост и алергията към пшеница са състояния, които се дължат на действието на протеина глутен, нормално съществуващ в зърнените култури. Цьолиакията е наследено автоимунно разстройство, което засяга храносмилателния процес на тънките черва. Алергията към пшеница е имунна реакция към който и да е от протеините, открити в пшеницата. Глутеновата непоносимост е състояние, което в момента все още не е добре дефинирано в медицинската общност и се описва като неавтоимунна и неалергична реакция към глутена, която, за разлика от цьолиакията, не се свързва с увреждане на лигавицата на тънките черва. В момента не съществува диагностичен тест или биомаркер, който да се използва за идентифициране на глутеновата непоносимост.

Макар трите състояния да са с клинично сходни прояви, съществуват големи разлики в диагностиката и лечението им. Целта на тази статия е да се представи съвременният практически подход при диагностика на цьолиакията, който включва задължителен генетичен анализ и да се обясни природата на това автоимунно заболяване от генетична гледна точка.

Цьолиакия – обща характеристика на заболяването

Цьолиакията представлява системно автоимунно заболяване, при което глутенът – протеин, открит в зърнените култури – пшеница, ечемик и ръж, създава симптоми както на стомашно-чревен, така и на системен дискомфорт при генетично предразположени индивиди (1). Тя може да се развие във всяка възраст, след като генетично предразположен индивид започне да консумира глутен-съдържащи храни, като пикът на диагностиката сред възрастните е между 30 и 50 години.

Разпространението на цьолиакията е най-високо сред европейската раса, като засяга приблизително 1-2% от популацията (2). При други етнически групи тя се среща по-рядко. Роднините от първа степен на хора с цьолиакия имат 10% риск за изява на

това заболяване (3,4), като степента на конкордантност¹ е 50% - 80% при монозиготните близнаци и 10% при дизиготните близнаци (5). Основен рисков фактор за развитието на цьолиакия е носителството на специфични генетични варианти в *HLA-DQA1* и *HLA-DQB1* гени, като този риск се увеличава, ако индивидът е от женски пол (6). Пациенти, страдащи от диабет тип 1, заболявания на щитовидната жлеза и синдрома на Даун, също са изложени на по-висок риск от цьолиакия.

Класическите симптоми на цьолиакията са резултат от възпаление, засягащо стомашно-чревния тракт. Това възпаление уврежда функционално-активната повърхност на тънкото черво, където се осъществява окончателното смилане и всмукване на хранителните вещества. Последва хронична диария и поява на симптоми, свързани с функцията на много други органи и системи на тялото при засегнатите индивиди (7) (Фиг. 1, Табл. 1). Симптомите от страна на стомашно-чревния тракт включват: диария, стеаторея, малабсорбция на мазнини, загуба на тегло, спазми, подуване на корема, метеоризъм и коремна болка (8,9). Нестомашно-чревните симптоми се характеризират с умора, болки в ставите, отклонения в резултатите на чернодробни тестове, желязодефицитна анемия, понижена минерализация на костите, кожни заболявания (херпетиформен дерматит) и раздразнителност (10). Част от болните с цьолиакия имат т.н. неklasическа форма на заболяването – т.е. споделят за един или повече разнобразни здравословни проблеми, но без стомашно-чревни оплаквания. При други пациенти с т.нар. „тиха“ или безсимптомна цьолиакия увреждането на тънкочревния епител не се съпровожда с клинична изява на симптоми на заболяването. Диагнозата на заболяването обикновено се поставя в период от 6 до 10 години след началото на симптомите, но поради неспецифичните оплаквания на цьолиакията 90% от случаите все още остават недиагностицирани. Доскоро диагнозата цьолиакия се поставяше след специфични серологични изследвания (Табл. 1), хистологична оценка на дуоденална биопсия и

Табл. 1. Симптоми и лабораторни находки при цьолиакия

Стомашно-чревни симптоми	Симптоми, несвързани със стомашно-чревни прояви	Лабораторни находки
диария	неврологични симптоми: периферна невропатия, атаксия, припадъци, мигрена, дефицит на вниманието и пр.	*повишена серумна тъканна трансглутаминаза (tTG) – IgA
малабсорбция	пациенти с нарушения, свързани с цьолиакия: например синдром на Даун, синдром на Търнър, синдром на Уилямс, селективен IgA дефицит, инсулинозависим захарен диабет, синдром на Съогрен, тиреоидит и пр. аутоимунни заболявания.	*повишени серумни антидезамидирани, свързани с глиадин пептиди (a-DGP) – IgA и IgG
коремна болка	херпетиформен дерматит	*повишени серумни IgA ендомизидни антитела (EMA);
подуване на корема	хронична умора / болки / възпалени стави	желязодефицитна анемия
повръщане	необяснимо безплодие и/или повтарящи се аборти, затруднен растеж/забавен пубертет	дефицит на витамин D, витамин B9 (фолиева киселина), B12 пр.
загуба на тегло	остеопороза / остеопения / дефекти на зъбния емайл	дефицит на минерали: Ca, Fe



Фиг. 1. Основни симптоми при цьолиакията

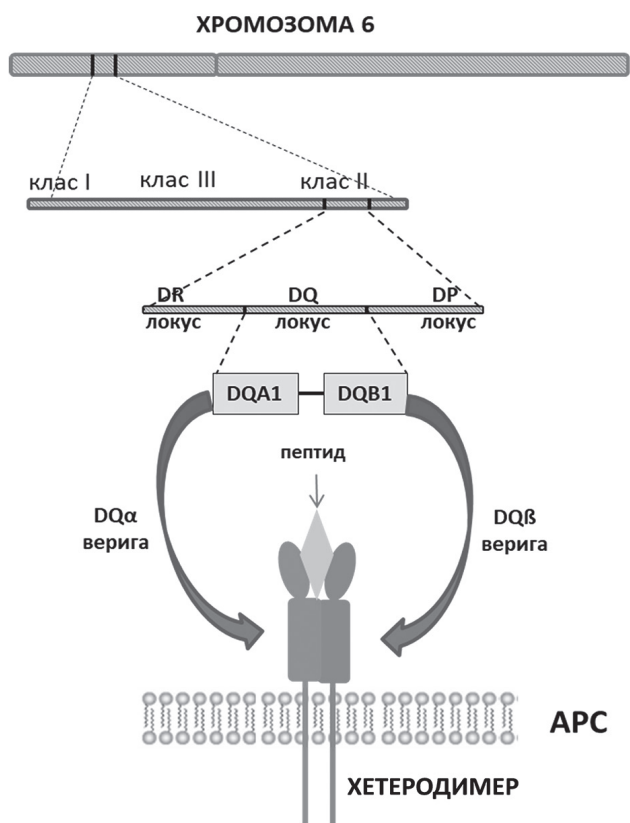
клинично подобрение след въвеждането на безглутенова диета (11,12). Характерно е, че биопсията се прави преди премахването на глутена от диетата. Ако глутенът се отстрани преди биопсията, тънкочревните въси могат да се възстановят и да се получи фалшиво отрицателен резултат от теста.

На таблицата са представени най-често срещаните стомашно-чревни и системни прояви, както и лабораторни находки при цьолиакията. Лабораторните находки, отбелязани с „*“ се установяват само при пациенти, които не спазват безглутенова диета.

Генетика на цьолиакията: Генетиката на цьолиакията е изключително сложна. За разлика от класическите генетични болести, при които точно се изчислява рискът за унаследяване на мутантните варианти (а съответно и рискът за развитие на болестта), при цьолиакията се унаследява предразположение към заболяването. Установените спе-

цифични генетични варианти, които се свързват с повишен риск за развитие на цьолиакия *HLA-DQ2* и *HLA-DQ8* се срещат при 30% от населението с европеиден произход, но само около 5% от тези рискови индивиди развиват симптоми. Това се дължи на мултифакторната природа на заболяването, като тук генетичната предиспозиция е основното, но не достатъчно условие за развитието на болестен процес. Необходими са и други фактори от външната среда, за да се прояви болестта. Тези фактори включват стомашно-чревни бактериални или вирусни инфекции, промени в чревния микробиом, възрастта на бебето при въвеждане на глутена, продължителност на кърменето и други все още недотам изучени фактори.

HLA система: Гените, свързани с предразположение към цьолиакията, са компоненти от комплекса за тъканната съвместимост или HLA – комплекс (Human Leucocyte Antigen). Функцията му е да подпомогне имунната система да прави разлика между собствените протеини на тялото и чужди, потенциално вредни такива, като свързва чуждите протеини и ги представя на други имунни структури за унищожаване. Гените от този комплекс се разполагат на късото рамо на хромозома 6 и се отличават със своето изключително разнообразие (13). В етиологията на цьолиакията участват алелните варианти *HLA-DQ2* и *HLA-DQ8* от клас II в локуса DQ (от които са известни седем) (Фиг. 2). Приблизително 99% от хората с цьолиакия и 60% от тези с нецелиакия глутенова чувствителност притежават рис-



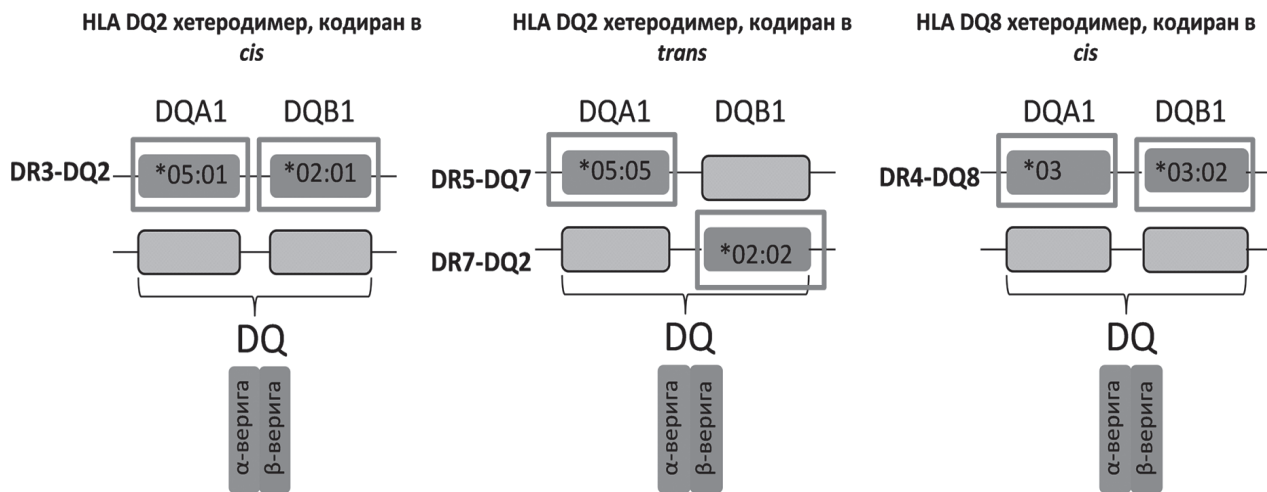
Фиг. 2. Схема на генетична и протеинова структура на HLA-DQ

ковите варианти на DQ2 или DQ8, в сравнение със само 30% от общата популация (14,15). Конкретните комбинации от гени, които предразполагат към риск от цьолиакия, включват гените *DQ2.2*, *DQ2.5* и *DQ8*. Протеините, кодирани от тези гени, имат особен афинитет за свързване на променените в червата глутенови частици, които придобиват отрицателни заряди. Това взаимодействие може да се представи

като магнитно привличане между положителния и отрицателния полюс. Свързването по този начин с HLA протеините глутен се представя на имунната система като „чужд агент“ и предизвиква специфична имунна реакция, водеща до развитие на възпаление и последващо увреждане на чревната лигавица.

Гените, кодиращи HLA молекули, се намират в МНС комплекса на хромозома 6. HLA молекулите, участващи в етиологията на цьолиакия, са кодирани в регион, известен като DQ локус в клас II. Тези локуси включват HLA-DQA1 и DQB1 и кодират съответно α- и β-вериги, които се асоциират като хетеродимери на повърхността на антиген-представящи клетки (APC). Протеиновите хетеродимери, образувани от тези вериги, образуват място за контакт за свързване на пептидни антигени.

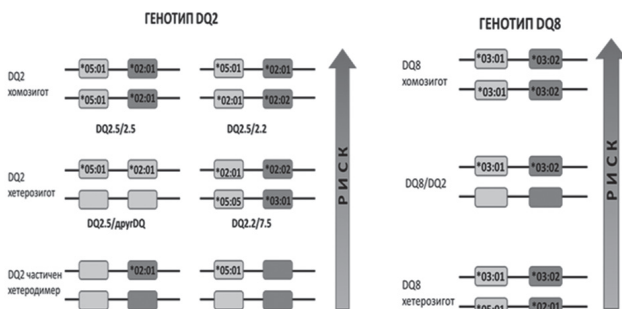
Унаследяване на генетичните варианти, свързани с развитието на глутенова непоносимост HLA-DQ2 и -DQ8: Двата алела DQA1 и DQB1 се разполагат на хромозома 6. Тъй като всеки човек има по два броя от всяка хромозома, включително и хромозома 6, то ние имаме по два DQA1 и два DQB1 алела или общо четири алела свързани с предразположение към цьолиакията. Това означава, че всеки индивид има възможност за формиране на четири различни хетеродимери (Фиг. 2 и Фиг. 3). Хетеродимер, кодиран от алели DQA1 и DQB1, които се разполагат на една хромозома (наследена от един родител), е кодиран в *cis* позиция, а хетеродимер, образуван от алели върху различни хромозоми (по една от всеки родител), е кодиран в *trans* позиция (Фиг. 3) (16). Така всеки един родител поотделно (дори да не кодира рисков хетеродимер) може да предаде половината от хетеродимера, която да участва при формирането на рисков генотип при поколението.



Фиг. 3. Формиране на DQ2 и DQ8 хетеродимери

Това е причината унаследяването на предразположението към цьолиакия да не следва класическото Менделово унаследяване.

Рискът за развитие на глютенена непоносимост или цьолиакия е свързан и с това какви и колко DQ2 и/или DQ8 гени има. Генетичните варианти, свързани с формиране на рисковите хетеродимери DQ2 и DQ8, са посочени на Фиг. 4. При хомозиготни носители на HLA-DQ2 (има само DQ2 и няма други DQ молекули) рискът за развитие на цьолиакия е най-висок от всички генетични профили. По-често срещаният генетичен профил е хетерозиготното носителство на DQ2, т.е. наличие на DQ2 и друг DQ вариант 4, 5, 6, 7 или 9 (наречен хетерозигот). По-малък брой хора имат хомозиготно носителство на DQ8, докато още по-малко са хетерозиготни носители на DQ2 и DQ8 (Фиг. 4). Честотата на носителството на рисковите за развитие на глютенена непоносимост е различна за различните етнически групи. Така HLA-DQ2 вариант е с най-висока честота в Европа, докато HLA-DQ8 е с най-висока честота в Централна и Южна Америка.



Фиг. 4. Генетични профили на HLA-DQ2 и –DQ8, предразполагащи към поява на свързаните с предразположение към цьолиакия рискови HLA варианти. Вариантите са подредени по степен на риска

Така получените протеинови хетеродимери DQ2 и DQ8 имат повишен афинитет към свързване на глютенени частици, които в червата се променят и получават отрицателни заряди. Това се случва вследствие на дезаминиране под действие на ензима тъканна транслутаминаза 2 (TTG2) (17,18). Последва представяне на свързания с HLA-DQ2 или DQ8 дезаминиран глютен на действието на имунната система и формирането на глютен-специфичен CD41 Т-клетъчен отговор (19). Това води до възпаление, чревна увреждане и нарушено всмукване на микро- и макронутриенти. Трябва да се отбележи обаче, че този патогенетичен процес не се наблюдава при всички носители на DQ2 или DQ8 вари-

анти, т.к. е установено, че само около 3%-5% от тях развиват цьолиакия (20,21).

HLA-DQ2: Хетеродимерът HLA-DQ2.5 е най-рисковият вариант, предразполагащ към цьолиакия, и се открива при 90% от пациентите (6,21). HLA-DQ2.5 са кодирани от алелите DQB1*02 и DQA1*05, като „2“ и „5“ съответстват на цифрите в „DQ2.5“ (Фиг. 4). Хетеродимерът DQ2.5 може да бъде кодиран, както в цис, така и в транс позиция (Фиг. 3) (21,22).

Хетеродимерът HLA-DQ2.2 е подобен на хетеродимера DQ2.5, с изключение на това, че α -веригата (DQ α) е кодирана от алел DQA1*02, вместо от алел DQA1*05. Те се различават и по риска за развитие на цьолиакия, като DQ2.2 е със значително по-нисък афинитет към свързване на глютенени пептиди в сравнение с хетеродимера DQ2.5 (23,24). Хомозиготно носителство на DQ2.2 (без носителство на DQ2.5 и DQ8) се наблюдава само при 5% от болните с цьолиакия (22,25). Честотата на DQ2.2 в комбинация с DQ2.5 и DQ8 се открива при 35% от пациентите с цьолиакия (21).

HLA-DQ8: Хетеродимерът HLA-DQ8 е кодиран от алелите DQB1*03:02 и DQA1*03. Протеинът DQ8, кодиран от алела DQB1*03:02, е рисков за цьолиакия и се открива при приблизително 20% от пациентите с цьолиакия (6,21).

Установяването на който и да е от хетеродимерите DQ2.5, DQ8 или DQ2.2 излага пациента на повишен риск от развитие на цьолиакия. В същото време, при пациентите с два от тези варианта рискът нараства пропорционално на броя варианти (Фиг. 4) (20,21). Най-висок риск за развитие на цьолиакия се установява при пациенти – хомозиготни за DQ2 и DQ8 (Фиг. 4), като хомозиготните за DQ2.5 пациенти проявяват и по-тежки симптоми на заболяването (26-29). Това се обяснява с ефект на „генна доза“ и се дължи на повишения афинитет на DQ2.5-хомозиготни индивиди към глютен, а съответно и увеличеното представяне на получените от глютен пептиди на имунната система (26).

Приложение на генетичните тестове за цьолиакия в клиничната практика: Генотипирането на HLA вариантите при съмнение за цьолиакия вече широко се използва в клиничната практика. Това се постига чрез изолиране на ДНК от кръв или букална лигавица. Пациентите и техните роднини се тестват за носителство на специфичен хаплотип HLA-DQ2 и DQ8. Така според получените генетични резултати се постига класифициране на индивидите в предварително дефинирани рискови групи за глютенена непоносимост. Клиничните показания за провежда-

Табл. 2. Показания за генетично изследване

КЛИНИЧНИ ПОКАЗАНИЯ ЗА ПРОВЕЖДАНЕТО НА ГЕНЕТИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ ЗА ЦЪОЛИАКИЯ
Пациенти със симптоми на глутенова непоносимост.
Пациенти, спазващи безглутенова диета, без предварително проведени тестове за наличие на антитела.
Гранични или нееднозначни резултати, получени при серологично изследване и/или биопсия.
Пациенти с неясни или нехарактерни за цъолиаксия симптоми.
Пациенти от рискови групи с: диабет тип I, автоимунен тиреоидит, необяснима чернодробна дисфункция, остеопороза с ранно начало и други.
Роднини на индивиди с потвърдена цъолиаксия.

не на генетични изследвания за цъолиаксия са представени в Табл. 2.

На таблицата са представени показанията за провеждане на генетично изследване за установяване на носителство на генетични варианти, предразполагащи към развитие на глутенова непоносимост и цъолиаксия.

С помощта на генетичен анализ се определят рисковите за развитие на глутенова непоносимост и цъолиаксия индивиди. За разлика от широко прилаганите серологични тестове, при генетичния анализ не е необходимо да се спазва богата на глутен диета и той се прави еднократно в живота, т.к. генетичният статус не се променя през целия живот и не се влияе от количеството консумиран глутен. Ако не се установи наличие на HLA-DQ2 и/или -DQ8, индивидът почти няма риск за развитие на цъолиаксия и ще може да продължава спазването на здравословна диета, при която не е наложително да се подлага на стресовата ситуация да съставя безглутеново меню и да изключва глутена от диетата си. Наличието на HLA-DQ2 и/или -DQ8 показва повишен пожизнен риск за развитие на цъолиаксия. Това е основание за дългосрочно наблюдение на пациента и провеждане на инвазивно изследване с биопсия на чревна лигавица след глутеново натоварване за определен период от време (при наличие на симптоми).

Допълнителна причина за провеждане на генетичния анализ са „двусмислените“ резултати от други тестове за цъолиаксия; за определяне на рисковите членове от семейството на вече диагностициран с това заболяване пациент; или за определяне на високорискови индивиди с водещи заболявания като диабет тип I, автоимунен тиреоидит и пр. Например, ако при дете на майка с цъолиаксия след генетично изследване не се установи носителство на HLA-DQ2 или -DQ8 варианти – бъдещият скрининг на антитела не е показан. Така от 2012 г. генетичното изследване на HLA статуса сред високорискови групи вече е включено в препоръките на Европейската асоциация за педиатрична гастроентерология,

хепатология и хранене (30). Нещо повече, в изследване на колеги от Финландия бе установено, че само 17,6% от преките родственици на пациента (роднини първа степен) са негативни за DQ2 или DQ8. В този случай HLA тестването може да бъде клинично полезно за тези пациенти (30,31). „Позитивните“ индивиди ще трябва да направят серологични тестове за антитела, последвано от допълнителни тестове, за да се потвърди диагнозата. За деца под 10 години се препоръчва провеждане на няколко последователни серологични изследвания, докато за юноши и възрастни е достатъчно само еднократно изследване (3).

Лечението на цъолиаксията се основава на спазването на строга безглутенова диета, като глутенът трябва да се елиминира от храната само и единствено при доказана непоносимост. Преустановяването на глутеновата консумация обикновено подобрява състоянието в рамките на няколко дни, води до възстановяването на чревните въси за период от шест месеца и в крайна сметка минимизира симптомите на заболяването. Поради автоимунната природа на цъолиаксията, т.е. нарушение, при което имунната система функционира абнормално и атакува собствените тъкани и органи на тялото, безглутеновата диета трябва да се спазва цял живот. Консумацията на каквото и да е количество глутен може да повреди отново чревните въси, да доведе до нарушение в усвояването на хранителни вещества и като резултат – до възраждане на симптомите. В ограничен брой случаи цъолиаксията не се подобрява от безглутенова диета и прогресира до хронично възпаление на стомашно-чревния тракт, нарушена абсорбция на хранителни вещества и повишен риск от развитие на Т-клетъчен лимфом (29).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наследствеността играе важна роля при развитието на цъолиаксията, като HLA е генетичната система с най-силна асоциация към болестта. Гене-

тичното изследване за откриване на рисковите генотипи DQ2 и DQ8 е скриниращо изследване и се прави само веднъж в живота, независимо от наличието или липсата на глютен в диетата. Установяване на подобни рискови варианти вече е задължителна част от диагностичните критерии за поставяне на диагнозата. Поради специфичния механизъм на унаследяване и ефекта на генната доза, се изисква изключително внимателно и комплексно и тълкуване на получените резултати от сертифицирани специалисти по медицинска генетика. Установяването на генетичния HLA статус позволява вземането на последващи правилни клинични решения – изключване на цьолиакия и придържане към стандартен хранителен режим или откриване на високорискови индивиди с последващ серологичен анализ, чревна биопсия и спазване на строга безглутенова диета при установяване на цьолиакия. В заключение, генетичното изследване играе важна роля в оценката на цьолиакията и не трябва да се подхожда с тревога. Важно е обаче тестването да се извършва, използва и интерпретира правилно.

**Степен на конкордантност – наличие на една и съща болест при близнаци*

ЛИТЕРАТУРА

- Troncone, R. and B. Jabri, Coeliac disease and gluten sensitivity. *J Intern Med*, 2011. 269(6): p. 582-90.
- Mustalahti, K., et al., The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med*, 2010. 42(8): p. 587-95.
- Wessels, M.M.S., et al., Towards an individual screening strategy for first-degree relatives of celiac patients. *Eur J Pediatr*, 2018. 177(11): p. 1585-1592.
- Singh, P., et al., Risk of Celiac Disease in the First- and Second-Degree Relatives of Patients With Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*, 2015. 110(11): p. 1539-48.
- Nistico, L., et al., Concordance, disease progression, and heritability of coeliac disease in Italian twins. *Gut*, 2006. 55(6): p. 803-8.
- Liu, E., et al., Risk of pediatric celiac disease according to HLA haplotype and country. *N Engl J Med*, 2014. 371(1): p. 42-9.
- Parzanese, I., et al., Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2017. 8(2): p. 27-38.
- Rampertab, S.D., et al., Trends in the presentation of celiac disease. *Am J Med*, 2006. 119(4): p. 355 e9-14.
- Ludvigsson, J.F. and P.H. Green, Clinical management of coeliac disease. *J Intern Med*, 2011. 269(6): p. 560-71.
- Lebwohl, B., D.S. Sanders, and P.H.R. Green, Coeliac disease. *Lancet*, 2018. 391(10115): p. 70-81.
- Husby, S., et al., European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012. 54(1): p. 136-60.
- Rubio-Tapia, A., et al., ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*, 2013. 108(5): p. 656-76; quiz 677.
- Mungall, A.J., et al., The DNA sequence and analysis of human chromosome 6. *Nature*, 2003. 425(6960): p. 805-11.
- Wolters, V.M. and C. Wijmenga, Genetic background of celiac disease and its clinical implications. *Am J Gastroenterol*, 2008. 103(1): p. 190-5.
- Sapone, A., et al., Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Med*, 2011. 9: p. 23.
- Habig, D.F., et al., Donor-specific antibody to trans-encoded donor HLA-DQ heterodimer. *Hum Immunol*, 2015. 76(8): p. 587-90.
- Molberg, O., et al., Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med*, 1998. 4(6): p. 713-7.
- van de Wal, Y., et al., Selective deamidation by tissue transglutaminase strongly enhances gliadin-specific T cell reactivity. *J Immunol*, 1998. 161(4): p. 1585-8.
- Jabri, B. and L.M. Sollid, Mechanisms of disease: immunopathogenesis of celiac disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2006. 3(9): p. 516-25.
- Megiorni, F., et al., HLA-DQ and risk gradient for celiac disease. *Hum Immunol*, 2009. 70(1): p. 55-9.
- Almeida, L.M., et al., Presence of DQ2.2 Associated with DQ2.5 Increases the Risk for Celiac Disease. *Autoimmune Dis*, 2016. 2016: p. 5409653.
- Mubarak, A., et al., Human leukocyte antigen DQ2.2 and celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013. 56(4): p. 428-30.
- Fallang, L.E., et al., Differences in the risk of celiac disease associated with HLA-DQ2.5 or HLA-DQ2.2 are related to sustained gluten antigen presentation. *Nat Immunol*, 2009. 10(10): p. 1096-101.
- Bodd, M., et al., T-cell response to gluten in patients with HLA-DQ2.2 reveals requirement of peptide-MHC stability in celiac disease. *Gastroenterology*, 2012. 142(3): p. 552-61.
- Karell, K., et al., HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol*, 2003. 64(4): p. 469-77.



Адрес за кореспонденция:

гл. ас. д-р Олга Антонова, д.б.
Катедра по медицинска генетика,
Медицински факултет, МУ-София
ул. „Здраве“ 2
София 1431
e-mail: contact.drolgaantonova@gmail.com
www.olgaantonova.bg

**ОБЗОР
REVIEW**

**ПРИЛОЖЕНИЕ НА ФИЗИОЛОГИЧНО-БАЗИРАНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕН
(ФБФК) МОДЕЛ В ПРЕДСКАЗВАНЕТО НА ЛЕКАРСТВЕНИ
ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

Мая Радева-Илиева, Калоян Георгиев

*Катедра по фармакология, токсикология и фармакотерапия, Факултет „Фармация“,
Медицински университет – Варна*

**APPLICATION OF A PHYSIOLOGICALLY BASED PHARMACOKINETIC
(PBPK) MODEL IN PREDICTING DRUG INTERACTIONS**

Maya Radeva-Ilieva, Kaloyan Georgiev

*Department of Pharmacology, Toxicology and Pharmacotherapy, Faculty of Pharmacy,
Medical University of Varna*

РЕЗЮМЕ

Физиологично-базираното фармакокинетично (ФБФК) моделиране и симулация са се превърнали в неразделна част от процеса на разработването на лекарства. Този подход представлява математически прием, използващ серия от диференциални уравнения, чрез които да може да се прогнозира фармакокинетичното поведение на лекарствените молекули в човешкия и животинския организъм. Основното му приложение към днешна дата е свързано с транслиране на *in vitro* данни за прогнозиране и оценка на възможни лекарствени взаимодействия на ниво биотрансформация, възникващи вследствие на инхибиция или индукция на метаболизиращи ензими. Тези модели осигуряват многобройни предимства пред статичните модели, тъй като включват както специфични за лекарството физико-химични свойства, така и специфични за системата физиологични фактори, като по този начин успяват максимално да предскажат фармакокинетичното поведение и да прогнозираят с голяма вероятност възможните лекарствени взаимодействия. Именно поради това тези модели вече са получили одобрение от регулаторните органи и се прилагат рутинно за прогнозиране на лекарствени взаимодействия, медириани от цитохром P450.

Ключови думи: физиологично-базиран фармакокинетичен модел, лекарствени взаимодействия, цитохром P450, фармакокинетика

ABSTRACT

Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulation have become an integral part of the drug development process. This approach is a mathematical technique using a series of differential equations to predict the pharmacokinetic behavior of drug molecules in humans and animals. The main application of the model to date is its use to translate *in vitro* data to predict and assess possible drug interactions at the level of biotransformation arising from inhibition or induction of metabolizing enzymes. These models provide numerous advantages over static models, as they include both drug-specific physico-chemical properties and system-specific physiologic factors, thus being able to predict pharmacokinetic behavior as much as possible and to predict possible drug interactions with high probability. That is why these models have already received regulatory approval and are routinely used to predict cytochrome P450-mediated drug interactions.

Keywords: physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model, drug-drug interactions (DDIs), cytochrome P450 (CYPs), pharmacokinetic

ВЪВЕДЕНИЕ

Разходите, необходими за изследване и развитие (*R&D, Research and Development*) на едно лекарство в клиничната практика, непрекъснато растат. Невъзможността да се прогнозира терапевтичната ефикасност, метаболизмът, биофармацевтичният и токсикологичен профил и не на последно място – рискът от потенциални лекарствени взаимодействия на крайния продукт, увеличава допълнително тези разходи (1,2). Все по-голям брой лекарства се одобряват в днешно време от регулаторните агенции, особено в области като онкология и кардиология, с което значително нараства броят на наличните в търговската мрежа лекарства, а оттам и на възможните лекарствени взаимодействия (3-5). Днес във връзка с нашироко прилаганата полипрагмазия рискът от лекарствени взаимодействия също е значително повишен (6). Участието на клинични фармацевти в избора на подходяща терапия при пациенти, при които съществува голям риск от настъпване на нежелани лекарствени реакции, би било полезно и практично, но ще води до увеличаване на разходите по отношение на здравната система (7).

Именно поради това, предсказването на потенциални лекарствени взаимодействия преди стартиране на клиничните изпитвания може да донесе големи ползи за фармацевтичните компании при създаването на лекарства, а така също и на лекарите и пациентите. В днешно време все повече внимание се отделя на компютъризираните модели и симулации, които могат да изследват хипотези и да предположат възможни механизми, свързани с лекарственото действие и нежелани ефекти (8). Подходите за *in silico* моделиране са подобрили в голяма степен здравните науки, в частност фармацевтичната индустрия, поради оптималността и разход-ефективността на компютърните техники. Те се използват в различни аспекти при откриването и разработването на лекарства, като лекарствен дизайн, фармакокинетични (ФК) и фармакодинамични (ФД) анализи. Моделите, които най-често се прилагат, са: количествена структура-активност връзка (*QSAR*), *3D-QSAR* и структура-базирани техники за оптимизация на водещото съединение (*lead compound*), а в предклиничните етапи – *in silico* абсорбция-разпределение-метаболизъм-екскреция-токсичност (*ADMET*) и физиологично базирани фармакокинетични (ФБФК) симулации (9,10). Тези модели функционират като предварително в тях има въведени триизмерни протеинни структури (биологични мишени, транспортери, ензими и др.) в комбинация с наивни (прости, независими) Байесови класификатори, като най-

простите прогностични класификатори. След това химическата структура на съединението се добавя и компютърната програма генерира най-вероятните партньори за макромолекулни взаимодействия.

Регулаторните агенции – *FDA (Food and drug administration)* и *EMA (European medicines agency)*, препоръчват *in vivo* изследване за оценка на лекарство-лекарство взаимодействия единствено ако *in vitro* изследванията са показали висок риск. Обикновено оценката на лекарство-лекарство взаимодействията от *in vitro* изследвания се прави чрез статични базисни уравнения, които изчисляват *AUC* (площ под кривата концентрация-време) съотношенията (*AUCR*) за обратими и необратими инхибитори и индуктори на цитохромните ензими и мембранните транспортери в присъствие или липса на „извършител“ (лекарство „извършител“ е такова лекарство, което може да промени активността на лекарство-метаболизиращите ензими или лекарство-транспортиращите мембранни протеини). Въпреки това в последните години ФБФК моделни техники се предпочитат в оценката на риска от лекарство-лекарство взаимодействията поради тяхната висока прецизност и точност на симулираните лекарствени взаимодействия, доближаващи се максимално до тези, наблюдавани в реални условия. Днес ФБФК модели се използват рутинно във фармацевтичните програми за откриване и разработване на нови лекарства и все по-често се приемат от регулаторните органи (11-13).

Физиологично-базирани фармакокинетичен (ФБФК) модел

Физиологично-базираният фармакокинетичен (ФБФК) модел представлява математически подход, използващ серия от диференциални уравнения, за да може да се прогнозира фармакокинетичното поведение на лекарствените молекули в човешкия и животинския организъм.

Той е съставен от компартименти, отговарящи на различните физиологични органи в тялото, които са свързани със системното кръвообращение. Всеки един орган е точно описан от тъканния обем и скоростта на кръвооросяване, характерни за биологичния вид. Всяка тъкан е определена с приемането на становището, че или е перфузионно-скоростно, или е пермеабилитетно-скоростно лимитирана. Перфузионно-скоростната лимитирана кинетика е предимно за малки липофилни молекули, при които лимитиращият процес на абсорбция в тъканта е перфузионната скорост (скоростта на кръвоток). Пермеабилитетно-скоростната лимитирана кинетика е предимно за хидрофилни и големи молекули,

където пермеабилитетът през клетъчните мембрани е определящ за абсорбцията (14). На Фиг. 1 е показано как изглежда базовият, пълен ФБФК модел.

За оралното приложение, което е по-сложно, редица абсорбционни модели са описани в литературата. По същество червата се разделят на две основни отделения, представляващи лумена (неабсорбирано лекарство) и ентероцитите (абсорбирано лекарство) (Фиг. 2). Всяко отделение се разделя допълнително на редица подчасти, съответстващи на различните области на стомашно-чревния тракт, а именно стомах, дванадесетопръстник, йеюnum, илеум, сляпо черво и дебело черво. Всяко от тези подразделения се дефинира чрез обем на тъканта, време за преминаване и рН. Субтъканният обем и времената на транзита се използват по аналогичен начин за перфузираните тъкани уравнения, за да се опише движението на лекарството през стомашно-чревния тракт.

Специфични за лекарството параметри, като например коефициент на йонизация (pKa), коефициент на разпределение октанол-вода ($\log P$) и разтворимост, се използват в този модел за описване на разтварянето и утаяването на лекарството чрез теорията за рН-разпределението. Данните за пропускливостта, специфични за лекарството, се използват за моделиране на абсорбцията на разтвореното лекарство в лумена до абсорбирането му в ентероцита.

Усложняването на ФБФК модел идва от това, че всеки орган е моделиран като съставен от плазма, интерстициални и интрацелуларни компоненти. Така че много физиологични фактори могат да бъдат инкорпорирани в модела, включително ефектите от плазменото и тъканното свързване, ефектът на лекарството върху органичния кръвоток, когато е необходимо, като напр. ефектът на *propranolol* върху сърдечния дебит. *In vitro* данните, като K_m и V_{max} стойности от метаболизма и разпределителния коефициент между тъканните компоненти, също могат да бъдат добавени. В много от случаите разпределението на лекарството между тъканите и кръвта е лимитирано от кръвотока. Когато кръвотокът преминава през тъканта (t), лекарството се екстрахира до състояние на равновесие и това може да бъде представено с парциалния коефициент на разпределение тъкан:кръв, R_t :

$$R_t = \frac{C_t}{C_B} \quad \text{Уравнение 1}$$

Диференциалните уравнения, използвани в този модел, са описани (15) и най-общо могат да бъдат представени по следния начин:

$$\frac{dC_t}{dt} = \frac{Q_t C_B - \frac{Q_t C_t}{R_t}}{V_t} \quad \text{Уравнение 2}$$

където Q – кръвотокът (L/h); C – концентрацията (mg/L); V – е обемът (L); t – тъкан; B – кръв; R_t – коефициент на разпределение тъкан:кръв.

За неелиминиращите тъкани те следват принципите, където „скоростта на промяна на лекарството в тъканта“ е равна на „скоростта, с която то постъпва“ ($Q_t C_B$) минус „скоростта, с която то напуска тъканта“ ($Q_t C_t / R_t$). Въпреки това, ако тъканта представлява елиминиращ орган, като черен дроб или бъбреци, тогава лекарството също се премахва чрез елиминаране (скоростта на елиминация = концентрацията \times клирънса) и уравнението придобива следния вид:

$$\frac{dC_t}{dt} = \frac{Q_t C_B - \frac{Q_t C_t}{R_t}}{V_t} - C_t CL_t \quad \text{Уравнение 3}$$

Решенията на тези диференциални уравнения ни дават представа за лекарствените концентрации в даден орган и как те се променят във времето. Тази концепция не е нова. Използването на мултикомпартиментни модели, вземащи предвид физикохимичните особености на лекарството, от една страна, и физиологичните особености на организма, от друга страна, са описани още през 1937 г. от *Teorell* (16). Независимо от ранното му въвеждане, широкото използване на този модел е било ограничено поради сложните математически уравнения. В днешно време усъвършенстването на компютърните технологии, подобряване на *in silico/in vitro* методики и физиологичните познания, доведоха до все по-често внедряване на модела в предсказване на фармакокинетичните показатели на бъдещите лекарства. Този модел може да бъде използван за:

- Предсказване на фармакокинетичния профил в предклинични и клинични изследвания
- Определяне на оралната абсорбция в зависимост от храната и използваната фармацевтична дозираща форма
- Определяне на първата доза за използване в клиничните изследвания при хора
- Предсказване на популационни фармакокинетични характеристики – при педиатрични, гериатрични пациенти и др.
- Предсказване на ФК поведение при големи молекули

• Предсказване на лекарство-лекарство взаимодействия.

От всичките тези възможности на модела най-широко приложение намира последната – предсказване на лекарство-лекарство взаимодействията. Важно е да се отбележи също, че моделът е одобрен от основните регулаторни агенции, като *FDA* и *EMA*, като даващ възможност да информира за степента на потенциални лекарствени взаимодействия.

Конструиране на ФБФК модел

За разлика от конвенционалните ФК модели, ФБФК модел е съставен от две основни части: 1) анатомична част, която съдържа специфични физиологични параметри, които са независими от лекарството и могат да бъдат приложими при всяко едно вещество; и 2) индивидуални лекарствени физико-химични параметри, определящи ФК поведение.

Към първата група спадат системните параметри, които са свързани с физиологичните особености на организма – обем, тегло, скорост на кръвооросяване, наличие на ензими и транспортни системи, генетичен полиморфизъм и др. Необходими лекарствени параметри при изготвянето на модела включват физико-химични свойства (молекулно тегло, *pKa*, киселинност и базичност на съединението), разтворимост (*logD*) и пермеабилитет, свързване с кръвни клетки или плазмени протеини и др. Всичките тези данни са налични в днешно време, включително и промените, които настъпват, ако органите са засегнати от заболяване или има популационни различия (17).

Лекарствените параметри са съставени от физикохимичните особености на лекарството. Те са получени от най-различни *in silico*, *in vitro* или *in vivo* модели или комбинация от тях (18). За да се представи абсорбционният процес, се използват механизирани абсорбционни модели, включващи специфични лекарствени параметри, като молекулно тегло, липофилност, разтворимост и *pKa*-стойност. Компартиментна абсорбция и транзитен (CAT) модел намира често приложение. Този модел разделя гастроинтестиналния тракт на девет компартимента (стомах, седем части на тънки черва и колон). Нови модели, допълващи CAT модела, са: напреднал CAT модел (ACAT) и напреднал модел за разтворимост, абсорбция и метаболизъм (ADAM) (19). Дистрибуцията в отделните органи се описва чрез перфузия или пермеабилитет. В първия случай перфузирането е във връзка единствено със скоростта на кръвооросяване на органа, докато при пермеабилитетния модел, освен скоростта на кръвооросяване, трябва

да бъде взет предвид и лекарство специфичният пермеабилитет, осъществяван чрез преносители.

Клирънс и ФБФК модел

Терминът „клирънс“ често се използва, за да се опише феноменът на отстраняването на лекарството от целия организъм. Той представлява обемът от течност (плазма, кръв), от която лекарството се елиминира за единица време, затова и мерните единици, с които се описва, са *ml* или *L* за обем и min^{-1} или h^{-1} за време. Клирънсът може да бъде използван, за да се опише метаболизмът на лекарството *in vitro* или в *in vivo* система. Клирънсът и органната екстракция са фундаментални за изграждането на ФБФК модел.

Изследване на клирънса в *in vitro* условия

Най-често използваният подход за пресмятане на клирънса е чрез прилагане на *in vitro-in vivo* екстраполиращия (IVIVE) метод. Той е значително добре изучен при изчисляване на чернодробния клирънс по данни, получени от *in vitro* изследвания върху рекомбинантни ензими, микрозоми или хепатоцити (20). Изследванията *in vitro* дават една първоначална представа за метаболитните реакции и ензимите, които участват в елиминирането на лекарството, но не включват фактори, като кръвооросяване и протеинно свързване, които са налични *in vivo*.

Изследване на клирънса в *in vivo* условия

Изследванията на клирънса в *in vivo* условия се базира на концепцията за екстракция, която протича при преминаването на лекарството през даден орган.

$$\text{Скорост на елиминиране от плазмата} = Q \cdot ER$$

Уравнение 4

където *Q* е скоростта на кръвооросяване на дадения орган, а *ER* е екстракционният коефициент на органа.

Клирънсът е независима променлива, което значи, че други променливи ще се влияят от настъпилите промени в него. Те от своя страна по някаква причина (напр. ензимна индукция или ензимна инхибиция) ще водят до промени в плазмения полуживот, скоростната константа на елиминиране, площта под кривата (*AUC*), както и C_{max} и t_{max} . Именно затова клирънсът е фармакокинетичният параметър, използван при изчисляване на поддържаща доза, която да постигне желаната стационарна концентрация (C_{ss}):

$$\text{Поддържаща доза (MD)} = C_{ss} \cdot CL$$

Уравнение 5

Чернодробен вътрешен клирънс

Моделите, които описват чернодробния вътрешен клирънс, допускат, че лекарство-метаболизиращите ензими са разпределени хомогенно в черния дроб и че порталната чернодробна вена и чернодробната артерия доставят еквивалентни количества от лекарството към черния дроб. Не трябва обаче да се забравя, че след абсорбция, концентрацията на лекарството в порталната чернодробна вена е значително по-голяма от тази в чернодробната артерия и това може да повлияе доставката на лекарството към ензимите, което може да стане и причина за промяна в метаболизма от първи порядък поради насищане на ензимите. Чернодробният вътрешен клирънс CL_{int} е максималната способност на черния дроб да отстрани лекарството необратимо без всякакви ограничения, свързани с кръвооросването и протеинното свързване. Когато концентрацията на субстрата е значително по-малка от K_m , тогава уравнението изглежда така:

$$CL_{int} = \frac{V_{max}}{K_m}$$

Уравнение 6

Уравнението за изчисляване на вътрешния клирънс се използва в случаите, когато лекарството се подчинява на елиминационна кинетика от първи порядък. При покачване на чернодробния кръвоток, чернодробният клирънс CL_H се увеличава до максимум, стойност, която зависи от CL_{int} :

$$CL_H = Q_H \cdot \frac{CL_{int}}{(Q_H + CL_{int})}$$

Уравнение 7

От последното уравнение следва, че екстракционният коефициент е равен на:

$$ER = \frac{CL_{int}}{(Q_H + CL_{int})}$$

Уравнение 8

От формулата се вижда, че ако вътрешният клирънс е относително по-малък от чернодробния кръвоток, знаменателят в уравнението се доближава до Q_H , тогава то придобива следния вид – $CL_H \sim CL_{int}$. Лекарства с малък екстракционен коефициент, $ER < 0.3$, се бележат като „ограничени по отношение на капацитета”, докато лекарства с голям екстракционен коефициент, $ER > 0.7$, се водят като „ограничени по отношение на кръвотока” и техният клирънс се из-

разява по следния начин: $CL_H \sim Q_H$. Ако лекарството се елиминира основно чрез чернодробен метаболизъм, то тогава $CL_{tot} = CL_H$.

Ефект на свързването с плазмените протеини по отношение на елиминационната кинетика

Свързването с плазмените протеини (СПП) може да повлияе клирънса на лекарството. Предполага се, че свързването с плазмените протеини намалява достигането до метаболизиращите ензими. Това се подкрепя от няколко изследвания, които показват корелация между процента на свързване с плазмени протеини и степента на метаболизъм. Въпреки това метаболизмът е динамичен процес и когато несвързаното лекарство се подложи на метаболизъм, тогава настъпва дисоциация от СПП, за да се поддържа новото равновесие. Значението на СПП придобива смисъл единствено когато лекарството е във висок процент свързано с плазмени протеини и вътрешният клирънс е малък. Тогава чернодробният клирънс може да се изчисли със следното уравнение:

$$CL_H = Q_H \cdot \left(\frac{f_u CL'_{int}}{Q_H + f_u CL'_{int}} \right)$$

Уравнение 9

където f_u е несвързаното лекарство, а CL'_{int} е вътрешният клирънс на несвързаното лекарство. Ако вътрешният клирънс на несвързаното лекарство е много малък в сравнение с кръвотока, Q_H , тогава уравнението се опростява до:

$$CL_H = f_u CL'_{int}$$

Уравнение 10

Уравнението се използва за лекарства с чернодробна екстракция < 0.3 , докато за високо екстрахираните лекарства ($E_H > 0.7$), той е равен на кръвотока ($CL_H \sim Q$), без да се повлиява от протеинното свързване. За лекарства с екстракционен коефициент > 0.3 , но по-малък от 0.7, се използва по-горното уравнение.

Повлияване на протеинното свързване и обема на разпределение върху плазмения полуживот

Wilkinson и Shand (1975) успяват да проучат влиянието на тъканната дистрибуция и протеинното свързване на времето на полуелиминиране (21), чрез използване на следната дефиниция:

$$V_d = V_b + V_t \frac{f_u}{f_t}$$

Уравнение 11

където V_b е обемът на кръвта, V_t е привидният обем на разпределение от другите тъкани на тялото, f_u и f_t са фракциите на несвързано лекарство в кръвта и тъканите съответно. Доказано е, че плазменият

полуживот е функция от обема на разпределение, чернодробния кръвоток, несвързаната фракция и несвързания вътрешен клирънс и може да се пресметне със следното уравнение:

$$t_{1/2} = 0,693 \cdot \left(\frac{V_d}{Q_H} + \frac{V_d}{f_u CL'_{int}} \right) \quad \text{Уравнение 12}$$

In vitro-in vivo екстраполиращ (IVIVE) метод

Вътрешният клирънс се използва за определяне на очаквания системен клирънс, а отгук и на плазмения полуживот при провеждане на изследвания при хора. Стратегията при този *in vitro/in vivo* подход е относително проста:

- Измерване на плазмения полуживот на метаболитът на лекарството *in vitro*
- Изчисляване на микрозомалния *in vitro* вътрешен клирънс
- Изчисляване на микрозомалния *in vivo* вътрешен клирънс от следната формула: $in\ vivo\ CL'_{int} = in\ vitro\ CL'_{int} \times MPPGL$ (микрозомални протеини в mg за g черен дроб, mg/g) \times *Liver weight* (тегло на черния дроб в g за kg телесно тегло, g/kg)
- Изчисляване на чернодробния клирънс чрез използване на чернодробния кръвоток
- Използване на обема на разпределение за изчисление на чернодробния принос към CL и отгук към плазмения полуживот
- Коригиране на изчисленията за свързване с плазмени протеини чрез следната формула: $CL'_{int} = f_u \cdot CL'_{int}$

В идеалния случай вътрешният клирънс, изчислен *in vitro*, ще бъде идентичен с този, наблюдаван *in vivo*. Невинаги обаче се получават добри корелационни зависимости *in vivo* от наблюдаваните *in vitro* изчисления. Най-добрите корелации са получени при използване на човешки хепатоцити. Клирънсът е зависим от органияния кръвоток и има ограничения, като например:

- CL не може да надмине сърдечния дебит: 5.3 L/min (или 318 L/h)
- CL_H не може да надмине чернодробния кръвоток: 1.5 L/min (или 90 L/h)
- Реналният клирънс CL_R не може да надмине бъбречния кръвоток: 1.2 L/min (или 72 L/h)

В някои случаи обаче системният клирънс може да надвишава сърдечния дебит, а причините за това могат да бъдат – експериментални грешки при изчислението или широко неензимно химическо разграждане на лекарствата в организма, основен принос на нечернодробна и неренална елиминация.

Софтуер за изготвяне на ФБФК модел

Интегриране на алгоритмите и моделните уравнения в специален софтуер позволява изготвяне на ФК профил на съединенията в плазмата и отделните тъкани и органи. Те се разделят на два типа софтуерни програми: такива, при които е необходимо добавяне на уравненията и функциите и такива, при които уравненията са предварително добавени и боравенето с тях е значително по-лесно. Към първата група спадат програми като *NONMEM*[®] и *MATLAB*[®], докато към втората са *ADMEWORKS DDI*[®] (Fudjitsu Kyushu System Limited), *SimCYP*[®] (Certara, Sheffield, UK) и *GastroPlus*[®] (Simulations Plus, Lancaster, PA) (22,23). Последните две търговски платформи са най-широко използвани в процеса на откриване и разработване на нови лекарства. Те включват физиологични бази данни, които са комбинирани със специфична за съединението информация, както и биометрични данни и се използват за параметризиране на ФБФК модели на ниво цяло тяло.

Верификация на ФБФК модел

След разработването на модела, качеството на модела трябва да бъде проверено. Тази стъпка трябва да отговори дали използваният модел отговаря на целта му. Като такъв, резултатът от оценката зависи от целта на проекта за моделиране. Следните критерии или тестове могат да бъдат използвани при оценка на модела:

- Съпоставяне на резултатите от моделирането с експериментални данни – верифицирането на ФБФК модела е с цел да се сравнят наблюдаваните с предсказаните основно ФК параметри (като напр. C_{max} , t_{max} , AUC и $t_{1/2}$) (25). Съотношението на експериментално отчетените и предсказаните средни стойности на C_{max} и AUC се разглеждат като приемливи, ако са в заложените интервали. Освен това, клинично определените плазмени концентрации трябва да са в интервала от 5-тия до 95-тия процент от предвидения профил (10).

- Съпоставяне на ФБФК модели за различни дози за различни видове, специални популации и съединения – кръстосана проверка за валидиране на модела е отчитането на различни дози. Отклоненията в оценките за нивата на дозата, които не са били взети предвид при разработването на модела, сочат структурни недостатъци на модела. Зависимите от лекарството параметри, както и методите за изчисляване на разпределението и клетъчната проникваемост трябва да бъдат еднакви за всички видове за определено лекарство. Ако са налични ФК данни за специални популации, като пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане, моделът може също да

бъде оценен, като се използват тези данни, след като съответно се променят физиологичните параметри.

- Анализ на чувствителност или сценарии с най-добрия и най-лошия изход – за да се оцени несигурността в резултатите от модела, се препоръчва да се направи анализ на чувствителността за съответните параметри. Такъв анализ на чувствителността може да се извърши например на несигурни параметри за активни процеси, включени във ФБФК модел, или на всички параметри в модела, за да се идентифицират най-чувствителните параметри за определен изходен модел (например плазмена концентрация или ФК параметри). Освен това могат да се симулират най-добрите и най-лошите сценарии, за да се оцени ефектът от промяната на несигурните параметри до екстремни стойности в рамките на експерименталната и физиологичната несигурност.

Предсказване на лекарство-лекарство взаимодействия чрез използване на ФБФК модел

Независимо че статични базисни модели се използват за предсказване на лекарствени взаимодействия, в процеса на разработване на лекарствата и регулаторните органи ги определят като консервативен подход при оценката на потенциала за взаимодействие на едно лекарство, в днешно време се предпочитат динамични модели базирани на ФБФК модел.

Предимствата на ФБФК модел включват не само способността за улавяне на промените в плазмена концентрация на лекарството „жертва“ (лекарство „жертва“ е такова лекарство, което основно се елиминира по даден метаболитен път и може да бъде повлияно от друго лекарство) и лекарството „извършител“ във времето като функция от дозовия режим, но също така и промените на лекарствените концентрации в отделните тъкани, способността за оценка на нелинейни кинетични процеси и интериндивидуалните особености в дадена популация, като това се постига благодарение на интегрираните Монте-Карло симулации. За да могат да бъдат предсказани лекарствени взаимодействия чрез използване на ФБФК модел, е необходимо на двете лекарства – жертвата (*victim*) и извършителя (*perpetrator*), да бъдат изготвени ФБФК моделни профили – пълни и/или минимални. За да се опише абсорбционният процес, се използва предимно абсорбционният модел от първи порядък, но в някои случаи могат да бъдат използвани *ADAM*, *CAT* или *ACAT* модели. Процесът на елиминиране се описва главно чрез използване на множество стратегии, а също така чрез *IVIVE* (*in vitro-in vivo* екстраполиране), *in vivo* клирънсови параметри и ретроградни подходи.

След това се провежда субстрат-инхибиторно или субстрат-индуктивно симулиране на потенциално лекарство-лекарство взаимодействие. Генерираните данни се анализират и се оценява рискът от клинично значими потенциални лекарствени взаимодействия с лекарства инхибитори или индуктори на дадените ензими или мембранни транспортери (Фиг. 3).

ФБФК модели също са приложими за оценка на лекарство-фитопрепарат взаимодействия, които са важни за клиничната практика (26). За оценка на тези взаимодействия обаче са необходими множество предположения и допускания, свързани с комплексните биологично активни субстанции, съдържащи се в тях (27).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На този етап ФБФК моделиране е в състояние да прогнозира промените в експозицията на лекарствата в популациите и да оцени риска от това. Понататъшното му развитие би било съсредоточаване върху индивида, а не върху популацията, за да може да се постигне персонализирана лекарствена терапия. Безопасното и ефективно лечение на комплицирания пациент, с множество заболявания и множество изписани лекарства, изисква интегриране на фармакологичната основа с терапевтичната. В този контекст, свързването на реалния пациент с неговия „виртуален близък“ и ФБФК-ФД модел на този етап е технически осъществимо и обещава възможност за прогнозиране на индивидуални режими на дозиране и избягване на комплексни лекарствени взаимодействия. Практическите проблеми за реалното му осъществяване включват наличието на достатъчно данни за пациента (демографски данни, генотипове, комедикации и биомаркери), адекватна увереност в точността на прогнозиране, наличие на достатъчен набор от препарати, връзката между прогнозираната доза (от ФБФК модел) към наблюдаваната (терапевтичен лекарствен мониторинг) и доказателства за съотношението цена-полза за пациентите и за платците.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hartmanshenn C, Scherholz M, Androulakis IP. Physiologically-based pharmacokinetic models: approaches for enabling personalized medicine. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2016;43(5):481-504. <http://dx.doi.org/10.1007/s10928-016-9492-y>
2. Yoshida K, Budha N, Jin JY. Impact of physiologically based pharmacokinetic models on regulatory reviews and product labels: Frequent utilization in the field of oncology.

- Clin Pharmacol Ther. 2017;101(5):597-602. <http://dx.doi.org/10.1002/cpt.622>
3. Радева-Илиева М, Кирилов Б, Георгиев К. Потенциални лекарствени взаимодействия при лечение с тирозин киназни инхибитори. Годишник по Болнична фармация. 2019, 5(1), 60-67. <http://dx.doi.org/10.14748/ahp.v5i1.6059>
 4. Georgiev K, Hvarchanova N, Georgieva M, Kanazirev B. Potential drug-drug interactions in heart failure patients. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2019, 11(9), 37-41. <https://doi.org/10.22159/ijpps.2019v11i9.33585>
 5. Georgiev K, Hvarchanova N, Georgieva M, Kanazirev B. Potential drug interactions in heart failure patients involving cardiac glycosides. International Journal of Pharmaceutical Research 2019, 11(2), 524-529. <https://doi.org/10.31838/ijpr/2019.11.02.062>
 6. Караиванова М, Пейчев Л, Делев Д, Георгиев Ст. Лекарствени взаимодействия. ТЕА Дизайн ООД. 2018; с.10-35.
 7. Georgiev KD, Hvarchanova N, Georgieva M, Kanazirev B. The role of the clinical pharmacist in the prevention of potential drug interactions in geriatric heart failure patients. Int J Clin Pharm. 2019;41(6):1555-1561. <https://doi.org/10.1007/s11096-019-00918-z>
 8. Ekins S, Mestres J, Testa B. In silico pharmacology for drug discovery: methods for virtual ligand screening and profiling. Br J Pharmacol. 2007;152(1):9-20. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0707305>
 9. Verma J, Khedkar VM, Coutinho EC. 3D-QSAR in drug design--a review. Curr Top Med Chem. 2010;10(1):95-115. <https://doi.org/10.2174/156802610790232260>
 10. Zhou W, Wang Y, Lu A, Zhang G. Systems Pharmacology in Small Molecular Drug Discovery. Int J Mol Sci. 2016;17(2):246. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms17020246>
 11. Peters SA, Ungell AL, Dolgos H. Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulation: applications in lead optimization. Curr Opin Drug Discov Devel. 2009;12(4):509-518.
 12. Jones HM, Chen Y, Gibson C, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling in drug discovery and development: a pharmaceutical industry perspective. Clin Pharmacol Ther. 2015;97(3):247-262. <https://doi.org/10.1002/cpt.37>
 13. Rowland M, Peck C, Tucker G. Physiologically-based pharmacokinetics in drug development and regulatory science. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2011;51:45-73. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010510-100540>
 14. Brown RP, Delp MD, Lindstedt SL, Rhomberg LR, Beliles RP. Physiological parameter values for physiologically based pharmacokinetic models. Toxicol Ind Health. 1997;13(4):407-484. <http://dx.doi.org/10.1177/074823379701300401>
 15. Jones HM, Parrott N, Jorga K, Lavé T. A novel strategy for physiologically based predictions of human pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet. 2006;45(5):511-542. <http://dx.doi.org/10.2165/00003088-200645050-00006>
 16. Teorell T. Kinetics of distribution of substances administered to the body. I. The extravascular modes of administration. Arch Int Pharmacodyn Théor. 1937;57:205-225.
 17. Jones H, Rowland-Yeo K. Basic concepts in physiologically based pharmacokinetic modeling in drug discovery and development. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2013;2(8):e63. <http://dx.doi.org/10.1038/psp.2013.41>
 18. Tsamandouras N, Rostami-Hodjegan A, Aarons L. Combining the 'bottom up' and 'top down' approaches in pharmacokinetic modelling: fitting PBPK models to observed clinical data. Br J Clin Pharmacol. 2015;79(1):48-55. <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12234>
 19. Jamei M, Turner D, Yang J, Neuhoff S, Polak S, Rostami-Hodjegan A, Tucker G. Population-based mechanistic prediction of oral drug absorption. AAPS J. 2009;11(2):225-237. <http://dx.doi.org/10.1208/s12248-009-9099-y>
 20. Wang L, Chiang C, Liang H, et al. How to Choose In Vitro Systems to Predict In Vivo Drug Clearance: A System Pharmacology Perspective. Biomed Res Int. 2015;2015:857327. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/857327>
 21. Wilkinson GR, Shand DG. Commentary: a physiological approach to hepatic drug clearance. Clin Pharmacol Ther. 1975;18(4):377-390. <http://dx.doi.org/10.1002/cpt197518437>
 22. <https://www.certara.com/services/simcyp-pbpbk/>
 23. <https://www.simulations-plus.com/software/gastroplus/>
 24. Kuepfer L, Niederalt C, Wendl T, Schlender JF, Willmann S, Lippert J, Block M, Eissing T, Teutonico D. Applied Concepts in PBPK Modeling: How to Build a PBPK/PD Model. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2016;5(10):516-531. <http://dx.doi.org/10.1002/psp4.12134>
 25. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
 26. Дитова М, Калайджиев К, Стоев С, Лебанова Х, Григоров Е, Гетов И. Преглед на регулаторните изисквания за проследяване на безопасността на лекарства и хранителни добавки от растителен произход. Социална медицина. 2013;21(4):39-42.
 27. Georgiev KD. Study of Herbal-Drug Interactions (HDIs) Using in Silico Methods – Mission (Im)Possible. Arch Pharm & Pharmacol Res. 2019;2(3):1-2. <http://dx.doi.org/10.33552/APPR.2019.02.000540>.



Адрес за кореспонденция:

ас. Мая Радева-Илиева
 Медицински университет – Варна
 Факултет по фармация
 бул. „Цар Освободител“ 84
 9000 Варна
 e-mail: maya.radeva@mu-varna.bg

ОБЗОР REVIEW

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕЖДУ РАСТИТЕЛНИ И ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ НА НИВО ЦИТОХРОМ Р 450

Илияна Янева¹, Валентин Балабански², Валентина Белчева³, Татяна Каранешева¹

¹Национален център по общественото здраве и анализи

²Kantonsspital Graubünden, Sweetzerland

³Факултет „Фармация“, Медицински университет – Варна

INTERACTIONS BETWEEN HERBS AND DRUGS AT THE LEVEL OF CYTOCHROME P 450

Iliana Yaneva¹, Valentin Balabanski², Valentina Belcheva³, Tatyana Karanesheva¹

¹National Center of Public Health and Analyses

²Kantonsspital Graubünden, Sweetzerland

³Faculty of Pharmacy, MU-Varna

РЕЗЮМЕ

При приемане на лекарства едновременно с храни, растителни продукти, никотин, алкохол са възможни лекарствени взаимодействия между тях.

Направен е литературен преглед на нежелани потенциални клинични взаимодействия на фармакокинетично ниво (ензимна суперфамилия цитохром Р450) между растителни продукти (РП)¹ и лекарствени продукти (ЛП)², приемани едновременно. На РП често не се отдава необходимото значение за възникване на нежелани ефекти при съвместната им употреба с ЛП. Те се подценяват както от пациенти, така и от лекари.

Преобладаващият механизъм на лекарствени взаимодействия на фармакокинетично ниво е системата на цитохром Р-450 (СУР450). СУР450 е една от най-важните системи за биотрансформация на лекарствата. СУР 450 ензими са отговорни за метаболизма на повече от 50% от лекарствата. При хората са установени над 50 СУР450 изоензими, които са групирани в различни класове и семейства. Изоензимите, играещи най-значителна роля за метаболизма на лекарствата, са: СУР 1А2, СУР 2А6, СУР 2В6, СУР 2С9, СУР 2D6, СУР 2Е1, СУР 3А4. Растителни инградиенти могат да окажат влияние върху активността на ензимната суперфамилия на цитохром Р450 по два механизма – индукция и инхибиция на изоензимите. Използването на *in vitro* и *in vivo* подходи при изследване на механизма на действие на РП и на БАВ³, изолирани от растения, са довели до идентифицирането им като субстрати, инхибитори и/или индуктори на СУР различни изоензими.

Заключение: РП, инхибитори и индуктори на изоензими на цитохром Р450, модулират ефективността на ЛП-субстратите им при едновременната им употреба. За да се избегнат подобни ситуации при пациенти, приемащи РП и лекарства, се препоръчва това да не става едновременно, а с интервал от 1,5–2 часа.

Ключови думи: растителни продукти, лекарствени продукти, лекарствени взаимодействия, цитохром Р450

ABSTRACT

Taking drugs simultaneously with plant products, nicotine, alcohol, insecticides can lead to different drug interaction between them.

A literature review of potential adverse clinical interaction at pharmacokinetic level (cytochrome P450 enzyme superfamily) between plant products¹ and medical products² taken concomitantly has been performed. Necessary importance to plant products to cause side effects when taken in a combination with medical products is not given often. They seem to be underestimated by physicians and patients. The leading mechanism of drug interaction at pharmacokinetic level is the cytochrome P450 system (CYP450). CYP450 is one of the most important systems for biotransformation of drugs. CYP 450 enzymes are responsible for the metabolism of more than 50 percent of the drugs. Among people are found more than 50 isoenzymes which are classified in different classes and families. The isoenzymes with the most valuable role for the metabolism of drugs are CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2B6, CYP 2C9, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4. Plant ingredients can affect the activity of the cytochrome P450 enzyme superfamily by two mechanisms – induction and inhibition of isoenzymes. The use of in vitro and in vivo approaches in studying the mechanism of action of plant products and of bioactive substances isolated from plants has led to their identification as substrates, inhibitors and/or inducers of various CYP isoenzymes.

Conclusion: Plant products which are inhibitors or inducers of cytochrome P450 enzymes can modulate the effectiveness of drug substrates of this system at the pharmacokinetic level in their concomitant use. To avoid such situations in patients taking plant products and drugs, it is recommended for this not to happen concomitantly but at 1.5-2 hour intervals.

Keywords: plant products, medical products, herb-drug interactions, cytochrome P450

ВЪВЕДЕНИЕ

Растителните продукти (РП) за по-голяма част от населението в света са основен метод, използван за здравни и фармацевтични цели (15,60,75).

Много пациенти са склонни към самолечение с РП, като ги приемат съвместно с лекарствени продукти (ЛП). В последните десетилетия се появило множество публикации, които акцентират върху нежеланите ефекти, наблюдавани при едновременната употреба на РП, храни и ЛП (4). Около 25% от възрастните американци съобщават за едновременно приемане на ЛП с хранителни добавки (20).

Негативното отношение на някои лекари към традиционните медицински практики, базирани на фитотерапевтичния метод, също води до недостатъчно признаване на потенциалните лекарствени взаимодействия между РП и ЛП (58).

Хербалната фармакокинетиката прогнозира и предоставя полезна информация относно взаимодействията между РП и ЛП (68).

Различните БАВ, съдържащи се в растенията, употребата на няколко растения под формата на растителен сбор, индивидуалните параметри, оказващи влияние върху хербалната фармакокинетика

(възраст, генетично разнообразие, диетични навици и т.н. на населението), обясняват наличието на недостатъчна информация в тази насока.

В момента за малка част от ЛП и РП е налична информация от клинични проучвания за потенциални взаимодействия между тях (40) и е необходимо в тази насока да се проведат бъдещи изследвания (28).

Лекарствени взаимодействия

Лекарствените взаимодействия могат да се осъществяват на различни нива – фармацевтично, фармакокинетично и фармакодинамично.

В лекарствените взаимодействия на фармакокинетично ниво вземат участие различни ензими и транспортни системи. Черният дроб е най-важният орган, отговорен за метаболизма на лекарствата. Ензимните реакции се извършват в две фази: първа – окисление, редукция, хидролиза и втора – конюгиране с киселини (1).

Цитохром P450

Ключова роля в метаболитните реакции на лекарствата от първа фаза играе микрозомален клас хемопротейн, наречен цитохром P450 – суперфамилия от хем- съдържащи протеини (2), разположени в липофилните мембрани на гладкия ендоплазматичен ретикулум, концентрирани предимно

в хепатоцитите и ентероцитите, а също така и в бъбреците, кожата, белите дробове, мозъка (27,41,46).

Общата формула на отделните изоензими на ензимната суперфамилия СУР Р450 е СУР_nX_m. Фамилиите (n) се обозначават с арабски цифри, субфамилиите (X) – с главна буква, а всеки отделен изоензим (m) – с арабска цифра (2,37).

При хората са установени над 50 СУР450 изоензима, които са групирани в различни класове и семейства (16, 37). Изоензимите, играещи значителна роля за метаболизма на лекарствата, са: СУР 1A2, СУР 2A6, СУР 2B6, СУР 2C9, СУР 2D6, СУР 2E1, СУР 3A4 (46,80).

Субфамилия СУР3А е най-голямата такава. Тя се състои от изоензими, експресирани в основните метаболитни органи на човека – черен дроб и тънки черва (12,20,57,69, 74,82). Най-съществено значение за метаболизма на лекарствата има изоензим СУР3А4 (16). Количеството му е 30% от тоталното съдържание на цитохрома (43). Повече от половината му количество е експесирано в стомашно-чревния тракт. Полиморфизмът към изоензим СУР3А4 при различни етноси може да бъде един от основните механизми за отговор към лекарствени взаимодействия (28).

От субфамилия СУР2С значение за метаболизма на лекарствата оказват изоензими: СУР2С19, СУР2С8, СУР2С9, СУР2С18 (65,80). Изоензим СУР2С9 представлява 20% от цялата суперфамилия на цитохрома. При изоензим СУР2С19 е наблюдаван генетичен полиморфизъм (27).

С клинична значимост от субфамилия СУР2D е изоензим СУР2D6 (45), който метаболизира повече от 80 лекарства (75).

Малко лекарства се метаболизират от изоензим СУР2Е1 (40), съставляващ 10% от чернодробните изоензими СУР450.

Ксенобиотиците могат да си взаимодействат по няколко начина с СУР450 системата: дадено съединение може да бъде субстрат, т.е. да се метаболизира от един или няколко изоензима на СУР, или да бъде индуктор, или инхибитор на тези изоензими. Дадено вещество може да е индуктор на СУР изоензим, на един изоензим да бъде субстрат или може да индуцира няколко различни изоензими в същото време (68).

Хербални инградиенти могат да окажат влияние върху активността на ензимната суперфамилия на цитохром Р450 по два механизма – индукция и инхибиция (19,43). Използването на *in vitro* и *in vivo*, и подходи при изследване на механизма на

действие на РП и на БАВ, изолирани от растения, са довели до идентифицирането им като субстрати, инхибитори и/или индуктори на СУР различни изоензими (2,22).

Ензимна индукция

Много липидоразтворими лекарства ускоряват метаболизирането на други лекарства, при едновременно приемане, чрез индукция на чернодробните микрозомни и други ензими. Индукцията е бавен процес, зависещ от скоростта на синтез на нови ензими и обикновено се развива няколко дни след приема на индуциращия агент (43). Максималният ефект се наблюдава най-често след 2–3 седмици и продължава обикновено също такъв период след спиране на индуциращия агент. Индукцията на даден изоензим води до намаляване на плазмените концентрации на субстратите му, чрез намаляване на техния метаболизъм, в резултат на което се наблюдава намаляване на фармакологичните им ефекти (68). СУР ензимната индукция рядко води до токсичност, освен в случаите, когато метаболитът е особено вредно въздействие (61).

Ензимна инхибиция

Нежелани клинични взаимодействия са свързвани и с инхибиция на лекарство-метаболизиращите ензими (JME) (40). Инхибиторите на изоензими на цитохром Р450 забавят биотрансформацията на ЛП-субстрати на изоензимите и по такъв механизъм способстват за повишаване на плазмената концентрация на субстратите, което повишава риска от нежелани лекарствени реакции (1).

Ензимната инхибиция може да доведе до кумулиране на лекарствата субстрати и ако лекарствата са с малък терапевтичен индекс, може да се развие за кратко време токсичност (30). Ензимната инхибиция е по-бърз процес от ензимната индукция и може да се появи в рамките на първите 24 часа от излагането на въздействието на инхибитора.

На таблица 1 са представени ЛП-субстрати на изоензими на СУР450, РП – инхибитори и индуктори на някои изоензими на цитохром Р450.

РП-индуктори на лекарство-метаболизиращите ензими

Жълтият кантарион е едно от най-често съобщаваните растения, участващи в лекарствени взаимодействия с ЛП (Таблица 1) (7,71). Едновременната му употреба с лекарства, метаболизирани чрез системата на СУР450 в черния дроб, може да доведе до променени в терапевтичните нива на субстратите лекарства на тази система, поради индукция на изоензими на системата от жълтия кантарион. По данни на автори жълтият кантарион индуцира активността на

Таблица 1. Субстрати на изоензими, РП – инхибитори и индуктори на някои изоензими на цитохром Р 450

Изоензими	Субстрати на изоензими	Инхибитори на изоензими – повишават плазмената концентрация на субстратите	Индуктори на изоензими - намаляват плазмената концентрация на субстратите
CYP1A2	Propranolol (4) Theophylline (2,4,47) Warfarin (2,4,47) Fluvoxamine (2) Mexiletine (2) Verapamil (4) Clopidogrel (4) Acetaminophen (2,4,47) Antipyrine (2,4,47) Caffeine (2,4,47) Clomipramine (2,4,47) Tamoxifen (47)	Плодове от лимонник - Schisandra fruit (4,35,47) Ехинацея - Echinacea purpurea (26,47) Лайка - Matricaria chamomilla (4,21,47) Грейпфрут - сок и плодове (4) Глухарче - Taraxacum officinale (4) Бял трън - Silybum marianum (4) Гинко - Ginkgo biloba (5) Червена детелина – Red Clover (4,78) Елеутерокок – Eleuterococcus senticosus (4) Градински чай - Salvia officinalis (4,20,47)	Ехинацея - Echinacea purpurea Moench Жълт кантарион - Hypericum perforatum (68) Брюкселско зеле (4) Броколи (4) Диоксин (4) Тютюнопушене (4) Кудзу - Pueraria lobata (53) Розмарин - Rosmarinus officinalis L (80).
CYP2C9	S-warfarin (2,4,47) Fuvastatin, (2,4) Rosuvastatin (2) Losartan (2,4,47) НПВС ¹ , (2,4) Ibuprofen (2,4,47) Celecoxib (2,4,47) Phenytoin (2,4,47) Trimethadione Sulfaphenazole (47)	Китайски лимонник – плодове - Schisandra fruit (4,35) Бял трън - Silybum marianum L. (4,47) Чесън - Allium sativum L. Награгофитум прокумбени (Burch.) DC. ex Meisn. (47) Годжи бери - Lycium barbarum L. (23, 47) Vergamottin lime juice (4) Глухарче - Taraxacum officinale (4,78) Сок от нар - Punica granatum (4) Сок от червена боровинка - Vaccinium vitis-idaea (4) Червена детелина - Red Clover (4) Елеутерокок - Eleuterococcus senticosus (4)	Жълт кантарион – Hypericum perforatum L (47) Женшен - Panax ginseng (47)
CYP2C19	Omeprazole (2) Lanzoprazole (2) Diazepam (2) Imipramin (2) Acenocumarol (2,47) Warfarin (4) Clopidogrel (4)	Чесън – Allium sativum L (20) Китайски лимонник плодове – Schisandra fruit (4,20,35) Кава - Piper methysticum (47)	Жълт кантарион - Hypericum perforatum L (4,47)
CYP2D6 Метаболизира над 80 ЛС	Metoprolol Propranolol, Bisoprolol Propafenone Mexiletine Codeine Fluoxetine, Thioridazine Clozapine, Haloperidol, Risperidone, др. (2,47)	Китайски лимонник - плодове - Schisandra fruit (35, 47) Лайка – Matricaria chamomilla (2) Елеутерокок - Eleutherococcus Senticoccus (47) Сладък корен - Gycyrrhiza glabra (47) Нар – Punica granatum (47) Ревен – Rheum palmatum (47) Женшен – Panax ginseng (47) Ароматичен джинджирил – Zingiber aromaticum (47) Черен пипер – Piper nigrum (47) Черен кохош – Cimicifuga racemosa (47) Андрографис – Andrographis paniculata (Burm. f.) Wall. ex Nees. (47) Хидрастис - Hydrastis canadensis (47) Кава – Piper methysticum (47)	

CYP2E1	Paracetamole Ethanol Isoflurane D-Acetaminophen, Chlorzoxazone Enflurane Halothane (2,47)	Остра алкохолна консумация (2,38) Чесън – <i>Allium savitum</i> L (55,76). Кудзу – <i>Pueraria lobata</i> (22)	Алкохолизъм (2) Жълт кантарион – <i>Hypericum perforatum</i> L (38,69,71) Розмарин – <i>Rosmarinus officinalis</i> (80)
CYP3A4	Aamiodarone, (2) Diltiazem, (2) Verapamil (2,4) Atorvastatin(2) Simvastatin Lovastatin, (2, 4) Cyclosporin (2) Tamoxifen, Diazepam, Midazolam (2,66) Alprazolam, Triazolam, (2,4) Ethinyl estradiol, Testosterone Progesterone, Carbamazepin Ritonavir, Saquinavir, Indinavir, Sulfamethoxazole Miconazole, Erythromycin, Spironolactone, Methadone, Acetaminophen, Lidocaine (47) Clopidogrel (4) (2,4,47,66)	Грейпфрут (сок и плодове) в черва (4,45,47) Citrus paradisi (6',7'-дихидроксибергамотин) Портокал - <i>Citrus aurantium</i> (27,47) Лайм бергамот (20) Ехинацея – <i>Echinacea purpurea</i> (22) Зелен чай – <i>Camellia sinensis</i> (2,21,22,47,51) Кафе (4) Кудзу - <i>Pueraria lobata</i> (пурерарин) (22,47) Глухарче - <i>Taraxacum officinale</i> (4) Магданоз - <i>Petroselinum crispum</i> (4) Китайски лимонник – <i>Schisandra fr.</i> (4,35) Елеутерокок - <i>Eleuterococcus senticosus</i> (Rupr. et Maxim J Maxim.), (4,63,47) Котешки нокът – <i>Uncaria tomentosa</i> (12,47) Кава – <i>Piper methysticum</i> (47) Сладък корен - <i>Glycyrrhiza glabra</i> L (3,47) Гинко билоба - <i>Ginkgo biloba</i> L (4,5,47) Бял трън (<i>Silybum marianum</i> L. Хидрастис - <i>Hydrastis canadensis</i> (47) Чесън - <i>Allium savitum</i> L (47) Виснага - <i>Ammi visnaga</i> (47) Черен кохош - <i>Cimicifuga racemosa</i> (47) Лайка - <i>Matricaria chamomilla</i> (4) Копър - <i>Anethum graveolens</i> (4) Кава - <i>Piper methysticum</i> (47) Валериана - <i>Valleriana officinalis</i> (39)	Мед (4) Жълт кантарион - <i>Hypericum perforatum</i> L (2,4,68,71) Зелен чай - <i>Camellia sinensis</i> (4,20,47) Ехинацея – <i>Echinacea purpurea</i> (26,47) Розмарин – <i>Rosmarinus officinalis</i> L (47,80) Женшен – <i>Panax ginseng</i> (1,2,33,47)

¹Нестероидни противовъзпалителни средства

изоензими CYP1A2 при жени, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4 (4,27,28,45,46,47,62,71,84) и намалява плазмената концентрация на субстратите на тези изоензими (таблица 1). Оказвайки индуциращо действие върху изоензим CYP2C9, жълтият кантарион увеличава клирънса на варфарина, като намалява терапевтичния му ефект (9). След 14-дневно лечение с жълт кантарион значително се понижава плазмената концентрация на омепразол (71) (индуциране на изоензим CYP2C19). На индукция на изоензим CYP1A2 от жълтия кантарион у жени се дължи понижаване на концентрацията в кръвта на верапамил, пропранолол, кофеин, теофилин (50), клопидогрел (4) при едновременното им приемане.

Индукцията на изоензим CYP3A4 от жълтия кантарион води до значими клинични взаимодействия между него и субстратите на изоензима при съвместната им употреба (таблица 1). Така например при съвместна употреба на жълт кантарион с нифедипин (66), алпразолам (43), мидазолам (51), циклоспорин (7), ловастатин и симвастатин (4,61,65), индинавир (54), орални контрацептиви (25) се наблюдава намаляване на плазмената концентрация на лекарствата субстрати на изоензима. Индуцирането на CYP3A4 от жълтия кантарион се обяснява с БАВ хиперфорин, съдържащо се в жълтия кантарион (18,45). Изолирани проучвания предполагат възможност както за инхибиране, така и за индуциране

на изоензим СУР3А4 от жълт кантарион (68), но личните данни от клинични проучвания и доклади за отделни случаи установяват, че е малко вероятно жълтият кантарион да инхибира СУРР450 (81). При жени жълтият кантарион има по-голям индуциращ ефект върху изоензим СУР3А4, което се обяснява с по-интензивна експресия на гена СУР3А4 у тях, което предполага наличие на полов диморфизъм в индуцирането на СУР3А4 (28,30).

СУР1А2 се индуцира от брюкселско зеле, броколи, кудзу, което води до понижаване на концентрацията на субстратите на изоензима в кръвта (таблица 1) (4,49,80).

Розмаринът индуцира изоензимите СУР2Е1, СУР1А2, СУР3А4 и потенциално понижава плазмената концентрация на субстратите на изоензимите (таблица 1).

СУР3А4 се индуцира и от често използваната храна – мед, който намалява плазмените концентрации на ловастатин и симвастатин (4).

В ин витро изследвания със суров екстракт от женшен е установено инхибиране на изоензим СУР2Е1 активността у мишки и в човешки микростоми (33,36). Според автори БАВ гинсенозиди, съдържащи се в женшена, оказват слаба инхибиторна активност върху изоензими СУР3А4, СУР2Д6, СУР2С9, СУР2С19, СУР3А4 (1,4,7). Тези резултати предстои да бъдат доказани.

Изоензим СУР3А4 се индуцира от женшен (36) и от зелен чай в черния дроб, което води до намаляване на плазмените концентрации на субстратите на изоензима - аторвастатин, фелодипин, пропafenон, верапамил (4).

Ехинацеята (26,47) и зеленият чай (20) в черния дроб индуцират изоензим СУР3А4 и потенциално могат да доведат до намаляване на плазмените концентрации на субстратите на изоензима (таблица 1). Така например наблюдавани са намаляване на концентрациите на субстратите на изоензим СУР3А4 в кръвта – аторвастатин, фелодипин, пропafenон, верапамил, след съвместната им употреба с женшен (36) или със зелен чай (4).

РП-инхибитори на лекарство-метаболизиращите ензими (ЛМЕ)

Сокът от грейпфрут е инхибитор на ЛМЕ и повишава плазмените концентрации на субстратите на СУР3А4 като: домперидон, дроперидол, сиденафил (виагра), нифедипин; статини, циклоспорин, мидазолам и триазолам и др., при едновременната им употреба. Повишената бионаличност на статините излага пациентите на значителен риск от миопатия. Сокът от грейпфрут инхибира активността

на СУР3А4 в стената на червата в по-голяма степен, отколкото на тази в черния дроб. Инхибиращият ефект върху изоензима се запазва за 24 часа след приемането на 200 мл сок от грейпфрут (10,42).

Според данни от *in vitro* изследвания ехинацеята инхибира активността на изоензими СУР1А2 и на СУР3А в червата, като по този начин увеличава бионаличността на пероралните лекарства, субстрати на изоензими СУР3А. Според *in vivo* данни ехинацеята може да индуцира активността на СУР3А в черния дроб, водейки до повишен системен клирънс на лекарства субстрати (26). Въз основа на тези предварителни констатации може да се направи изводът, че ефектът от ехинацея върху различни субстрати на СУР3А може да варира в зависимост от относителния дял на чревната СУР3А срещу чернодробната СУР3А.

Установено е, че етеричното масло от чесън инхибира изоензим СУР2Е1 (31) и повишава плазмената концентрация на парацетамол. Чесънът може във високи дози да инхибира изоензим СУР3А4 и да повиши плазмената концентрация на саквинавир (34). В изследвания ин витро е установено, че екстракти от пресен чесън, от изсушен чесън, етерично масло от чесън, лиофилизиран продукт от чесън оказват инхибиращ ефект върху цитохром Р450 изоензими – СУР2С19, СУР3А4, СУР3А5 и СУР3А7, като модулират медиацията от тях метаболизъм на лекарствата субстрати (20). Според данни чесънът не инхибира изоензими СУР2С8, СУР2В6, СУР2Д6 и СУР1А2 и СУР2С9 (65).

Гинко билоба е инхибитор на ЛМЕ – СУР3А4, и може да доведе до нежелани лекарствени реакции при комбиниране с амиодарон, калциеви антагонисти, статини, мидазолам, алпразолам и др., като повишава тяхната плазмена концентрация (32). Ин витро и ин vivo изследвания са показали, че екстракт от листа на гинко (*Ginkgo Biloba*) инхибира метаболизма на дилтиазем, който е характерен субстрат на СУР3А (47).

Според редица автори БАВ, съдържащо се в гинколова киселина, е инхибитор на изоензими – СУР1А2, СУР2С9 и СУР2С19 (52). Според данни най-често срещаните компоненти на гинко препарати в клиничната практика (терпенови трилактони и флавоноидни гликозиди) не оказват значително инхибиране на основните изоензими СУР в микростоми от клетки на черен дроб на човек (46,57,82).

Китайски билки и техните микстури могат да модулират функциите на СУР450 у пациенти, подложени на химиотерапия. По данни на автори те

показват потенциален инхибиращ ефект върху изоензим CYP3A4 (8).

По данни на различни автори БАВ и по-специално биоханин А, съдържащ се в червената детелина, инхибира CYP19 активността и генната експресия (73). Червената детелина инхибира изоензим CYP3A4 и повишава концентрацията в плазмата на амлодипин, дексаметазон, хинидин, варфарин, клопидогрел (4).

Белият трън инхибира активността на изоензими CYP 3A4 и CYP 2C9 (63).

Етерично масло от лайка оказва инхибиращ ефект върху изоензими CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 и CYP3A4, което се обяснява със съдържанието на хамазулен в маслото (27). Във високи дози редуцира нивата на саквинавир (P4503A4) (34).

Екстракт от валериана оказва инхибиращ ефект върху CYP3A4-медирания метаболизъм (39). Според автори валерианата изглежда по-малко вероятно да доведе до CYP-взаимодействия РП–ЛП (29).

Инхибиращо действие върху изоензими оказват: черният конош – на CYP2D6 (29), кава – на CYP2E1 (29), китайският лимонник – върху CYP3A4 (70), растителни добавки, съдържащи *Hydrastis canadensis* – върху CYP2D6 и CYP3A4/5 (27), кошечкият нокът – върху изоензим CYP3A4, като при едновременното прилагане на тези РП с ЛП–субстрати на изоензимите могат да се получат нежелани лекарствени взаимодействия.

Екстракти от растението *Nyctis verticillata* Jacq демонстрират мощно инхибиране на активността на изоензими CYP1B1, CYP 3A4 и CYP1A2 в опити ин витро (53).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нежелани лекарствени взаимодействия между растителни продукти и лечебни продукти може да се избегнат напълно като на пациенти, приемащи ЛП, се препоръчва РП да се приемат около 1,5 часа преди или след прием на ЛП.

Цитохром P450 е идеална цел за проучвания на взаимодействия РП–ЛП, тъй като е отговорен за метаболизма на много фармакологично активни молекули (63).

Необходими са допълнителни систематични изследвания за лекарствени взаимодействия между РП и ЛП и е необходимо да се разработи подходяща нормативна уредба относно безопасността и ефикасността за приложението на РП и ЛП (69,80).

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулес ВГ, Сычев А, Раменская ГВ, Ших ЕВ, Колхир ПВ. Взаимодействие фитопрепаратов и синтетических лекарственных средств на уровне системы биотрансформации и транспортеров: клиническое значение. Биомедицина, 2007;6:29-47.
2. Симеонова Р. Клинична значимост на цитохром P450-зависимите взаимодействия. Профилактика, диагностика, терапия. Актуални проблеми, 202-206. <http://www.bg-cardio-fondation.com/pdf/sb1/202-206.pdf>
3. Сычев ГВ, Кулес ВГ, Ших ЕВ, Булаев ВМ, Раменская ДА, Колхир ПВ. Клиническое значение фармакокинетического взаимодействия лекарственных средств и фитопрепаратов. Экспериментальная и клиническая фармакология, 2006;69(2):75-79.
4. Тарловская ЕИ, Козилова НА, Чесникова АИ. Влияние образа жизни на эффективность и безопасность лекарственных препаратов в кардиологической практике: что должен учитывать врач? Российский кардиологический журнал, 2016;129(1):51-59.
5. Йотова М, Калоянов К, Григоров Е. Гинко билоба: фармакологични и токсикологични ефекти. Българско списание за обществено здраве, 2018;10(2):60-66.
6. Bailey DG, Dresser GK, Bend JR. Bergamottin, lime juice, and red wine as inhibitors of cytochrome P450 3A4 activity: comparison with grapefruit juice. Clin Pharmacol Ther, 2003;73(6):529-37.
7. Barone GW, Gurley BJ, Ketel BL, Lightfoot ML, Abul-Ezz SR. Drug interaction between St John's wort and cyclosporine. Ann Pharmacother, 2000;34(9):1013-16.
8. Bhowmik S, Lu W, Rosenthal DS. Effects of Chinese herbal medicine on cytochrome P450, a systematic review. Journal of Clinical Oncology, 2010;28:15:suppl,e13150-e13150
9. Boullata J. Natural health product Interactions with medication, Invited Review <http://www.deflame.com/Portals/0/DrugNutrientInteraction.pdf>
10. Bourian M, Runkel M, Krisp A et al. Naringenin and interindividual variability in interaction of coumarin with grapefruit juice. Exp Toxicol Pathol, 1999;51(4-5):289-93.
11. Breidenbach T, Kliem V, Burg M et al. Profound drop of cyclosporin A whole blood trough levels caused by St. John's wort (*Hypericum perforatum*). Transplantation, 1999;69(10):2229-30.
12. Budzinski J, Foster B, Vandenhoeck S. An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4, inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures. Phytomedicine, 2000;7(4):273-82.
13. Burstein AH, Horton RL, Dunn T, Alfaro RM, Piscitelli SC, Theodore W. Lack of effect of St John's wort on carbamazepine pharmacokinetics in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther, 2000;68:605-12.
14. Chen MF, Shimada F, Kato H, Yano S, Kanaoka M. Effect of oral administration of glycyrrhizin on the pharmacokinetics of prednisolone. Endocrinol Jpn, 1991;38(2):167-74.
15. Cordell GA. Sustainable medicines and global health care. Planta Med, 2011;77(11):1129-38.
16. Correia MA. Drug Biotransformation. Basic & Clinical Pharmacology, Fourteenth Edition 2018, McGraw-Hill Education. ISBN 978-1-259-64115-2
17. Dharmananda S. The Interactions of herbs and drugs. Portland, OR: Institute for Traditional Medicine

18. Dürr D, Stieger B, Kullak-Ublick GA, Rentsch KM et al. St John's wort induces intestinal P-glycoprotein/MDR1 and intestinal and hepatic CYP3A4. *Clin Pharmacol Ther*, 2000;68:598-604.
19. Foster BC, Foster MS, Vandenhoeck S et al. An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein inhibition by garlic. *J Pharm Pharm Sci*. 2001;4(2):176-84.
20. Gary NA, Corvett AH, Hawke RL. Common Herbal Dietary Supplement-Drug Interactions. *Am Fam Physician*, 2017, 96 (2):101-107
21. Ganzera M, Schneider P, Stuppner H. Inhibitory effects of the essential oil of chamomile (*Matricaria recutita* L.) and its major constituents on human cytochrome P450 enzymes. *Life Sci*, 2006;78(8):856-861.
22. Georgiev KD. Study of Herbal-Drug Interactions (HDIs) Using in Silico Methods – Mission (Im)Possible. *Arch Phar & Pharmacol Res*, 2019;2(3):APPR.MS.ID.000540.
23. Georgiev KD, Radeva-Ilieva M. In vitro inhibitions of CYP2C9 and CYP3A4 by fractions isolated from Goji berry (*Lycium barbarum*) fruits. *Scripta Scientifica Pharmaceutica*, 2019;6(1):17-21.
24. Georgiev KD, Radeva-Ilieva M, Stoeva S, Zhelev I. Isolation, analysis and in vitro assessment of CYP3A4 inhibition by methylxanthines extracted from Pu-erh and Bancha tea leaves. *Sci Rep*, 2019;9(1):13941.
25. Gorski JC, Hamman MA, Wang Z et al. The effect of St. John's wort on the efficacy of oral contraceptives. *Clin Pharmacol Ther*, 2001;71:P.25
26. Gorski JC, Huang S-M, Pinto A, Hamman MA et al. The Effect of Echinacea (*Echinacea Purpurea* Root) on Cytochrome P450 activity in vivo. *Clin Pharmacol Ther*, 2004;75(1):89-100.
27. Guo LQ, Taniguchi M, Chen QY et al. Inhibitory Potential of Herbal Medicines on Human Cytochrome P450-mediated Oxidation: Properties of Umbelliferous or Citrus Crude Drugs and Their Relative Prescriptions. *Jpn J Pharmacol*, 2001;85(4):399-408.
28. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA et al. Clinical assessment of effects of botanical supplementation on cytochrome P450 phenotypes in the elderly: St John's wort, garlic oil, Panax ginseng and Ginkgo biloba. *Drugs Aging*, 2005;22(6):525-39.
29. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA et al. In vivo effects of goldenseal, kava kava, black cohosh, and valerian on human cytochrome P450 1A2, 2D6, 2E1, and 3A4/5 phenotypes. *Clin Pharmacol Ther*, 2005;77(5):415-26.
30. Guttman Y, Nudel A, Kerem Z. Polymorphism in Cytochrome P450 3A4 is ethnicity Rrelated. *Front Genet*, 2019;10:224
31. Guyonnet D, Belloir C, Suschetet M, Siess MH, Le Bon AM. Liver subcellular fractions from rats treated by organosulfur compounds from Allium modulate mutagen activation. *Mutat Res*, 2000;466:17
32. He N, Edeki TI. Effects of ginseng and ginkgo biloba components on CYP 3A4 mediated testosterone 6 – Hydroxilation in human livers microsomes. *Clin Pharmacol Ther*, 2003;73:P50–P50
33. Henderson G, Harkey MR, Gershwinet ME et al. Effects of ginseng components on c-DNA-expressed cytochrome P450 enzyme catalytic activity. *Life Science*, 1999;65:209
34. Highleyman L. Drug interactions and Anti-HIV Therapy. *BETA*, 2005;17(4):20-9.
35. Iwata H, Tezuka Y, Kadota S et al. Identification and characterization of potent CYP3A4 inhibitors in schisandra fruit extract. *Drug Metab Dispos*, 2004;32(12):1351-8.
36. Jin K, Shi S, Teng L et al. Mechanism of herb-herb Interaction between Ginseng and Trogopterus based on CYPs in rat livers. *Journal of US-China Medical Science*, 2008;5(8):46-51.
37. Ketter TA, Flockhart DA, Post RM et al. The emerging role of cytochrome P450 3A in psychopharmacology. *J Clin Psychopharmacol*, 1995;15(6):387-98.
38. Klotz U, Ammon, E. Clinical and toxicological consequences of the inductive potential of ethanol. *Eur J Clin Pharmacol*, 1998;54(1):7-12.
39. Lefebvre T, Foster BC, Drouin CE et al. In vitro activity of commercial valerian root extracts against human cytochrome P450 3A4. *J Pharm Pharmaceut Sci*, 2004;7(2):265-73.
40. Li CG, Yang L, Zhou SF. Interactions between Chinese Herbal Medicines and Drugs. *Australian Journal of Acupuncture and Chinese Medicine*, 2007;2(1):17-24.
41. Lown KS, Mayo RR, Leichtman AB et al. Role of intestinal P-glycoprotein (mdr1) in interpatient variation in the oral bioavailability of cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther*, 1997;62(3):248-60.
42. Lown KS, Bailey DG, Fontana RJ et al. Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP3A expression. *J Clin Invest*, 1997;99:2545–2553.
43. Marechal J-D, Kemp CA, Roberts GC et al. Insights into drug metabolism by cytochromes P450 from modelling studies of CYP2D6-drug interactions. *British Journal of Pharmacology*, 2008;153:S82-S89.
44. Mathews JM, Etheridge AS, Black SR. Inhibition of human cytochrome P450 activities by kava extract and kava lactones. *Drug Metab Dispos*, 2002;30:1153-57.
45. Markowitz JS, Donovan JL, DeVane CL et al. Effect of St John's wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme. *JAMA*, 2003;290(11):1500-4.
46. Michalets EL. Update: clinically significant cytochrome P-450 drug interactions. *Pharmacotherapy*, 1998;18(1):84-112.
47. Miller LG. Herbal medicines: selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. *Arch Intern Med*, 1998; 158:2200-2211.
48. Moltke LL, Weemhoff JL, Bedir E et al. Inhibition of human cytochromes P450 by components of Ginkgo biloba. *J Pharm Pharmacol*, 2004;56:1039-44.
49. Modi S, Paine MJ, Sutcliffe MJ et al. A model for human cytochrome P450 2D6 based on homology modeling and NMR studies of substrate binding. *Biochemistry*, 1996;35:4540-50.
50. Nebel A, Schneider BJ, Baker RK, Kroll DJ. Potential metabolic interaction between St. John's wort and theophylline. *Ann Pharmacother*, 1999;33(4):502.
51. Nishikawa M, Ariyoshi N, Kotani A et al. Effects of continuous ingestion of green tea or grape seed extracts on the pharmacokinetics of midazolam. *Drug Metab Pharmacokin*, 2004;19(4):280-289.
52. Ohnishi N, Kusuhara M, Yoshioka M et al. Studies on interactions between functional foods or dietary supplements and medicines. I. Effects of Ginkgo biloba leaf extract on the pharmacokinetics of diltiazem in rats. *Biol Pharm Bull*, 2003;26:1315-20.
53. Picking D, Chambers B, Barker J et al. Inhibition of Cytochrome P450 Activities by Extracts of *Hyptis verticillata* Jacq.: Assessment for Potential HERB-Drug Interactions. *Molecules*, 2018;23(2):430.
54. Piscitelli S., Burstein AH, Chaitt D et al. Indinavir concentrations and St John's wort. *Lancet*, 2000;355 (9203):547-8.

55. Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N et al. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. *Clin Infect Dis*, 2002;34:234–238.
56. Raucy JL. Regulation of CYP3A4 expression in human hepatocytes by pharmaceuticals and natural products. *Drug Metab Disp*, 2003;31:533–539.
57. Riley RJ. The potential pharmacological and toxicological impact of P450 screening. *Curr Opin Drug Discov Devel*, 2002;4:45
58. Rodrigues AD, Wong S. *Scientific and Regulatory Perspectives*. London: 1997;65:101.
59. Rodrigues AD. Use of in vitro human metabolism studies in drug development: An industrial perspective. *Biochem Pharmacol*, 1994;48:2147-56.
60. Sarfaraj H. Patient Counselling about herbal–drug Interactions. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2011;8(S):152-163.
61. Saxena A, Tripathi KP, Roy S et al. Pharmacovigilance: Effects of herbal components on human drugs interactions involving cytochrome P450. *Bioinformation*, 2008;3(5): 98-204
62. Schwarz UI. Unwanted pregnancy on self-medication with St John's wort despite hormonal contraception. *Br J Clin Pharmacol*, 2003; 55:112-113
63. Showande SJ, Fakeye TO, Kajula M et al. Potential inhibition of major human cytochrome P450 isoenzymes by selected tropical medicinal herbs-Implication for herb–drug interactions. *Food Sci Nutr*, 2019;7:44–55.
64. Smith M, Lin KM, Zheng YP. PIII-89 an open trial of nifedipine-herb interactions: nifedipine with St John's wort, ginseng or ginkgo biloba. *Clin Pharmacol Ther*, 2001;69:P86
65. Sridar C, Goosen T, Kent U et al. Silybin Inactivates Cytochromes P450 3A4 and 2C9 and Inhibits Major Hepatic Glucuronosyltransferases. *Drug Metab Dispos*, 2004;32(6):587-94.
66. Sugimoto K, Ohmori M, Tsuruoka S et al. Different effects of St John's wort on the pharmacokinetics of simvastatin and pravastatin. *Clin Pharmacol Ther*, 2001;70(6):518-24.
67. Teelucksingh S, Mackie AD, Burt D et al. Potentiation of hydrocortisone activity in skin by glycyrrhethinic acid. *Lancet*, 1990;335(8697):1060–3.
68. Treasure J. *Herbal Pharmacokinetics: A Practitioner Update With Reference to St. John's Wort (Hypericum perforatum) Herb-Drug Interactions*. 2000, 31p.
69. Vermani M, Milosevic I, Smith F. Herbs for mental illness: Effectiveness and interaction with conventional medicines. *J Fam Pract*, 2005;54(9):789-800.
70. Wan CK, Tse AK, Yu ZL et al. Inhibition of cytochrome P450 3A4 activity by schisandrol A and gomisin A isolated from *Fructus Schisandrae chinensis*. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 2010;17(8-9):702-705.
71. Wang Z, Gorski JC, Hamman MA et al. The Effects of St John's Wort (*Hypericum Perforatum*) on human cytochrome P450 activity. *Clin Pharmacol Ther*, 2001;70(4):317-26.
72. Wang LS, Zhou G, Zhu B et al. St John's wort induces both cytochrome P450 3A4-catalyzed sulfoxidation and 2C19-dependent hydroxylation of omeprazole. *Clin Pharmacol Ther*, 2004;75(3):191-7.
73. Wang Y, Gho WM, Chan FL et al. The red clover (*Trifolium pratense*) isoflavone biochanin A inhibits aromatase activity and expression. *Br J Nutr*, 2008;99(2):303-10.
74. Waxman DJ. Steroid Hormones and other Physiologic Regulators of Liver Cytochromes P450: Metabolic Reactions and Regulatory Pathways. *Advances in Molecular and Cell Biology*, 1996;14:341-74.
75. WHO Traditional Medicine Strategy 2002–2005. <https://www.who.int/medicines/publications/traditionalpolicy/en/>
76. Yang CS, Chhabra SK, Hong JY et al. Mechanisms of Inhibition of Chemical Toxicity and Carcinogenesis by Diallyl sulfide (DAS) and related compounds from Garlic. *J Nutr*, 2001;131(3s):1041S-5S.
77. Yin O Q, Tomlinson B, Chow MS. Prediction and mechanism of herb–drug interaction: effect of ginkgo biloba on omega zole in Chinese subjects. Paper presented at the annual meeting of the American Society of Clinical Pharmacology, Washington, DC, 2003. Abstract in *Clin Pharmacol Ther*, 2003; P94.
78. Yue QY, Bergquist C, Gerden B. Safety of St John's wort (*Hypericum perforatum*). *Lancet*, 2000;355:576.
79. Murakami Y, Tanaka T, Murakami H et al. Pharmacokinetic modelling of the interaction between St. John's wort and ciclosporin A. *Br J Clin Pharmacol*, 2006;61(6):671–76.
80. Zhou S, Gao Y, Jiang W et al. Interactions of herbs with cytochrome P450. *Drug Metab Rev*, 2003;35(1):35-98.
81. Zhou S, Chan E, Pan SQ, Huang M, Lee EJ. Pharmacokinetic interactions of drugs with St John's wort. *J Psychopharmacol*, 2004;18(2):262-76. Review.
82. Zou L, Harkey MR, Henderson GL. Effects of herbal components on cDNA-expressed cytochrome P450 enzyme catalytic activity. *Life Sci*, 2002;71:1579-89.

☒ **Адрес за кореспонденция:**

Доц. д-р Илияна Янева, д.м.
Национален център по обществено здраве
и анализи
бул. „Акад. Иван Евст. Гешов“ 15
София 1431
тел. + 359 2 8056 340
e-mail: alternativemed@ncpha.government.bg

**ОБЗОР
REVIEW****УПРАВЛЕНИЕ НА ТЕРАПИЯТА С ПЕРОРАЛНИ АНТИКОАГУЛАНТИ
ПРИ ПАЦИЕНТИ, ПОДЛЕЖАЩИ НА ПЛАНОВИ ХИРУРГИЧНИ ОПЕРАЦИИ
ИЛИ ИНВАЗИВНИ ПРОЦЕДУРИ**

Антония Кишева¹, Айлин Хадживели²

¹Първа катедра по вътрешни болести, Медицински университет – Варна

²Втора клиника по кардиология – неинвазивна, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна

**MANAGEMENT OF ORAL ANTICOAGULATION IN PATIENTS UNDERGOING
ELECTIVE SURGERY OR INVASIVE PROCEDURES**

Antoniya Kisheva¹, Aylin Hadjiveli²

¹First Department of Internal Diseases, Medical University of Varna

²Second Cardiology Department, St Marina University Hospital, Varna

РЕЗЮМЕ

Оралните антикоагуланти имат водеща роля за профилактика и лечение на редица сърдечно-съдови заболявания. През последните години се увеличи броят на пациентите, лекувани с антикоагуланти, и броят на използваните медикаменти. Цел на обзора е да се проучи поведението при извършване на хирургични процедури и инвазивни процедури при пациенти, лекувани с антикоагуланти, според наличната медицинска литература. За провеждане на обзора е използвана информацията от научната база данни PubMed. Решението за подхода относно пероралната антикоагулантна терапия зависи от риска от кървене, свързан със самата интервенция и от индивидуалния тромбоемболичен и хеморагичен риск. След оценка на риска се избира подходящата стратегия, която може да бъде временно прекратяване, временно заместване с парентерален антикоагулант или продължаване на терапията. Има разработени алгоритми, но се изисква индивидуален подход и мултидисциплинарно наблюдение.

Ключови думи: антикоагуланти, тромбоемболичен риск, хеморагичен риск, хирургия, инвазивни процедури

ABSTRACT

Oral anticoagulants play a key role in the prevention and treatment of cardiovascular diseases. In the last years, the number of patients taking oral anticoagulants has been growing and we have more medicaments in use. The aim of this review is to study the management of anticoagulated patients undergoing elective surgery or invasive procedures. The scientific information for this review is taken from PubMed. The decision about oral anticoagulation depends on the bleeding risk associated with the procedure and on the individual thromboembolic and bleeding risk. After the evaluation, the proper strategy is chosen, which could be temporary interruption, bridging with parenteral anticoagulant or continuing therapy. We have algorithms, but individual approach and multidisciplinary care are needed.

Keywords: anticoagulants, thromboembolic risk, bleeding risk, surgery, invasive procedures

ВЪВЕДЕНИЕ

През последните десетилетия лекарствата оказват безпрецедентен положителен ефект върху здравето, водещ до намалена смъртност и заболяемост, и оттам – до подобряване на качество на живот на пациентите (1).

Оралните антикоагуланти имат ключова роля за профилактика и лечение на венозна тромбоемболия, дълбока венозна тромбоза, предсърдно мъждене, белодробна хипертония, механични сърдечни клапи (2). През последните години броят на пациентите, приемащи антикоагуланти, нараства. Увеличава се и общият брой на приеманите лекарства, с което се повишава и рискът от лекарствени взаимодействия на фармакокинетично и фармакодинамично ниво (3). При голяма част от пациентите, лекувани с антикоагуланти, в някакъв етап от живота се налага извършване на операция или инвазивна процедура. Един от страничните ефекти на антикоагулантите е удълженото време на кървене. При продължаване на терапията по време на хирургични процедури се повишава рискът от хеморагични усложнения (4), а при преустановяването ѝ нараства рискът от тромбоемболични събития (5). Няма достатъчно данни от рандомизирани или наблюдателни проучвания в тази насока. Публикувани са няколко практически ръководства за перипроцедурно поведение при пациенти, лекувани с антитромбозни средства (6,7,8,9,10), базирани предимно на мнение на експерти, но приложението им в реалната клинична практика е ограничено и е обект на дебати.

Участието на клиничен фармацевт наред с медицинския екип в менажирането на терапията допринася за оптимизирането ѝ, постигането на по-добро качество на живот и генериране на по-малко разходи (11). Фармацевтичната грижа дава възможност чрез стратификация на индивидуалния риск да се подобри общественото здраве (12).

ЦЕЛ

Цел на обзора е да се проучи поведението при извършване на хирургични процедури и инвазивни процедури при пациенти, лекувани с антикоагуланти според наличната медицинска литература.

МЕТОДИ

За провеждане на обзора е извършено търсене в научната база данни PubMed на пълнотекстови статии по ключови думи на английски език „antithrombotic“, „anticoagulation“, комбинирано с

друго търсене по ключови думи „surgery“ и „invasive procedures“, публикувани през периода 2000–2020 година.

РЕЗУЛТАТИ

В научната литература са описани три възможни подхода относно пероралната антикоагулантна терапия при предстоящо оперативно лечение или инвазивни процедури: временно прекратяване, временно заместване с парентерален антикоагулант или друг антитромбозен медикамент, или продължаване на терапията. Решението зависи от риска от кървене, свързан със самата интервенция и от индивидуалния тромбоемболичен и хеморагичен риск.

Определяне на риска от кървене, свързан с процедурата

Голямото кървене се дефинира като кървене, което е завършило фатално, довело е до спадане на хемоглобина с поне 20 g/L или е наложило преливане на поне 2 сака еритроцитна маса. За голямо се счита и кървенето, настъпило в критична анатомична зона като интракраниално или ретроперитонеално (13). Класификацията на плановите хирургични интервенции и процедури според хеморагичния риск е представена на табл. 1.

Определяне на индивидуалния риск

Основните фактори, които повишават тромбоемболичния риск, са наличие на предсърдно мъждене (ПМ), механична сърдечна клапа и преживяна артериална или венозна тромбоза през предходните три месеца.

Тромбоемболичен риск при предсърдно мъждене

Най-използваният модел за определяне на риска при пациенти с неклапно ПМ е CHA₂DS₂-VASc score, табл. 2 (15). Пациенти без клинични рискови фактори за инсулт не се нуждаят от антитромбозна терапия, докато пациенти с рискови фактори за инсулт (т.е. CHA₂DS₂-VASc скор 1 или повече за мъжете и 2 или повече за жените) са показани за лечение с ОАК.

Хеморагичен риск при предсърдно мъждене

Наред с определянето на емболичния риск трябва да се оцени и рискът от хеморагия. Разработени са редица предсказващи скали – HASBLED, ATRIA, HEMORR₂HAGES и др. Последните препоръки на Европейското кардиологично дружество обединяват всички тези скали и акцентират върху разпознаването на рисковите фактори за кървене и повлияването на тези, които могат да бъдат модифицирани, табл. 3 (12).

Табл. 1. Класификация на плановите хирургични интервенции и процедури според риска от кървене, адаптирано по Steffel и сътр. (14)

Интервенции с незначителен риск	Дентални процедури – екстракция на 1-3 зъба, парадонтална хирургия, инцизия на абсцес, позициониране на имплант
	Интервенции при катаракта или глаукома
	Ендоскопия без биопсия или резекция
	Повърхностна хирургия – инцизия на абсцес, малки дерматологични ексцизии и др.
Интервенции с нисък хеморагичен риск	Ендоскопия с биопсия
	Биопсия на простата или пикочен мехур
	Електрофизиологично изследване или катетърна аблация (с изключение на комплексни процедури)
	Имплантация на пейсмейкър или ICD (освен в условията на вродени сърдечни заболявания)
Интервенции с висок хеморагичен риск	Комплексна ендоскопия (полипектомия, ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография със сфинктеротомия)
	Спинална или епидурална анестезия; лумбална диагностична пункция
	Гръдна хирургия
	Абдоминална хирургия
	Голяма ортопедична операция
	Чернодробна биопсия
	Трансуретрална резекция на простатата
	Бъбречна биопсия
Екстракорпорална литотрипсия	
Интервенции с много висок риск от кървене и повишен тромбоемболичен риск	Комплексна левостранна аблация (изолация на пулмонални вени, някои аблации за камерна тахикардия)

Табл. 2. Клинични рискови фактори за инсулт, транзиторна исхемична атака и системен емболизъм в CHA₂DS₂-VASc скор

CHA₂DS₂-VASc рискови фактори	точки
Застойна сърдечна недостатъчност Признаци/симптоми на сърдечна недостатъчност или обективни данни за намалена левокамерна изтласкваща фракция	+1
Хипертония Кръвно налягане в покой >140/90 mmHg при минимум две измервания или настоящо антихипертензивно лечение	+1
Възраст 75 или повече години	+2
Захарен диабет Глюкоза на гладно >7 mmol/L (125 mg/dL) или лечение с перорално хипогликемично средство и/или инсулин	+1
Предшестващ инсулт, транзиторна исхемична атака или тромбоемболизъм	+2
Съдова болест Предшестващ миокарден инфаркт, периферна артериална болест или аортна плака	+1
Възраст 65–74 години	+1
Женски пол	+1
Общ сбор	0-9

Табл. 3. Рискови фактори за кървене при пациенти, приемащи орални антикоагуланти, адаптирано по Kirchoff (12).

<p>Модифицируеми рискови фактори</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Хипертония, особено при кръвно налягане >160 mmHg) • Лабилен INR или време в терапевтични граници <60%, при пациенти на витамин К антагонисти • Медикаментозни средства, предразполагащи към хеморагии, като антитромбоцитни лекарства и нестероидни противовъзпалителни лекарства • Прекомерна употреба на алкохол (≥8 питиета/седмица)
<p>Потенциално модифицируеми хеморагични рискови фактори</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Анемия • Нарушена бъбречна функция • Нарушена чернодробна функция • Намален тромбоцитен брой или функция
<p>Немодифицируеми рискови фактори</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Възраст (>65 години), (≥75 години) • Анамнеза за голямо кървене • Предшестващ инсулт • Зависима от диализа бъбречна болест или бъбречна трансплантация • Чернодробна цироза • Злокачествено заболяване • Генетични фактори
<p>Хеморагични рискови фактори на базата на биомаркери</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Високочувствителен тропонин • Фактор 15 на растежната диференциация • Серумен креатинин/изчислен CrCl

На базата на международния проспективен регистър на пациенти с неклапно ПМ GARFIELD-AF е разработен калкулатор, който едновременно оценява риска от смърт, емболичния и хеморагичния риск (16). Включени са 16 въпроса – възраст, диастолично артериално налягане, телесно тегло, раса, пулс, пол, анамнеза за кървене, ХБЗ III-IV клас, тютюнопушене, наличие на каротидна оклузивна болест, анамнеза за СН или ЛК ФИ <40%, анамнеза за коронарна болест на сърцето или периферна съдова болест, деменция, анамнеза за инсулт, диабет и използване на антиагреганти. Калкулаторът превзхожда досега наличните схеми в предсказването на всички неблагоприятни събития.

Тромбоемболичен риск при клапни протези

Тромбоемболичният риск при пациенти с механични клапни протези зависи от типа клапа, мястото на имплантация, броя имплантирани клапи и индивидуалния риск. По-нисък риск носят аортните клапни протези с две платна, без ПМ и без други рискови фактори за инсулт. С умерен емболичен риск са пациентите с аортни клапни протези с две платна и един или повече от следните рискови фактори – ПМ, предишен инсулт или ТИА; артериална хипертония; захарен диабет; застойна СН; възраст >75 години. Високорискови са всички митрални клапни

протези, аортните клапи, които са тип топка в рамка или с диск, който се отваря и затваря (17).

Преживян тромбоемболизъм

Пациентите, преживели тромбоемболично събитие, са по-високо рискови за периоперативен емболизъм. Сред тях с най-нисък риск са тези, при които венозната тромбоемболия (ВТЕ) е диагностицирана преди повече от 12 месеца и нямат други рискови фактори. В групата с умерен риск попадат лица с ВТЕ преди 3-12 месеца, без тежка тромбофилия (напр. хетерозиготи за фактор V Leiden или мутация на гена за протромбин), рецидивираща ВТЕ и активен карцином (лекуван през последните 6 месеца или на палиативно лечение). Високорискови са пациентите с емболичен инцидент в предходните три месеца или с тежка тромбофилия (дефицит на протеин С, протеин S или антитромбин; наличие на антифосфолипидни антитела; наличие на множество генетични дефекти) (14).

Рискът от повторен артериален емболизъм от сърдечен произход е около 0,5%/ден през първия месец след събитието. В повечето случаи причината е ПМ. По-редки причини са парадоксален емболизъм, небактериален тромботичен ендокардит при пациент с неоплазма, тромб в лява камера (18).

Практически насоки

Поведение при процедури с незначителен риск от кървене

Процедурите с незначителен риск от кървене не изискват прекъсване на антикоагулацията. При пациенти, лекувани с витамин К антагонист (ВКА), е важно да се потвърди, че INR (International Normalized Ratio) не е в супратерапевтична стойност по време на процедурата (19). Трябва да се съобразят евентуални лекарствени взаимодействия при необходимост от антибиотично лечение.

При пациенти, приемащи не-витамин К антикоагуланти (НОАК), се препоръчва процедурата да бъде извършена 18-24 часа след последния прием. Следващият прием на НОАК се назначава 6 часа след интервенцията, което на практика означава, че се пропуска една доза дабигатран или аписабан, а ривароксабан и едоксабан се продължават, без да се пропуска прием (11). Пациентите следва да напуснат лечебното заведение след пълна хемостаза и да бъдат информирани какво да направят и кого да търсят при евентуално кървене.

Поведение при процедури с нисък риск от кървене

Препоръките за пациенти, лекувани с ВКА и нисък риск от кървене, са същите както при процедури с незначителен риск. Проучването BRUISE CONTROL демонстрира, че продължаването на терапията с ВКА (INR < 3) при пациенти с висок емболичен риск, подлежащи на имплантация на пейсмейкър или дефибрилатор, е свързано с по-нисък хеморагичен риск в сравнение с временно заместване с ниско молекулен хепарин (НМХ) (20). Друго проучване – COMPARE при пациенти, подложени на катетърна аблация на пулмонални вени, сочи, че временното преустановяване на терапията с ВКА (INR 2-3) е асоциирано с по-нисък хеморагичен риск, отколкото заместването с НМХ.

Пациентите, лекувани с НОАК, които са с нормална бъбречна функция, следва да приемат последната доза антикоагулант 24 часа преди плановата процедура. При креатининов клирънс (CrCl) 50-79 ml/min лечението с дабигатран се спира поне 36 часа преди интервенцията, а при CrCl 30-49 ml/min \geq 48 часа. Инхибиторите на FXa се преустановяват за \geq 36 часа преди операцията, ако CrCl е 15-29 ml/min. Съпътстващата терапия с амиодарон, дронедазон или верапамил изисква прекъсване за още 24 часа, особено при пациенти с CHA₂DS₂-VASc \leq 3, т.к. тези медикаменти покачват плазмените концентрации на НОАК. Резултатите от проучването BRUISE CONTROL-2 показват, че няма разлика по

отношение на емболичните и хеморагичните инциденти при имплантиране на устройства при пациенти, които преустановяват терапията с НОАК за 48 часа срещу групата с непрекъснато лечение (21).

Наскоро бяха публикувани данните от проучването MARK с 9700 пациенти, приемащи антитромбозна терапия, подложени на медицински процедури, свързани с кървене. Установява се по-висока честота на тромбоемболичните събития, голямото кървене и смъртността при преустановяване на антикоагулантите за процедури с нисък риск от кървене (22).

Процедури с висок хеморагичен риск

Процедурите с висок хеморагичен риск изискват преустановяване на антикоагуланта или временно заместване с НМХ. Решението зависи и от индивидуалния емболичен риск. Пациентите, приемащи ВКА, с нисък или умерен емболичен риск трябва да преустановят лечението 5 дни преди процедурата за варфарин и 3 дни за аценокумарол и да го възстановят 1 ден след провеждането ѝ (23). Тези препоръки важат за пациенти, които нямат сериозно чернодробно страдание и са поддържали INR между 2 и 3 една седмица преди процедурата (24). При супратерапевтични стойности на INR може да се наложи преустановяване на приема на ВКА за по-дълъг период. Ако пациентът е със субтерапевтична стойност на INR, терапията може да бъде спряна 1 ден по-късно (2 дни за аценокумарол и 4 дни за варфарин). Таргетната стойност на INR за провеждане на инвазивна процедура е под 1,5.

Пациентите, лекувани с НОАК, следва да преустановят антикоагулантното лечение поне 48 часа преди оперативната интервенция. Както вече беше споменато, при наличие на бъбречна дисфункция или прием на медикаменти, покачващи плазмената концентрация на антикоагуланта, спирането на терапията става по-рано (11).

Повечето ръководства препоръчват временно заместване на антикоагуланта само при болни с висок емболичен риск. НХМ или нефракционираният хепарин (при Clcr < 30ml/min) се започват при INR < 2 или след пропускане на 2-3 дози от ВКА. Последната доза НМХ се прилага 12 часа преди операцията, ако се касае за профилактична доза и 24 часа преди операцията, ако пациентът е лекуван с терапевтични дози. Възстановяването на приема на ВКА се препоръчва да бъде 12 часа след процедурата. Скорошно проучване показва, че няма бенефит от временната заместващата терапия постоперативно по отношение на намаляване на кървенето, на тромбоемболизма и смъртността. В PERIOD-2 са вклю-

чени 1471 пациенти с ПМ и/или механични клапни протези, при които варфарин е преустановяван 6 дни преди процедурата и е извършвано заместване с далтепарин субкутанно в доза 200 UI/kg на ден -3 и -2 и 100 UI/kg 24 часа преди процедурата. Варфарин е рестартиран вечерта след процедурата, като пациентите са рандомизирани на далтепарин или плацебо за поне 4 дни до постигане на INR >1,9. Не е отчетена сигнификантна разлика в двете групи.

Заместваща терапия с хепарин или НМХ не се препоръчва при пациенти, лекувани с НОАК, т.к. от една страна намаляването на антикоагулантното действие на НОАК е предвидимо, а от друга смесването на два антикоагуланта покачва риска от кръвене (11).

Няма смисъл от временното заместване на антикоагулант с ацетилсалицилова киселина (АСК), т.к., от една страна, АСК не осигурява профилактика при заболявания, изискващи антикоагулант, а от друга – употребата ѝ дори и в ниски дози е свързана с висок риск от усложнения и нежелани лекарствени реакции, вкл. гастроинтестинално кръвене (25).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Извършването на планова хирургична интервенция или инвазивна процедура при пациенти, приемащи перорален антикоагулант, изисква точна оценка на риска от самата интервенция и индивидуалния тромбоемболичен и хеморагичен риск. Въпреки че има разработени алгоритми, изборът на стратегия невинаги е лесен и изисква колаборация между лекари от различни специалности и клинични фармацевти.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кирилов Б, Стоименова А, Григоров Е, Георгиев Ст, Петкова-Георгиева Е. Рационална употреба на лекарства. ТЕА Дизайн. 2019. ISBN 978-619-90647-9-5
2. Belov I, Vinokurov IA. Anticoagulants in surgical practice. *Khirurgiia (Mosk)*, 2013; 45-48
3. Georgiev KD, Hvarchanova N, Georgieva M, Kanazirev B. The role of the clinical pharmacist in the prevention of potential drug interactions in geriatric heart failure patients. *Int J Clin Pharm*, 2019;41(6):1555–1561. <https://doi.org/10.1007/s11096-019-00918-z>
4. Majeed A, Hwang H, Connolly S, Eikelboom J, Ezekowitz M et al. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation*, 2013; 128:2325-2332. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002332
5. Mashour GA, Shanks AM, Kheterpal S. Perioperative stroke and associated mortality after noncardiac, nonneurologic surgery. *Anesthesiology*, 2011;114:1289–1296. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318216e7f4>
6. Llau JV, Ferrandis R, Castillo J et al. Management of direct action oral anticoagulants in the perioperative period and invasive techniques. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, 2012;59:321-330. <http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2012.01.007>
7. Capodanno D, Angiolillo D. Management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease requiring cardiac and noncardiac surgery. *Circulation*, 2013; 128:2785-2798. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003675>
8. Spyropoulos A, Al-Badri A, Sherwood M, Douketis J. Perioperative management of patients receiving a vitamin K antagonist or a direct oral anticoagulant requiring an elective procedure or surgery. *J Thromb Haemost*, 2016;14:875-885. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.13305>
9. Raval A, Cigarroa J, Chung M et al. Management of patients on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the acute care and perioperative setting: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2017;135:e604-e633 <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000477>
10. Doherty J, Gluckman T, Hucker W et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway for perioperative management of anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force. *J Am Coll Cardiol*, 2017;69:871-898. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.024>
11. Гетов И, Костов Е, Лебанова Х, Григоров Е. Клинична фармация – същност, развитие и предизвикателства за практиката. *Медицински преглед*, 2013;49(3):30-36.
12. Веков Т. Фармацевтичната грижа – неусвоена възможност за подобряване на общественото здраве. *Обща медицина*, 2014; 16(1):35-38
13. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*, 2011;123(23):2736-47. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449>
14. Steffel J, Verhamme P, Potpara T, Albaladejo P, Antz M et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*, 2018; 39(16):1330-1393. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136>
15. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016; ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *European Heart Journal*, 2016;37:2893-2962.
16. Fox K, Virdone S, Pieper K, GARFIELD-AF Investigators. P5708 Balancing risk and benefit in patients with atrial fibrillation: the GARFIELD-AF risk score. *European Heart Journal*, 2019;40(Supplement_1) <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz746.0649>
17. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012;141(2 Suppl):e326S-e350S. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2298>
18. Nixon JV. Left ventricular mural thrombus. *Arch Intern Med*, 1983;143(8):1567-71. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1983.00350080085018>

19. Tran HA, Chunilal SD, Harper PL, Tran H, Wood EM, Gallus AS. An update on consensus guidelines for warfarin reversal. *The Medical Journal of Australia*, 2013;198(4):198-199. <http://dx.doi.org/10.5694/mja12.10614>
20. Birnie D, Healey J, Wells G, BRUISE CONTROL Investigators. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *N Engl J Med*, 368 (2013):2084-2093. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1302946>
21. Birnie D. A randomized controlled trial of continued versus interrupted direct oral anti-coagulant at the time of device surgery - BRUISE CONTROL-2. En: *American Heart Association Annual Scientific Sessions (AHA 2017)*; 2017 Nov 11-15; Anaheim, California, Estados Unidos. Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2017/11/10/21/56/bruise-control-2>
22. Gotoh S, Yasaka M, Nakamura A, Kuwashiro T, Okada Y. Management of Antithrombotic Agents During Surgery or Other Kinds of Medical Procedures With Bleeding: The MARK Study. *JAHA*, 2020;9(5). <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012774>
23. Alegria-Barrero E, Alegria-Barrero A. How to manage anticoagulated patients undergoing elective surgery or invasive pr, April 2019, <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-7/How-to-manage-anticoagulated-patients-undergoing-elective-surgery-or-invasive-pr>.
24. Vivac D, Roldán I, Ferrandis R, Marín F, Roldán V et al. Perioperative and Periprocedural Management of Antithrombotic Therapy: Consensus Document of SEC, SEDAR, SEACV, SECTCV, AEC, SECPRE, SEPD, SEGO, SEHH, SETH, SEMERGEN, SEMFYC, SEMG, SEMICYUC, SEMI, SEMES, SEPAR, SENEC, SEO, SEPA, SERVEL, SECOT and AEU. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 2018;71(7):553–564. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2018.01.029>
25. Балкански Ст, Пейкова Л, Григоров Е, Гетов И. Преглед на употребата на ниски дози ацетилсалицилова киселина като антитромботична терапия. *Сърдечно-съдови заболявания*, 2014;45(3):3-9.

✉ **Адрес за кореспонденция:**
Гл. ас. д-р Антония Кишева, д.м.
Ул. „Княз Николаевич“ 23, вх. Б
Тел. +359887425210
Варна 9002
e-mail: tony_kisheva@yahoo.com

**ОБЗОР
REVIEW**

**ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА ПРОВЕЖДАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕ С НЕРАЗРЕШЕНИ
ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ В БЪЛГАРИЯ**

Йоана Сотирова, Свилен Исаев, Евгени Григоров

Факултет „Фармация“, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов” – Варна

**POSSIBILITIES FOR CONDUCTING TREATMENT WITH UNAUTHORIZED
MEDICINAL PRODUCTS IN BULGARIA**

Yoana Sotirova, Svilen Issaev, Evgeni Grigorov

Faculty of Pharmacy, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Регулацията на лекарствената употреба се развива усилено през последните 50 години, поставяйки акцент върху безопасността, качеството и ефективността на лекарствените продукти чрез въвеждане на процедури по разрешение за употреба на дадено лекарство.

Установено е, че са налице редица обстоятелства, които налагат допускането на изключения от съществуващите изисквания за приложение само на разрешени за употреба лекарства – педиатрични и гериатрични пациенти, високо резистентни заболявания, пациенти в терминална фаза и др.

Подобни ситуации са предвидени в Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина – дефинирани са групи лекарства, които биха могли да се прилагат без издадено разрешение за употреба при строго определени специфични условия.

Една от най-често използваните възможности е тази за лечение на конкретен пациент с неразрешен в България лекарствен продукт, като това става съгласно чл. 266а на ЗЛПХМ.

Ключови думи: *лечение, неразрешени лекарствени продукти, България*

ABSTRACT

The regulation of drug use has been developing rapidly over the last 50 years, with an emphasis on the safety, quality and efficacy of medicinal products through the introduction of authorization procedures for a medicinal product;

It has been established that there are a number of circumstances that require exceptions to the existing requirements for the use of only authorized drugs - pediatric and geriatric patients, highly resistant diseases, patients in the terminal phase and others.

Similar situations are provided for in the Law on Medicinal Products in Human Medicine (LMPHM) - groups of drugs are defined that could be used without an authorization for use under strictly defined specific conditions;

One of the most frequently used options is that for the treatment of a specific patient with a medicinal product not authorized in Bulgaria, as this is done according to Art. 266a of the LMPHM.

Keywords: *treatment, unauthorized medicinal products, Bulgaria*

ВЪВЕДЕНИЕ

През XVIII и XIX в. с усиленото индустриално развитие започва и това на фармацевтичното производство, както и на науки като химия, физиология и фармакология (Rägo et al., 2008). Описват се многобройни органични молекули и методи за извличането им от растения (Khakurel et al., 2019), създадени са ваксини за холера, антракс, бяс и чума, установени са причинителите на много инфекциозни заболявания, открити са лекарства като ацетилсалицилова киселина (аспирин), различни анестетици и антибиотици. Утвърдени са и национални фармакопеи на редица държави (Najar, 2016). Лекарствата оказват безпрецедентен положителен ефект върху здравето, водещ до намалена смъртност и заболеваемост и оттам – до подобряване на качеството на живот на пациентите (Кирилов и др., 2019).

С увеличаване на броя на лекарствата нарастват и инцидентите, свързани с нежелани лекарствени реакции: повече от 100 души, $\frac{1}{3}$ от които деца, умират от остра бъбречна недостатъчност след употребата на Elixir Sulfanilamide (Paine, 2017), над 10 000 души развиват подостра миелооптична невропатия вследствие прием на клиоквинол (Meade, 1975), а талидомидната трагедия е причина за хиляди новородени с фокомелия (Kim et al., 2011).

Тези събития налагат промяна в регулаторните изисквания относно лекарствените продукти и нужда от повишена бдителност над безопасността, качеството и ефикасността им (Lebanova&Getov, 2014). Основен принцип за регулация на тези аспекти е издаването на разрешение за употреба (РУ) на дадено лекарство преди то да бъде пуснато на фармацевтичния пазар. Необходимо е провеждането на предклинични и клинични проучвания, данните от които биват събрани в досие, за да бъде допуснат даден лекарствен продукт до пациент.

Въпреки че поставят редица етични (Воденичарова и др., 2017) и правни въпроси, съществуват случаи, при които провеждането на лечение с неразрешени за употреба лекарства е оправдано. Много заболявания не се поддават на конвенционална (утвърдена) терапия, някои активни молекули не са налични в нужната за даден пациент лекарствена форма, други не са дозирани за педиатрична популация, а много пациенти с тежки хронични заболявания или в терминална фаза се нуждаят от лекарства за облекчаване или намаляване на страданията си. Поради тези причини съществуват законово утвърдени изключения от необходимостта от РУ и строгите процедури, свързани с тях.

Законови мерки при нерегламентирано отпускане на неразрешени лекарствени продукти

Съществуващата строга регулация относно издаването на разрешение за употреба на дадено лекарство е обвързана със сериозни санкции при налични законови нарушения. Лице, което произвежда, внася, продава, съхранява или предоставя за употреба в България лекарствени продукти, които не са разрешени за употреба, извън случаите по чл. 8, 9 и 10 на ЗЛПХМ, както и такива с неустановен произход, ако не подлежи на по-тежко наказание, се наказва с глоба от 25 000 до 50 000 лв. Медицински специалисти, които произвеждат, продават или предоставят неразрешени за употреба лекарствени продукти, се лишават от право да упражняват професията си за срок от 6 месеца до две години. Наказанието се налага със заповед на министъра на здравеопазването по предложение на изпълнителния директор на ИАЛ (чл. 281, раздел II, глава четирнадесета, ЗЛПХМ).

Изключения от изискването за разрешение за употреба

В ЗЛПХМ са въведени няколко групи лекарства, за които не се изисква разрешение за употреба:

1. Лекарствен продукт, приготвен по магистрална рецептура в аптека;
2. Лекарствен продукт, приготвен по фармакопейна рецептура в аптека;
3. Междинни продукти, предназначени за производствена обработка от лице, получило разрешение за производство по реда на този закон;
4. Активни и помощни вещества;
5. Лекарствени продукти в процес на разработване и/или изпитване;
6. Лекарствени продукти, предназначени за износ;
7. Лекарствен продукт за модерна терапия, който се изготвя за конкретен пациент по индивидуално лекарско предписание съобразно специфични стандарти за качество и се прилага в лечебно заведение на изключителната професионална отговорност на лекаря (чл. 8, раздел I, глава първа, ЗЛПХМ).

Наредба № 10 от 17.11.2011 г. (Обн. ДВ, бр. 95 от 2.12.2011 г., последно изменена с ДВ, бр. 90 от 15.11.2019 г.) урежда условията и реда за лечение на конкретен пациент с неразрешени за употреба в България лекарствени продукти, доставени по специална поръчка на лечебно заведение за болнична помощ.

Лекарствени продукти, приготвени по магистрална и фармакопейна рецептура в аптека

По смисъла на ЗЛПХМ магистрална рецептура е предписание за лекарствен продукт, изготвен в аптека по предписание на медицински специалист или по утвърдена рецептура, предназначен за определен пациент.

Фармакопейната рецептура се определя като предписание за лекарствен продукт, изготвен в аптека по рецептура от действаща фармакопея и предназначен за предоставяне на пациентите в същата аптека.

Лекарствените форми, приготвени по предписание на медицински специалист, са известни още като екстемпорални, а фармакопейните състави – като галенови. Въпреки че не са законово утвърдени, посочените термини са много популярни и се използват активно.

Съгласно чл. 9 от Наредба № 4 от 4.03.2009 г. за условията и реда за предписване и отпускане на лекарствени продукти, тези лекарства се предписват на отделна рецептурна бланка, а според чл. 33, ал. 2 на същата наредба, те се приготвят в рамките на 24 часа от приемането на рецептата, освен в случаите, когато в частта „Subscriptio” има указание „Cito!” „Citissimo!” или „Statim!”.

Лекуващият лекар избира състава на магистралната рецептура спрямо заболяването и конкретния пациент. Липсата на дадено вещество на българския пазар не ограничава възможността на лекаря да го включи в предписание. Тъй като няма законово действаща процедура относно разрешението за употреба на активни и помощни вещества, необходимо условие, за да се изпълни подобна рецептура, е закупуването на въпросните субстанции от лицензиран производител или доставчик. За тази дейност не се изисква специално разрешително от аптеките.

Лекарят е задължен да посочи в предписанието вида и количеството на активното(ите) вещество(а), но не и да опише всички необходими помощни вещества. Магистър-фармацевтът има правото и възможността да избере и добави такива с цел получаване на конкретната лекарствена форма.

Ценообразуването на лекарствата, които се приготвят в аптека, се определя от Наредба за условията, правилата и реда за регулиране и регистриране на цените на лекарствените продукти (Обн. ДВ, бр. 40 от 30.04.2011 г., в сила от 30.04.2011 г., последно изменен с ДВ бр. 19 от 6.03.2020 г.). В чл. 12 на гореспоменатия нормативен акт се посочват следните правила:

1. При приготвяне на лекарствен продукт по магистрална и фармакопейна рецептура, в аптека не се начислява надбавка върху стойността на вложените лекарствени вещества (ЛВ), помощните вещества (ПВ) и опаковката.

2. Цените на лекарствените продукти, приготвяни по магистрална и фармакопейна рецептура в аптека, се определят с акт на ръководителя на аптеката, който се обявява на видно място в здравното заведение.

3. В цената на всеки лекарствен продукт по магистрална и фармакопейна рецептура се включва и сума в размер 2,50 лв. за оказаната от търговеца на дребно фармацевтична услуга по отпускане на лекарствения продукт.

Чл. 31, ал. 1, т. 3 на Наредба № 4 от 4.03.2009 г. за условията и реда за предписване и отпускане на лекарствени продукти гласи, че магистър-фармацевтът вписва по вид и остойността спомагателните материали и опаковките, които се използват за лекарствени продукти, приготвени по магистрална и фармакопейна рецептура в аптеките.

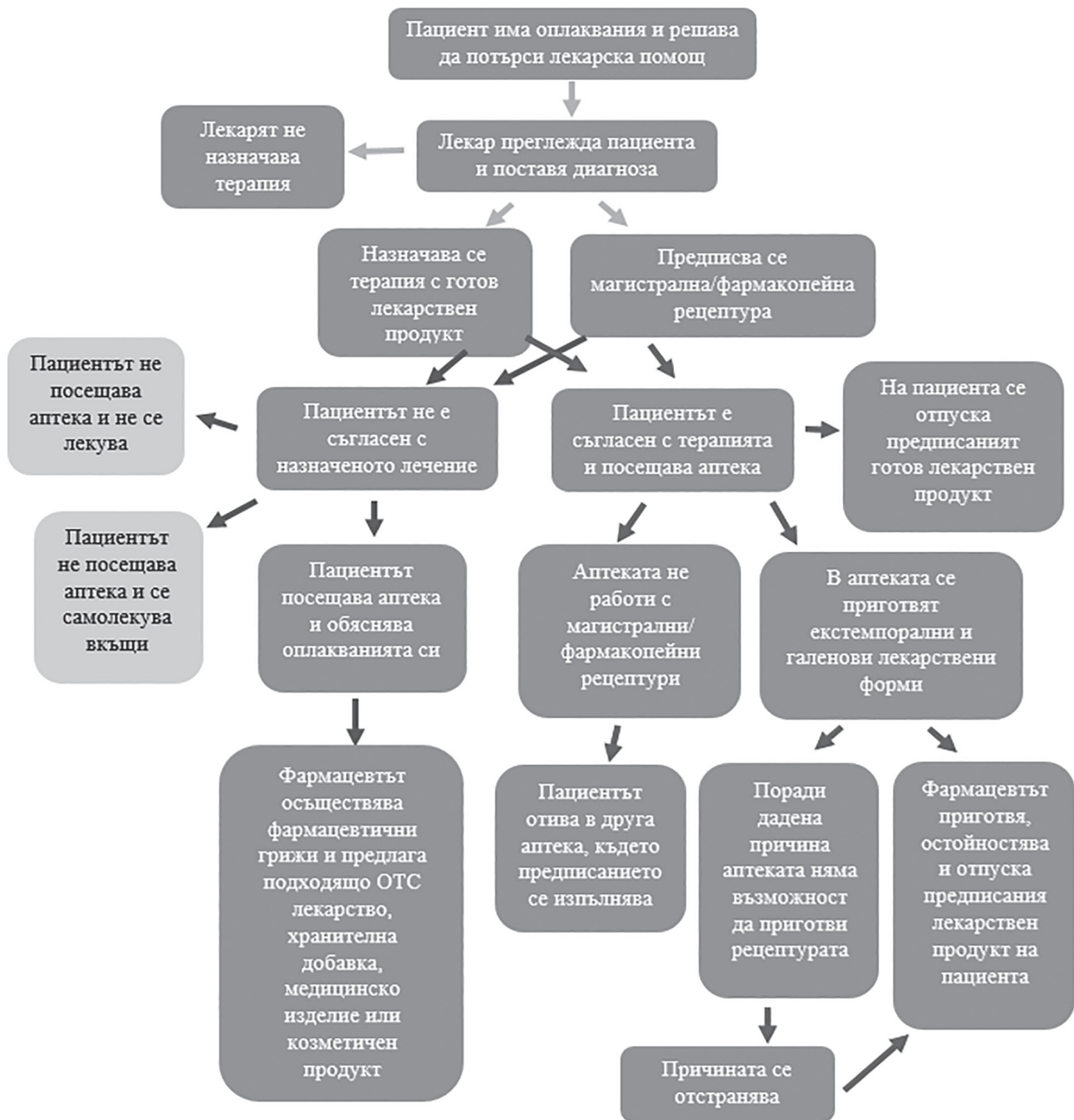
Различни лекарствени форми могат да бъдат приготвяни само в аптеки, получили нарочно разрешение за тази специфична дейност. Съществуват допълнителни изисквания към структурата им – определена е минимална площ от 40 m² и наличието на асистентско помещение с поне едно работно място, мивка и санитарен възел. В случай че аптека предяви желание за изготвяне на разтвори за парентерално приложение и лекарствени форми за очи, е необходимо да разполага с минимална площ от 50m² и асептичен бокс за приготвянето им (Петрова и др., 2017).

КОНЦЕПЦИЯ ЗА ПРЕДПИСВАНЕ НА МАГИСТРАЛНИ/ФАРМАКОПЕЙНИ РЕЦЕПТУРИ

Активни и помощни вещества

Пациентите нямат достъп нито до активните, нито до помощните вещества, нужни за приготвянето на даден лекарствен продукт. Този факт изключва необходимостта от издаване на разрешение за употреба, а регулацията се осъществява въз основа на други аспекти, които се контролират:

Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ) контролира производството, вноса и търговията на едро с активни вещества. Необходимо е физически-те или юридическите лица да бъдат регистрирани като търговци по българското законодателство (чл. 167а, раздел III, глава пета, ЗЛПХМ) и вписани в публичния регистър на вносителите, производителите



Фиг. 1. Примерна схема на предписване на магистрални/фармакопейни рецептури

лите и търговците на едро с активни вещества (чл. 167г, раздел III, глава пета, ЗЛПХМ).

Задължително изискване за помощните вещества, влагани в лекарствените продукти, е да бъдат произведени в съответствие с подходящите добри производствени практики за помощни вещества (чл. 160, ал. 1, т. 2а, раздел I, глава пета, ЗЛПХМ).

Междинни продукти, предназначени за производствена обработка от лице, получило разрешение за производство

Също както до активните и помощните вещества, пациентите нямат пряк достъп до междинни продукти за приготвяне на лекарства. Поради тази причина регулацията им се осъществява чрез издаване на разрешение за производство от директора на ИАЛ. Физическите или юридическите лица, желаещи да упражняват тази дейност, трябва да бъдат регистрирани като търговци на територията на България (чл. 146, ал. 1, раздел I, глава пета, ЗЛПХМ).

За да получи разрешение за производство, лицето трябва да разполага с квалифициран персонал

в зависимост от спецификата на произвежданите видове лекарствени продукти и лекарствени форми. Нужни са помещения за производство, контрол и съхранение на лекарствените продукти, снабдени с необходимото техническо оборудване и с лаборатории за контрол (чл. 148, раздел I, глава пета, ЗЛПХМ).

Лекарствени продукти в процес на разработване и/или изпитване

Тази група лекарства са извън изискването за разрешение за употреба по ред етични и научни причини. Те все още са в процес на анализиране и изпитване на основните фармакокинетични, фармакодинамични и токсикологични характеристики. Тяхната безопасност, качество и ефикасност не са доказани, следователно приложението им върху пациенти крие редица опасности. Рискът от употребата на лекарства в процес на изпитване, донякъде е оправдан, когато те са предназначени за лечение на болести, за които няма алтернативна терапия.

Лекарствени продукти, предназначени за износ

Износът на лекарствени продукти не засяга по никакъв начин безопасността на пациентите. На територията на Република България той може да се извършва от лица, които са получили разрешение за търговия на едро с лекарствени продукти или разрешение за производство. Ако е упълномощено производство, лицето може да извършва износ само на изготвените от него лекарствени продукти. За лекарствени продукти, включени в Позитивния лекарствен списък, за които е установен недостиг, не се разрешава износ за срока, за който се съдържат в списъка (чл. 217а, ал. 1, раздел IV, глава девета „б“, ЗЛПХМ).

Лекарствени продукти за модерна терапия и за лечение на конкретен пациент по специална поръчка на лечебно заведение за болнична помощ

Съгласно ЗЛПХМ лекарствен продукт за модерна терапия е лекарствен продукт, определен в чл. 2 от Регламент (ЕО) № 1394/2007 на Европейския парламент и на Съвета от 13 ноември 2007 г. относно лекарствените продукти за модерна терапия и за изменение на Директива 2001/83/ЕО и на Регламент (ЕО) № 726/2004.

Според чл. 2 на Регламент (ЕО) № 1394/2007 на Европейския парламент и на Съвета от 13 ноември 2007 г. лекарствен продукт за модерна терапия означава всеки от следните лекарствени продукти за хуманна употреба:

1. Лекарствен продукт за генна терапия;

2. Лекарствен продукт за терапия със соматични клетки;

3. Продукт, получен чрез тъканно инженерство.

В Приложение 1, Част IV на Директива 2001/83/ЕО се дефинират два от видовете лекарства за модерна терапия:

Лекарствен продукт за генна терапия

Биологичен лекарствен продукт, който има следните характеристики:

а) съдържа активно вещество, което съдържа или се състои от рекомбинантна нуклеинова киселина, използвана или прилагана на хора с цел регулиране, поправка, заместване, добавяне или изтриване на генна секвенция;

б) неговият терапевтичен, профилактичен или диагностичен ефект се свързва пряко със секвенция на рекомбинантна нуклеинова киселина, която той съдържа, или с продукт на генетичната експресия на тази секвенция.

Лекарствените продукти за генна терапия не включват ваксините срещу инфекциозни заболявания.

Лекарствени продукти за терапия със соматични клетки

Биологичен лекарствен продукт, който има следните характеристики:

а) съдържа или се състои от клетки или тъкани, които са били подложени на съществени манипулации, така че в тях са променени биологични характеристики, физиологични функции или структурни свойства, релевантни за предвиденото клинично приложение или се състои от клетки или тъкани, които в реципиента и в донора не са предназначени да бъдат използвани за същата(ите) основна(и) функция(и);

б) представя се като притежаващ свойства за лечение, предотвратяване или диагностициране на заболяване или се използва или прилага на хора с такава цел чрез фармакологичното, имунологичното или метаболитното действие на неговите клетки или тъкани.

ЗЛПХМ упълномощава прилагането на подобни лекарствени продукти при условие, че биват изготвени за конкретен пациент по индивидуално лекарско предписание. Друго необходимо условие е да се прилагат в лечебно заведение на изключителната професионална отговорност на лекар. Тъй като тези две изисквания намаляват риска за здравето на големи групи хора, е възможно да бъде избегната процедурата по издаване на разрешително за употреба.

Лекарствени продукти по специална поръчка на лечебно заведение за болнична помощ

При липса на алтернативно лечение за дадено заболяване се допуска приложението на лекарствен продукт, който не е достъпен на българския фармацевтичен пазар. Това може да се осъществи единствено за конкретен пациент под контрола на лекар.

Лечението с неразрешени за употреба в България лекарствени продукти, доставени по специална поръчка на лечебно заведение за болнична помощ, се урежда от Наредба № 10 от 17.11.2011 г.

Определят се условията и редът за лечение с:

1. Лекарствени продукти, които не са разрешени за употреба в Република България и останалите страни – членки на ЕС;

2. Лекарствени продукти, които са разрешени за употреба в Република България и страна – членка на ЕС, но не се разпространяват на българския пазар;

3. Лекарствени продукти, предназначени за състрадателна употреба (чл. 1, раздел I, Наредба № 10, 2011).

Не се разрешава доставка на неразрешени за употреба лекарствени продукти, ако в страната има разрешен лекарствен продукт за същото заболяване или индикации, със същото международно непатентно наименование (INN), вид на лекарствената форма и количество на активното вещество в дозова единица.

За да се осъществи предписването на неразрешени за употреба лекарствени продукти, е необходимо ръководителят на лечебното заведение за болнична помощ да определи състава на комисия, състояща се от трима лекари от съответното лечебно заведение, като поне един от тях трябва да притежава призната специалност по профила на заболяването. В комисията вземат участие още фармацевт и юрист (чл. 4, раздел II, Наредба № 10, 2011).

Комисията предписва неразрешен за употреба лекарствен продукт за конкретен пациент с протокол, а към него се прилага писмено информирано съгласие на пациента. Тя определя нужното количество от лекарството според необходимия лечебен курс, като то не може да бъде повече от терапевтичната доза за тримесечно лечение. При необходимост от удължаване на терапията се съставя нов протокол (чл. 5, раздел II, Наредба № 10, 2011). Протоколите се изготвят в три екземпляра – един се съхранява в лечебното заведение, втори се изпраща на Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ), а третият е предназначен за пациента, съответно за аптеката на лечебното заведение. Копие от протокола се прилага и към досието на пациента (чл. 7, раздел II, Наредба № 10, 2011).

Комисията има право да внесе предложение за осигуряване на неразрешени за употреба лекарствени продукти, които да бъдат на разположение в лечебното заведение при необходимост от прилагане за конкретен пациент. Съставя се протокол с определените необходими количества лекарствени продукти за определен период от време, съобразно профила на лечебното заведение, но за не повече от три месеца (чл. 6, раздел II, Наредба № 10, 2011). Тази процедура се провежда ежегодно в срок до 28 февруари на съответната година (чл. 16, раздел III, Наредба № 10, 2011).

Лекарствените продукти, които отговарят на изискванията по чл. 266а, ал. 1, се включват в списък, който се утвърждава от министъра на здравеопазването и се публикува на интернет страницата на Министерството на здравеопазването ежегодно в срок до 1 май. Списъкът има действие до утвърждаването на нов такъв. Промени или изключване на лекарствени продукти от списъка по чл. 266а от ЗЛПХМ се правят при настъпване на промяна в обстоятелствата по изготвянето му и се публикуват на интернет страницата на Министерството на здравеопазването (чл. 16, раздел III, Наредба № 10, 2011).

Списъкът с определените по чл. 266а от ЗЛПХМ лекарствени продукти съдържа следната информация:

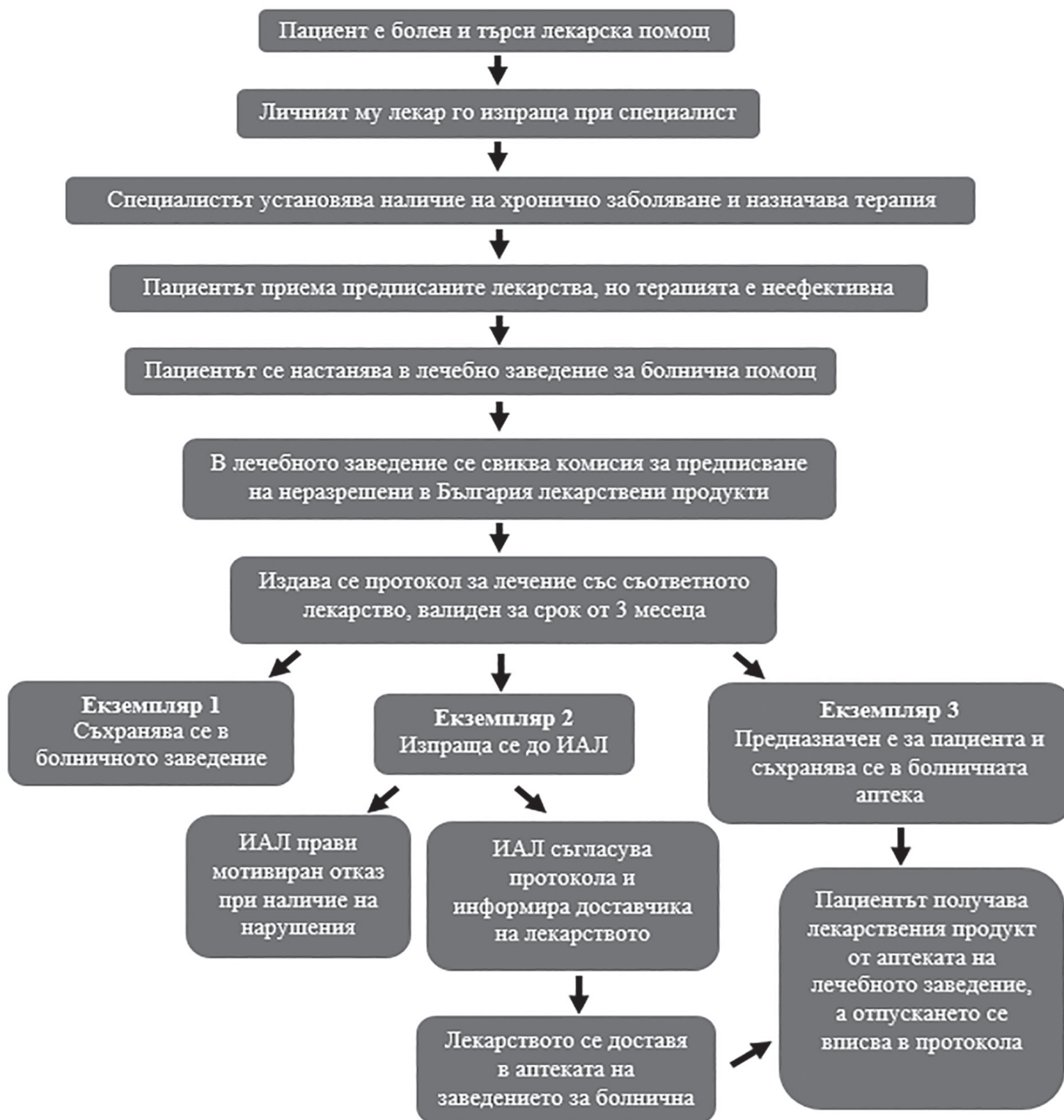
1. Код по анатомо-терапевтично-химичната (АТС) класификация;
2. Международно непатентно наименование, към което принадлежи продуктът;
3. Заболяване по международен код на заболяванията;
4. Лекарствена форма и количество активно вещество;
5. Допълнителна информация.

Неразрешените за употреба лекарствени продукти се получават и съхраняват в аптеката на лечебното заведение и пациентът ги получава от там. Отпускането на лекарството се вписва в екземпляра от протокола, който се съхранява в аптеката на лечебното заведение (чл. 10, раздел II, Наредба № 10, 2011).

Ако предписан за конкретен пациент неразрешен лекарствен продукт не е използван за лечението му, той може да бъде използван за лечението на друг пациент след предписване (чл. 11, раздел II, Наредба № 10, 2011).

**КОНЦЕПЦИЯ ЗА ПРЕДПИСВАНЕ НА
НЕРАЗРЕШЕНИ В БЪЛГАРИЯ ЛЕКАРСТВЕНИ
ПРОДУКТИ ПО ЧЛ. 266А НА ЗЛПХМ**

– подход, който се фокусира върху подобряване качеството на живот на пациентите и намаляване на страданието.



Фиг. 2. Примерна схема за предписване на неразрешен в България лекарствен продукт по чл. 266а на ЗЛПХМ

Лекарствени продукти за състрадателна употреба

Съществуват редица заболявания, които ограничават качеството и продължителността на живот и за които няма пълно лечение. В такива случаи е уместно провеждането на т.нар. палиативни грижи

ЗЛПХМ определя лекарствен продукт за състрадателна употреба като лекарствен продукт за палиативна употреба по смисъла на чл. 83, параграф 2 от Регламент (ЕО) № 726/2004 на Европейския парламент и на Съвета:

„Палиативна употреба се дефинира като предоставяне на лекарствен продукт на разположение по хуманни съображения на група пациенти, страдащи от хронично или тежко инвалидизиращо заболяване или заболяване, което може да се счита за животозастрашаващо и които не могат да бъдат лекувани удовлетворително с помощта на разрешен лекарствен продукт. Въпросният лекарствен продукт трябва да бъде или обект на заявление за разрешение за търговия, или в процес на клинично изпитване” – чл. 83, Дял V, Регламент (ЕО) № 726/2004.

„Той трябва да съдържа нова, все още неразрешена субстанция, да представлява нововъведение от гледна точка на неговата терапевтична, научна или техническа стойност или предоставянето на разрешение да бъде в интерес за пациентите” – чл. 3, Дял I, Регламент (ЕО) № 726/2004.

Въпреки че лекарствен продукт не може да бъде пуснат на пазара на дадена държава членка, без да е получил разрешение за употреба от компетентните органи в нея (чл. 6, Директива 2001/83/ЕО), държавите членки могат да предоставят лекарствени продукти за състрадателна (милосърдна) употреба на разположение за целите на палиативните грижи.

Лечение по програма за състрадателна употреба може да се осъществи след съгласуване с ИАЛ. Разрешено е провеждане в болници за активно и продължаващо лечение, комплексни онкологични центрове и лечебните заведения към Министерския съвет, Министерството на отбраната, Министерството на вътрешните работи, Министерството на правосъдието и Министерството на транспорта, информационните технологии и съобщенията (чл. 19, ал. 2, раздел IV, Наредба № 10, 2011).

При наличие на съгласувана от ИАЛ програма, лекуващият лекар има право да уведоми пациент със съответното заболяване за възможността за включване в нея. Това може да се случи само след като пациентът подпише писмен документ за информирано съгласие. Болният трябва да съобщава всички подозирани нежелани лекарствени реакции на лекуващия лекар (чл. 26, раздел IV, Наредба № 10, 2011) и има право да се оттегли от програмата по всяко време (чл. 24, раздел IV, Наредба № 10, 2011).

Програмата за състрадателна употреба продължава, докато лекарственият продукт бъде пуснат на пазара, но не по-късно от една година от започването ѝ или отговорното лице прекрати програмата предсрочно, за което уведомява ИАЛ (чл. 28, раздел IV, Наредба № 10, 2011).

Към момента в нашата страна все още няма съгласувана от ИАЛ програма за състрадателна употреба.

РОЛЯ НА ФАРМАЦЕВТА В ЛЕЧЕНИЕТО С НЕРАЗРЕШЕНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

Ролята на фармацевта в лечението с неразрешени лекарствени продукти е комплексна и обхваща редица регулаторни и технологични аспекти:

1. Магистрални и фармакопейни рецептури се приготвят само в аптека от магистър-фармацевт или помощник-фармацевт, който е под надзора на магистър-фармацевт (чл. 220, ЗЛПХМ);

2. При отпускане на лекарствени продукти, магистър-фармацевтът е длъжен да предостави информация и съвети на пациентите, изразени на лесен за възприемане език, относно безопасното и ефективното приемане и използване на лекарствени продукти (чл. 36, раздел I, глава четвърта, Наредба № 4, 2009);

3. Като медицински специалисти, магистър-фармацевтите са длъжни да съобщават незабавно всяка подозирана сериозна или неочаквана нежелана лекарствена реакция, свързана с употребата на даден лекарствен продукт (чл. 34, ал. 5, раздел II, глава трета, ЗЛПХМ).

4. Магистър-фармацевт задължително взема участие в комисията на дадено лечебно заведение, чрез която се предписват неразрешени за употреба лекарства (чл. 4, глава втора, Наредба № 10, 2011);

5. Лекарствени продукти по специална поръчка на лечебно заведение достигат до пациента чрез болничната аптеката. Получаването на лекарствения продукт се вписва в екземпляра от протокола, който се съхранява в аптеката на лечебното заведение (чл. 10, раздел II, Наредба № 10, 2011), а всичко това се осъществява под ръководството на магистър-фармацевт.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Регулацията на лекарствената употреба се развива усилено през последните 50 години, поставяйки акцент върху безопасността, качеството и ефективността на лекарствените продукти чрез въвеждане на процедури по разрешение за употреба на дадено лекарство;

Установено е, че са налице редица обстоятелства, които налагат допускането на изключения от съществуващите изисквания за приложение само на разрешени за употреба лекарства – педиатрични и

гериатрични пациенти, високо резистентни заболявания, пациенти в терминална фаза и др.

Подобни ситуации са предвидени в Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина – дефинирани са групи лекарства, които биха могли да се прилагат без издадено разрешение за употреба при строго определени специфични условия;

Една от най-често използваните възможности е тази за лечение на конкретен пациент с неразрешен в България лекарствен продукт, като това става съгласно чл. 266а на ЗЛПХМ.

ЛИТЕРАТУРА

- Hajar R. History of Medicine Timeline. Heart Views. 2015;16(1): 43–45.
- Khakurel B, Shrestha R, Joshi S, Thomas D. Evolution of the Pharmacy Profession and Public Health. In: Thomas D. Clinical Pharmacy, Drug Information, Pharmacovigilance, Pharmacoeconomics and Clinical Research. Elsevier; 2019. p. 13-30.
- Kim JH, Scialli AR. Thalidomide: The Tragedy of Birth Defects and the Effective Treatment of Disease. Toxicological Sciences. 2011;122(1):1–6.
- Lebanova H, Getov I. Patient reporting of adverse drug events – a narrative review. Scripta Scientifica Pharmaceutica. 2014;1(1):14-19.
- Meade TW. Subacute myelo-optic neuropathy and clioquinol. An epidemiological case-history for diagnosis. British Journal of Preventive & Social Medicine. 1975;29(3):157–169.
- Paine MF. Therapeutic Disasters That Hastened Safety Testing of New Drugs. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2017;101(4):430-434.
- Rägo L, Santoso B. Drug Regulation: History, Present and Future. In: van Boxtel CJ, Santoso B, Edwards IR. Drug Benefits and Risks: International Textbook of Clinical Pharmacology. IOS Press; 2008. p. 65-77.
- Воденичарова А, Златанова-Великова Р, Янакиева А. Необходимост от етични норми в дейността на здравния мениджмънт. Здравна политика и мениджмънт. 2017;17(1):49-50.
- Димитрова З, Георгиев С, Андреевска К, Маджаров В, Грекова Д, Кискинова Р. История на Фармацията.София: ТЕА Дизайн ООД; 2016.
- Директива 2001/83/ЕО на Европейския парламент и на съвет от 6 ноември 2001 година за утвърждаване на кодекс на Общността относно лекарствени продукти за хуманна употреба.
- Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина (ЗЛПХМ) (Обн., ДВ, бр. 31 от 13.04.2007 г., в сила от 13.04.2007 г., последно изменен с ДВ, бр. 17 от 25.02.2020 г.)
- Наредба № 10 от 17 ноември 2011 г. за условията и реда за лечение с неразрешени за употреба в България лекарствени продукти и лекарствени продукти за състрадателна употреба, както и за условията и реда за включване, промени, изключване и доставка на лекарствени продукти от списъка по чл. 266а, алз. 2 от закона за лекарствените продукти в хуманната медицина.
- Кирилов Б, Стоименова А, Григоров Е, Георгиев С, Петкова-Георгиева Е. Рационална употреба на лекарства. Март 2019. ТЕА Дизайн ISBN: 978-619-90647-9-5.
- Наредба № 4 от 4 март 2009 г. За условията и реда за предписване и отпускане на лекарствени продукти.
- Наредба за условията, правилата и реда за регулиране и регистриране на цените на лекарствените продукти (Обн., ДВ, бр. 40 от 30.04. 2013 г., в сила от 30.04.2013 г., последно изменен с ДВ, бр. 19 от 6.03.2020 г.)
- Петрова Г, Гетов И, Манова М, Андреевска К, Грекова Д, Лебанова Х. Търговия на дребно с лекарства. В: Петрова Г, Петкова В, Гетов И, Стоименова А, Савова А, Манова М, и др. Социална фармация и фармацевтично законодателство. София: Инфофарма ЕООД; 2017. p. 181-193.
- Регламент (ЕО) № 726/2004 на Европейския парламент и на Съвета от 31 март 2004 година за установяване на процедури на Общността за разрешаване и контрол на лекарствени продукти за хуманна и ветеринарна употреба и създаване на Европейска агенция по лекарствата.

✉ **Адрес за кореспонденция:**
 Маг.-фарм. Йоана Сотирова
 Медицински университет – Варна
 Факултет „Фармация“
 бул. „Цар Освободител“ 84
 Варна 9000
 e-mail: yoanansep@abv.bg

ПРЕВОДНИ СТАТИИ TRANSLATED ARTICLES

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: Knoeff J, et al. Medication practice in hospitals: are nanosimilars evaluated and substituted correctly?

Published by group.bmj.com.

Eur J Hosp Pharm 2018;25:79–84.

doi: 10.1136/ejhpharm-2016-001059

МЕДИЦИНСКА ПРАКТИКА В БОЛНИЦИТЕ: НАНОПОДОБНИТЕ ПРАВИЛНО ЛИ СА ОЦЕНЕНИ И ЗАМЕСТЕНИ?

Джозефин Кноев^{1,2}, Бийт Флюман¹, Стефан Мюлебах^{1,3}

¹Вифор фарма ООД, Глатбруг, Швейцария

²Факултет на науките, Амстердамски свободен университет, Амстердам, Нидерландия

³Катедра по фармацевтични науки, Университет на Базел, Базел, Швейцария

MEDICATION PRACTICE IN HOSPITALS: ARE NANOSIMILARS EVALUATED AND SUBSTITUTED CORRECTLY?

Josefen Knoeff^{1,2}, Beat Flühmann¹, Stefan Mühlebach^{1,3}

¹Vifor Pharma Ltd., Glatbrugg, Switzerland

²Faculty of Sciences, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, Noord-Holland, The Netherlands

³Department of Pharmaceutical Sciences, University of Basel, Basel, Switzerland

РЕЗЮМЕ

Въведение: Това проучване изследва избора на лекарството и поведението на болничните фармацевти за интравенозни желязосъдържащи продукти, включително желязна захароза и нейни подобни, със специален акцент върху заместването и взаимозаменяемостта във Франция и Испания. Желязо-въглексидратните комплексни лекарства представляват различни налични интравенозни желязосъдържащи лекарства и са част от класа на небιологичните комплексни лекарства (НБКЛ), разширяващ се клас лекарства до 30 търговски марки, налични в интравенозната фармакотерапия и над 50 в клиничното развитие. Последващи версии на желязната захароза се появиха на някои пазари като Франция и Испания, които бяха одобрени. Въпреки това са наблюдавани разлики в клиничната ефикасност и безопасност на аналозите на желязната захароза в сравнение с референтното оригинално лекарство Venofer, поставяйки под въпрос тяхната еквивалентност, оценена за разрешение и съответно тяхната заместимост и взаимозаменяемост.

Метод: 70 френски и 70 испански болнични фармацевти бяха анкетирани чрез онлайн въпросник за техния формулярен избор и поведение на интравенозните лекарства за желязо.

Резултати: Има малко информация за характеристиките на този клас лекарства и съобщени разлики в безопасността и ефикасността между желязната захароза и подобни на желязната захароза. В приблизително 85% от случаите интравенозното желязо се избира според болничния формуляр. В 30% (Франция) и 34% (Испания) случаите се отпуска подобна на желязо захароза, тъй като формулярът изисква отпускане на алтернативно лекарство с по-ниска цена, когато е налично. В 26% (Франция) и 52% (Испания) случаите лекарят не е информиран за подобна промяна на лекарството, използвайки подобен продукт.

Заклучения: Оценката на подобни на НБКЛ за заместване и обмен от болнични фармацевти рядко се основава на научни и клинични критерии, а по-скоро само на аспекти на разходите, което не гарантира безопасна, ефикасна и рентабилна употреба на такива лекарства.

ABSTRACT

Introduction: This study investigates the drug selection and dispensing behaviour of hospital pharmacists of intravenous iron products including iron sucrose and iron sucrose similar, with special emphasis on substitution and interchangeability in France and Spain. Iron-carbohydrate complex drugs represent different available intravenous iron drugs and are part of the non-biological complex drug (NBCD) class, an expanding drug class with up to 30 brands available in intravenous pharmacotherapy and over 50 in clinical development. Follow-on versions of iron sucrose have appeared in some markets such as France and Spain, which were authorised by the generic approval pathway. However, differences in clinical efficacy and safety of iron sucrose similars compared with the reference originator drug Venofer have been observed, putting a question mark on their equivalence as assessed for authorisation and consequently their substitutability and interchangeability.

Method: 70 French and 70 Spanish hospital pharmacists were surveyed via an online questionnaire on their formulary selection and dispensing behaviour of intravenous iron medicines.

Results: There is little awareness about the characteristics of this class of drugs and the reported differences in safety and efficacy between iron sucrose and iron sucrose similars. In approximately 85% of cases the intravenous iron is chosen according to the hospital formulary. In 30% (France) and 34% (Spain) of cases an iron sucrose similar was dispensed because the formulary requires dispensing an alternative lower cost drug when available. In 26% (France) and 52% (Spain) of cases the physician is not informed on such a medication change using a similar product.

Conclusions: Evaluation of NBCD similars for substitution and interchange by hospital pharmacists is rarely based on scientific and clinical criteria but rather on cost aspects only, which does not ensure safe, efficacious and cost-effective use of such drugs.

ВЪВЕДЕНИЕ

Повечето интравенозни железни продукти се използват за лечение на железен дефицит (анемия). Тези сложни лекарства са нанолекарства, които попадат в категорията на небиологични комплексни лекарства (НБКЛ). НБКЛ се определя като „лекарствен продукт, който не е биологично лекарство, чието активното вещество не е хомомолекулярна структура, а се състои от различни (тясно свързани и често наночастици) структури, които не могат да бъдат изолирани и цялостно изчислени, охарактеризирани и/или описани с физикохимични аналитични средства. Също така не е известно кои структурни елементи могат да повлияят на терапевтичните показатели. Съставът, качеството и ин виво представянето на НБКЛ са силно зависими от производствените процеси. Примери за НБКЛ наред с други са: липозоми, желязо-въглехидратни („желязо-захар“) лекарства и „глтирамоиди“ (1). Въпреки че има подобно ниво на сложност на биологичните продукти, този клас лекарства по дефиниция се различава от биологичните и следователно не се оценява като такъв. Въпреки това те споделят подобна парадигма. Когато бяха разработени последващи продукти от желязна захароза, техният колоиден/наномеди-

цински аспект не беше разгледан и по този начин те бяха оценени според общата парадигма, която се основава на подход на еднаквост, предоставящ терапевтична еквивалентност. Разрешението за генерични лекарства се основава на фармацевтична еквивалентност, показваща еднаквостта на активната фармацевтична съставка и биоеквивалентността с посочения референтен продукт, което позволява отказ от проучвания за ефикасност и безопасност. Генеричните лекарства се считат за взаимозаменяеми и заместващи се копия, което означава, че фармацевтите могат многократно да сменят (превключват) оригинала на генерик, без задължение да информират лекуващия лекар.

Въпреки това, поради сложността на НБКЛ в структурата и фармакокинетиката им, показването на еквивалентност е по-голямо предизвикателство, тъй като оценката за сравнение се занимава с физикохимично непълно идентифициран/охарактеризиран високомолекулен лекарствен обект (вж. Фиг. 1). Също така моделът на (активно) свързване и разпределение, където плазмената концентрация на лекарството не представлява фармакологично управляващото централно отделение, не е добре установен. Свързването и биоразпределението и като

следствие от това – фармакодинамиката, са силно зависими от размера/разпределението на размера и състава на лекарството с наночастици, състоящо се от полимерна сърцевина с околна обвивка, което има отражение върху кинетиката, ефикасността и безопасността на лекарството. Понастоящем клинично значимите качествени характеристики остават неизвестни.

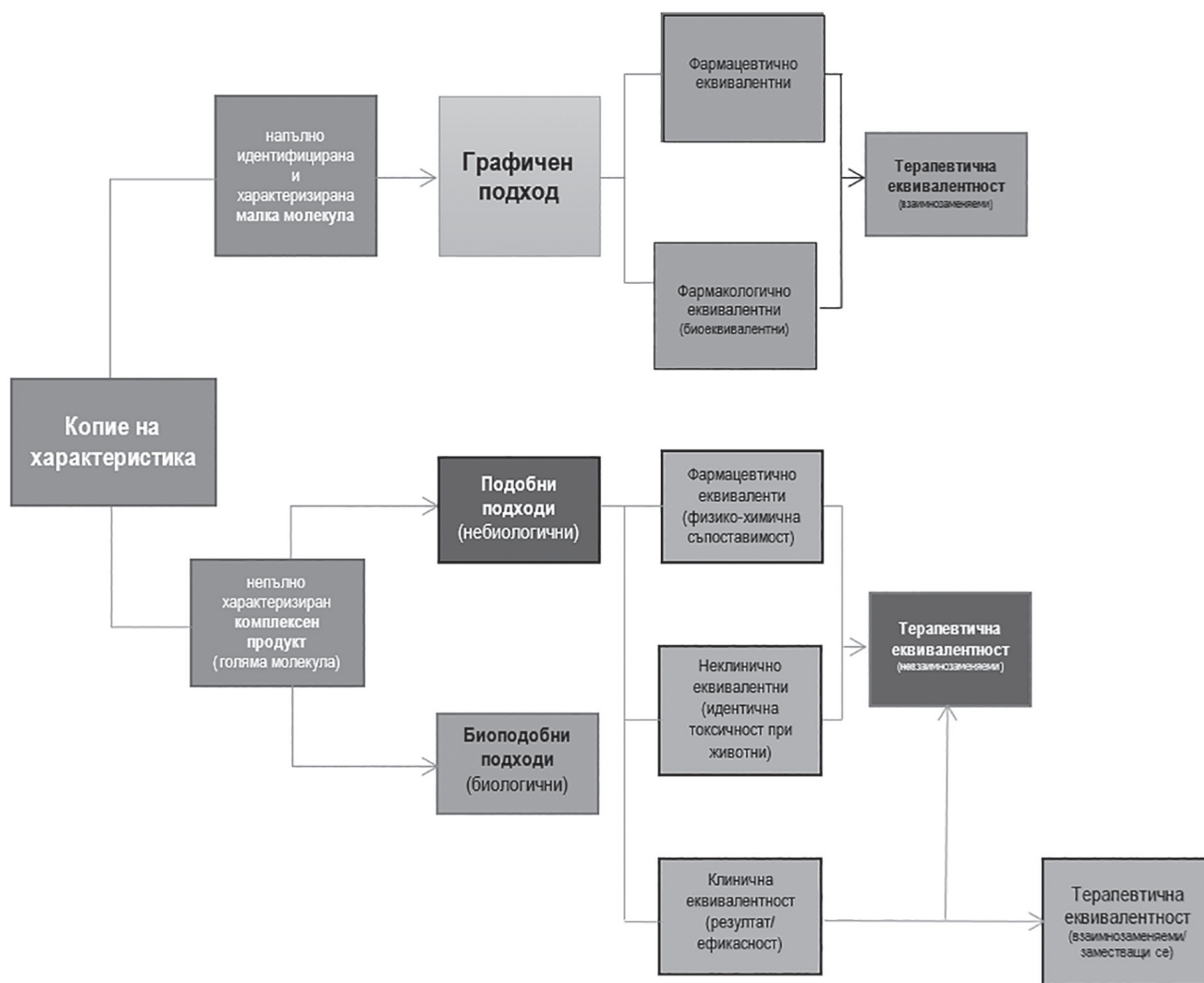
Две клинични проучвания при пациенти с късен стадий на хронично бъбречно заболяване на хемодиализа за първи път демонстрират липса на терапевтична еквивалентност за наноподобен (оригинален Venofer) и последващите негови генерични продукти (2,3). Venofer е наночастичен желязен захарозен препарат, използван интравенозно за доставяне на желязо (III) по физиологичния път на желязото, често прилаган в комбинация със скъпи стимулиращи еритропоезина агенти (ESA) за постигане на оптимални нива на хемоглобин (Hb). Последващите негови генерични продукти, така наречените подобни на желязна захароза (ISS), бяха одобрени по общ път, без да се обърне внимание на размера на частиците или оценката на биоразпределението. Физикохимичните и неклиничните сравнителни данни на различни ISS и оригинатора са публикувани в няколко проучвания. Докато някои ISS са показани като физикохимични и структурно подобни на оригинатора, други дори не отговарят на съответните монографии на фармакопеята (4-8). В две клинични проучвания се наблюдават бърз спад в нивото на Hb и свързаните с това фармакодинамични параметри на желязо като феритин и насищане на трансферин (TSAT) чрез заместване на оригинатора с ISS. Значително по-високи дози интравенозно желязо, както и ESA, бяха необходими за ISS за стабилизиране на пациенти на целевите нива на Hb, така ISS са по-малко разходноефективни (2,3). Забележително е, че използваните ISS бяха в съответствие с изискванията за фармакопея, което предполага критично клинично значимите качества на тези типове лекарствени продукти да не са напълно разбрани. По-нататъшни клинични доклади също показват различни резултати за безопасността, като например повишаване нивата на маркерите на възпаление при пациенти на хемодиализа и значително по-голям брой нежелани реакции при пациенти с гинекологични проблеми, когато използват ISS (9,0). Поне в два от тези доклади се съобщава, че фармацевтите са заменили оригиналното лекарство с последваща негова генерична версия, без да се уведомява предписващият лекар, следвайки обичайната практика за генерични лекарства, но също така представяща

рискове за най-добрата терапевтична практика и полза за пациента. Клиничните изпитвания на Lee et al (10) и Rottembourg et al (2) бяха инициирани от изследователите проучвания, подкрепени от Vifor Pharma, докато клиничните изпитвания на Agüera et al (3) и Martin-Malo et al (9) са инициирани независимо от трети страни.

Общата парадигма, при която липсват специфичните клинични и неклинични данни за безопасност и ефикасност на лекарството, което трябва да бъде разрешено, не е подходяща за оценка на последващи НБКЛ. Въпреки че ISS споделят общо международното непатентовано име с оригинатора, не може да се приеме, че двете формулации са терапевтично еквивалентни и следователно могат да показват клинично значими разлики. Многократното сменяне (превключване) на различни формулации може да създаде проблеми за пациентите. Алармирани от тези клинични открития, Американската администрация по храните и лекарствата (FDA) и Европейската агенция по лекарствата (EMA) издадоха проекти на насоки и документи за обсъждане, предлагащи поетапно *in vitro*, неклинични и клинични тестове като предпоставка за определяне на степента на сходство и в крайна сметка мястото в терапията или възможността за обмен или сменяне (превключване) между такива продукти (11-12).

Въпреки сложността на НБКЛ и последиците от демонстрирането на терапевтична еквивалентност, те бяха поставени в научната програма на регулаторите и регулаторните учени и на тях все повече се обръща внимание, изглежда обаче все още липсва осведоменост сред здравните специалисти, включително болничните фармацевти, които трябва да избират такива продукти за болничната листа и дефинират правилната им употреба, пряко засягайки пациентите. В случая с НБКЛ е особено важно фармацевтите да поемат отговорност, като използват своя фармацевтичен опит в оценката и избора на лекарства, за да позволят правилния избор на лекарство, целящ терапевтична полза за пациента, както и разходоефективната употреба на лекарства.

Това проучване дава представа за текущия процес на вземане на решения от фармацевтите за употребата на интравенозни желязни продукти в болница и общата практика и възприятието за замесимост на различни видове интравенозни желязни продукти, включително ISS като типични представители на НБКЛ.



Фиг. 1. Постигане на терапевтична еквивалентност за генерични лекарства и подобни (24)

МЕТОДИ

Общо 140 болнични фармацевти, участващи в оценката и подбора на лекарствени форми във Франция и Испания (70 във всяка държава), бяха анкетирани чрез 35-минутен онлайн въпросник през 2013 г. Този брой позволява ниво на доверие от 90% и марж на грешка от 10%, ако приемем, че 5000 болнични фармацевти практикуват във Франция и 3000 в Испания(15,16). Те бяха анкетирани въз основа на следните ключови критерии: да са наети като болнични фармацевти; да са практикували в продължение на 3–30 години след завършване на официално фармацевтично образование и обучение; да участват в решенията за закупуване на лекарства и да не са свързани като клинични изследователи, консултанти, служители, лектори или в каквото и да е друго качество с рекламна/маркетингова агенция, агенция за маркетингови изследвания, регулаторен

орган или фармацевтична компания. Други включени критерии и номера са показани в Таблица 1.

РЕЗУЛТАТИ

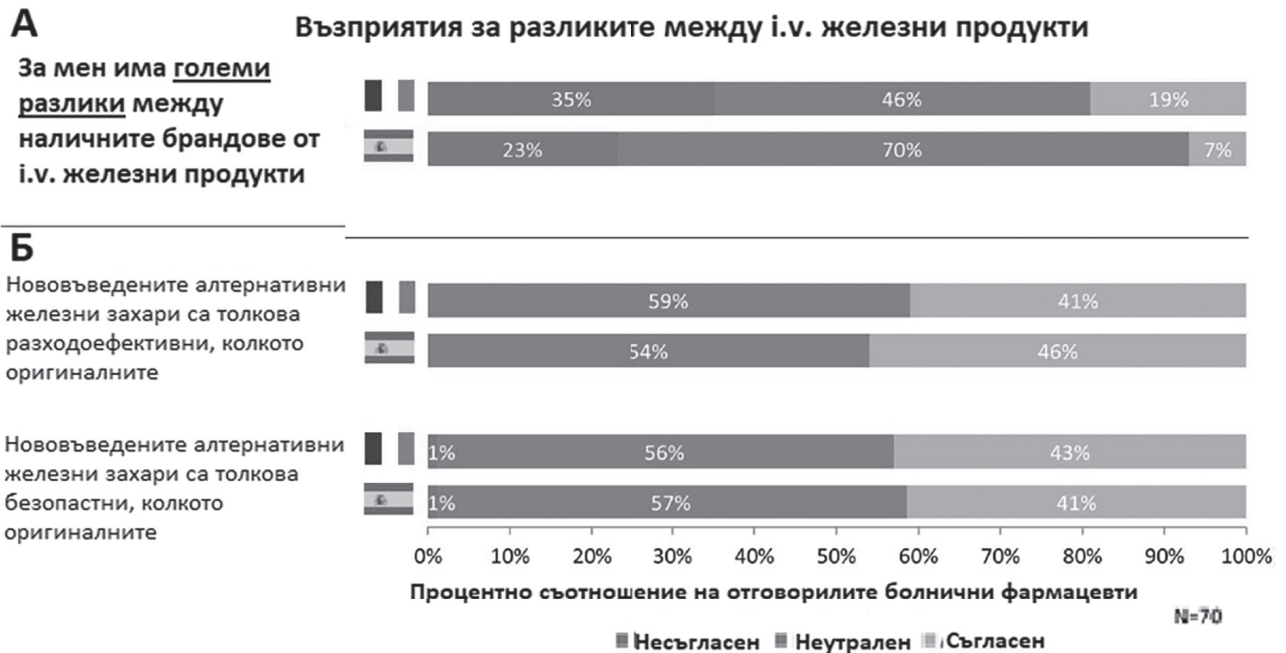
Информираност за разликите между интравенозните желязни продукти

Информираността сред болничните фармацевти за разликите между наличните първоначални интравенозни марки желязо е ниска. Във Франция и Испания съответно 35% и 23% от болничните фармацевти смятат, че няма съществени разлики между наличните първоначални интравенозни марки желязо и съответно само 19% и 7% вярват, че има важни разлики (Фиг. 2А). По отношение на желязната захароза голяма част ($\pm 40\%$) от болничните фармацевти посочват, че ISS са също толкова ефективни и безопасни, колкото оригиналната (Фиг. 2Б).

Табл. 1. Характеристики на отговорилите болнични фармацевти

	Франция 2013	Испания 2013
Среден брой години практика	16.3	14.5
Участие в решенията за закупуване на наркотици		
Вземане на самостоятелни решения	24%	13%
Вземане на решения съвместно с други	76%	87%
Участие в закупуването на генерични лекарства		
Вземане на самостоятелни решения	39%	37%
Вземане на решения съвместно с други	61%	63%
Участие в определянето на кои интравенозни железни продукти да се предлагат на формуляр		
Вземане на самостоятелни решения	19%	11%
Вземане на решения съвместно с други	81%	89%
Друг човек решава	0%	0%
Участие в определянето на насоки/протоколи за интравенозни железни продукти		
Вземане на самостоятелни решения	13%	7%
Вземане на решения съвместно с други	86%	90%
Друг човек решава	1%	3%
Участие в ценови преговори за използване на интравенозни железни продукти		
Вземане на самостоятелни решения	66%	69%
Вземане на решения съвместно с други	23%	24%
Друг човек решава	11%	7%

Процес на взимане на решение за заместване



Фиг. 2. Резултати от проучването на възприятията на фармацевтите за разликите между наличните оригинални интравенозни (iv) железни продукти (А) и между IS и желязна захароза, подобни (Б) през 2013 г. Използва се 7-бална скала, където 1 означава „напълно несъгласен“ и 7 означава „напълно съгласен“

За отпускането на лекарства 80–90% от решението за използването на специфична интравенозна марка желязо е взето, като се използва лекарственият списък с продукти или насоки/протоколи, които насочват отпускането на лекарства (Фиг. 3А). В останалите случаи решението за интравенозно желязо се взема или от лекаря, или от фармацевта. Както е показано на Фиг. 3Б, 43% (Франция) и 34% (Испания) от фармацевтите споменават, че имат пълни правомощия да превключват интравенозните железни продукти на алтернативи без въпроси. В случая на желязна захароза, 64% и 33% от болниците, изследвани съответно във Франция и Испания, не са включили оригинатора на IS в лекарствения списък. Във Франция основната причина за избора на лекарства е цената или покритието от платеща. 34% от фармацевтите възприемат покритието на разходи/лек.листа на ISS като полезно срещу 14% за IS. 29% от фармацевтите виждат ограничението за покритие на разходи/лек.листа за IS като ограничение, докато 9% виждат това ограничение за ISS.

Кой взема действителното решение?

Според Фиг. 4А решението за това коя желязна захароза да се отпуска се взема от лекуващия лекар в 27% (Франция) и 21% (Испания) от случаите и от фармацевта в 43% (Франция) и 45% (Испания) на случаите. В останалите 30% и 34% от случаите фармацевтът е длъжен да предостави ISS съгласно стандартните оперативни процедури на институци-

ята, за да използва „по-евтина“ алтернатива, когато е налична. Когато на болничния фармацевт е разрешено да отпуска алтернативно лекарство от желязна захароза, предписващият лекар в повечето случаи се информира като учтивост (Фиг. 4А). Във Франция и Испания съответно 74% и 48% от фармацевтите информират лекуващия лекар за отпускане на ISS, респективно 26% и 52% от фармацевтите не информират лекуващия лекар (Фиг. 4Б).

Последици от настоящото поведение на дозиране

Решението, взето в болниците относно отпускането на желязна захароза по лекарско предписание, е довело до средно 47% и 38% заместване на марковия IS в ISS в съответните отделения на Франция и Испания, съответно (Фиг. 5). Този брой се е променил по непоследователен начин в сравнение с 2012г. В някои отделения използването на ISS се е увеличило, докато в други е намаляло.

ДИСКУСИЯ

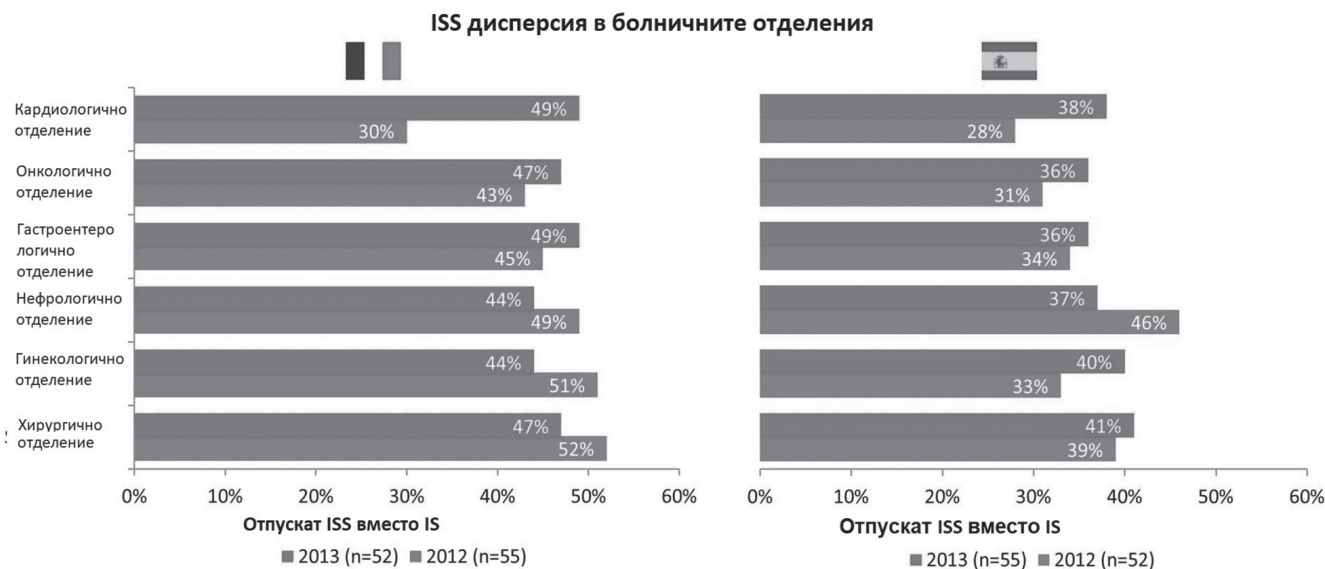
Различните оригинални марки на интравенозни железни продукти, съставени от различни железни карбохидратни комплекси, се различават в клиничната си ефективност и профила си на безопасност. Това води до различно етикетирание по отношение на дозировката и профила на безопасност, тъй като те не могат да бъдат идентифицирани, не трябва да



Фиг. 3. Резултати от проучването кой е отговорен за вземане на решение за интравенозно (iv) използване на железен продукт (А) и правото на фармацевта да смени (превключи) марков железен продукт на алтернативен (Б) през 2013 г. Използва се 7-степенна скала, където 1 означава напълно несъгласен“ и 7 означава „напълно съгласен“



Фиг. 4. Резултати от проучването относно поведението при вземане на решения за отпускане на алтернативни лекарства от желязна захароза: (А) Сините пръчки-зони представляват пропорцията, при която решението за отпускане на подобна желязна захароза (ISS) се взема от лекаря (27% във Франция, 21% в Испания). Зелените зони заедно представляват дела, при които решението за издаване на ISS се взема от фармацевта (43% във Франция, 45% в Испания). Червените зони представляват случаи, при които от фармацевтите се изисква да издадат ISS (30% във Франция, 34% в Испания). (Б) Поведение на фармацевтите при информиране на лекарите, когато решат да преминат към алтернативно лекарство за желязна захароза през 2013 г. Делът на неинформираните лекари е сумата от отговори 4 + 5 + 7 от фигура 3А, а делът на информираните лекари е сбор от отговори 1 + 2 + 3 + 6 от фигура 3А.



Фиг. 5. Резултати от проучването за средната честота (%) желязна захароза (IS) подобна такава (ISS), която се прилага вместо IS в различни отделения във Франция (вляво) и Испания (вдясно) през 2012 и 2013 г. N означава брой болнични фармацевти, отговорили на въпроса.

се предприема тяхното заместване (17-21). Въпреки този факт, много фармацевти не са наясно с тези важни различия между отделните марки оригинални продукти на колоидни интравенозни железни продукти, представляващи нанолекарства. Ние не сме проучвали дали различните оригинални интравенозни железни продукти се разменят в клиниките.

ISS, последващи версии на оригинатора Venofer, споделят международното непатентовано име. Те са били одобрени в миналото във Франция и Испания като генерични лекарства, базирани на терапевтична еквивалентност на изброения референтен продукт Venofer, което предполага еквивалентност и следователно заместимост. За биоподобни лекарства, друг клас сложни лекарства с установен подход за одобрение преди тяхното навлизане на пазара, ЕМА не препоръчва автоматично заместване. Последните проучвания след одобрение на ISS показва намален контрол върху ключовите фармакодинамични параметри на изхода при терапия с желязодефицитна анемия, като нива на Hb и TSAT при преминаване от оригиналната желязна захароза към ISS (2,3). Това предизвика дискусия в регулаторната научна общност и от широко приети органи за това как да се подобрят стандартите за одобрение на нанолекарства и НБКЛ, като интравенозни железни продукти, за да се гарантира ефикасността и безопасността на пациентите (11-14). В много страни ISS са на пазара, одобрени в миналото като генерични лекарства, но с днешните познания те не трябва да се считат за заместители (2,3). Следователно фармацевтът, въз основа на специфичните си познания за лекарствените продукти, играе важна роля в оценката на взаимозаменяемостта и заменяемостта на тези лекарствени продукти, за да осигури безопасна и ефикасна употреба на интравенозно желязо и други НБКЛ в болницата. Това проучване показва, че сред болничните фармацевти липсва информираност относно специфичните характеристики на НБКЛ и техните наноподобни, което се превръща в наблюдавани и публикувани разлики в ефикасността и безопасността, особено за желязната захароза, широко приет стандарт за интравенозна терапия с желязо и ISS. В резултат на това тези последващи продукти често се използват във всички съответни болнични отделения въз основа на съкратен процес на вземане на решения, подходящ само за напълно заместими генерични лекарства, но не и за наноподобни.

Изборът на лекарство се дава предимно от ограничен списък с формулировки на лекарства. Този списък е резултат от процес на избор на ле-

карство и е основата за насоки как да се използват лекарства, включително правила за взаимозаменяемост. Фармацевтите имат правото да заместват свободно марков оригинален продукт и алтернативни продукти, когато терапевтичната еквивалентност е предоставена в техния институт. Това не трябва да се прилага за интравенозни железни колоидали, като се има предвид подходът на сходство. В допълнение, заместването на ISS от фармацевта често се случва без консултация или информиране на лекуващия лекар, което не е подходящ фармацевтичен стандарт и може да породи безпокойство относно терапевтичен неуспех и продължителни периоди на неадекватно лечение. Нещо повече, това може да доведе до фармакоикономическа загуба. Това е в контраст с наличните насоки относно критериите за оценка на биоподобни вещества при формулиращите решения – например методът за анализ на обективната преценка (SOJA) (22,23) – тъй като досега такива ръководни принципи не са публикувани за NBCD или нанолекарства. Понастоящем няма информираност или обучение относно границите на обмен и заместване на сложни лекарства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Това проучване показва ограничената осведоменост сред болничните фармацевти за възможни клинични разлики между НБКЛ и техните последващи аналози. За да се подобри ползата за пациента и да се осигури ефективно лечение с НБКЛ като интравенозно желязо, трябва да се осигури подходящо разбиране и знание. Освен това трябва да се прилагат инструменти за оценка, насоки и програми за непрекъснато медицинско образование, за да се гарантира, че се вземат правилни решения относно избора, обмена и заместването на лекарства въз основа на научни и клинични данни. Болничните фармацевти са ключови при оценката и избора на лекарства за лекарствената листа и свързаните с нея насоки и инструкции относно заместването и обмена между подобни продукти или терапевтични алтернативи. Понастоящем няма установен или хармонизиран процес на регулаторно одобрение в контекста на НБКЛ. Поради това е важно фармацевтите да бъдат обучени да запълнят празнината със своя опит, за да оценят тези лекарства по систематичен, научен и базиран на данни начин, за да осигурят безопасна, ефикасна и рентабилна употреба.

Какъв е приносът на настоящото изследване?

Какво е вече известно по тази тема?

- Наноподобните, одобрени по реда на генеричен продукт са клинично различни.

- Не е известно как медицинските специалисти използват наноподобни по отношение на смяна и заместване.

Какъв е приносът на настоящото изследване?

- Това проучване показва, че знанията за потенциалните клинични разлики между наноподобните, използващи колоидно интравенозно желязо като активно вещество, са много ограничени при френските и испанските болнични фармацевти.

- Резултатът е, че наноподобните често се възприемат и използват като генерични продукти по отношение на смяната и заместването.

ЛИТЕРАТУРА

- Crommelin DJA, de Vlieger JSB, Weinstein V, et al. Different pharmaceutical products need similar terminology. *AAPS J* 2014;16:11–14.
- Rottembourg JB, Kadri A, Leonard E, et al. Do two intravenous iron sucrose preparations have the same efficacy? *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3262–7.
- Agüera ML, Martín-Malo A, Alvarez-Lara MA, et al. Efficiency of original versus generic intravenous iron formulations in patients on haemodialysis. *PLoS ONE* 2015;10:e0135967.
- Barot BS, Parejiya PB, Mehta DM, et al. Physicochemical and structural characterization of iron-sucrose formulations: a comparative study. *Pharm Dev Technol* 2014;19:513–20.
- Toblli JE, Cao G, Oliveri L, et al. Comparison of oxidative stress and inflammation induced by different intravenous iron sucrose similar preparations in a rat model. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2012;11:66–78.
- Toblli JE, Cao G, Angerosa M. Nitrosative stress and apoptosis in non-anemic healthy rats induced by intravenous iron sucrose similars versus iron sucrose originator. *BioMetals* 2015;28:279–92.
- Toblli JE, Cao G, Oliveri L, et al. Differences between the original iron sucrose complex Venofer® and the iron sucrose similar Generis®, and potential implications. *Port J Nephrol Hypert* 2009;23:53–63.
- Meier T, Schropp P, Pater C, et al. Physicochemical and toxicological characterization of a new generic iron sucrose preparation. *Arzneimittelforschung* 2011;61:112–19.
- Martin-Malo A, Merino A, Carracedo J, et al. Effects of intravenous iron on mononuclear cells during the haemodialysis session. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:2465–71.
- Lee ES, Park BR, Kim JS, et al. Comparison of adverse event profile of intravenous iron sucrose and iron sucrose similar in postpartum and gynecologic operative patients. *Curr Med Res Opin* 2013;29:1–7.
- European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on the data requirements for intravenous iron-based nanocolloidal products developed with reference to an innovator medicinal product. 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500184922.pdf
- European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on non-clinical studies for generic nanoparticle iron medicinal product applications. 2011. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/04/WC500105048.pdf
- European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on the data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product. 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/03/WC500140351.pdf
- European Medicines Agency (EMA). Joint MHLW/EMA reflection paper on the development of block copolymer micelle medicinal products Joint MHLW/EMA reflection paper on the development of block copolymer micelle medicinal products Table of contents. 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/02/WC500138390.pdf
- Bourdon O, Ekeland C, Brion F. Pharmacy education in France. *Am J Pharm Educ* 2008;72:132.
- EAHP. Spanish Society of Hospital Pharmacists. 2016. <http://www.eahp.eu/about-us/members/spain>
- Bailie GR. Comparison of rates of reported adverse events associated with i.v. iron products in the United States. *Am J Health Syst Pharm* 2012;69:310–20.
- Beguín Y, Jaspers A. Iron sucrose—characteristics, efficacy and regulatory aspects of an established treatment of iron deficiency and iron-deficiency anemia in a broad range of therapeutic areas. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:2087–103.
- Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, et al. On the relative safety of parenteral iron formulations. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1571–5.
- Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, et al. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:378–82.
- Mühlebach S, Flühmann B. Iron carbohydrate complexes: characteristics and regulatory challenges. In: *Non-biological complex drugs*. Eds: Crommelin DJA, de Vlieger JSB. Springer International Publishing, 2015:149–70.
- Griffith N, McBride A, Stevenson JG, et al. Formulary selection criteria for biosimilars: considerations for US health-system pharmacists. *Hosp Pharm* 2014;49:813–25.
- Boone N, Kuy HVD, Scott M, et al. How to select a biosimilar. *Eur J Hosp Pharm* 2013;20:275–86.
- Schellekens H, Klinger E, Mühlebach S, et al. The therapeutic equivalence of complex drugs. *Regul Toxicol Pharmacol* 2011;59:176–83.

ПРЕВОДНИ СТАТИИ TRANSLATED ARTICLES

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: Scheepers H, et al. Legislation on the preparation of medicinal products in European pharmacies and the Council of Europe Resolution

Published by group.bmj.com
Eur J Hosp Pharm 2017;24:224-229.
doi: 10.1136/ejhpharm-2016-001016

ЗАКОНОДАТЕЛСТВО ЗА ПРИГОТВЯНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ В ЕВРОПЕЙСКИТЕ АПТЕКИ И РЕЗОЛЮЦИЯТА НА СЪВЕТА НА ЕВРОПА

Х. П. А. Шийпърс¹, Дж. Лангедийк², В. Нееруп Хандлос³, С. Уалсер⁴, М. Д. Б. Шутйенс⁵, К. Нийф^{6,7}

¹Министерство на здравеопазването, благосъстоянието и спорта, Утрехт, Нидерландия

²Катедра по фармакоепидемиология и клинична фармакология, Утрехтски институт за фармацевтични науки (UIPS), Университет в Утрехт, Утрехт, Нидерландия

³Capital Region Pharmacy, Херлев, Дания

⁴Европейски директорат за качество на лекарствата и здравеопазването (EDQM), Съвет на Европа, Страсбург, Франция

⁵Университет по фармацевтично право в Утрехт, Утрехт, Нидерландия

⁶Катедра по клинична фармация и токсикология, Маастрихтски университет, Медицински център, Маастрихт, Нидерландия

⁷CAPHRI Училище за обществено здраве и първични грижи, Маастрихтски университет, Медицински център, Маастрихт, Нидерландия

LEGISLATION ON THE PREPARATION OF MEDICINAL PRODUCTS IN EUROPEAN PHARMACIES AND THE COUNCIL OF EUROPE RESOLUTION

H P A Scheepers¹, J Langedijk², V Neerup Handlos³, S Walser⁴, M H Schutjens⁵, C Neef^{6,7}

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

²Department of Pharmacoepidemiology & Clinical Pharmacology, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences (UIPS), Utrecht University, Utrecht, The Netherlands

³Capital Region Pharmacy, Herlev, Denmark

⁴European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), Council of Europe, Strasbourg, France

⁵Pharmaceutical law University of Utrecht, Utrecht, The Netherlands

⁶Department of Clinical Pharmacy and Toxicology, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands

⁷CAPHRI School for Public Health and Primary Care, Maastricht, The Netherlands

РЕЗЮМЕ

Въведение: Правата на пациентите трябва да бъдат достатъчно защитени, дори когато не съществува подходящо разрешено лекарство или то е недостъпно на пазара. Резолюция, приета от Съвета на Европейския съюз през 2011 г., има за цел хармонизиране на стандартите за качество и безопасност при аптечното приготвяне на лекарствени продукти в Европа.

Двата стълба на регулацията на ЕС и изключенията от тях

Системата за регулиране на лекарствените продукти е изградена върху два стълба: разрешение за употреба на лекарствения продукт и лиценз за производство и търговия на едро. Тази статия дава представа за неотдавнашното тълкуване на Съд на Европейския съюз относно обхвата на регулирането на лекарствените продукти на Европейския съюз (ЕС) и обстоятелствата, при които Регламентът на ЕС не се прилага: аптечно приготвени продукти, специалитети и състрадателната употреба на лекарства, включваща и лиценз за производство.

Регламентна на ЕС и Резолюцията относно аптечно приготвените продукти

Аптечно приготвените продукти се разрешават при определени строги условия съгласно регламентите на ЕС. Въпреки това аптеките, специализирани в приготвянето и разпространението на лекарствени продукти за населението, не отговарят на тези строги условия в регламента на ЕС. Освен регулаторния контекст, в Европа са необходими съответни стандарти за безопасност и осигуряване на качеството, за да се защитят правата на пациентите и да се избегнат рисковете от аптечно приготвените продукти.

Дискусия и заключения: Резолюцията на Съвета на ЕС предоставя средство за установяване на стандарти за безопасност и осигуряване на качеството на аптечно приготвените продукти чрез насоки за добра производствена практика. Тя е достъпна за регулаторните власти и фармацевтите с цел предотвратяване на инциденти с лекарства, приготвени в аптеките, които могат да застрашат безопасността на пациентите. Авторите заключават, че аптечните практики са се променили с течение на времето в Европа и това може да бъде причина за реформиране на регулацията в ЕС относно лекарствените продукти.

ABSTRACT

Introduction: The rights of patients should be sufficiently protected even when an appropriate authorised medicine does not exist or is unavailable on the market. The Resolution, which was adopted by the Committee of Ministers of the Council of Europe in 2011, aims at harmonising quality and safety standards for pharmacy preparation of medicinal products in Europe.

Two pillars of EU regulation and the exceptions to them

The system of regulation of medicinal products is built upon two pillars: the marketing authorisation of the medicinal product and the licence for manufacturing and wholesale. This article provides insight into the recent interpretation of the European Court of Justice concerning the scope of European Union (EU) regulation of medicinal products and the circumstances in which the EU regulation does not apply: pharmacy preparations, specialties and the compassionate use of medicines, including manufacturing licence.

EU regulation and the Resolution concerning pharmacy preparation

Pharmacy preparations are allowed under certain strict conditions according to EU regulations. However, pharmacies specialised in preparation and distributing medicinal products to local pharmacies do not fulfil these strict conditions in EU regulation. Apart from the legal context, relevant standards for safety and quality assurance are needed in Europe in order to protect patients' rights and to avoid risks from pharmacy preparations.

Discussion and conclusions: The Council of Europe Resolution provides a means of establishing standards for safety and quality assurance for pharmacy preparations through Good Manufacturing Practice Guidelines. The Resolution is available to authorities and pharmacists in order to prevent incidents with medicines prepared in pharmacies which may threaten patients' safety. The authors conclude that pharmacy practices have changed over time in Europe and this may imply a reason for a reform of EU regulation on medicinal products.

ВЪВЕДЕНИЕ

Приготвянето на лекарства в аптеките е важен подход за осигуряването на индивидуалните нужди на всеки пациент в Европа. Това по-специално е случаят, ако подходящо разрешено лекарство не съществува или е недостъпно на пазара. Регламент на Европейския съюз (ЕС) определя при какви условия се изисква разрешение за употреба, за да достигне лекарствен продукт до пазара и при какви условия се изисква лиценз за производство и търговия на едро. Той обаче позволява някои облекчения (освобождаване от изисквания) – например аптечното приготвяне на лекарствени продукти. Някои техни аспекти, по-специално стандартите за осигуряване на качество и безопасност, не са хармонизирани в цяла Европа и следователно попадат в компетенциите на отделните държави-членки.

Комитетът на експертите по стандартите за качество и безопасност във фармацевтичните практики и фармацевтичните грижи, наричан по-нататък „Комитетът на експертите“, извърши проучване през 2008–2009 г. сред държавите – страни по Конвенцията за разработване на Европейската фармакопея. Това беше координирано от Европейския директорат за качество на лекарствата и здравеопазването към Съвета на Европа. Резултатите от проучването показват голямо разнообразие/разлики между страните респонденти в осигуряването на качеството и стандартите за лекарствени продукти, приготвени в аптеките. В допълнение, той показва пропуските в стандартите за осигуряване на качеството между лекарствата, приготвени в аптеките, и тези, приготвени от фармацевтичната индустрия (1). Резултатите бяха обсъдени сред експерти от здравните власти и от областта на семинар през 2009 г. Те имаха за цел идентифициране на критериите и ключовите елементи на стандартите за фармацевтична подготовка за приготвяне на лекарства в аптечни условия в Европа (2). Впоследствие експертният комитет предложи проект на резолюция за хармонизиране на стандартите за качество и безопасност при приготвянето на лекарствени продукти в аптечни условия в Европа. Това доведе до приемането на Резолюция CM/Res AP (2011)1 (3) (по-долу: Резолюцията) от Комитета на министрите на Съвета на Европа през 2011 г. и комитетът препоръча на държавите членки да изменят своето законодателство в съответствие с разпоредбите на Резолюцията (3). Тя беше предоставена на разположение на властите и фармацевтите, с цел предотвратяване на инциденти с лекарствени продукти, приготвени в аптеките, които могат да застрашат безопасността на пациентите. Комитетът

на експертите направи оценка на ефекта от резолюцията през 2013–2014 г. (4).

Тук очертаваме стълбовете на регулация на ЕС на лекарствените продукти, включително обстоятелствата, при които регламентът на ЕС не се прилага. Той дава представа за неотдавнашното тълкуване на Съда на европейските общности (СЕО) относно обхвата на регулирането от ЕС на лекарствените продукти и изключенията от него. Освен това статията набляга на факта, че в Европа са необходими съответни стандарти за осигуряване на безопасността и качеството като тези, предвидени в Резолюцията, за да бъдат защитени правата на пациентите и да се избегнат рисковете за пациентите, свързани с аптечното приготвяне. И накрая, оценяваме дали промяната в аптечната практика с течение на времето, както и скорошната съдебна практика, дават основание за реформата на регламента на ЕС относно лекарствените продукти.

ДВАТА СТЪЛБА НА РЕГУЛАЦИЯ В ЕС И ИЗКЛЮЧЕНИЯТА ЗА ТЯХ

Двата стълба на регулация

Системата за регулиране на лекарствените продукти се основава на два стълба: разрешението за употреба на лекарствения продукт и лиценза за производство и търговия на едро. В ЕС лекарствените продукти се регулират от Директива 2001/83/ЕО (5) и Регламент (ЕО) № 726/2004 (6). Директива установява в член 6, параграф 1, че нито един лекарствен продукт не може да бъде пускан на пазара на държава членка, освен ако разрешението за употреба не е издадено от компетентните органи на тази държава членка или на Европейската комисия (ЕО). Регламент (ЕО) № 726/2004 определя процедурата за получаване на разрешение за употреба с определени видове лекарствени продукти (член 3, Регламент (ЕО) № 726/2004). Всяко разрешение за употреба, издадено чрез тази процедура, е валидно в целия ЕС. Освен това Директива 2001/83/ЕО посочва процедурите за издаване на разрешение за употреба на лекарствени продукти, които не са разгледани в Регламент (ЕО) № 726/2004. Тези продукти могат да получат национално одобрение в една или повече държави членки (7).

Директивата също така установява, че производството на лекарствени продукти е предмет на притежаването на лиценз, издаден от държавите членки (член 40, параграф 1 от Директива 2001/83/ЕО). Освен това директивата също така посочва, че търговия/дистрибуция на едро и съхранението са обхванати от разрешение, дадено от държавата

членка в съответствие с настоящата директива (член 77 (1) Директива 2001/83/ЕО).

Двата стълба се прилагат само в случаите, когато е приложима самата Директива 2001/83/ЕО. Директивата се прилага за всеки лекарствен продукт, който е приготвен промишлено или е произведен по метод, включващ промишлен процес, както е определено в член 2, параграф 1 от Директива 2001/83/ЕО. Продуктите, които не отговарят на условията на член 2, не са предмет на разпоредбите на директивата. Значението на член 2 ще бъде обяснено по-подробно по-долу въз основа на съдебната практика на Съда на ЕС: *Abcur AB срещу Apoteket*.

Исключения от двата стълба на Директива 2001/83 / ЕО

Настоящата Директива 2001/83/ЕО съдържа редица изключения по отношение на гореспомнатите стълбове. Най-важните изключения, доколкото те са приложими по отношение на Резолюцията, са: аптечни препарати, специалитети, лекарствени продукти в програми за състрадателна употреба и изключение за лиценз за производство. Всички те се наричат изключения, въпреки че техният обхват и правна същност се различават.

Аптечно приготвяне на лекарствени продукти

Член 3 от Директива 2001/83/ЕО гласи, наред с други неща, че директивата не се прилага за:

- Магистрална рецептура, това е всеки лекарствен продукт, приготвен в аптека в съответствие с предписана рецепта за конкретен пациент; и към
- Фармакопейна рецептура, която е всеки лекарствен продукт, който е приготвен в аптека в съответствие с предписанията на а фармакопея и е предназначен да се доставя директно на пациенти, обслужвани от въпросната аптека.

И двете дефиниции съдържат множество кумулативни изисквания. Исключенията се прилагат само ако са изпълнени всички изисквания. В този случай не се изискват нито разрешение за употреба, нито лицензи за производство и търговия на едро, установени в директивата. Исключението за тези изисквания е приложимо и в случай на приготвяне на лекарствен продукт, за който на пазара се предлага алтернативен лекарствен продукт с разрешение за употреба. Неотдавнашно решение на Съда на ЕС изясни изискванията.

Abcur AB срещу Apoteket

По делото *Abcur AB срещу Apoteket*, 8 *Apoteket*, шведска държавна компания, която имаше изключителното право да продава лекарства на населението до юли 2009 г., произвежда и продава две лекар-

ства (*Noradrenalin APL* и *Metadon APL*), без да има разрешения за употреба за съответните продукти. *Abcur* произвежда и продава две сравними лекарства (*Noradrenalin Abcur* и *Metadon Abcur*), за които компанията е получила разрешения за употреба. *Abcur* е подал иск за обезщетение за икономическа загуба срещу *Apoteket*, поради популяризирането на лекарствени продукти без разрешение за употреба от *Apoteket*. Шведският съд е спрял делото, за да поиска решение от Съда на ЕС относно значението на специфични разпоредби на Директива 2001/83/ЕО.

Съдът на ЕС първо изясни обхвата на Директива 2001/83/ЕО, както е определено в член 2. Директивата се прилага за лекарствени продукти за хуманна употреба, предназначени да бъдат пуснати на пазара в държавите членки и произведени промишлено или произведени по метод, включващ промишлен процес. Според Съда на ЕС лекарственият продукт, произведен по метод, включващ промишлен процес, се характеризира чрез последователност от операции. Те могат да бъдат както механични, така и химически и са предназначени за производство на големи количества стандартизиран продукт. Това предполага, че Директива 2001/83/ЕО може да се прилага в случай на стандартизирано производство на големи количества лекарствен продукт, предназначен за складиране или търговия на едро, и в случай на производство в голям мащаб или в серия магистрални рецептури по партиди.

Тогава решението на Съда на ЕС се фокусира върху изключенията, според които Директива 2001/83/ЕО не се прилага за аптечно приготвяне на лекарствени продукти. За изключенията по отношение на магистралните формули, включени в член 3, точка 1, СЕО определи три кумулативни изисквания в разпоредбата. Първо, лекарственият продукт трябва да бъде приготвен в аптека. Второ, трябва да се подготви в съответствие с медицинско предписание. И накрая, рецептата трябва да бъде за отделен пациент. Според СЕО изискванията трябва да се тълкуват стриктно, което означава, че лекарственият продукт трябва да се приготвя в съответствие с медицинско предписание, което трябва да бъде издадено от лекар за конкретен пациент предварително, т.е. преди лекарственият продукт да бъде приготвен за този пациент.

Исключението за официалните формули в член 3, точка 2 също съдържа три кумулативни изисквания. Първо, лекарствените продукти трябва да се приготвят в аптека. Второ, лекарствените продукти трябва да се приготвят в съответствие с предписанията на фармакопеята. И накрая, лекарствените про-

дукти трябва да бъдат предназначени да се доставят директно на пациентите, обслужвани от въпросната аптека. Последното означава, както разясни Съдът на ЕС, че лекарственият продукт трябва да се доставя директно от аптеката, която го е приготвила, на пациентите, обслужвани от същата аптека. Следователно изключението на член 3, точка 2 не позволява на аптеките да доставят официални формули на други аптеки.

Съдът на Европейските общности осигури строго тълкуване на изключенията от Директива 2001/83/ЕО, като по този начин ограничи възможността за приготвяне на лекарствени продукти в аптечни условия, но не се произнесе относно фактите по конкретния случай пред шведския съд. Следователно шведският съд трябва да провери дали са изпълнени условията за прилагане на член 2 и член 3, точки 1 или 2 от Директива 2001/83/ЕО. Освен това трябва да се има предвид, че ако Директива 2001/83/ЕО не е приложима, това позволява на държавите членки да установят национални разпоредби по съответния въпрос. Тези разпоредби могат да включват например необходимост от национално разрешение за аптечно приготвяне на лекарствени продукти.

Novartis срещу Arozut

Друг интересен случай на Съда на ЕС по отношение на аптечните препарати е Novartis срещу Arozut. 9 Novartis притежава разрешение за употреба на лекарствения продукт Lucentis (ранибизумаб) за лечение на „мокър“ тип възрастово зависимата макулна дегенерация (ARMD), често срещана форма на загуба на зрение, свързана с възрастта. Препоръчителната доза за Lucentis е еднократна инжекция от 0,5 mg в окоето. Процедурата трябва да се извършва при асептични условия. Спринцовката и флаконът са одобрени само за еднократна употреба. Предварително напълнената спринцовка обаче съдържа повече от препоръчаната доза. Следователно, когато подготвя инжекцията, лекарят трябва да изхвърли излишния обем. Междувременно Avastin (бевацизумаб) е лекарство против рак, което се предлага като концентрат, приготвен за инфузионен разтвор (капково във вената) на Roche Pharma AG, който не е страна в главното производство. Avastin обаче е бил използван за лечение на ARMD извън етикета още преди разрешението за употреба на Lucentis. По финансови причини употребата на Avastin извън етикета е продължена и след това.

Arozut е компания, която пълни спринцовки с Lucentis и Avastin. Тези спринцовки, които съдържат точното количество, необходимо за една инжекция, се раздават в аптеките. Продуктите на Arozut

са много по-евтини, защото могат да напълнят повече спринцовки със съдържанието на един флакон Lucentis или Avastin. В съдебно дело между Novartis и Arozut в Германия германският немски съд отправя въпроси до Съда на ЕС относно тълкуването на разпоредбите на ЕС.

Интересното е, че Съдът на ЕС не е направил оценка до каква степен са разрешени продуктите на Arozut съгласно изключенията за приготвяне на лекарствени продукти в аптечни условия. Съдът на Европейските общности счете, че Arozut не се нуждае от разрешение за пускане на пазара за пълнене на спринцовки за инжекции с лекарствата на Lucentis и Avastin, стига да отговарят на следните условия: Пълненето на спринцовките не трябва да води до модификация на лекарствения продукт; пълненето става само въз основа на индивидуални предписания; и инжекцията се прилага от лекаря, предписал лекарството. При тези обстоятелства дейностите не могат да бъдат приравнени на ново пускане на пазара на лекарствен продукт, както е включено в първия стълб на регламента на ЕС, описан по-горе.

Тази присъда на Съда на ЕС изясни необходимостта от разрешение за употреба. Случаят също е свързан с необходимостта от лиценз за производство, но това ще бъде обсъдено в лиценз за производство.

Специалитети

Държавите членки могат, съгласно член 5, параграф 1 от Директива 2001/83, да изключат лекарствените продукти от разпоредбите на директивата. Лекарствените продукти, предоставени въз основа на член 5, параграф 1, са известни също като специалитети. Те могат да включват лекарствени продукти, внесени от други страни, или лекарствени продукти, произведени за конкретен пациент. Член 5, параграф 1 обаче съдържа редица изисквания. Първо, изключението трябва да бъде в съответствие с действащото законодателство в държавата членка. Второ, изключението трябва да бъде предназначено за удовлетворяване на специални нужди. Освен това лекарствените продукти трябва да се доставят в отговор на добросъвестна непоискана поръчка, формулирана в съответствие със спецификациите на оторизиран медицински специалист и за използване от неговите отделни пациенти под пряката лична отговорност на медицинските специалисти. Следователно тези специалитети са лекарства, които се предписват на определен пациент от медицински специалист. СЕО отново изясни значението на разпоредбата и също така очерта обхвата на изключението за специалности.

Европейска комисия срещу Република Полша

Законът за лекарствата в Полша заяви, че не се изисква разрешение за употреба на лекарствени продукти, внесени от други държави членки, ако тези лекарствени продукти съдържат една и съща активна съставка, същата концентрация и една и съща лекарствена форма, но имат по-ниска цена, отколкото разрешените в Полша лекарствени продукти. В случая Европейската комисия срещу Република Полша (10) ЕК застъпи позицията, че политиката на Полша противоречи на изискването за разрешение за търговия в член 6, параграф 1 от Директива 2001/83/ЕО, докато Полша твърди, че разпоредбата в националното им законодателство се основава на гореспоменатото изключение, предвидено в член 5, параграф 1 от директивата.

В присъдата на СЕО се посочва, че основното правило е, че лекарствен продукт може да бъде пуснат на пазара само ако е издадено разрешение за употреба. Изключенията трябва да се тълкуват ограничително, а заявлението трябва да остане в изключение, за да се запази практическият ефект от процедурата за разрешаване за употреба.

Впоследствие Съдът обясни значението на „специална нужда“ и „добросъвестна непоискана поръчка“ в член 5, параграф 1. Специални нужди „се прилагат само за отделни ситуации, обосновани от медицински съображения, и се предполага, че лекарственият продукт е необходим, за да отговори на нуждите на пациента“ (11). „Добросъвестна непоискана поръчка“ означава „лекарственият продукт трябва да е бил предписан от лекаря в резултат на действителен преглед на пациентите му и въз основа на чисто терапевтични съображения“ (12).

Освен това, както разисква СЕО, изключението за специалитети „може да се отнася само за ситуации, при които лекарят счита, че здравословното състояние на отделните му пациенти изисква да се прилага лекарствен продукт, за който няма одобрен еквивалент на националния пазар или е недостъпен на този пазар“ (13). Специални нужди не съществуват в случаите, когато на националния пазар вече има разрешени лекарствени продукти със същите активни вещества, една и съща дозировка и същата форма. Интересно е, че финансовите съображения не спадат към специална нужда.

За аптечната практика трябва да се има предвид, че изключението за специалитети не се прилага за случаите, когато е налице разрешен лекарствен продукт със същата активна съставка, същата концентрация и същата форма на представяне. Изключе-

нието може да бъде оправдано само от специалните нужди на пациента, а не от финансови съображения.

Програма за състрадателно използване

Третото изключение се отнася до програмата за състрадателна употреба, която е установена в член 83 от Регламент (ЕО) № 726/2004. Това представлява изключение от забраната за пускане на пазара на лекарствени продукти без разрешение за употреба, както е посочено в член 6 от Директива 2001/83/ЕО. По състрадателни причини държавите членки могат да предоставят лекарствен продукт за хуманна употреба на група пациенти с хронично или сериозно инвалидизиращо заболяване или чисто заболяване се счита за животозастрашаващо и които не могат да бъдат лекувани задоволително от разрешен лекарствен продукт. Лекарственият продукт трябва да има достъп до централизираната процедура за придобиване на разрешение за употреба в Регламент (ЕО) № 726/2004. Това освобождаване може да се прилага само за лекарствени продукти, които са предмет на заявление за централизираната процедура за придобиване на разрешение за употреба в Европейската агенция по лекарствата или които са в процес на клинични изпитвания. Държавите членки не са задължени да прилагат програмата за състрадателна употреба в националните си закони. Ако обаче решат да го направят, те трябва да спазват изискванията на член 83 от Регламент (ЕО) № 726/2004.

Лиценз за производство

Последното изключение се отнася до лиценз за производство. Член 40, параграф 2 от Директива 2001/83/ЕО гласи, че не се изисква лиценз за производство за приготвяне, разделяне, промени в опаковката или представянето, когато тези процеси се извършват единствено за доставка на дребно от фармацевти в разпределителни аптеки или от лица, законно упълномощени в държавите членки да извършват такива процеси. Това изключение за аптеките се прилага независимо от наличието на еквивалентни разрешени лекарствени продукти. Случаят Novartis срещу Aprozut също е от значение тук, тъй като освен необходимостта от разрешение за употреба, обсъдено по-горе, имаше и въпрос дали за Aprozut се изисква лиценз за производство. Германското правителство твърди, че такова разрешение няма да е необходимо, тъй като е установило изключение съгласно гореспоменатата разпоредба за специалитетите. Както беше обсъдено по-рано, това изключение се прилага само в случаите, когато няма наличен еквивалентен продукт. Това условие не е било изпълнено в случая на продукта на Aprozut,

базиран на Lucentis, въпреки че може да се прилага по отношение на Avastin.

Не се изисква лиценз и за производство на спринцовки с Lucentis, стига тези процеси да се извършват единствено за доставка на дребно от фармацевти в разпределителни аптеки. Националните съдилища решават дали тези условия са изпълнени. Следователно приемливостта на дейностите, извършвани от Aprozut, до голяма степен зависи от националното законодателство, свързано с професията на фармацевта, прилагането на регламента за специалностите и изискванията относно аптечното приготвяне на лекарствени продукти в практиката на държавите членки.

РЕГЛАМЕНТЪТ НА ЕС ЗА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ И РЕЗОЛЮЦИЯТА ОТНОСНО ПОДГОТОВКА НА АПТЕКА

В ЕС, както е обяснено по-горе, лекарствените продукти се регулират от Директива 2001/83/ЕО и Регламент (ЕО) № 726/2004. Това законодателство на ЕС предлага известно пространство за аптечно приготвяне на лекарствени продукти, но само при определени строги условия, определени в тези регламенти. Аптеките, специализирани в приготвянето, обаче не винаги могат да изпълняват тези строги условия.

В случай, че Директива 2001/83/ЕО не изисква разрешение за употреба на лекарствения продукт, държавите членки имат право да установят национални разпоредби за лекарствените продукти, приготвени в аптека. Тези разпоредби могат например да предвиждат необходимост от национални разрешения за аптечно приготвяне на лекарствени продукти. За аптечно приготвени продукти, които са извън обхвата на Директива 2001/83/ЕО, Резолюцията предоставя насоки за държавите членки.

Резолюцията, приета от 36 държави членки, предоставя средство за установяване на стандарти за безопасност и осигуряване на качеството на лекарствените продукти, приготвени в аптечни условия. Резолюцията не е правно обвързваща, но изразява желанието на държавите членки да имат възможност за централизирано аптечно приготвяне и да уеднаквят стандартите за безопасност и качество на аптечните препарати. Помага на фармацевтите да определят какви са адекватните стандарти за качество. Преди приготвяне фармацевтът винаги трябва да извършва оценка на риска, за да определи нивото на системата за осигуряване на качеството, което трябва да се приложи към процеса на приготвяне

на лекарствения продукт. Резолюцията препоръчва Насоките за добра производствена практика 14 15 да се използват като отправна точка за подходяща система за качество за „високорискови препарати“ и да се използва PIC/S GPP Guide 16 за „нискорискови препарати“. Резолюцията обсъжда и множество други елементи, които могат да бъдат включени в системата за безопасност и осигуряване на качеството на лекарствените продукти, приготвени в аптечни условия. Те включват: продуктово досие, съдържащо специфични за продукта качествени свойства и специфични за обекта производствени условия; критерии за разрешение за употреба; етикетирание; спазване на фармакопейните изисквания; разрешение за аптеки или лицензи за компании, които правят препарати за аптеки; прозрачност и безопасност; комуникация и информация на пациентите и разпространение на аптечни препарати.

Централизацията и специализацията на фармацевтичното аптечно приготвяне са настъпили в множество държави членки, като в същото време все повече аптеки нямат необходимата апаратура и компетентност да изпълнят стандартите за качество на приготвянето на лекарствени продукти. Някои аптеки може да са преустановили приготвянето на магистрални и официални лекарствени продукти и вместо това да използват услугите на аптеки, специализирани в аптечното приготвяне. Специализираните аптеки обикновено са в по-добра позиция от аптеките, които приготвят лекарствени продукти в малък мащаб. Те са по-способни да инвестират в стандарти за осигуряване на качество и безопасност като тези, свързани с персонала, помещенията и оборудването. В действителност държавите членки са установили национални разпоредби по отношение на специализираните аптеки и са взели предвид елементите за безопасност и качество на резолюцията. Това е представено в отделна статия (4).

ДИСКУСИЯ И ЗАКЛЮЧЕНИЯ

Системата за европейско регулиране на лекарствените продукти има два стълба: разрешение за употреба на лекарствения продукт и лиценз за производство. Законодателството на ЕС относно лекарствените продукти – Директива 2001/83 / ЕО и Регламент № (ЕО) 726/2004 – предвижда редица изключения, при които законодателството на ЕС или специфични разпоредби, например изискването за разрешение за употреба, не се прилагат. СЕО даде тълкуване на законодателството, в което установява, че множество продукти са предмет на регулиране, като от своя страна ограничава съществуването

им, и доста случаи, които са предмет на изключения. Тълкуването на Директива 2001/83/ЕО ограничава пространството за аптечно приготвяне на лекарствени продукти. Не е сигурно дали това тълкуване отчита факта, че магистралните формули и официалните формули не са налични за множество пациенти, чиято аптека е преустановила аптечното приготвяне. Тези аптеки, които не приготвят лекарствени вещества, възлагат тази дейност на подизпълнители на аптеки, специализирани в приготвянето и отпускането на аптеки.

Ограниченото пространство за аптечно приготвени продукти повдига въпроса дали директивата на законодателството на ЕС 2001/83/ЕО трябва да бъде изменена. Като се има предвид, че СЕО ограничава продуктите, предмет на изключенията в законодателството на ЕС, е важно да се прецени дали здравеопазването и правата на пациентите са достатъчно гарантирани в случаите, когато нуждите на пациента не могат да бъдат удовлетворени от разрешен лекарствен продукт, произведен от фармацевтичната индустрия. Днес аптеките могат да решат да използват услугите, предлагани от аптеките, специализирани в приготвянето на лекарствени продукти, за да отговорят на специалните нужди на пациентите. Аптеките, специализирани в приготвянето на лекарствени продукти в аптечни условия, изпълняват важна роля и в осигуряването на лекарствени продукти, например когато наличността на индустриален продукт с разрешение за употреба е прекъсната или напълно спряна. Доставка на лекарствени продукти от специализирани аптеки до местните аптеки обаче не е разрешена въз основа на член 3 от Директива 2001/83/ЕО, както е доказано по делото *Abcur* срещу *Apoteket*. Изключението на член 5 от посочената директива по отношение на „специалитетите“ може да бъде опция за разрешаване на аптеките, специализирани в приготвянето на лекарствени продукти, да отпускат своите продукти, но това е само ако са изпълнени условията на член 5. Дали член 5 е реален вариант, който се вписва в законодателството на ЕС, се нуждае от допълнителна оценка. Ако нито едно от тези изключения не се прилага, тогава системата от два стълба на Директива 2001/83/ЕО е напълно приложима. Това означава, че се изисква разрешение за употреба на лекарствения продукт и лиценз за производство на аптеката.

Ако условията в дефиницията на аптечното приготвяне в Директива 2001/83/ЕО са изпълнени, тогава Директивата не се прилага и държавите членки могат да установят национални разпоредби за ап-

течните препарати. Националните разпоредби могат да се основават на стандартите за безопасност и осигуряване на качеството, посочени в Резолюцията, включително ситуацията, при която има външни доставки на лекарствени продукти от специализирани аптеки до отпускащите аптеки. Това може да намали риска за пациентите, свързани с аптечното приготвяне.

Предишни изследвания показват, че има големи различия в стандартите и политиките по отношение на аптечното приготвяне на лекарствени продукти в Европа (1). Въпреки това е обичайна практика във всички държави членки да разрешават аптечно приготвяне на лекарствени продукти за лечение на пациенти, за които на пазара не се предлага лицензиран лекарствен продукт (4). Необходима е допълнителна оценка, за да се установи дали аптечното приготвяне и свързаните с него национални политики са в съответствие с действащото законодателство на ЕС и Резолюцията и последствията от тях.

Ако практиките по отношение на приготвянето на лекарствени продукти в аптеки в европейските страни не се вписват в действащото законодателство на ЕС, тогава може да има реален проблем за индивидуалните грижи за пациентите. Смятаме, че трябва да има достатъчно място за приготвяне на лекарства в аптеките, за да се отговори на нуждите на отделните пациенти в Европа, при условие че не съществува разрешено лекарство или е недостъпно на пазара. Аптечните препарати трябва да могат да задоволят всички специални нужди на пациента, включително нуждите на пациентите, принадлежащи към аптека, която е спряла приготвянето на лекарствени продукти и го е възложила на подизпълнител – аптека, специализирана в приготвяне на лекарствени продукти. Според нас обаче това подизпълнение е само в интерес на пациента при условие, че аптеката, специализирана в приготвяне на лекарствени продукти, изпълнява всички елементи за безопасност и качество, посочени в Резолюцията.

Какъв е приносът на настоящото изследване?

Какво е вече известно по тази тема?

● Регламентът на ЕС определя при какви условия се изисква разрешение за употреба, за да се пусне лекарствен продукт на пазара и при какви условия се изисква лиценз за производство и търговия на едро. Регламентът на ЕС обаче допуска някои изключения, като например за аптечно приготвените продукти.

● Честа практика в държавите членки е да разрешават аптечно приготвени продукти за лечение на пациенти, за които на пазара няма наличен лицензиран лекарствен продукт. От 2011 г. на държавите членки на ЕС се препоръчва да използват Резолюция на Съвета на Европа относно стандартите за качество и безопасност на аптечно приготвените продукти за специалните нужди на пациентите.

Какъв е приносът на настоящото изследване?

● Статията очертава стълбовете на регулация на лекарствените продукти в ЕС, включително обстоятелствата, при които регламентът на ЕС не се прилага. Тя също така дава представа за неотдавнашното тълкуване на СЕО относно обхвата на регулирането на ЕС на лекарствените продукти и изключенията от него. Съответните стандарти за безопасност и осигуряване на качеството, като тези, предвидени в Резолюцията, са необходими в Европа, за да се защитят правата на пациентите и да се избегнат рисковете, свързани с аптечно приготвените продукти.

● По делото *Abcur AB срещу Apoteket* СЕО предостави стриктно тълкуване на изключенията, описани в Директива 2001/83/ЕО, като по този начин ограничи възможността за аптечни препарати. Ако практиките по отношение на подготовката на аптеки в европейските страни не се вписват в действащото законодателство на ЕС, тогава може да има реален проблем за индивидуалните грижи за пациентите.

Благодарности: Авторите благодарят на делегатите от страните от Съвета на Европа.

Сътрудници НРАС подготви ръкописа. JL, VNH, SW, MHS и CN го преразгледаха критично. Всички автори дадоха окончателно одобрение за оригиналния ръкопис и неговата преработена версия.

Конфликти на интереси: Няма декларирани.

Произход и партньорска проверка: Не е поръчано; вътрешна партньорска проверка.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. "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).
3. Resolution CM/ResAP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients. Council of Europe.
4. Scheepers HPA, Neerup Handlos V, Walser S, et al. Impact of the Resolution on quality and safety Assurance standards for the preparation of medicinal products in pharmacies. doi:10.1136/ejpharm-2016-001017
5. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.
6. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency.
7. Ebberts HC, Langedijk J, Bouvy JC, et al. An analysis of marketing authorization applications via the mutual recognition and decentralised procedures in Europe. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:1237–44.
8. Joint cases C-544/13 and C-545/13 *Abcur v Apoteket* [2015].
9. C-535/11 *Novartis v Apozyt* [2013].
10. C-185/10 *Commission v Poland* [2012].
11. C-185/10 *Commission v Poland* [2012], paragraph 34.
12. C-185/10 *Commission v Poland* [2012], paragraph 35.
13. C-185/10 *Commission v Poland* [2012], paragraph 36.
14. Good manufacturing practices (GMP): practices as specified in European Commission Directive 2003/94/EC.
15. *EudraLex*, Volume 4, on guidelines for good manufacturing practices for medicines for human and veterinary use.
16. "Guide to good practices for the preparation of medicinal products in health care establishments", in *Pharmaceutical Inspection Convention Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) Guide PE 010*.

