

Година 2017, том 3, брой 1

ГОДИШНИК
ПО БОЛНИЧНА
ФАРМАЦИЯ

ISSN: 2367-8763



Официално издание на
ПРОФЕСИОНАЛНАТА ОРГАНИЗАЦИЯ
НА БОЛНИЧНИТЕ ФАРМАЦЕВТИ
В БЪЛГАРИЯ

Year 2017, volume 3, number 1

ANNUAL
FOR HOSPITAL
PHARMACY

ISSN: 2367-8763

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

EDITOR IN CHIEF

assoc. prof. Evgeni Grigorov, MScPharm, PhD

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

проф. Златка Димитрова, дфн

проф. Илко Гетов, дф

проф. Георги Момеков, дф

доц. Асена Стоименова, дф

доц. Крум Кафеджийски, дф

доц. д-р Атанас Кундурджиев, дм

маг. фарм. Велина Григорова

EDITORIAL BOARD

prof. Zlatka Dimitrova, MScPharm, DSc

prof. Ilko Getov, MScPharm, PhD

prof. Georgi Momekov, MScPharm, PhD

assoc. prof. Assena Stoimenova, MScPharm, PhD

assoc. prof. Krum Kafedjiiski, MScPharm, PhD

assoc. prof. Atanas Koundurdjiev, MD, PhD

Velina Grigorova, MScPharm

УКАЗАНИЯ ЗА АВТОРИТЕ

Материалите се отпечатват на български език.

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.)

Подаване на ръкописите се извършва единствено в електронен вид (на електронна поща ohpb_us@googlegroups.com или на CD в офиса на редакцията).

Изисквания към ръкописа:

✓ Заглавие, имена на авторите и месторабота по време на изготвяне на материала на български и английски език

✓ Име и пълен адрес на кореспондиращия автор, телефон, електронна поща

✓ *Резюме:* За научни статии се подготвя резюме 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.

✓ *Ключови думи:* Представят се след резюмето на български и на английски език.

Файловете на ръкописа се подават във формат на Microsoft Word. Форматът на страниците трябва да бъде А4 с полета от 2,5 cm от всички страни, шрифтът 12-point Times New Roman с 1 интервал между редовете. Текстът се подравнява само от ляво.

Местата на таблиците и фигурите се отбелязват в текста с поредния им номер и обозначението „Таблица“ и „Фиг.“ (напр. „Таблица 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 сканирани като grayscale в 300 DPI. Те трябва да са достатъчно контрастни и с размер минимум 8,4 cm широчина (1 колона) или 17,5 cm в широчина (2 колони). Диаграмите трябва да се представят в отделни файлове в оригиналния файлов формат (напр. xls).

Библиография: Цитираните източници се подреждат и описват непосредствено след основния текст. В текста номерът на цитирания източник се поставя в скоби ().

СЪДЪРЖАНИЕ

ПРОУЧВАНЕ РОЛЯТА НА КЛИНИЧНИЯ ФАРМАЦЕВТ ПРИ ПРИГОТВЯНЕ И ПРИЛАГАНЕ НА РАДИОФАРМАЦЕВТИЦИ <i>Станислава Йорданова, Илко Гетов</i>	5
ЕЛЕКТРОННАТА ПЛАТФОРМА ЗА ЗАКУПУВАНЕ НА ЛЕКАРСТВА ЗА БОЛНИЦИТЕ – НОВО ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВО ПРЕД ФАРМАЦЕВТИТЕ <i>Светлана Гълева, Орлин Недев, Евгени Григоров</i>	13
ОЦЕНКА НА ЗДРАВНАТА ТЕХНОЛОГИЯ IXEKIZUMAB ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ПЛАКАТЕН ПСОРИАЗИС В БЪЛГАРИЯ <i>Дима Цанова, Надя Велева, Тони Веков, Живко Колев, Евгени Григоров</i>	19
КОЖЕН Т-КЛЕТЪЧЕН ЛИМФОМ (СТСЛ). ТЕРАПЕВТИЧНИ ОПЦИИ <i>Мая Йотова, Калоян Калоянов, Калоян Георгиев</i>	26
НУТРИГЕНЕТИКА – ЕДНО НОВО НАПРАВЛЕНИЕ В МЕДИЦИНАТА <i>Олга Антонова, Боряна Герасимова, Валентина Белчева, Драга Тончева</i>	30
ТЕРАПЕВТИЧНИ СТРАТЕГИИ ЗА НАМАЛЯВАНЕ НА СЪРДЕЧНО-СЪДОВИЯ РИСК ПРИ ПАЦИЕНТ С ВЪЗПАЛИТЕЛНИ СТАВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ <i>Иван Груев, Цветомир Делийски, Живко Колев</i>	35

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
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

CONTENTS

STUDY OF THE CLINICAL PHARMACIST ROLE IN PREPARATION AND APPLICATION OF RADIOPHARMACEUTICALS <i>Stanislava Yordanova, Ilko Getov</i> _____	5
ELECTRONIC PLATFORM FOR PURCHASING MEDICINES FOR HOSPITALS - A NEW CHALLENGE FOR THE PHARMACISTS <i>Svetlana Galeva, Orlin Nedev, Evgeni Grigorov</i> _____	13
HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT OF IXEKIZUMAB FOR TREATMENT OF PLAQUE PSORIASIS IN BULGARIA <i>Dima Tsanova, Nadia Veleva, Toni Vekov, Jivko Kolev, Evgeni Grigorov</i> _____	19
CUTANEOUS T-CELL LYMPHOMA (CTCL). THERAPEUTIC OPTIONS <i>Maya Yotova, Kaloyan Kaloyanov, Kaloyan Georgiev</i> _____	26
NUTRIGENETICS - ONE NEW DIRECTION IN MEDICINE <i>Olga Antonova, Boryana Gerasimova, Valentina Belcheva, Draga Toncheva</i> _____	30
THERAPEUTIC STRATEGIES FOR REDUCTION OF THE CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY JOINT DISEASES <i>Ivan Gruev, Tzvetomir Delyiski, Jivko Kolev</i> _____	35
CURRICULUM FOR POST-GRADUATE SPECIALIZATON ON HOSPITAL PHARMACY _____	42

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 Str, Varna, 9002

phone.:+359 52 677 112

e-mail: press@mu-varna.bg

Preprint: Emilia Yordanova

ПРОУЧВАНЕ РОЛЯТА НА КЛИНИЧНИЯ ФАРМАЦЕВТ ПРИ ПРИГОТВЯНЕ И ПРИЛАГАНЕ НА РАДИОФАРМАЦЕВТИЦИ

Станислава Йорданова¹, Илко Гетов²

¹Министерство на здравеопазването на Р. България

²Факултет по фармация, МУ-София

STUDY OF THE CLINICAL PHARMACIST ROLE IN PREPARATION AND APPLICATION OF RADIOPHARMACEUTICALS

Stanislava Yordanova¹, Ilko Getov²

¹Ministry of Health of Republic of Bulgaria

²Faculty of Pharmacy, MU-Sofia

РЕЗЮМЕ

Въведение: Употребата на специфични радиоактивни лекарствени продукти и медицински изделия за визуализиране морфологията на органи, техните функции и дисфункции, както и стадиране и лечение на заболявания е уникална възможност на нуклеарната (ядрената) медицина. В този процес важна роля има участието на клиничен фармацевт, който да следи и контролира потенциалните рискове както и да съдейства за оптималното им приложение.

Цел: Целта на проучването е да се потърсят възможности за оптимизиране процесите на приготвяне и прилагане на радиофармацевтици в клиничната практика в България чрез участието на клиничен фармацевт в мултидисциплинарния екип от медицински специалисти в отделенията по Нуклеарна медицина.

Материали и методология: Проучени са литературни източници по ключови думи: радиофармацевтици, клиничен фармацевт, нуклеарна медицина, добри практики, национален стандарт по нуклеарна медицина от научните бази данни: Scopus, Medline, Google Scholar, Springer, Embase и др. Извършен е анализ на действащото законодателство в Република България, което регламентира извършването на дейности с радиоактивни лекарствени продукти, радиофармацевтици, радионуклидни генератори, китове и радионуклидни прекурсори, както и регулацията на обучението на специалисти, участващи в тези дейности.

Резултати и дискусии: Всички радиофармацевтични лекарствени продукти (РФЛП) крият потенциален риск от лекарствени взаимодействия (ЛВ) и нежелани лекарствени реакции (НЛР). Познавайки характеристиките на лекарствените продукти и на радиоактивните ЛП, клиничните фармацевти имат изключително важно място в терапевтичния или диагностичен процес както за избягването на посочените рискове, така и за консултиране на пациента какво поведение да има, ако нежеланите събития не могат да бъдат избегнати и/или са настъпили. Потенциални лекарствени взаимодействия с радиофармацевтични лекарствени продукти са промени в биологично разпределение на РФЛП във физиологичните компартименти, променена абсорбция, ускорено елиминиране, фармакологични, фармацевтични и/или токсикологични взаимодействия. Някои РФЛП могат да удължат или намалят натрупването им в таргетните органи и да повлияят диагностичните или терапевтични резултати.

Заклучение: Участието на клиничен фармацевт при приготвянето и приложението на радиоактивни лекарствени продукти, радионуклидни генератори, китове и радионуклидни

прекурсори би могло да създаде реална възможност за оптимизиране на тези процеси, както и подобряване на терапевтичните и диагностични резултати за пациента в клинични условия.

Ключови думи: радиофармацевтик, клиничен фармацевт, нуклеарна медицина, добри практики, национален стандарт за нуклеарна медицина

ABSTRACT

Introduction: The use of a specific type of radioactive medicinal products and medical devices is a unique opportunity of Nuclear medicine for visualization the morphology of organs, their functions and dysfunctions as well for staging and treatment of diseases. Very important role in this process has the clinical pharmacist through monitoring and control of a potential drug related risks and assistance for ensuring optimal application of this specific kind pharmaceuticals.

Objective: To explore a various opportunities for optimize the preparation and application processes of radiopharmaceuticals in clinical setting in Bulgaria through the participation of a clinical pharmacist in the multidisciplinary team of healthcare specialists in the Nuclear medicine departments.

Materials and methodology: The systematic review of literature data is based on key words: radiopharmaceutical, clinical pharmacist, nuclear medicine, good practices, national standard of nuclear medicine in the following bibliographic databases: Scopus, Medline, Springer, Embase, and others. The analysis is performed grounded on the current legislation of the Republic of Bulgaria, which regulates activities pertaining to radioactive pharmaceutical products, radiopharmaceutical, radionuclide generators, kits, radionuclide precursors, as well as the educational regulations for all experts participating in such activities.

Results and discussions: All radiopharmaceutical medicinal products (RPMP) hide potential risk of drug interactions (DI) and adverse drug reactions (ADR). The expertise of a clinical pharmacist plays an important role in the therapeutic and diagnostic processes and is applicable to avoiding potential risks, consulting the patient regarding their behavior in the event such risks cannot be avoided or have already taken place. Potential DI with RPMP present changes in the biological distribution of the radiopharmaceuticals in the physiological compartments, changed absorption, accelerated elimination, pharmacological, pharmaceutical and/or toxic interactions. Some RPMP can extend or reduce their accumulation in the targeted organs and influence the diagnostic and therapeutical results.

Conclusion: The participation of a clinical pharmacist in the preparation and application of radioactive medicinal products, radionuclide generators, kits, and radionuclide precursors as a part of the healthcare team can present a real opportunity for the optimization of such processes, as well as the improvement of the diagnostic and therapeutic outcomes of the patients in a clinical setting.

Keywords: radiopharmaceutical, clinical pharmacist, nuclear medicine, good practices, national standard of nuclear medicine.

ВЪВЕДЕНИЕ

Употребата на специфични радиоактивни изотопи за визуализиране морфологията на органи, техните функции и дисфункции, както и стадиране на заболявания е уникална възможност на нуклеарната (ядрената) медицина, позната още през 50-те години на XX век, когато възниква и понятието нуклеарна фармация или радиофармация (1954, ASHP).¹

Във връзка с широко разпространената употреба на радиоактивни лекарствени продукти в клиничната практика и с цел гарантиране качеството, безопасността и ефикасността на диагностичните процедури/лекарствена терапия на пациентите, възниква необходимостта от допълнително профе-

сионално обучение на магистър-фармацевти, които да бъдат достатъчно подготвени да предоставят информация, съдействие и контрол при приготвяне, отпускане и употреба на тази специфична група лекарствени продукти.

Радиофармацевтиците (РФ) са лекарствени продукти, съдържащи радиоизотопи, свързани с органична молекула, които са безопасни за приложение при хората за целите на диагностиката или терапията.² По разпределението на радиофармацевтиците в различните органи на човешкото тяло след въвеждането им *in vivo* може да се определи функцията, формата, размерът, местоположението и структурата им, а по скоростта на абсорбция, елиминиране и степента на натрупване на РФ се

определя функционалното им състояние. Метаболизирането на някои радиофармацевтици довежда до избирателното им натрупване в патологичното огнище и реализиране на лечебен ефект, което се използва за метаболитно радионуклидно лечение. Могат да използват активни лекарствени вещества, които или се свързват специфично с тумори или се натрупват чрез широк спектър от физиологични механизми, характерни за неопластичните клетки, за да доставят радиация специфично до тези клетки.

Терапията с РФ е добре поносима, въпреки това потенциалът ѝ не е напълно използван. При прецизиране на лекарственото лечение следва да се съобразяват специфичните генетични и фенотипни характеристики на заболяването на пациента. В по-голямата си част, обаче, лечение се провежда без използването на възможността за индивидуализиране на терапията чрез визуализация и определяне на тумора на отделния пациент и на нормалните органно-абсорбирани дози радиация. Те са по-тясно свързани с биологичния отговор и определянето им ще позволи приложение на терапия с РФ до получаване на максимални терапевтични ползи в рамките на нормалния органен толеранс или установяване на липса на ефект чрез туморна дозиметрия.³

РФ могат да бъдат разделени условно на 4 категории: радиофармацевтични лекарствени продукти, радионуклидни генератори, радиофармацевтични прекурсори и китове за радиофармацевтични продукти.

Радиофармацевтичните лекарствени продукти (РФЛП) са готови за приложение лекарствени продукти, подходящи за употреба в хуманната медицина, които съдържат радионуклиди. Радионуклидите са неразделна част при лекарственото приложение на продукта, което го прави подходящ за една или повече диагностични или терапевтични приложения.

Радионуклиден генератор е система, в която дъщерен радионуклид (с кратък полуживот) се отделя чрез елюиране или по друг начин от първоначалния радионуклид (с дълъг полуживот) и след това се използва за производство на радиофармацевтичен продукт.

Радиофармацевтичен прекурсор е радионуклид, произведен за процес на радиомаркиране, при който се получава радиофармацевтичен продукт.

Китовите за радиофармацевтични продукти най-често представляват стъкло, съдържащо не-радионуклидните съставки на радиофармацевтичен

препарат, обикновено под формата на стерилизиран валидиран продукт, към който се добавя подходящ радионуклид или в който се разрежда такъв, преди медицинска употреба. В повечето случаи китовите са многодозови стъкла и приготвянето на РФЛП може да изисква допълнителни етапи като кипене, загряване, филтрация и буферирание. Радиофармацевтиците, получени от китове, нормално са предназначени за употреба в рамките на 12 часа от приготвянето им.⁴

ОСОБЕНОСТИ ПРИ ПРИГОТВЯНЕТО НА РАДИОФАРМАЦЕВТИЦИ ВЪВ ВИД ГОТОВ ЗА УПОТРЕБА ОТ ПАЦИЕНТА

РФ трябва да се изготвят по начин, който задоволява едновременно изискванията за радиационна безопасност и тези за фармацевтично качество и безопасност, като се вземат подходящи предпазни мерки за асептичност.

Приготвянето на РФ включва три основни етапа: производство на радионуклиди, синтез на не-радиоактивна съставка и реакция между радионуклида и не-радиоактивната съставка. За производството на подходящ радионуклид могат да се използват два основни източника: първичен или вторичен. Първичният източник включва директно получаване или чрез ядрен реактор или чрез ускорител на частици. Има два типа ускорители на частици: линейни и тип циклотрон.⁵

По-често в болнични условия се използват вторични източници, включващи индиректен метод за получаване от система, позната като радионуклиден генератор.

След приготвянето на РФ във вид готов за употреба от пациента следва да се извърши контрол на качеството в допълнение на задължителните за всички лекарствени продукти проверки. Отговорни за качеството на китовите и готовите радионуклиди са техните производители, но контролът на качеството на приготвения РФЛП във вид готов за употреба се осъществява в болничната аптека. Най-често се използват два вида тестове за контрол на качеството: биологични и физикохимични. Биологичните тестове включват изпитване за стерилност, апирогенност, токсичност и биологично разпределение. Физикохимичните тестове включват определяне на физично състояние, размер на частиците, рН, химична, радионуклидна и радиохимична чистота, като някои от тях могат да бъдат извършени след приложение на РФ или за разрешаване на установен проблем. Преди изхвърляне

на неизползваните РФ трябва да се оцени остатъчната им активност.

ДОБРИ ПРАКТИКИ В ПРИГОТВЯНЕТО И ПРИЛОЖЕНИЕТО НА РАДИОФАРМАЦЕВТИЦИ В ЕВРОПА, АЗИЯ, СЕВЕРНА АМЕРИКА И АВСТРАЛИЯ

ЕВРОПА

Съгласно Приложение №3 „Производство на радиофармацевтици”, том 4 „Добра производствена практика на лекарствени продукти за употреба в хуманната и ветеринарната практика” на Правилата, регламентиращи лекарствените продукти в ЕС (2008) всички производствени операции трябва да се извършват под отговорността на персонал с допълнителна компетентност в областта на радиационната защита.

Персоналът, които е ангажиран в производството, аналитичния контрол и отпускането на радиофармацевтици трябва да бъде подходящо обучен за специфичните аспекти на системата за управление на качеството при производство на РФЛП. Квалифицирано лице трябва да носи отговорност за приготвените и освободени РФЛП.

Целият персонал (включително тези служители, които са ангажирани с почистване и поддръжка), участващ в зоните, където се произвеждат РФЛП, трябва да получи подходящо допълнително обучение, специфично за този вид процеси и продукти.

Когато производствените съоръжения са използват съвместно с научни институции, изследователският персонал следва също да бъде подходящо обучен за правилата за Добра производствена практика и чрез качествен контрол трябва да се проследяват и одобряват дейностите, за да се осигури липсата на риск при производството на РФ.⁶

СЕВЕРНА АМЕРИКА

По данни на Radiological Society of North America Inc. (RSNA) нуклеарният фармацевт, наричан и радиофармацевт, специализира в приготвяне, дозиране и разпределяне на РФ или радиоактивни лекарства. Радиофармацевтите са част от мултипрофесионалния екип по нуклеарна медицина и осигуряват консултация по отношение на въпроси, свързани с въздействието на лекарствената терапия с РФЛП върху здравето и безопасността на пациента.

Радиофармацевтът осъществява контрол на складовите наличности на радиоактивните лекар-

ствени продукти и други консумативи, приготвя радиофармацевтици, изпълнява лекарските предписания в клинични условия, проверява инструментите и оборудването за целите на осигуряване на качеството, борава по подходящ начин с опасни субстанции и биологични проби, гарантира, че пациентите получават подходящо приготвени преди приложение радиофармацевтични материали. Нуклеарният фармацевт може също така да вземе активна роля в образованието на нуклеарни медицински технолози и/или специализанти.

Нуклеарният фармацевт специализира в приготвянето, дозирането и отпускането на РФ или РФЛП. За придобиване на правоспособност като нуклеарен фармацевт, магистър-фармацевтът трябва да премине допълнителна специфична подготовка, включваща 200 часа присъствени занятия, в които получава знания и умения за основни техники на обработване на радиоизотопи, специално при незапечатани източници.⁷ Част от обучението трябва да включва лекции и лабораторни упражнения по радиофармацевтична химия, радиационна физика и инструментариум, математика на радиоактивността, радиационна биология и радиационна защита. Също така подготовката включва 500 часа обучение за работа с неупаковани радиоактивни вещества под ръководството на квалифициран инструктор. Всички нуклеарни фармацевти трябва да се присъединят към институция с нуклеарна аптека с програма за нуклеарни фармацевти и да получат сертификат от Борда на фармацевтичните специалисти (Board of Pharmaceutical Specialties (BPS)). Радиофармацевтите се считат за сертифицирани нуклеарни фармацевти (Board Certified Nuclear Pharmacists (BCNP)).⁸

АЗИЯ

Според проучване на Parasuraman и колектив, включващо 741 медицински специалисти в Азия, ролята на фармацевта в управлението на радиоактивни вещества е много важна в различните аспекти на приготвяне, упражняване на качествен контрол, следене за безопасността на пациентите и консултирането им. Поради факта, че фармацевтите имат компетентност по отношение приготвяне, качествен контрол на лекарствени продукти, обучение и консултиране на пациентите, именно фармацевтът може да осигури по-добра фармацевтична грижа заедно с останалите членове на мултидисциплинарния екип в отделенията по нуклеарна медицина.

Здравни специалисти от Югоизточна Азия опередяват фармацевтите като лицето отпуснащо или приготвящо ЛП. За много от участниците не е позната ролята на фармацевта в клинична среда. Аптеките в Югоизточна Азия са устроени така, че да посрещат индустриални изисквания и се нуждаят от големи промени, за да посрещнат настоящите клинични нужди.

През 2012 г. Veach и колектив, подчертават значимостта на въвеждането на фармацевтични екипи в нуклеарната медицина. Фармацевтите или служители на аптеката трябва да придобият познания за процедурите в нуклеарната медицина и специалните изисквания към радиоактивните вещества. Подобно, ядрения медицински физик е необходимо да научи за фармацевтичните процеси и управление. Те също така отбелязват, че съвместните усилия на фармацевтите и екипа по Нуклеарна медицина помагат да се постигне съгласие, подобрена система за качествен контрол и безопасна употреба на РФ.⁹

Shaw и Ice (2000) също заключават относно ролята на фармацевта в Нуклеарната медицина, като посочват, че услугите на фармацевт в отделение по НМ са полезни както за пациентите, така също и за персонала на отделението, като гарантират осигуряване на качество на услугите в системата на здравеопазване.^{10,11,12,13}

ЦЕЛ

Целта на проучването е да се потърсят възможности за оптимизиране процесите на приготвяне и прилагане на радиофармацевтици в клиничната практика в България чрез участието на клиничен фармацевт в мултидисциплинарния екип от специалисти в отделенията по Нуклеарна медицина.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Проучени са литературни източници по ключови думи: радиофармацевтици, клиничен фармацевт, нуклеарна медицина, добри практики, национален стандарт по нуклеарна медицина от научните бази данни: Scopus, Medline, Google Scholar, Springer, Embase и др.

Извършен е анализ на действащото законодателство в Република България, което регламентира извършването на дейности с радиоактивни лекарствени продукти, радиофармацевтици, радионуклидни генератори, китове и радионуклидни прекурсори, както и регулацията на обучението на специалисти, участващи в тези дейности.

РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ

ЗАКОНОДАТЕЛНА СРЕДА В РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ, РЕГЛАМЕНТИРАЩА ВЪЗМОЖНОСТИТЕ ЗА РАБОТА С РАДИОФАРМАЦЕВТИЦИ

В нашата страна приготвянето, използването и прилагането на РФ се извършва съгласно Медицински стандарт по нуклеарна медицина (НМ), утвърден от Министъра на здравеопазването с Наредба №11 от 30.06.2014 г. Съгласно стандарта, оказване на медицинска помощ по медицинската специалност НМ се осъществява в структури по НМ от второ и трето ниво на компетентност. РФ трябва да се приемат, използват и прилагат единствено от упълномощени лица в специално предназначена клинична обстановка. Тяхното получаване, съхранение, използване, пренасяне и изхвърляне са предмет на регулация и/или съответни лицензии от компетентните официални организации.

За провеждането на нуклеарно медицински диагностични и лечебни процедури се изисква поне един медицински физик/инженер и препоръчително един радиохимик, биолог или магистър-фармацевт. Маркирането на радиофармацевтиците и техният качествен контрол трябва да се провеждат от радиохимици или друг медицински специалист, преминал специализирано обучение от системата на следдипломното обучение и със съответен сертификат за извършване на тази дейност. Работещите в тях могат да извършват допълнително консултативна, преподавателска и научноизследователска дейност.

Съгласно стандарта, процедурите по прилагането на РФ следва да се извършват по такъв начин, че да се минимизира риска както от заразяване на лекарствения продукт, така и от облъчване на операторите. Задължително е да е налице подходяща предпазна екипировка. Всички неизползвани РФЛП или отпадъци следва да се депонират и третират в съответствие с местните законодателни изисквания.

Относно компетентността и професионалната отговорност на магистър-фармацевтите при извършване на дейности с РФ, към момента, няма ясно разписани правила и условия, по които магистър-фармацевтите да се включат в тези процеси.

От друга страна с влизането в сила на Наредба за изменение и допълнение на Наредба №28 от 9.12.2008 г. в лечебните заведения за болнична помощ с над 400 легла за активно лечение или в които има разкрити най-малко 10 клиники/отделения с легла, както и в лечебни заведения, които из-

вършват дейности по медицинска онкология и/или клинична хематология, работи най-малко един магистър-фармацевт с придобита специалност „Клинична фармация“ или със специализация по „Клинична фармация“. Клиничният фармацевт съдейства при осъществяване на дейностите по назначаването и приготвянето на лекарствени продукти, в съответствие с Правилата за добра фармацевтична практика, приети съгласно чл. 5, т. 3 ЗСОМФ.

Съгласно Правилата за добра фармацевтична практика магистър-фармацевтите от лечебното заведение участват в съвместното, мултидисциплинарно вземане на решения за лечението на пациентите, като задължително извършват проверка на предписанията във връзка с изискванията, заложи в Наредба №4 от 2009 г. за условията и реда за предписване и отпускане на лекарствени продукти. Неразделна част от лечебния процес е осигуряването и предоставянето на информация на пациентите и техните близки относно възможностите за проследяване на лекарствената терапия и употребата на лекарствени продукти след изписване от лечебното заведение, която трябва да е формулирана по разбираем начин.

От компетентността на клиничния фармацевт е предоставянето на информация относно използването на лекарствени продукти според показанията в одобрената при разрешаването им за употреба кратката характеристика на продукта. Също така следва да извършва проверка за потенциални лекарствени взаимодействия и нежелани лекарствени реакции и да информира и предоставя съвети как те да бъдат избегнати или ако това не е възможно да информира пациента какви действия да предприеме при проявата им.

От гореизложеното може да се заключи, че липсват ясно дефинирани правила за участието на магистър-фармацевт в процесите по приготвяне, съхранение, дозиране, консултиране и отпускане за употреба на РФЛП. Същевременно, в потенциала на клиничния фармацевт е да вземе участие в тези дейности, което следва да се предшества от адекватна подготовка и обучение.

ОБУЧЕНИЕ ЗА РАБОТА С РАДИОФАРМАЦЕВТИЦИ В РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ.

Съгласно Медицинския стандарт по Нуклеарна медицина, утвърден с Наредба №11/2014, маркирането на радиофармацевтиците и техният качествен контрол се провеждат от радиохимици или друг медицински специалист (магистър-фармацевт), преминал специализирано обучение от системата

на следдипломното обучение и със съответен сертификат за извършване на тази дейност.

Според номенклатурата на специалностите в системата на здравеопазването, определена с Наредба №1 от 22.01.2015 г. за придобиване на специалност в системата на здравеопазването, специалност „Радиобиология“ е предназначена за лица с висше немедицинско образование и квалификация в областта на биологическите, химическите, физическите науки, биотехнологиите и генното и клетъчното инженерство, а специалност „Медицинска радиологична физика“ – за лица с квалификация в областта на физическите и инженерните науки. В Софийски университет „Свети Климент Охридски“ се предлага обучение по магистърската програма „Ядрена химия – радиохимия и радио-екология“, която може да бъде следвана от широк кръг специалисти с бакалавърска или магистърска степен по химия, химични технологии, химия, физика и биология.¹⁴

Следователно, посочените специалности не са предназначени за следдипломно обучение на магистър-фармацевти.

Към момента, специалностите за лица с професионална квалификация „магистър-фармацевт“, а именно: клинична фармация, клинична химия, анализ на лекарствени продукти, биохимия, болнична фармация, лечебни растения и фитофармацевтични продукти, организация и икономика на дистрибуторската и аптечната практика, организация и икономика на фармацевтичното производство, технология на лекарствата с биофармация, токсикология и токсикологичен анализ, фармакология и фармакотерапия не включват задълбочено обучение и подготовка за работа с радиофармацевтици.

В нашата страна, обучение на магистър-фармацевти по „Синтез на радиофармацевтични продукти и БАВ за диагностика и лечение“ е било включено като свободно избираема дисциплина през курса на обучение, единствено в магистърската програма на Фармацевтичен факултет при Медицински университет – гр. София, но към момента няма данни такова да се провежда.

От друга перспектива, в Иновационната стратегия за интелигентна специализация на Република България за периода 2014-2020 година, разработена от Министерството на икономиката и приета с Решение на МС №857 от 03.11.2015 г., са посочени девет проекта, по които има готовност за изграждане и имат стратегическо значение за България. На база на извършената международна експертна

оценка по зададени критерии, като национално значима инфраструктура, е предложено изграждането на Национален Циклотронен Център – инфраструктура за научно-приложни изследвания и иновации с образователни функции в областите НМ, ядрена физика, ядрена енергетика, радиохимия, радиофармация, ускорителна техника, и централизирана радиофармация за производство на PET радиофармацевтици за нуждите на НМ.¹⁵ Проектът за изграждането на Национален Циклотронен Център към БАН е започнал през 2012 г., като е финансиран от Американския департамент по енергетика, от АЕЦ «Козлодуй и от Министерството на образованието и науката. След като циклотронът започне да функционира ще може да произвежда изотопи (18F-FDG), необходими за работата на PET-скенерите, с които се прави ранна диагностика на различни видове рак. В този център с циклотрон ще могат да работят български докторанти и учени, както и ново поколение от модерни специалисти в медицината, свързани с онкологичните заболявания.¹⁶

Към момента в нашата страна функционират два циклотрона за синтез на радиоактивни изотопи: в УМБАЛ „Света Марина“ ЕАД, гр. Варна и в УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, гр. София, в които се синтезира 18-FDG, необходима за нуждите на посочените лечебни заведения.

РОЛЯ НА КЛИНИЧНИЯ ФАРМАЦЕВТ ПРИ ПРИГОТВЯНЕТО И ПРИЛАГАНЕТО НА РАДИОФАРМАЦЕВТИЦИ В КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА.

Всички РФЛП крият потенциален риск от лекарствени взаимодействия (ЛВ) и нежелани лекарствени реакции (НЛР)¹⁷. Познавайки характеристиките на лекарствените продукти и на радиоактивните ЛП, клиничните фармацевти имат изключително важно място в терапевтичния или диагностичен процес както за избягването на посочените рискове, така и за консултиране на пациента какво поведение да има, ако нежеланите събития не могат да бъдат избегнати и/или са настъпили.

Потенциални лекарствени взаимодействия с радиофармацевтични лекарствени продукти са промени в биологично разпределение на РФЛП във физиологичните компартименти, променена абсорбция, ускорено елиминиране, фармакологични, фармацевтични и/или токсикологични взаимодействия. Някои РФЛП могат да удължат или намалят натрупването им в таргетните органи и да

повлияят диагностичните или терапевтични резултати.

За постигане на оптимизация на терапията на пациентите с РФЛП, посочените лекарствени взаимодействия следва да бъдат подходящо следени и контролирани, а при наличие на рискове от НЛР или компрометиране на терапията/диагностиката да бъдат предприети съответни мерки за избягването или минимизирането им.

Изводи

Необходимо е да се активизира участието на магистър-фармацевт при прилагането на радиоактивни лекарствени продукти, радионуклидни генератори, китове и радионуклидни прекурсори в клиничната практика, което е заложено като изискване в Медицинския стандарт по Нуклеарна медицина.

Към настоящия момент, в Република България не е предвидено следдипломно обучение за магистър-фармацевти, което да ги подготви за работа с радиоактивни лекарствени продукти, радионуклидни генератори, китове и радионуклидни прекурсори.

По отношение на лекарствените взаимодействия при прилагане на РФЛП, от компетенциите на клиничния фармацевт е да прецени риска от поява на потенциални фармакологични, фармацевтични и токсични взаимодействия, поради което той може да съдейства за оптимизиране на лекарствената терапия.

Клиничният фармацевт също така може да има значима роля в процеса на мониторинг на фармакокинетичните показатели на РФЛП и за постигането на максимално ефективна терапия при най-ниска токсичност за пациентите.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Участието на клиничен фармацевт при приготвянето и приложението на радиоактивни лекарствени продукти, радионуклидни генератори, китове и радионуклидни прекурсори би могло да създаде реална възможност за оптимизиране на тези процеси, както и подобряване на терапевтичните и диагностични резултати за пациента в клинична среда.

БИБЛИОГРАФИЯ (ENDNOTES)

1. Report of the Committee on Isotopes of the American Society of Hospital Pharmacists, 1954.
2. Radiopharmaceuticals: Production and Availability. International Atomic Energy Agency. Отворен сайт, октом-

- ври 2016 г.: <https://www.iaea.org/About/Policy/GC/GC51/Documents/>.
3. Sgouros G, Goldenberg DM. Radiopharmaceutical Therapy in the Era of Precision Medicine. *Eur J Cancer*. 2014 Sep; 50(13): 2360–2363.
 4. RADIOPHARMACEUTICALS Final text for addition to The International Pharmacopoeia (November 2008). Document QAS/08.262/FINAL November 2008. WHO.
 5. Owunwanne A, Patel M, Sadek S. The Handbook of Radiopharmaceuticals. Chapter: Preparation of radiopharmaceuticals, pp 3-15.
 6. EudraLex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use Annex 3 Manufacture of Radiopharmaceuticals. Отворен сайт: http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2008_09_annex3_en.pdf.
 7. What is nuclear pharmacy? Достъпна на адрес: <https://nuclear.pharmacy.purdue.edu/what.php>, отворен на 03.03.2017 г.
 8. Nuclear pharmacist. Достъпна на интернет адрес: <http://www.radiologyinfo.org/>, отворена на 2.02.2017 г.
 9. Beach TA, Griffith K, Dam HQ, Manzone TA. Ensuring safe and quality medication use in nuclear medicine: A collaborative team achieves compliance with medication management standards. *J Nucl Med Technol*. 2012; 40:1–10.
 10. Shaw SM, Ice RD. Nuclear pharmacy, Part I: Emergence of the specialty of nuclear pharmacy. *J Nucl Med Technol*. 2000; 28:8–11.
 11. Patel J, Sandipkumar B. Clinical Pharmacists in Nuclear Medicine: A New Role in Ascendancy. *Indian Journal of Pharmacy Practice*, 2014; 7(3):14-18
 12. Parasuraman S, Mueen Ahmed KK, Bin Hashim TS et al. Knowledge about the availability of the pharmacist in the Nuclear Medicine Department: A questionnaire-based study among health-care professionals. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*. 2014; 6(1):19-23. doi:10.4103/0976-0105.145773.
 13. Гетов И, Насева Е, Лебанова Х, Григоров Е. Основи на фармакоепидемиологията. ЕкоПринт – София. 2013. ISBN 978-954-92284-9-6
 14. Специалност Ядрена химия, магистърска програма Радиохимия и радиоекология. Отворен сайт: www.uni-sofia.bg.
 15. Иновационна стратегия за интелигентна специализация в Република България 2014-2020 година. Отворен сайт: http://www.tugab.bg/files/ISIS_BG-2020bg.pdf.
 16. Най-големият циклотрон на Балканите ще е в София. Отворен сайт: <http://dnes.dir.bg/news/ban-tziklotron-izotopi-21439995>.
 17. КХП на Poltechnet 8.0-175 GBq radionuclide generator.

✉ Адрес за кореспонденция:
маг. фарм. Станислава Йорданова, дф
Главен експерт, дирекция "Лекарствена политика"
Министерство на здравеопазването
ул. "Света Неделя" №5
1000 София
e-mail: stasyyordanova@gmail.com

ЕЛЕКТРОННАТА ПЛАТФОРМА ЗА ЗАКУПУВАНЕ НА ЛЕКАРСТВА ЗА БОЛНИЦИТЕ – НОВО ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВО ПРЕД ФАРМАЦЕВТИТЕ

Светлана Гълева¹, Орлин Недев¹, Евгени Григоров²

¹Министерство на здравеопазването на Р България

²Факултет по фармация, МУ-Варна

ELECTRONIC PLATFORM FOR PURCHASING MEDICINES FOR HOSPITALS - A NEW CHALLENGE FOR THE PHARMACISTS

Svetlana Galeva¹, Orlin Nedev¹, Evgeni Grigorov²

¹Ministry of Health of Republic of Bulgaria

²Faculty of Pharmacy, MU-Varna

РЕЗЮМЕ

Въвеждането на електронни търгове за централизирано осигуряване на болничните лечебни заведения с лекарствени продукти и медицински изделия е утвърдена практика, която успешно навлиза и в България. Идеята за създаване на специален орган за обществени поръчки в сектор „Здравеопазване“ и използване на информационните технологии за оптимизиране процеса на доставка, се появява в резултат на анализирани дефекти и корупционни практики на пазара на медикаменти. Чрез електронната платформа се очаква да бъдат решени икономически, социални и етични проблеми при разходването на публичните средства в сектора на здравеопазването. Болничните фармацевти имат ключова за роля за преодоляване на предизвикателствата при стартиране на електронната система и постигането на конкурентен и ефективен пазар на лекарствени продукти у нас.

Ключови думи: електронен търг, електронно здравеопазване, пазар на лекарства

ABSTRACT

The implementation of electronic tenders for centralized hospitals' provision with medicines and medical devices is an established practice that successfully entered also in Bulgaria. The idea of setting up a special body for public procurement in the Healthcare sector and using information technology to optimize the delivery process arises as a result of analyzed defects and corrupt practices in the drug market. It is expected to solve economic, social and ethical problems in spending the public funds for health by using the electronic platform. Hospital pharmacists have a key role in overcoming the challenges of starting the electronic system and achieving a competitive and efficient market for medicines in our country.

Keywords: electronic tender, e-Health, medicinal products

ВЪВЕДЕНИЕ

Навлизането на новите технологии и Интернет променя търговията както с традиционни продукти, така и в сферата на специфичните, строго диференцирани стоки, в частност лекарствата и фармацевтичния пазар за тях. Може би първият документиран опит за изграждане на система за електронна търговия прави американската компания American Airlines съвместно с IBM, като през 1960 година създават система за автоматизация на процедурата за резервиране на самолетни билети-т.нар. "Sabre" (Semi-Automatic Business Research Environment) (1). В началото на 60-те години на 20 век в САЩ се активизира работата по подобни автоматизирани системи за оптимизиране на процеса на управление на материалните запаси – предшественици на появилите се 30 години по-късно ERP – системи – системи за планиране на ресурсите в индустриалните предприятия (2). Историята на електронната търговия преминава през автоматизиране на търговията с ценни книжа, електронизиране на разплащанията, появата на Amazon – първият интернет магазин, и няколко месеца по-късно на популярния интернет аукцион eBay, които днес реализират милиарди долари годишен оборот (3). Започнали като локални, сега системите за електронна търговия продължават да се развиват, усъвършенстват и навлизат все по-активно в икономиката. Макар и не в подобни мащаби, дигитализирането на икономическите отрасли и внедряването на информационни технологии у нас се развива ускорено през последните години. Електронизирането на здравеопазването в България е изведено като стратегически приоритет за развитието на сектора и стартирането на електронната система за доставка на лекарствени продукти за болничните лечебни заведения е важен елемент от процеса (4). Този процес е и класически пример за непряка инвестиция в здравеопазването, а именно в система, която предоставя здраве, посредством оптимизиране на фармакотерапията и публичните разходи за нея (5).

Концепция за създаване на електронна платформа за търговия с лекарствени продукти за нуждата на лечебните заведения е разработена от Министерството на здравеопазването съвместно с Центъра за превенция и противодействие на корупцията и организираната престъпност /ЦППКОП/ на база извършените от тях анализи и обобщените констатации за установените слаби места в сферата на обществените поръчки в сектора на здравеопазването (6). В документа са предложени мерки и комплексни решения за предотвратяване на въз-

можността за създаване на корупционни практики при закупуването на лекарствени продукти за нуждите на лечебните заведения в Република България, използващи обществен ресурс за осъществяване на дейността си. Цели се повишаване качеството, ефективността и икономичността на възлагане на обществени поръчки, осигуряване на публичност и прозрачност на процеса и създаване на условия за свободна и лоялна конкуренция.

В резултат от изработената Концепция и препоръки към нея, на заседание на Министерски съвет на Република България на 9 юни 2015 г. е прието Постановление № 146 за създаване на Централен орган за възлагане на обществени поръчки в сектор „Здравеопазване“ (7). Обект на обществените поръчки са лекарствени продукти, заплащани от бюджета на лечебните заведения по чл. 5 от Закона за лечебните заведения и от бюджета на лечебните заведения с държавно и/или общинско участие по чл. 9 и 10 от Закона за лечебните заведения - Приложение № 2 на Позитивния лекарствен списък. Органът за централизирано възлагане на обществени поръчки в сектор „Здравеопазване“, осъществява своята функция, чрез специално създадена интегрирана информационна система – „Онлайн платформа за електронна търговия /електронен търг и електронен каталог/“. Регистрацията в електронната платформа се иницира от лечебното заведение - то подава електронно заявление за регистрация до Министерство на здравеопазването (МЗ) и след проверка от компетентните структури в МЗ за съответствие с набор от критерии, получава одобрение за регистрация (8). Системата е разположена в облачна структура и е достъпна чрез основните видове интернет браузъри, като осигурява високо ниво на сигурност при управление на данните, съобразно правата на достъп на всеки потребител. В регистрираните лечебни заведения, на болничните фармацевти са делегирани правата за работа със системата и върху тях пада отговорността за ефективността на доставката на лекарствени продукти и медицински изделия посредством електронния търг.

Създаването на Централния орган се очаква да доведе до икономия на време, административен и финансов ресурс за болниците, както и до намаляване на цените на лекарствените продукти поради големия обем и количества, които ще бъдат закупувани. От друга страна, електронната платформа ще даде възможност за по-бърз и качествен отговор на нуждите на възложителите, за увеличаване на конкуренцията и постигане на по-изгодни условия за

възложителите в сектора. Интегрирането на платформата със съществуващите електронни регистри ще допринесе в значителна степен и за ефективно противопоставяне и недопускане на корупция в сектора (9).

В световната практика има различни подходи за покупката на лекарства като най-големи успехи при централизираното договаряне са постигнати в Дания и Великобритания. В Дания всички лекарства за болничните заведения се закупуват централизирано от 2007 г. посредством публичната организация AMGROS, създадена през 1990 г. с цел реализиране на икономии. Статистиката им показва, че чрез централизираното възлагане се спестяват около 1,6 милиарда датски крони годишно (10).

ЦЕЛ

Целта на настоящата статия е да открие най-важните характеристики и значението на въвеждането на електронната платформа за закупуване на лекарства в България. Анализът е направен от гледна точка на болницата и по-специално на магистър-фармацевтите работещи в аптеката в нея.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Приложен е исторически метод за описване на процеса на разработка и въвеждане на електронната платформа за закупуване на лекарства в България. Използвани са официално публикувани данни в интернет и в периодичната специализирана и научна литература. Направен е SWOT анализ за въвеждането на онлайн платформата за електронна търговия с лекарствени продукти в България.

РЕЗУЛТАТИ

Идеята за създаване на електронна платформа за закупуване на лекарства за болничните лечебни заведения в България се появява като резултат от изследване на търговията на едро в сектора и постигнатите цени в този процес. При разработването на концепцията е извършен сравнителен анализ на реализирани подобни търгове в държави, членки на ЕС – Великобритания, Дания, Гърция и Кипър, както и обзор на възлагането в сектора в Норвегия, Словения, Швеция, Канада, Румъния и други. Анализирани са и опитът на Дания, където от 2007 г. насам, всички лекарства за болничните лечебни заведения се закупуват централизирано. Създадена е специализирана публична организация, която организира онлайн търгове с тайно наддаване. Когато

болниците подадат заявка за закупуване на определен лекарствен продукт, съобщението се изпраща до всички търговци. Печели фирмата с най-ниска оферирана цена.

В Гърция електронна платформа за закупуване на лекарствени продукти и медицински изделия съществува от 2011 г. През нея се осъществяват доставки на базата на обединени заявки от болниците. По данни на Международния валутен фонд, обемите продажби на лекарства през централизираната система нарастват ежегодно, като 3 години след старта ѝ, 45% от всички доставки в страната са извършвани през платформата, а през 2015 г. вече 60% от лекарствените продукти и медицинските изделия за болничните заведения стават през нея (11). С въвеждане на системата, Гръцката здравна комисия за доставки (ЕРУ) - специализиран орган, натоварен с възлагане на обществени поръчки в здравеопазването в страната, и Националният център за медицински технологии на Гърция, си поставят за цел да бъдат намалени разходите по обществените поръчки за лекарства, да бъде ускорено времето за плащане (преди въвеждане на електронния търг средното време е над три години) и да бъде подоброено управлението на доставките, като се използват възможности за единно (консолидирано) офериране, прехвърляне на количества медикаменти и медицински изделия от една болница в друга, въвеждане на мониторинг на лекарствата с изтичащ срок на годност и т.н. (12). В централизираната система поръчките се въвеждат на ниво болница (медицински отдел, болнична аптека), прехвърлят се автоматично към съответната регионална здравна администрация, която обобщава и предава исканията на лечебните заведения под нейната юрисдикция към специализирания централен орган за доставки. През електронната платформа се извършват доставки на над 18 хиляди лекарствени продукти и медицински изделия.

В България до 2011 г. Министерство на здравеопазването е провеждало централизирано доставки на лекарства за болничните лечебни заведения (13). Такъв вид договаряне е позволявал икономии от мащаба и доставка на медикаменти на по-ниска цена, заради големите количества. Впоследствие болниците започват сами да възлагат обществени поръчки, което ги поставя в неизгодна позиция при договаряне на цена, както и създава пречки по отношение на свободната конкуренция, ограничавайки участието на по-голям брой търговци на едро и допускайки картелни споразумения и дъмпингови цени.

В развитата концепция, ЦППКОП е извършил анализи на правната уредба в действащото българско и европейско законодателство в сектор „Здравеопазване“, както и преглед, обзор и анализ на Директива 2014/24/ЕС на Европейския парламент (ЕП) (14) и на Съвета от 26.02.2014 г. за обществените поръчки. Действащият към онзи момент Закон за обществените поръчки (ЗОП) предвижда в чл.8а, ал.1, възможност възложителите да могат да получават доставки или услуги от или чрез централен орган за обществени поръчки, който да има правата и задълженията на възложител относно провеждането на процедури и сключването и изпълнението на договори или рамкови споразумения за нуждите на други възложители (15). Чл. 16в от ЗОП допуска използването на електронен търг за определяне на изпълнител, когато са изпълнени определени изисквания на закона и тъй като лекарствените продукти – предмет на поръчката – са стандартизирани, са налице условията за прилагане на по-горе цитираната правна норма относно електронния каталог. Същевременно се поддържат електронни регистри на всички лечебни заведения, включително болничните такива (по Закона за лечебните заведения), на търговците на едро с лекарствени продукти (съгласно Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина) и списъци с лекарствени продукти, обновявани на всеки две седмици от Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти, които са надеждна база за създаване на стандартизирана система за доставки. Създаването на централизиран орган за възлагане на обществени поръчки в сектора на здравеопазването с електронна платформа за търговия онлайн на медикаменти съответства на целите, заложили в националните и секторните стратегически документи.

Централен орган за възлагане на обществени поръчки в сектор Здравеопазване (ЦОВОПСЗ) е министъра на здравеопазването (16). Той може да бъде подпомаган при изпълнение на правомощията си от специализирано звено в Министерство на здравеопазването за провеждане обществени поръчки по реда на ЗОП за нуждите на целевите групи (възложители - лечебните заведения за болнична помощ, съгласно чл.9 от ЗЛЗ, в качеството на публично- правни организации, по смисъла на ЗОП и обединенията от субектите по т. 3 от ЗОП, и изпълнители - всички търговци, получили разрешение за търговия на едро с лекарствени продукти на територията на страната). ЦОВОПСЗ извършва дейността си при спазването на ЗОП, подзаконови-

те нормативни актове по прилагането му, както и на приложимото законодателство на Европейския съюз в тази област.

ЦОВОПСЗ организира процедурите за сключване на рамкови споразумения след определяне на потребностите на възложителите, определя критериите за подбор и изготвяне на документация за участие по рамковите споразумения, провежда процедури за възлагане на обществени поръчки, контролира изпълнението на рамковите споразумения по отношение на спазването на условията на тези споразумения - цени, количества, срокове за изпълнение и други. Във функциите му също се включва събиране на необходимите данни в база данни за мониторинг, извършване на статистика, анализи и прогнози и /или пазарни проучвания във връзка с възлаганите поръчки на лекарствените продукти. ЦОВОПСЗ провежда и мини процедури по сключеното рамково споразумение чрез използване на електронната платформа за закупуване на лекарства.

Специално създадената „Онлайн платформа за електронна търговия (електронен търг и електронен каталог)“ интегрира в обща информационна система съществуващите вече електронни регистри - регистъра на болничните лечебни заведения, получили разрешение за лечебна дейност и вписани в Министерството на здравеопазването (МЗ), съгласно чл.49, ал.1 от Закона за лечебните заведения (ЗЛЗ), регистъра на търговците на едро, получили разрешение за търговия на едро с лекарствени продукти, воден в Изпълнителната агенция по лекарствата, съгласно чл.19, ал.1, т.4 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (ЗЛПХМ) и номенклатурните списъци (Приложения 1, 2, 3 и 4) на 3463 броя лекарствени продукти, вписани в Позитивния лекарствен списък (ПЛС), публикуван на страницата на Националния съвет по цени и реимбурсиране на ЛП (НСЦРЛП). Системата е разположена в облачна структура, уеб базирана и е достъпна чрез основните видове интернет браузъри. Осигурява управление на достъпа до данните с необходимото ниво на сигурност и предоставящо възможност за работа с тях от всеки потребител, съобразно правилата за достъп. Достъпът до разположените в облака софтуерен продукт и използвани от него данни се управляват единствено от системните администратори на възложителя, които могат да определят участници в процеса и да им предоставят права за работа с продукта. Електронната платформа осигурява защита на данните, като създава второ тяхно копие в реал-

но време, в точка от облачната структура независима от работещата в момента инстанция. Осигурено е високо ниво на защита от неправомерен достъп до данните включително срещу пиратски софтуери. Системата позволява едновременна работа на не по-малко от 5000 потребители, с възможност за увеличаване на техния брой, при необходимост до 10 000. Използването при разработката софтуерно и техническо решение позволяват функционални и параметрични подобрения на системата при промяна на нормативната уредба. Системата разполага с функционалност за генериране и извличане на статистически резултати и справки от избрани от възложителя стойности в достъпни формати (.pdf, .doc, .xls, .csv, .greg и други), които да бъдат използвани за изготвяне на анализи и прогнози, изчисления и съпоставки по различни критерии, зададени като параметри на обявяваните процедури. Системата осигурява електронни форми за обявяване на търгове, решения, протоколи, договори, поръчки, планове за доставка и др. Поддържа архив с регламентиран достъп на приключилите процедури и сключените договори и позволява извличане на статистическа информация, както върху активните в момента данни, така и върху обединението от активни и архивни данни.

Електронната система осигурява публичност и прозрачност на процедурите като позволява в реално време да бъдат регистрирани действията на потребителите в платформата, обявените оферти, класирания, сключването на договорите и доставките, съгласно предварително определените условия за всеки един от участниците, заедно с техните електронен подпис и времеви маркери. Тези две услуги са осигурени от сертифициран доставчик.

Системата позволява воденето на системен дневник за завършването на всички операции от всички регистрирани в системата потребители, независимо от нивото им на достъп. Осигурена е 24/7 наличност на предлаганите от софтуерния продукт услуги. За достигане на това ниво на устойчивост, са използвани съответните технически решения, които позволяват използвания софтуер да работи в облак, да работи с поне три инсталации на продукта, разположени в различни и независими точки на облака и да осигурява автоматична подмяна на една или повече отпаднали функции от една от инсталациите със същите функции на някоя от останалите инстанции на продукта. Системата осигурява стандартни интерфейси (web services) за изграждане на връзки за обмен на данни с други системи (на купувачите, продавачите, контролните органи, публични регистри и др.).

Регистрацията в електронната платформа се инициира от лечебното заведение. То подава електронно заявление за регистрация до Министерство на здравеопазването (17). След извършване на проверка от компетентните структури в МЗ, относно заложените в нормативната база критерии по отношение на структурата на лечебното заведение и функцията му на възложител по смисъла на ЗОП, администратора на електронната платформа дава одобрение за регистрация.

При реалното стартиране на работата на платформата, в етапа на обявената процедура по събиране на заявки за необходимите на лечебните заведения количества лекарствени продукти за нуждите им за периода 2017-2018 г. е установено, че обобщените заявки съдържат количества лекарствени продукти от 763 международни непатент-

SWOT анализ

Силни страни	Слаби страни
<ul style="list-style-type: none"> - непрекъснат режим на работа - по-ниски операционни разходи - по-голяма прозрачност - възможност за участие на голям брой контрагенти - отпадане на посредници - ускоряване на процеса - бърза и ефективна обратна връзка - постигане на ниски цени на лекарствата 	<ul style="list-style-type: none"> - високи разходи за поддръжка и актуализация на системата - разходи за защита на данните - изисква специализиран екип с ключови умения и компетентности
Възможности	Заплахи
<ul style="list-style-type: none"> - улеснено добавяне на нови лекарствени продукти - улеснено включване на нови потребители - осигурява достъп до данни за прогнозирането на нуждите на пазара - реализиране на икономии от мащаба 	<ul style="list-style-type: none"> - заплаха от срив следствие на кибер атаки - изисква непрекъснато обновяване на системите за защита на данните - риск от ниска мотивация на участниците

ни наименования (INN) на обща стойност над 1,3 млрд. лева.

Дискусия

Изследването показва, че при разработване на концепцията за създаване на Централен орган за възлагане на обществени поръчки в сектор Здравеопазване и дигитализиране на процеса на снабдяване на болниците с лекарства, е проучен опита на 10 европейски държави и различните им подходи. Избрано е решение, което в най-голяма степен съответства на условията у нас и е в синхрон с добрите практики в управлението на лекарствените доставки. Стандартизирането и автоматизирането на процедурите по съставяне и изпълнение на заявка за лекарствени продукти и медицински изделия, позволява съществено ускоряване на етапите, намаляване на разходите за всички участници и постигане на по-добра икономическа ефективност на процеса. Същевременно, консолидираните заявки предполагат по-големи обеми на медикаменти и съответно постигане на по-ниска цена и по-малък разход за болничните лечебни заведения. Реализират се намалени крайни цени и в резултат от търговските отстъпки, предоставени от доставчиците. Възможностите за анализ и прогнозиране на пазара чрез данните за вида и количествата лекарства, търгувани през платформата, има важно значение за стратегическото планиране и управление в здравеопазването.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитието на електронно здравеопазване в България е ключов приоритет в управлението на сектора. Дигитализацията преминава през внедряване на информационни системи, които да интегрират данни и ресурси и да оптимизират процесите в здравеопазването.

Онлайн платформата за електронна търговия с лекарствени продукти и медицински изделия за болниците е важен елемент от информационната инфраструктура и стъпка към създаване на по-прозрачна и ефективна здравна система. В периода на внедряване и адаптиране, силната мотивация и ангажираност на болничните фармацевти е от основно значение за успешната работа на системата и нейното непрекъснато подобряване.

Библиография

1. Plugge W.R. American Airlines' "Sabre" electronic reservations system. Proceeding of IRE-AIEE-ACM '61 (Western) Papers presented at the May 9-11, 1961, western joint IRE-AIEE-ACM computer conference, p. 593-602
2. Юрасов А.В. Основы электронной коммерции. Учебник. – М: Горячая линия-Телеком. 2008.
3. Timmers P. Electronic Commerce. John Wiley & Sons, New York, USA, 1999.
4. <http://strategy.bg/StrategicDocuments/View.aspx?lang=bg-BG&Id=989>
5. Димитров П. и П. Салчев. Иновации и инвестиции в здравеопазването. Българско списание за обществено здраве, 2013; 5(1): 3-14.
6. <http://borkor.government.bg/bg/page/480>
7. https://www.mh.government.bg/media/filer_public/2015/06/18/postanovlenie-146.pdf
8. https://www.mh.government.bg/media/filer_public/2016/12/02/ukazaniia_za_registratsiia.pdf
9. <http://www.investor.bg/ikonomika-i-politika/332/a/ministryrna-zdraveopazvaneto-poema-obshtestvenite-porychki-na-bolnicite-189083/>
10. http://www.amgros.dk/media/45352/amgros_profilbrochure_uk.pdf
11. IMF, Greece: Fourth Review Under the extended agreement under the extended fund facility, IMF Country reports 13/241
12. OECD Competition Assessment Reviews, Greece 2017, OECD 2016
13. Петрова Г. и кол. Социална фармация и фармацевтично законодателство. Учебник, ЦМБ, МУ- София, София; 2015.
14. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex:32014L0024>
15. http://www.aop.bg/fckedit2/user/File/bg/Normativna%20baza/ZOP_14_05_2014.pdf
16. https://www.mh.government.bg/media/filer_public/2015/06/18/postanovlenie-146.pdf
17. <http://cop.mh.government.bg/>

✉ Адрес за кореспонденция:
Светлана Гълева
Министерство на здравеопазването
Пл. „Света Неделя“ № 5
1000 София
e-mail: sv.galeva@gmail.com

ОЦЕНКА НА ЗДРАВНАТА ТЕХНОЛОГИЯ IXEKIZUMAB ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ПЛАКАТЕН ПСОРИАЗИС В БЪЛГАРИЯ

Дима Цанова¹, Надя Велева², Тони Веков², Живко Колев³, Евгени Григоров³

¹Факултет по обществено здраве, МУ-Плевен

²Факултет по фармация, МУ-Плевен

³Факултет по фармация, МУ-Варна

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT OF IXEKIZUMAB FOR TREATMENT OF PLAQUE PSORIASIS IN BULGARIA

Dima Tsanova¹, Nadia Veleva², Toni Vekov², Jivko Kolev³, Evgeni Grigorov³

¹Faculty of Public health, MU-Pleven

²Faculty of Pharmacy, MU-Pleven

³Faculty of Pharmacy, MU-Varna

РЕЗЮМЕ

Целта на изследването е чрез анализ на публикувани данни от оценки на здравни технологии за лечение на плакатен псориазис (ПП), проведени в други страни, да се моделират разходите и здравните ползи на ixekizumab в сравнение с терапевтичните алтернативи, използвани в българската клинична практика. Косвеното сравнение чрез мрежов метаанализ включва ixekizumab, secukinumab, ustekinumab, adalimumab, etanercept, infliximab. Използваният икономически анализ е разход-ползност. Проучването стига до извода, че Ixekizumab е разходно ефективна терапия за лечение на пациенти с плакатен псориазис, след неуспех със стандартна терапия в България, в сравнение с ustekinumab, adalimumab и infliximab.

Ключови думи: *плакатен псориазис, ixekizumab, анализ разход/ползност, разходна ефективност*

ABSTRACT

The aim of the study is to analyze the published data from health technology assessments for the treatment of plaque psoriasis (PS) conducted in other countries to model the costs and health benefits of ixekizumab compared to the therapeutic alternatives used in Bulgarian clinical practice. Indirect comparison through network meta-analysis includes ixekizumab, secukinumab, ustekinumab, adalimumab, etanercept, infliximab. The economic analysis used is cost-utility. The study concludes that Ixekizumab is a cost-effective treatment for patients with plaque psoriasis after failure with standard therapy in Bulgaria compared to ustekinumab, adalimumab and infliximab.

Keywords: *plaque psoriasis, ixekizumab, cost-utility, analysis, cost effectiveness*

ВЪВЕДЕНИЕ

Плакатният псориазис (ПП) е генетично заболяване, което се активизира от фактори на околната среда. Симптомите обикновено се обострят през зимата, както и от приема на някои лекарствени продукти, като бета-блокери и нестероидни противовъзпалителни средства (НПВС).

ПП засяга между 2% и 4% от населението. Скоростта на развитие на заболяването варира в зависимост от възрастта, пола, региона, етническата принадлежност и комбинация от екологични и генетични фактори, които се считат, че са отговорни за различията в прогресирането на ПП [1].

Заболяването може да възникне във всяка възрастова група, въпреки че най-често се появява за първи път на възраст между 15 и 25 години. Приблизително една трета от пациентите с псориазис са диагностицирани преди 20-годишната си възраст. ПП засяга еднакво и двата пола [2].

Хората с възпалително заболяване на червата, като болест на Крон или улцерозен колит, са изложени на повишен риск от развитие на ПП. Псориазисът е по-често разпространен в северните страни, като популацията от бял европейски произход е с по-висок риск от развитие на заболяването в сравнение с афроамериканската популация [3].

Систематичен преглед на глобалните епидемиологични данни за разпространението и заболяемостта от псориазис, който обхваща 53 научни изследвания, показва, че разпространението при деца варира от 0% (Тайван) до 2,1% (Италия), а при възрастни – от 0,91% (САЩ) до 8,5% (Норвегия) [1]. Болестността в България е приблизително 2-2,5% от населението.

Оценката на заболяемостта при възрастни пациенти в световен мащаб също варира значително от 78,9%/100 000 човекогодина (САЩ) до 230/100 000 човекогодина (Италия). Тези данни потвърждават, че появата на псориазис варира в зависимост от възрастта и географския регион, като по-често се среща в страни, по-отдалечени от екватора. Данните също варират по отношение на демографските характеристики на целевата популация [1].

Проучванията върху разпространението и заболяемостта от псориазис са допринесли за по-доброто разбиране на тежестта на заболяването. Въпреки това са необходими последващи изследвания, за да бъдат попълнени съществуващите пропуски в разбирането на епидемиологията на псориазиса и тенденциите на заболяемостта в течение на времето.

Ixekizumab (IXE) е една от терапевтичните възможности за лечение на ПП. Представлява IgG4 моноклонално антитяло, което се свързва с висок афинитет ($< 3\text{pM}$) и специфичност към интерлевкин 17A (IL-17A, IL-7A/F) [5]. Повишените концентрации на IL-17A участват в патогенезата на псориазиса чрез повишаване на пролиферацията и активирането на кератиноцитите. Неутрализирането на IL-17A от IXE потиска тези механизми. IXE не се свързва с лигандите – IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E или IL-17F [4].

IXE е предназначен за лечение на умерено тежък до тежък ПП при възрастни пациенти, които са подходящи за системна терапия.

ЦЕЛ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

Идентифициране и анализ на публикувани данни от оценки на здравни технологии за лечение на ПП, проведени в други страни. Моделиране на разходите и здравните ползи на IXE в сравнение с терапевтичните алтернативи, използвани в българската клинична практика за лечение на ПП.

Косвено сравнение на терапевтичните алтернативи за лечение на ПП относно терапевтична ефикасност и разходна ефективност.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проведено е литературно търсене на публикувани данни от оценки на здравни технологии за лечение на ПП, което обхваща периода 2007-2017 г. Идентифицираните съотносими данни са използвани за мрежов метаанализ с цел установяване на сравнителната разходна ефективност на алтернативните терапии за целевата група пациенти. В мрежовият метаанализ са включени и моделираните данни за здравни ползи и разходи на IXE в сравнение с терапевтичните алтернативи в България. Използван е модел на Марков с четири здравни състояния (терапевтичен отговор $\text{PASI} \geq 75$, терапевтичен отговор $50 \leq \text{PASI} < 75$, липса на задоволителен терапевтичен отговор и абсорбиращо състояние смърт). Времевият хоризонт на модела е доживотен. Разходите и ползите са дисконтирани с 5% годишно. Избраната перспектива е здравна и гледна точка на платеща. Косвеното сравнение чрез мрежов метаанализ включва IXE, secukinumab (SEC), ustekinumab (UST), adalimumab (ADA), etanercept (ETA), infliximab (INF). Използваният икономически анализ е разход/ползност (cost-utility analysis – CUA).

РЕЗУЛТАТИ

Литературното търсене в базите данни MEDLINE, EMBASE, Cochrane library установи 10 съотносими анализа разход/ефективност на здравните технологии за лечение на ПП.

Основните параметри са представени в табл. 1.

Елементите на приложеният модел за прогнозиране на данните за разходи и ползи от използването на IXE в българската клинична практика са представени в табл. 2.

Входящите данни в модела са резултатите за ефикасност и безопасност, получени от многоцентровите рандомизирани контролирани кли-

Таблица 1

Автор, година	Страна	Целева популация	Основни параметри	Алтернативни терапии	Δ QALY	Δ costs	ICER
E. Johansson et al., 2016 [6]	Великобритания	ПП след SoC PAS ≥ 10, DLQI > 10	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки здравни Времеви хоризонт: до живот Дискотиране: 3,5% Моделирание: Модел на Марков Анализ на чувствителността: PSA	IXE vs. SEC	+0,03	-£943	IXE доминира
A. Lee et al., 2015 [7]	Канада	ПП след SoC	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки здравни Времеви хоризонт: до живот Дискотиране: 5,0% Моделирание: Модел на Марков Анализ на чувствителността: PSA	SEC vs. SoC	+0,675	+ \$58 974	\$87 368/QALY
A. D'Ausilio et al., 2015 [8]	Италия	ПП след SoC	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки здравни Времеви хоризонт: 10 години Дискотиране: 3,0% Моделирание: Модел на Марков Анализ на чувствителността: PSA	SEC vs. SoC	+0,82	+€34 265	€41 947/QALY
				SEC vs. UST 90 mg	+0,35	+€469	€1322/QALY
				SEC vs. UST 45 mg	+0,35	+€285	€811/QALY
				SEC vs. ADA	+0,45	+€10 396	€22 501/QALY
				SEC vs. ETA	+0,42	+€10 984	€26 081/QALY
				SEC vs. INF	+0,30	-€14 784	SEC доминира
J. Klimes et al., 2015 [9]	Чехия	ПП след SoC	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки здравни Времеви хоризонт: 10 години Дискотиране: 3,0% Моделирание: Модел на Марков Анализ на чувствителността: PSA	SEC vs. UST	+0.05	-€90	SEC доминира
J. Ruano et al., 2013 [10]	Испания	ПП след SoC	Перспектива: обществена Разходи: преки и косвени Времеви хоризонт: 10 години Дискотиране: 5,0% Моделирание: Модел на Марков Анализ на чувствителността: PSA	ETA vs. ADA	подобна терапевтична ефикасност	-€562	подобна стойност на ICER

C. Knight et al., 2012 [11]	Швеция	ПП след SoC	Перспектива: обществена Разходи: преки и косвени Времеви хоризонт: 10 години Дисконтиране: 5,0% Моделирание: Модел на Марков Анализ на чувствителността: PSA	ADA vs. ETA	+0,18	+€29 667	€164 816/QALY
F. Spandonaro et al., 2014 [12]	Италия	ПП след SoC	Перспектива: здравна, плавец Разходи: преки здравни Времеви хоризонт: 10 години Дисконтиране: няма Моделирание: Модел на Марков Анализ на чувствителността: PSA	ETA vs. SoC	+0,469	+€12 129	€25 840/QALY
				ADA vs. SoC	+0,424	+€12 425	€29 289/QALY
				INF vs. SoC	+0,146	+€22 252	€53 525/QALY
F. Riveres et al., 2014 [13]	Бразилия	ПП след SoC	Перспектива: здравна, плавец Разходи: преки здравни Времеви хоризонт: 10 години Дисконтиране: 5,0% Моделирание: Модел на Марков Анализ на чувствителността: PSA	INF vs. ADA	-0,337	+\$10 391	ADA доминира
				UST vs. ADA	+0,0664	+\$11 240	€152 350/QALY
				ETA vs. ADA	-0,0141	+\$52 256	ADA доминира
X. Caporis et al., 2007 [14]	Велико-британия	ПП след SoC	Перспектива: здравна, плавец Разходи: преки здравни Времеви хоризонт: 10 години Дисконтиране: 5,0% Моделирание: Модел на Марков Анализ на чувствителността: PSA	ETA vs. SoC	+0,088	+£1902	£21 250/QALY
				INF vs. SoC	+0,072	+£1562	£28 353/QALY
F. Pan et al., 2011 [15]	Канада	ПП след SoC	Перспектива: здравна, плавец Разходи: преки здравни Времеви хоризонт: 10 години Дисконтиране: 5,0% Моделирание: Модел на Марков Анализ на чувствителността: PSA	UST vs. ETA	+0,42	-\$2718	UST доминира

Забележка: IXE – ixekizumab; SEC – cecukinumab; UST – ustekinumab; ADA – adalimumab; ETA – etanercept; INF – infliximab; SoC – standard of care; QALY – quality adjusted life year; ICER – incremental cost-effectiveness ratio; PSA – probabilistic sensitivity analysis; ПП – плакатен исоприазис

нични изпитвания UNCOVER-1, UNCOVER-2 и UNCOVER-3.

Моделиранияте резултати за разходна ефективност на IXE са включени в мрежов метаанализ, сравняващ данните за разходна ефективност на терапевтичните алтернативи в България към април 2017 г. Структурата на мрежовия метаанализ е представена на фиг. 1.

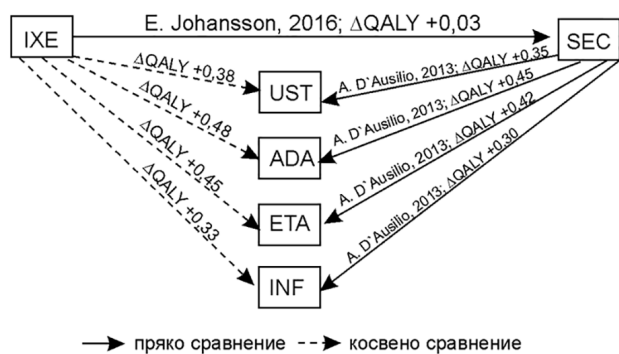
Моделиранияте данни за здравни ползи от приложението на алтернативни терапии за лечение на ПП в България са изразени в QALY (quality-adjusted life year) и са представени в табл. 3.

В модела са включени разходите за лекарствени терапии IXE, SEC, UST, ADA, ETA, INF. Други болнични или извънболнични здравни разходи не са включени, защото те са идентични при различните лекарствени алтернативи, поради което са

Таблица 2. Основни елементи на приложения модел

Елементи на анализа	Параметри
Сравнителна алтернатива	SEC, UST, ADA, ETA, INF
Анализ на перспективата	Перспектива на платеца НЗОК
Времеви хоризонт	До живот
Метод на анализа	CUA
Ползи за здравето	QALY
Метод за личностна оценка на ползите за здравето	EQ-5D, NRS score
Включване на производствени въздействия	Не са приложими с избраната перспектива
Дисконтиране	5% годишно за разходите и ползите
Метод за оценка на несигурността	PSA

Използвани съкращения: SEC – secukinumab, UST – ustekinumab, ADA – adalimumab, ETA – etanercept, INF – infliximab, НЗОК – Национална здравноосигурителна каса, CUA – cost/utility analysis, QALY – quality adjusted life year, EQ-5D – EuroQol-5 Dimension, PSA – probabilistic sensitivity analysis.



Фиг. 1. Структура на мрежов метаанализ при пациенти с ПП в България, април 2017

Таблица 3. Сравнителна ефикасност на IXE спрямо терапевтични алтернативи за лечение на ПП

Терапевтични алтернативи	$\Delta QALY$
IXE vs. SEC	+0,03
IXE vs. UST	+0,38
IXE vs. ADA	+0,48
IXE vs. ETA	+0,45
IXE vs. INF	+0,33

пренебрегнати за нуждите на настоящата оценка на здравната технология.

Разходите за сравняваните лекарствени терапии (табл. 4) са изчислени на база регистрирани дозови режими и референтни цени в Позитивен лекарствен списък (ПЛС) в България към април 2017г. Цените на лекарствените продукти, които не са включени в ПЛС, са представени от притежателите на разрешението за употреба.

ОБСЪЖДАНЕ

Резултатите от анализа разход/ползност са представени като инкрементално съотношение на допълнителни разходи и здравни ползи на оценяваната здравна технология IXE в сравнение с алтернативните терапии за лечение на ПП. Данните са представени в табл.5.

IXE е разходно ефективна терапия за лечение на пациенти с ПП в България в сравнение с UST (ICER 23 092 лв./QALY), с ADA (ICER 36 800 лв./QALY) и с INF (ICER 38 052 лв./QALY).

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 IXE спрямо алтернативните терапии се запазват в границите на приемливата разходна ефективност.

Резултатите от настоящата оценка на здравната технология IXE се потвърждават от резултатите от оценките на същата здравна технология, проведени във Великобритания и Канада.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ixekizumab е разходно ефективна терапия за лечение на пациенти с плакетен псориазис, след неуспех със стандартна терапия в България, в сравнение с ustekinumab, adalimumab и infliximab.

Таблица 4. Разходи за лечение на ПП с алтернативни терапии

Лекарствен продукт	Дозировка и начин на приложение	Количество лекарствен продукт за годишен цикъл, mg	Референтна цена, лв./mg	Стойност на разхода за годишна терапия, лв.
IXE	160 mg на седмица 0; 80 mg на 2, 4, 6, 8, 10, 12 и 80 mg на всеки 4 седмици	1440	31,6845	45 652,68
SEC	300 mg на седмица 0, 1, 2, 3 и 300 mg на всеки 4 седмици	5100	6,7795	34 575,96
UST	45 mg на седмица 0, 4 и 45 mg на всеки 12 седмици	270	136,4831	36 850,44
ADA	80 mg на седмица 0 и 40 mg на всеки 2 седмици	1120	24,9660	27 961,92
ETA	50 mg седмично	2400	9,5851	23 004,24
INF	5 mg/kg на седмица 0, 1, 5 и 5 mg/kg на всеки 8 седмици	4050	8,1650	33 068,25

Използвани съкращения: IXE – ixekizumab, SEC – secukinumab, UST – ustekinumab, ADA – adalimumab, ETA – etanercept, INF – infliximab

Таблица 5. Δ QALY, Δ costs, ICER на алтернативните терапии за лечение на ПП в България, април 2017 г.

Терапевтични алтернативи	Δ QALY	Δ costs, лв.	ICER, лв./QALY
IXE vs. SEC	+ 0,03	+ 11 050	368 330 лв./QALY
IXE vs. UST	+ 0,38	+ 8775	23 092 лв./QALY
IXE vs. ADA	+ 0,48	+ 17 664	36 800 лв./QALY
IXE vs. ETA	+ 0,45	+ 22 621	50 269 лв./QALY
IXE vs. INF	+ 0,33	+ 12 557	38 052 лв./QALY

Използвани съкращения: IXE – ixekizumab, SEC – secukinumab, UST – ustekinumab, ADA – adalimumab, ETA – etanercept, INF – infliximab, QALY – quality adjusted life year

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE et al. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013; 133(2):377-85.
2. Menter A, Griffiths CE. Current and future management of psoriasis. *Lancet.* 2007; 370(9583):272-84.
3. Samarasekera EJ, Sawyer L, Wonderling D, et al. Topical therapies for the treatment of plaque psoriasis: systematic review and network meta-analyses. *Br J Dermatol.* 2013; 168(5):954-67.
4. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, et al. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* 2016; 375(4):345-56.
5. Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet.* 2015; 386(9993):541-51.
6. Johansson E, Svedbom A, Kumar G et al. Cost-Effectiveness Analysis of Ixekizumab vs. Secukinumab in Sequential Biologic Treatment of Psoriasis in the UK. *Value Health.* 2016; 19(7), A568.
7. Lee A, Gregory V, Gu Q, et al. Cost-effectiveness of secukinumab compared to current treatments for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in Canada. *ISPOR 20th Annual International Meeting Philadelphia, May, 2015, PSS19.*
8. D'Ausilio A, Aiello A, Daniel F et al. A Cost-Effectiveness Analysis of Secukinumab 300 Mg Vs Current Therapies for The Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis In Italy. *Value Health.* 2015;18(7):A424.
9. Klimes J, Mollon P, Graham C, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Secukinumab Compared to Ustekinumab In The Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis In The Czech Republic. *Value Health.* 2015;18(7):A424.
10. Ruano J, Isla-Tejera B, Jiménez-Puya R, et al. Long-Term Cost-Effectiveness Analysis of Etanercept and Adalimumab for

- Plaque Psoriasis not Associated with Arthritis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2013; 3(2): 131–142.
11. Knight C, Mausekopf J, Ekelund M, et al. Cost-Effectiveness of Treatment With Etanercept for Psoriasis in Sweden. *Eur J Health Econ*. 2011; 13 (2), 145-156.
 12. Spandonaro F, Ayala F, Berardesca E, et al. The cost effectiveness of biologic therapy for the treatment of chronic plaque psoriasis in real practice settings in Italy. *BioDrugs*. 2014; 28(3):285-95.
 13. Riveros BS, Ziegelmann PK, Correr CJ. Cost-Effectiveness of Biologic Agents in the Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis: A Brazilian Public Health Service Perspective. *Value Health*. 2014; 32(5):65-72.
 14. Caporis X. Cost-effectiveness analysis of biologics in psoriasis, iHEA 2007, 6th World Congress: Explorations in Health Economics Paper, <https://ssrn.com/abstract=993050>.
 15. Pan F, Brazier NC, Shear NH, et al. Cost utility analysis based on a head-to-head Phase 3 trial comparing ustekinumab and etanercept in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a Canadian perspective. *Value Health*. 2011; 14(5):652-6.

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

КОЖЕН Т-КЛЕТЪЧЕН ЛИМФОМ (CTCL). ТЕРАПЕВТИЧНИ ОПЦИИ*Мая Йотова¹, Калоян Калоянов², Калоян Георгиев³**¹Медицински Колеж, МУ-Плевен**²Катедра по Фармакология, Токсикология и Фармакотерапия, Фармацевтичен Факултет, МУ-София**³Катедра по Фармацевтични технологии, Факултет по Фармация, МУ-Варна***CUTANEOUS T-CELL LYMPHOMA (CTCL). THERAPEUTIC OPTIONS***Maya Yotova¹, Kaloyan Kaloyanov², Kaloyan Georgiev³**¹Medical College, MU-Pleven**²Department of Pharmacology, Toxicology and Pharmacotherapy, Faculty of Pharmacy, MU-Sofia**³Department of Pharmaceutical technologies, Faculty of Pharmacy, MU-Varna***РЕЗЮМЕ**

Кожния Т-клетъчен лимфом е рядка хематологична Т-клетъчна неоплазия, която засяга сравнително малко пациенти. Това затруднява установяването на ефикасно терапевтично поведение. Хетерогенния характер на заболяването представлява диагностично предизвикателство, отнасящо се най-вече за кожната му проява, тъй като наподобява псориазис. С появата на маноклоналните антитела, като Алемтузумаб и нови фармацевтични форми на медикаменти, като липозомния доксорубицин, по-ефикасни терапевтични схеми за лечение на това състояние са вече на разположение.

Ключови думи: Лимфом, патогенеза, CTCL

ABSTRACT

Cutaneous T-cell Lymphoma is rare form of Lymphoma that affect a small patient population. The rarity of the disease is a major challenge in front of the successful treatment of that condition. The heterogeneity of the disease especially of its mucousis fungoides form makes the diagnosis and therefore the proper treatment very difficult, because it is widely mistaken, by the medical specialists around the world with psoriasis. With the emerging of monoclonal antibodies like Alemtuzumab and the new pharmaceutical liposomal form of medicines like Doxorubicin, new treatment regiments for that condition are now available.

Keywords: Lymphoma, pathogenesis, CTCL

ВЪВЕДЕНИЕ

Първите данни за (CTCL), в частност за Sézary-Syndrom (SS) са получени още през 1938 година от Сезари и Боувреин. В днешно време, под абривиатурата кожен Т-клетъчен лимфом попадат няколко подтипа неходжкинови лимфоми, които се срещат изключително рядко с честота: (0,6 на 100 000) от всички лимфоми. Всяка година в САЩ се откриват около 1000 нови случая, като средната възраст на пациентите страдащи от тази неоплазия е около 50 години. При представителите на негроидната раса рискът да развият т-клетъчен лимфом е два пъти по-висок в сравнение с хората от бялата и азиатска раси. Мъжете също се оказва, че са 2,2 пъти по-склонни към заболяемост в сравнение с жените (1).

Кожният Т-клетъчен лимфом е съвкупност от хетерогенни лимфопролиферативни заболявания, които главно се проявяват като кожни метаплазии, чиито основен клетъчен състав е малигнени Т-лимфоцити. Разграничават се главно два подтипа: бавно прогресиращ тип mycosis fungoides (MF), който се проявява като кожна форма и бързо прогресиращ (Sézary syndrome - SS) - генерализираната форма на заболяването. (2)

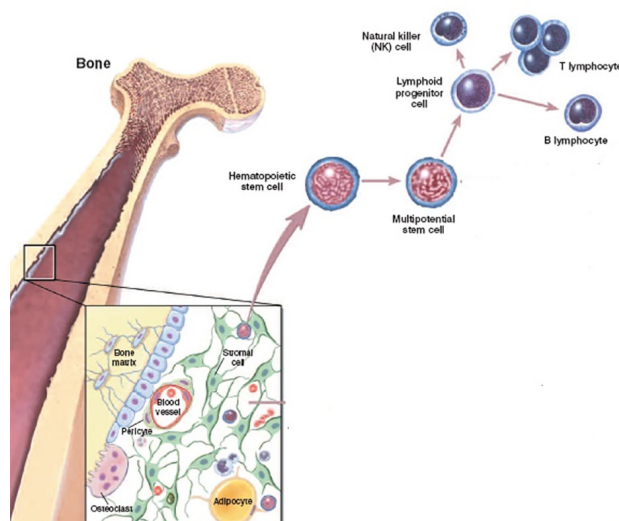
Синдромът на Сезари е левкемичната бързо прогресираща форма на (CTCL). В изолирана от пациенти кръв могат да бъдат открити до 1000 Sézary-клетки на милилитър. Тези клетки представляват видоизменени Т-хелперни лимфоцити. Със сигурност се знае, че развитието и прогресията на заболяването е свързана с прекъсване на нормалната клетъчна диференциация на Т-клетките и блокиране на проапоптотичните гени. В напредналите стадии на заболяването се наблюдава рязка смяна на цитокиния профил, характерен за Т-хелпери от първи вид (Th1) към такъв характерен за Т-хелпери втори вид (Th2) (3).

- Недиференциран CD4+ клетки --- стимул --- >-Th1 или Th2 ефektorни клетки

- Th1 продуцират предимно (IL)-2 IFN- γ , които задействат имуен отговор спрямо вътреклетъчни патогени; докато Th2 продуцират IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, и IL-13, вземащи ключова роля в растежа и диференцирането на В клетките.

- В литературата е описано, че IL12 благоприятства преобразуването на Th1, а IL 4 на Th2 от недиференцираните CD4+ клетки. (4)

- Th1 \rightarrow IFN- γ \rightarrow макрофаги / Th2 \rightarrow IgE \rightarrow мастоцитна дегенерация и еозинофилна активация.



Фиг. 1. Хематопоеза (hematopoiesis)

- Балансът между Th1/ Th2 важен за определянето на изхода от имунния отговор спрямо инфекции и различни малигнени синдроми.

Известно е, че Th2 продуцират интерлевкини (IL4, IL5 и IL6), които са от първостепенно значение за продукцията на антитела, матурацията и нормалната функцията на еозинофилните клетки. Това корелира с еозинофилията, хипергамаглобулинемията (високи нива на имуноглобулин E) и повишаване възприемчивостта към инфекции, често срещани при болните от CTCL (5).

За клиничната изява на mycosis fungoides (MF) е характерно именно наличието на изменени неопластични (Th2) (CD 4+) лимфоцити, които манифестират в кожата. Както беше споменато по-горе, тази форма на заболяването обикновено може да протече протрахирано т.е. с години да няма промяна в състоянието на даден пациент. Туморните клетки са атипични лимфоцити със специфични суперспирализирани ядра подобни на „главен мозък“ (cerebri form nuclei) (6).

MF се отличава с три стадия на протичане: **премикотичен - наподобяващ дермална микоза; инфилтративен стадий, при който се забелязват инфилтрации, подобни на големи псориаитични плаки (подобни на розетка) и третия стадий - същинска туморна прогресия. Интересно е да се отбележи, че проби от пациенти с MF съдържат почти зрели Th1 лимфоцити, докато при такива с (SS) се наблюдават почти зрели Th2 клетки. Около 5% от всички болни с (MF) развиват синдром на Сезари (SS) (7).**

Клиничната картина на SS протича с метастазирание на малигнени лимфоцити от тип Th2 (CD 8+) като разликата им спрямо нормалните Т-клет-

ки е намалената или липсваща експресия на CD2+, CD3-, CD45RO+. Характерна е бързата прогресия на болестта като могат да бъдат засегнати както регионални, така и по-далечни лимфни възли. Състоянието на болните е тежко с генерализирана еритродермия и *facies leonina* (дължаща се на инфилтацията едновременно на епидермиса и дермата на лицето) (Фиг. 2). *Facies leonina* е характерна находка за по-късния етап от заболяването. Началните симптоми са много сходни с кожна инфекция, причинена от *Staphylococcus aureus* - възпалителна дерматоза, от която много трудно се различават. Разликата се установява хистопатологично като при SS се наблюдават така наречените абцеси на Rautrier, които са сигурен белег за правилната диагноза. Други симптоми са още алоpecia, кератодерма, неспецифични кожни лезии, атопичен дерматит и постепенна загуба на терморегулация. (5).



Фиг. 2. *Facies leonina*

Независимо от множеството отчетени хромозомни аберации транслокации и други хромозомни аномалии до този момент не се съобщава за наличието на специфична хромозомна аномалия, която да е характерна за CTCL. Предполага се, че излъгането на радиация, работа в химическата индустрия или персистираща вирусна инфекция (*Herpes simplex*, *Herpes zoster*, HTLV1) могат да доведат до нарушаване на матурацията на Т-клетките (CD8+/

CD4+), като по този начин те се трансформират в малигнени Т-клетъчни клонове. Досега обаче при генерализираната форма на заболяването, вирусни агенти не са изолирани. Някои ретроспективни проучвания сочат наличието на забавена алергична реакция, отчетена с помощта на специфични тестове преди изляването на еритродермията при SS. За MF е характерно наличието на кожен лимфоцитен антиген (CLA), който регулира свързването на туморните клетки с E-selectin, намиращ се в ендотела на дермалните венули следователно така спомага за тяхното мигриране в кръвния ток. Други агенти като цитокини или други адхезионни молекули като ICAM-1 може би са замесени по-скоро в прогресията, отколкото в началото на развитието на заболяването (7).

ТЕРАПИЯ НА ЗАБОЛЯВАНЕТО

Целта на терапията е постигане на пълна или поне частична ремисия на симптомите и при двата основни подвида на CTCL. Изходът от успешното лечение е мултифакторно зависим като основно влияние оказват:

- възрастта на пациента;
- до каква степен са супресирани Т-хелперните/супресурни клетки;
- наличието на вторични инфекции.
- Лечението на SS се свежда до:
 - PUVA (фотохимична терапия с UV А-лъчение) или (TSEB) (тотално облъчване на кожата с ускорени електрони)

Други медикаменти, които намират приложение са: Chlorambucil, Prednisolone, (комбинацията между двата медикамента дава успех в около 20% от случаите).

Интравенозно приложение на Methotrexate в доза 5мг/кг телесна маса всяка седмица, последван от пероралното му приложение в доза 25-30 мг за период от 23 месеца води до подобрене при 40% до 50% от случаите. Съобщава се за постигане на бързи, но кратки ремисии при болни лекувани с пуринови аналози. За момента най-успешна се оказва терапията с 8-метоксипсорален прилаган интравенозно, като по този начин се избягват страничните му ефекти *per os*. Лечението се провежда два дни всяка седмица в продължение на 4 седмици като се правят общо 6 цикъла на лечение. Европейската организация за лечение на CTCL, сочи че монотерапията с псорален плюс PUVA дава положителен ефект при 50% от пациентите. Сравнително нов медикамент е Targetin (Vexarotene) – одобрен от FDA през 1999 за лечение на всички стадии на CTCL. Той принадлежи към фармакологичната група

на ретиноидите. Те се отличават със специфичен ефект по отношение на ретиноидния рецептор X. Вехаротене взаимодейства с два рецептора: този на ретиноевата киселина (RAR) и посочения по-горе рецептор X (RXR). Това взаимодействие води до активиране на каспаза 3 и метаболизъм на PARP (cleavage) т.е до апоптоза. Терапията с Вехаротене е 300 мг/кг телесна маса е добре поносима от пациентите и води до над 50%-но повлияване. Лекарството се характеризира с ниска миелотоскичност. Други странични ефекти са хипотиреоидизъм, повишени нива на холестерол и триглицериди. (1)

Лечение на (MF)

Клинично се прилагат олеогели с Hydroхууреа, Carmustin (разтворени в 1% парафин). Така се постигат до 80% ремисии, но честотата на вторичните неоплазии е много висока. Както при SS се използват PUVA и TSEB при своевременно поставена диагноза. По-късните стадии на заболяването се третират с локални глюкокортикостероиди, IFN и системна химиотерапия. Експериментално се проучва възможността за използването на m-Tor киназните инхибитори Sirolimus, Everolimus като регулатори на автофагията в комбинация с класически алкилиращи агенти. Интерес представляват и хистон-деацетилазните инхибитори - Vorinostat е показал известна активност спрямо MF и CTCL като цяло. Vorinostat не инхибира и не се метаболизира през чернодробната микрозомална система cytochrome P-450. Фаза II-клинични проучвания при пациенти със CTCL приемали Vorinostat показват значителна редукция на кожните лезии и прогресия на заболяването (9).

Алемтузумаб е моноклонално антитяло, което се произвежда в суспензионна култура от клетки на бозайници (*Chinese Hamster Ovary* - яйчник на китайски хамстер) в хранителна среда чрез рекомбинантна ДНК технология. Приложението му в схеми с гемцитабин и липозомен доксоробицин показват обещаващи резултати (10).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все още етиологията на CTCL е плод на хипотези и догадки. Главният въпрос е поради каква причина от хроничен възпалителен процес заболяването еволюира до малигнените си форми. Основна трудност пред медицинските специалисти е и изключителната рядкост на този не-ходжкинов лимфом. Поради тази причина не могат да се проведат достатъчно клинични проучвания с пациенти, страдащи както от *mycosis fungoides* така и от *Sézary syndrome*, които да хвърлят по-голяма ясно-

та върху етиологията, патогенезата и най-важното върху терапията на заболяването. Стандартните цитостатици и схеми на лечение не се увенчават с добри резултати затова използването на нови терапевтични опции в напредналите стадии на заболяването е наложително.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R & Pimpinelli N. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome-Update. *Eur J Cancer*, 2017; 30(77): 57-74.
2. Netchiporouk E et al. Deregulation in STAT signaling is important for cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) pathogenesis and cancer progression. *Cell Cycle*, 2014; 13(21): S3331-3335.
3. Van Doorn R et al. Epigenomic analysis of Sezary syndrome defines patterns of aberrant DNA methylation and identifies diagnostic markers. *J Invest Dermatol*, 2016; 136: 1876-84.
4. Flores-borja F et al. Crosstalk between Innate Lymphoid Cells and Other Immune Cells in the Tumor Microenvironment. *Journal of immunology research*, 2016; Article ID 7803091, 14 pages.
5. Willerslev-Olsen A et al. Staphylococcal enterotoxin A (SEA) stimulates STAT3 activation and IL-17 expression in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood*, 2016; 127(10): 1287-1296.
6. Muñoz-González H, Molina-Ruiz M & Requena L. Clinicopathologic Variants of Mycosis Fungoides. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*, 2017; 108(3): 192-207.
7. Devata S & Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: a review with a focus on targeted agents. *Am J Clin Dermatol*, 2016; 17(3): 225-237.
8. López-Lerma I & Estrach MT. Comparative analysis of the expression of cell adhesion molecules in cutaneous T-cell lymphomas (mycosis fungoides/Sézary syndrome) and inflammatory skin diseases. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*, 2010; 101(10): 866-877.
9. Kavanaugh SA, White LA & Kolesar JM. Vorinostat: A novel therapy for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Am J Heal Pharm*, 2010; 67(10): 793-797.
10. Wollina U, Langner D, Hansel G, & Haroske G. Pegylated liposomal- encapsulated doxorubicin in cutaneous composite lymphoma: A case report. *Medicine*, 2016; 95(43): e4796.

✉ Адрес за кореспонденция:
Гл. ас. маг. фарм. Мая Йотова, дф
Медицински Колеж, МУ-Плевен
Ул. Климент Охридски № 1
5803 Плевен
e-mail: maya_jo@abv.bg

НУТРИГЕНЕТИКА – ЕДНО НОВО НАПРАВЛЕНИЕ В МЕДИЦИНАТА

Олга Антонова^{1,2}, Боряна Герасимова², Валентина Белчева³, Драга Тончева¹

¹*Катедра по медицинска генетика, Медицински факултет, МУ–София*

²*Нутриген ЕООД, гр.София, България*

³*Факултет по Обществено здраве, МУ-София*

NUTRIGENETICS - ONE NEW DIRECTION IN MEDICINE

Olga Antonova^{1,2}, Boryana Gerasimova², Valentina Belcheva³, Draga Toncheva¹

¹*Department of medical genetics, Medical faculty, MU-Sofia*

²*NutriGen Ltd., Sofia, Bulgaria*

³*Faculty of Public health, MU-Sofia*

РЕЗЮМЕ

Нутригеномиката и нутригенетиката са нови направления в медицинските науки. Те се занимават с изучаването на молекулните механизми, чрез които обикновените химически вещества в диетата оказват влияние върху здравето и могат да модулират риска от развитие на заболяване при определен генетичен терен, включващ комбинации от вариации в няколко гена. През последните две десетилетия тези две дисциплини набират скорост, като в момента най-много резултати са получени чрез изследване на определени генетични вариации – еднонуклеотидни полиморфизми (ЕНП), които са подходящ молекулярен инструмент за изследване на ролята на храненето в човешкото здраве, болестите и идентифицирането на оптимална диета. Хранителните вещества и геномът взаимодействат чрез потискане / индуциране на генната експресия или чрез разликите в активността на рецептори, ензими и пр., участващи във важни метаболитни пътища, като по този начин повлияват концентрацията на циркулиращите вещества и техните метаболити, както и способността на нутриентите да взаимодействат с отделните гени. Изясняването на тези механизми е от съществено значение за извършването на адекватна профилактика и повишаване ефективността от лечението при редица социално-значими заболявания като диабет тип 2, затлъстяване, сърдечно-съдови заболявания и някои видове рак.

Ключови думи: нутригенетика, нутригеномика, социално-значими заболявания

ABSTRACT

Nutrigenomics and nutrigenetics are new fields in medical sciences. They are concerned with studying the molecular mechanisms by which numerous dietary chemicals affect health and can modulate the risk of developing a disease on a particular genetic site, including combinations of variations in several genes. Over the past two decades, these two disciplines have been gaining momentum, with the most results currently being obtained by examining certain genetic variations, the single nucleotide polymorphisms (SNPs), which are a powerful molecular tool for studying the role of nutrition in human health and management of optimal diet conditions. Different nutrients and genome interact by suppressing / inducing the gene expression or by differences in the activity of receptors, enzymes, etc. involved in important metabolic pathways thus affecting the concentration of circulating substances and their metabolites, as well as the ability of nutrients to interact with individual genes. Clarification of these molecular mechanisms is essential for ad-

equate prophylaxis and increased treatment efficacy in a number of socially-significant diseases, such as type-2 diabetes mellitus, obesity, cardiovascular disease and some cancers.

Keywords: *nutrigenetics, nutrigenomics, social-significant disorders*

ВЪВЕДЕНИЕ

Откритието, че хранителните вещества имат способността да взаимодействат и да модулират молекулните механизми, които стоят зад физиологичните функции на организма е довело до революция в областта на храненето и е спомогнало за възникването на нутригенетиката и нутригеномиката. Нутригенетиката и нутригеномиката са две области с различни подходи за изясняване на взаимодействието между диетата и гените, но с обща крайна цел за оптимизиране на здравето чрез персонализиране на диетата. Те осигуряват мощни подходи за разкриване на сложните взаимоотношения между хранителните молекули, генетичните полиморфизми и биологичната система като цяло (1).

Нутригеномика

Нутригеномиката е подраздел на науката за храненето, която има за цел да разбере как взаимодействието между гените и диета влияе върху реакцията на индивидите към храната, здравето на населението и риска от развитието на чести хронични заболявания като диабет тип 2, затлъстяване, сърдечно-съдови заболявания и някои видове рак. Също така нутригеномиката се стреми да осигури разбиране на молекулно ниво, за това как обикновените химически вещества в диетата оказват влияние върху здравето, като променят геномната структура и степента на генната експресия (2). Нутригеномиката е не само ново приложение на „omics“-технологиите в контекста на взаимодействията между ген и диета, но и наука, която може да промени фундаментално начина по който се възприема заболяването, като се смени фокуса и разшири обхвата на здравните интервенции от пациенти към здрави индивиди.

Нутригенетика

Нутригенетиката е раздел от генетиката, който изучава това, по какъв начин хранителните продукти влияят върху човека, във връзка с индивидуалните му генетични особености. Поради генетичните различия, всеки човек метаболизира храната различно, което се свързва и с различното генетично предразположение към определени заболявания (3). Нутригенетиката е все още в начален стадий на

развитие в сравнение с други клонове на медицинската наука. Целта на нутригенетиката се състои в предоставянето на персонализирани препоръки за превенция на заболявания, които се свързват с генетичните особености на конкретния човек (4).

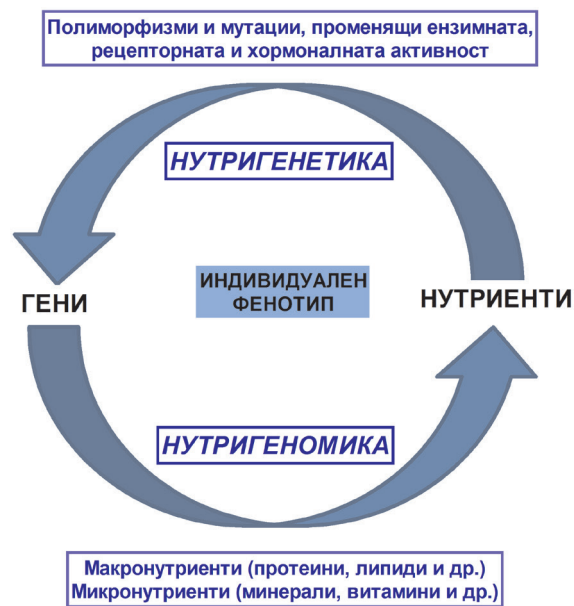
Нутригеномиката се появява в началото на 90-те години (5), като през последните две десетилетия тази дисциплина набира скорост и в момента най-големите и постижения са в областта на сърдечно-съдовите заболявания, тъй като тя представлява удобен подход при превенцията на тази група болести, поради възможността за по-добра профилактика и лечение, чрез оптимизирането на индивидуалната диета. Въпреки разнообразието, мултифакторността и комплексността на сърдечно-съдовите заболявания, това е групата от болести, при която е постигнат най-голям напредък в определянето на генетичните компоненти и рискови фактори, чрез идентифициране на кандидат-гени при цялостно геномно асоциативно проучване (Genome Wide Association Studies - GWAs) (6). Последното се оказва възможно благодарение на предварителното охарактеризиране на множеството фенотипи, свързани с различни сърдечно-съдови заболявания като: плазмени нива на отделните липидни фракции, нива на кръвна захар, маркери на възпалението, увреждането на ендотела (вътрешната повърхност на кръвоносните съдове), оксидативния стрес, нивата на кръвното налягане, антропометрични показатели, както и редица фенотипни маркери, получени при инвазивни образни изследвания (7, 8). Относително лесното измерване на тези параметри и специфичното им определяне като рискови фактори позволява да бъдат проведени много проучвания, насочени към идентифицирането на определени гени и генетични варианти свързани с предразположение към различни сърдечно-съдови заболявания – исхемична болест на сърцето, мозъчно-съдова болест, заболяване на периферните кръвоносни съдове и пр. Поради мултифакторността на тези заболявания обаче, трябва да се отчитат не само генетичните фактори, но и взаимодействието им с факторите на околната среда. Така например редица генетични варианти сами по себе си не се асоциират с повишен риск от сърдечно-съдови заболявания, но ефекта от този гене-

тичен вариант ще бъде различен при различните фактори на околната среда (тютюнопушене, консумация на алкохол, ниво на физическа активност и др.), които взаимодействат с него. Сред различните фактори на околната среда, диетата се възприема като най-съществен рисков фактор пряко въввлечен в генетичната регулация и модификация, водещ до развитие или профилактика на ССЗ. От друга страна - взаимодействието ген-диета обяснява появата на различните фенотипи, наблюдавани при хора, носители на един и същ генетичен вариант при някои моногенни форми на сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) (9, 10). По този начин, една и съща генетична комбинация може да бъде свързана с широк спектър от клинични прояви, вариращи от безсимптомно протичане до тежки форми на ССЗ.

Механизмите, по които отделните хранителни компоненти могат да модулират риска от развитие на заболяване при определен генетичен терен, включващ комбинации от вариации в няколко гена, все още не са ясни. Изясняването на тези механизми е от съществено значение както за извършването на адекватна профилактика, така и за повишаване ефективността от лечението. От гледна точка на общественото здравеопазване, разбирането на важните (съществените) взаимодействия между диетата и гените ще спомогне за очертаването на общите хранителни препоръки за конкретната популация. Освен популационни различия, се откриват и множество индивидуални различия при взаимодействието ген-диета (11, 12). Така още през 1965 г. Keys и съавт. подчертават наличието на големи различия при отделните индивиди по отношение на плазмените концентрации на холестерола при спазването на еднаква диета, стигайки до заключението, че „вътрешните характеристики“ на индивида са довели до разлики в нивата на липидите (13). Като се има в предвид това, че всеки индивид или група индивиди може да реагира различно на една и съща диета, се разбира важността на идентифицирането на факторите, определящи този диференциран отговор.

Концепцията за ефекта на хранителните вещества върху стабилността, репарацията и експресиията на ДНК наскоро стана по-изразена в областта на науката за хранене (14). Многобройните компоненти на хранителните вещества могат да променят както генетичния, така и епигенетичния ефект и по този начин да окажат влияние на състояние здраве/болест (15). Изследвани са и продължават да се изследват определени генетични вариации – главно еднонуклеотидни полиморфизми (ЕНП или

SNP – single nucleotide polymorphisms), които да могат да обяснят тези разлики. ЕНП са най-често срещаните генетични вариации, които възникват на всеки 500-2000 базови двойки в човешкият геном и се срещат при над 1% от населението (16). Анализът на ЕНП е подходящ молекулярен инструмент за изследване на ролята на храненето в човешкото здраве, болестите и идентифицирането на оптимална диета (17). Хранителните вещества и геномът взаимодействат на две нива: 1. Потискане или индуциране на генната експресия под действие на хранителните вещества, като по този начин променят индивидуалния фенотип; 2. ЕНП могат да повлияят на реакцията на елементите на околната среда като променят биоактивността на рецептори, ензими и др., участващи във важни метаболически пътища и медиатори и по този начин да повлияят концентрацията на циркулиращите вещества и техните метаболити, както и способността на нутриентите да взаимодействат с отделните гени (Фиг. 1).



Фиг. 1. Схема на взаимодействие ген-диета (адаптирано от Farhud и съавт., 2010г.) (16)

Примери за взаимодействие между ген и диета

Пример за взаимодействие между ген и диета, който модулира ефектите на генетичния полиморфизъм върху фенотипа е случаят на взаимодействието между -1131 T>C ЕНП в генния промотор на *APOA5* и приема на полиненаситените мастни киселини (18). Lai и съавт. стигат до извода, че по-високият прием на омега-6 полиненаситени мастни киселини в носителите на полиморфизма (-1131C)

се свързва с по-висок атерогенен риск, поради по-високи нива на ТАГ (триглицериди), по-висок размер на VLDL – холестерол и по-малки частици на LDL-холестерол.

Друг пример за взаимовръзката между диетата и генетичните варианти т.е. асоциацията генотип-фенотип е този на гена *TCF7L2* (транскрипционен фактор 7-подобен на 2) и риска от развитие на диабет тип 2 (19-21), където се откри, че полиморфизмите rs7903146 C>T, rs7901695 T>C, rs12255372 G>T и rs11196205 G>C в този ген са свързани с по-висока концентрация на кръвна захар на гладно и по-висок риск от развитие на диабет тип 2. Също така се установи, че количеството и качеството на приеманите въглехидрати модифицира риска за развитие на диабет тип 2 при носителите на TT-генотип в rs12255372. Това показва, че биологично взаимодействие между ген и околна среда се осъществява, единствено когато има фактор на околната среда, способен да повлияе генетичната чувствителност, т.е. генетичният вариант води до заболяване само при неблагоприятни условия на околната среда (пр. нездравословна диета) и само при индивиди с генетичен риск (носители на полиморфизма напр.) (22).

Неблагоприятно взаимодействие между диетата и геном

Концепцията, че неблагоприятното взаимодействие между диетата и генома може да причини заболяване не е нова (23). Това много лесно се демонстрира с наличието на метаболитни болести като Фенилкетонурия (ФКУ), Галактоземия, Глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа (ГбФД), дефекти в окислението на дълго-верижните мастни киселини, Хемохроматоза и пр. Други примери за взаимодействие ген-диета, което оказва ефект върху състоянието здраве/болест включват полиморфизмите е ензимите супероксид дисмутаза, метилен тертра хидрофолат редуктаза, ензими от групата на цитохром P450 оксидазите, глутатион-S-трансфераз и азотен оксид синтаза и др.

Ензимът супероксид дисмутаза (MnSOD) е митохондриален ензим, който играе ключова роля в деактивирането на свободните радикали (активни форми на кислорода). Полиморфният вариант, включващ субституция на валин в аланин води до променен транспорт на ензима в митохондриите, което от друга страна се свързва с наличие на повишен риск от развитие на рак на млечната жлеза (РМЖ) (15).

Метилен тертрахидрофолат редуктазата (MTHFR) катализира реакция за производство на

активната форма на фолиева киселина – 5-метилтетра-хидрофолат. В *MTHFR* гена са открити няколко полиморфни форми, които водят до понижена ензимна активност и по-ниски нива на активен фолат. Двама полиморфизма, които са свързани с по-неефективно производство на 5-метилтетра-хидрофолат са С677Т и А1298С. С677Т полиморфизмът е най-честият вариант, който се среща в хомозиготно състояние ТТ при 5%-10% от изследваните, а в хетерозиготно състояние СТ – до 40% от общата популация (24).

Ензимите от групата на цитохром P450 оксидазите (CYP) играят централна роля в оксидативната биотрансформация на стероиди, простагландини, хранителни вещества, лекарства, химикали и канцерогени. Няколко хранителни фактора могат да променят експресията на отделните CYP - изоформи. CYP1A2 играе съществена роля в метаболизма на широк спектър от лекарствени и химически вещества. Например, CYP1A2 активира диетични канцерогени като ароматни амини (25). За това индивидите с ниска CYP1A2 активност са изложени на по-висок риск от канцерогенни заболявания на белия дроб и пикочния мехур.

Ензимите от групата на глутатион-S-трансферази (GST) са ензимна суперфамилия, която играе важна роля при втората фаза на детоксификация на хранителните вещества и химичните компоненти. Съществуват няколко ензимни изоформи - GSTM1, GSTT1 и GSTP1. GSTM1 и GSTT1 нулевите генотипи се асоциират с повишен риск от канцерогенеза за някои форми чревен, белодробен и др. вид рак (25, 26).

Дискусия

Важно е да се отбележи, че етичните оценки в областта на нутригеномиката и нутригенетиката до голяма степен са изпреварени от открытията на бързо развиващите се биологични науки. Още днес трябва да се определят „точки за разглеждане“ по отношение на етичните въпроси свързани с бъдещите приложения в областта на храненето. Интересът към тези нови науки за храненето съвпада с промяната на акцента на медицинските и биологичните науки към предотвратяване на възможни бъдещи заболявания, а не към лечение на вече развила се болест. От тук произлизат уникални етични въпроси относно степента, до която нутригеномиката и нутригенетиката могат да променят отношението ни към храната, границите между състояние на здраве и болест и традиционните подходи на медицинската практика. Нутригеномиката може

да доведе до нови социални ценности, норми и отговорности както за хората, така и за обществата. Етичните аспекти на приложенията на нутригеномиката и нитригенетиката трябва да бъдат активно разработвани, тъй като тази нова наука се развива и все повече се слива с други приложения на геномиката в медицината и общественото здраве (27).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нутригеномиката и нутригенетиката са все още в начален етап на развитие на своите подходи и методи за изследване, но въпреки това вече има изградени достатъчно стабилни основи, които позволяват да се разширява натрупаната информация и да се продължи с провеждането на изследвания, насочени към постигането на по-задълбочени научни доказателства, необходими за ефективното им въвеждане в медицинската практика за първична и вторична профилактика на редица заболявания.

Библиография:

- Mutch DM, Wahli W, Williamson G. Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2005;19(12):1602-16.
- <http://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=23241>.
- Ordovas JM, Mooser V. Nutrigenomics and nutrigenetics. *Current opinion in lipidology*. 2004;15(2):101-8.
- Fenech M, El-Sohemy A, Cahill L, Ferguson LR, French TA, Tai ES, et al. Nutrigenetics and nutrigenomics: viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice. *Journal of nutrigenetics and nutrigenomics*. 2011;4(2):69-89.
- Ordovas JM, Corella D. Nutritional genomics. *Annual review of genomics and human genetics*. 2004;5:71-118.
- Corella D, Ordovas JM. Nutrigenomics in cardiovascular medicine. *Circulation Cardiovascular genetics*. 2009;2(6):637-51.
- Wilson PW. Assessing coronary heart disease risk with traditional and novel risk factors. *Clinical cardiology*. 2004;27(6 Suppl 3):III7-11.
- Lindner JR. Molecular imaging of cardiovascular disease with contrast-enhanced ultrasonography. *Nature reviews Cardiology*. 2009;6(7):475-81.
- Jansen AC, van Wissen S, Defesche JC, Kastelein JJ. Phenotypic variability in familial hypercholesterolaemia: an update. *Current opinion in lipidology*. 2002;13(2):165-71.
- Corella D, Ordovas JM. SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS THAT INFLUENCE LIPID METABOLISM: Interaction with Dietary Factors. *Annual review of nutrition*. 2005;25:341-90.
- Lefevre M, Champagne CM, Tulley RT, Rood JC, Most MM. Individual variability in cardiovascular disease risk factor responses to low-fat and low-saturated-fat diets in men: body mass index, adiposity, and insulin resistance predict changes in LDL cholesterol. *The American journal of clinical nutrition*. 2005;82(5):957-63; quiz 1145-6.
- Mitchell BD, McArdle PF, Shen H, Rampersaud E, Pollin TI, Bielak LF, et al. The genetic response to short-term interventions affecting cardiovascular function: rationale and design of the Heredity and Phenotype Intervention (HAPI) Heart Study. *American heart journal*. 2008;155(5):823-8.
- Keys A, Anderson JT, Grande F. Serum cholesterol response to changes in the diet: III. Differences among individuals. *Metabolism: clinical and experimental*. 1965;14(7):766-75.
- Paoloni-Giacobino A, Grimble R, Pichard C. Genetics and nutrition. *Clin Nutr*. 2003;22(5):429-35.
- Trujillo E, Davis C, Milner J. Nutrigenomics, proteomics, metabolomics, and the practice of dietetics. *Journal of the American Dietetic Association*. 2006;106(3):403-13.
- Farhud D, Zarif Yeganeh M. Nutrigenomics and nutrigenetics. *Iranian journal of public health*. 2010;39(4):1-14.
- Ferguson LR. Nutrigenomics: integrating genomic approaches into nutrition research. *Molecular diagnosis & therapy*. 2006;10(2):101-8.
- Lai CQ, Corella D, Demissie S, Cupples LA, Adiconis X, Zhu Y, et al. Dietary intake of n-6 fatty acids modulates effect of apolipoprotein A5 gene on plasma fasting triglycerides, remnant lipoprotein concentrations, and lipoprotein particle size: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2006;113(17):2062-70.
- Tong Y, Lin Y, Zhang Y, Yang J, Zhang Y, Liu H, et al. Association between TCF7L2 gene polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetes mellitus: a large Human Genome Epidemiology (HuGE) review and meta-analysis. *BMC medical genetics*. 2009;10:15.
- Cornelis MC, Qi L, Kraft P, Hu FB. TCF7L2, dietary carbohydrate, and risk of type 2 diabetes in US women. *The American journal of clinical nutrition*. 2009;89(4):1256-62.
- Fisher E, Boeing H, Fritsche A, Doering F, Joost HG, Schulze MB. Whole-grain consumption and transcription factor-7-like 2 (TCF7L2) rs7903146: gene-diet interaction in modulating type 2 diabetes risk. *The British journal of nutrition*. 2009;101(4):478-81.
- Wu X, Jin L, Xiong M. Mutual information for testing gene-environment interaction. *PloS one*. 2009;4(2):e4578.
- Ames BN, Elson-Schwab I, Silver EA. High-dose vitamin therapy stimulates variant enzymes with decreased coenzyme binding affinity (increased K(m)): relevance to genetic disease and polymorphisms. *The American journal of clinical nutrition*. 2002;75(4):616-58.
- Virgili F, Perozzi G. How does Nutrigenomics impact human health? *IUBMB life*. 2008;60(5):341-4.
- El-Sohemy A. Nutrigenetics. *Forum of nutrition*. 2007;60:25-30.
- Iacoviello L, Santimone I, Latella MC, de Gaetano G, Donati MB. Nutrigenomics: a case for the common soil between cardiovascular disease and cancer. *Genes & nutrition*. 2008;3(1):19-24.
- Levesque L, Ozdemir V, Gremmen B, Godard B. Integrating anticipated nutrigenomics bioscience applications with ethical aspects. *Omics: a journal of integrative biology*. 2008;12(1):1-16.



Адрес за кореспонденция:

Гл. ас. д-р Олга Антонова, дб
Медицински факултет, МУ-София
Катедра по медицинска генетика
Ул. Здраве 2,
1431 София
e-mail: olga.boyanova@gmail.com

ТЕРАПЕВТИЧНИ СТРАТЕГИИ ЗА НАМАЛЯВАНЕ НА СЪРДЕЧНО-СЪДОВИЯ РИСК ПРИ ПАЦИЕНТ С ВЪЗПАЛИТЕЛНИ СТАВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Иван Груев¹, Цветомир Делийски², Живко Колев³

¹Клиника по кардиология, НМТБ "Цар Борис III"

²Факултет по химия и фармация, СУ „Св. Климент Охридски“

³Факултет по фармация, МУ-Варна

THERAPEUTIC STRATEGIES FOR REDUCTION OF THE CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY JOINT DISEASES

Ivan Gruev¹, Tzvetomir Delyiski², Jivko Kolev³

¹Clinic of cardiology, NMTB "Tsar Boris III"

²Faculty of chemistry and pharmacy, SU "St. Kliment Ohridski"

³Faculty of pharmacy, MU-Varna

РЕЗЮМЕ

Възпалителните ставни заболявания /ВСЗ/ протичат с хронично възпаление и са свързани с висок процент на сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност, главно в резултат на акцелерирана атеросклероза. Целта на настоящия обзор е да посочи съвременните терапевтични стратегии за намаляване на сърдечно-съдовия риск при тези пациенти и за повишаване на качеството им на живот, свързано със здравето.

Ключови думи: възпалителни ставни заболявания, сърдечно-съдов риск, терапия.

ABSTRACT

Inflammatory joint diseases are associated with high cardiovascular morbidity and mortality, due to accelerated atherosclerosis. The aim of the current review is to discuss the modern therapeutic strategies for reduction of the cardiovascular risk in patients with inflammatory joint diseases and for improvement of their health-related quality of life.

Keywords: inflammatory joint diseases, cardiovascular risk, therapy

ВЪВЕДЕНИЕ

Възпалителни ставни заболявания и атеросклеротични сърдечно-съдови усложнения

Възпалителните ставни заболявания /ВСЗ/ протичат с хронично възпаление /най-често автоимунно/ и са свързани с висок процент на сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност, главно в резултат на акцелерирана атеросклероза (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 12). Този феномен може да се отдаде както на традиционните рискови фактори за развитие на атеросклероза, така и на употребата на специфични лекарства с доказани негативни ефекти върху сърдечно-съдовата система при продължителна употреба /НСПВС, кортикостероиди/, но също и на активираните възпалителни механизми при ревматичните заболявания (10, 11, 13, 14). Има съобщения, че патофизиологичните процеси започват да действат безсимптомно на съдово ниво, години преди клиничната манифестация на основното заболяване (4).

Системното възпаление се характеризира с активация на левкоцитите и повишена концентрация на цитокини и други възпалителни медиатори. Това предизвиква увреждане на съдовата стена и акцелериране на атеросклерозата (4, 32, 33). Предполагането, че възпалението усилва атеросклеротичните процеси се потвърждава и от факта, че различни противовъзпалителни терапевтични намеси имат протективен ефект и върху съдовата стена. Блокадата на TNF- α или на рецепторите за хемокините може да доведе до забавяне на атеросклерозата (4, 34, 35).

Проатерогенните ефекти на системното възпаление се манифестират на различни нива:

Първо то може да индуцира ендотелна дисфункция. Във физиологични условия, ендотелът е най-големият ендокринен орган в човешкото тяло и секретира медиатори като вазодилатация азотен окис /NO/, които протектират съдовата стена срещу атеротромбозата. Възпалителните процеси водят до редуцирана експресия на ендотелната NO-синтаза /e-NOS/ и до повишена експресия на индуцируемата NOS /i-NOS/. Това води до нарушения в производството на NO и до ендотелна дисфункция. Допълнително възпалението води и до дисбаланс между различните простаноиди, продуцирани от ендотела, което също резултира в ендотелна дисфункция (36). Ендотелната дисфункция може да бъде измерена неинвазивно, посредством кръвоток медираната вазодилатация /КВД/. Изпускането на маншета, притискащ предмишницата, предизвиква реактивна хиперемия, повишен напрежен

стрес /shear stress/ и последващо повишено отделяне на азотен окис и вазодилатация. Повишаването на диаметъра на брахиалната артерия, измерен чрез ултразвук, може да се използва за оценка на функцията на ендотела. Ендотелната дисфункция е чувствителен и ранен маркер за атеросклеротичната съдова болест и възниква преди оформянето на морфологичните промени в съдовата стена. При редица хронични възпалителни заболявания е била доказана ендотелна дисфункция посредством КВД (37, 38).

На **второ** място хроничното възпаление индуцира споменатата вече вторична дислипидемия: проатерогенен липиден профил, характеризиращ се с намаляване на HDL-холестерола и с повишени триглицериди (4, 39). Допълнително възпалението може да доведе до промяна в протеиновия и ензимен състав на HDL-частиците (40). По този начин HDL променя своите функции и може дори да има проатерогенен ефект. Има обаче достатъчно доказателства в редица проучвания, които показват, че дори след корекцията по отношение на класическите рискови фактори за ССЗ, в това число и дислипидемията, рискът при болните с хронични възпалителни заболявания си остава значимо повишен. Следователно, макар че вторичната дислипидемия вероятно допринася за повишената атерогенеза, тя не е единственият важен рисков фактор.

Трето, системното възпаление може да активира коагулационната каскада и обратно (41). В допълнение към тъканния фактор, тромбоцитите играят важна роля при тази двупосочна активация. Системното възпаление води до повишена продукция на тромбин и активирани тромбоцити и тези процеси са тясно свързани с атеротромбозата (4). Тромбоцитната адхезия към ендотела може да започне преди оформянето на атеросклеротична плака, както бе показано при апо-Е- /мишки – животински модел на атерогенезата (42). Нещо повече, след като се свържат с ендотела, тромбоцитите освобождават голямо количество възпалителни медиатори /повече от 300/ в това число адхезионни молекули, хемокини и фактори на коагулацията, които затварят порочния кръг и водят до привличане на левкоцити към съдовата стена и субендотелното пространство. Атерогенният потенциал на тромбоцитите беше потвърден в експеримент, при който инжектирането на активирани тромбоцити на апо Е-дефицитни мишки е довело до 40% увеличение на размерите на атеросклеротичните лезии (43). Активирани тромбоцити, освен това, експресират Р-селектин - адхезионен фактор, кой-

то благоприятства свързването с моноцитите посредством P-selectin glycoprotein ligand 1 /PSGP-1/ - рецептор. Образуваните тромбоцит-моноцитни комплекси играят важна роля при дестабилизирането на плаката, тромбозата и възпалението. Повишено ниво на тези комплекси е установено не само при пациенти с атеросклеротична съдова болест, но и при редица ВСЗ като РА и др. (44). P-селектинът индуцира експресията на тъканния фактор, който е най-мощният инициатор на коагулационната каскада.

Заслужава внимание и фактът, че при пациенти с РА е установен понижен брой на ендотелните прогениторни клетки /ЕПК/. Числеността на тези незрели прекурсори на ендотела е негативно свързана с развитието на ССЗ и следвателно редуцията им при РА допринася за ускоряване на атеросклерозата, т.е. при пациентите с РА, наред с усилената съдова увреда, са налице и намалени възможности за репарация на увредения ендотел (45).

ТЕРАПЕВТИЧНИ МЕРКИ, ПОВЛИЯВАЩИ СТАВНИТЕ И СЪДОВИТЕ ПРОЯВИ НА ВЪЗПАЛИТЕЛНОТО РЕВМАТИЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ

Обичайни болестопроменящи антиревматични средства

Епидемиологични данни показват, че смъртността от миокарден инфаркт при пациенти с РА намалява през периодите, в които се увеличава употребата на метотрексат (46, 48, 49). Choi и сътрудници установяват при проучване на 1240 пациенти с РА, че употребата на метотрексат води до подобрене на състоянието при 60% от тях и до редуция на сърдечно-съдовата смъртност със 70%. Авторите стигат до извода, че потискането на системното възпаление с метотрексат води до редуция на кардиоваскуларния риск, надвишаваща нарастването му, свързано с повишените нива на хомоцистеина (48). Допълнителният прием на фолиева киселина все пак е препоръчителен, особено при комбинация от метотрексат и сулфасалазин (49).

За Хидроксихлороквин има съобщения, че повлиява благоприятно липидния профил (50).

Блокери на TNF-α

Терапията с блокери на TNF-α е създадена за повлияване на активността и хода на възпалителния процес при РА и при редица други ревматологични заболявания, но в последно време се появяват все повече данни за това, че тази терапия редуцира и ССЗ (11, 51). Многобройни механизми, свързани с възпалителната каскада, ендотелната дисфункция

и атеросклерозата, се обхващат при изясняването на благоприятното повлияване на честотата на миокардния инфаркт и сърдечната недостатъчност (51). Необходими са по-мощни и продължителни проучвания за изясняване на тези ефекти.

Кортикостероиди

Ролята на кортикостероидите е комплексна и изисква по-задълбочени проучвания. От една страна те имат силен ефект срещу системното възпаление, но от друга хроничната им употреба влошава проявите на АХ, дислипидемията и инсуловата резистентност (52). Данните от проучванията на ИМТ при пациенти с ВСЗ са противоречиви по отношение на връзката между употребата на КС и субклиничната атеросклероза (53). Изглежда, че дългогодишната употреба на високи дози КС води до влошаване на сърдечно-съдовия рисков профил. Засега се препоръчва придържане към правилото „най-ниска ефективна доза за най-кратък срок“ (11).

НСПВС и Аспирин

Потенциалните нежелани протромботични и хипертензивни ефекти на НСПВС, включително и на селективните COX-2 инхибитори, предполагат, че тяхната доза и продължителност на прием трябва да бъдат минимализирани, а при пациенти с установени ССЗ, тези медикаменти трябва да се избягват (54). Ниска доза аспирин се препоръчва при високорискови пациенти над 50 години, при липса на противопоказания и при задоволителен контрол на АН <150/90mmHg (55). Пациентите с ВСЗ, лекувани с НСПВС, трябва допълнително да приемат малки дози аспирин за балансиране на риска. Тъй като това увеличава опасността от гастроинтестинално кървене при всеки такъв случай трябва да се обмисли включването на гастропротективна терапия (11).

Липидопонижаващи медикаменти

Статини

Лекарствата от групата на 3-хидрокси-3-метилглутарил – КоА редуктазните инхибитори, са известни като статини и те доказано намаляват риска от сърдечно-съдови инциденти средно с 25%, като това е наблюдавано в голям брой клинични проучвания (56). Още през 90-те години на миналия век, в научните среди се зароди схващането, че това се дължи не само на липидопонижаващите им свойства, но и на допълнителни т.нар. плеiotропни ефекти (57). В контекста на ВСЗ най-важни са противовъзпалителните и имуномодулаторни свойства на статините.

Голям брой ин витро проучвания показват, че статините модулират ендотелната функция и особено експресията на адхезионни молекули и апоптозата. Има данни и за по-широки ефекти, разпространяващи се върху левкоцитната функция и повлияващи представянето на адхезионни молекули и освобождаването на цитокини и хемокини (58). През 2001 г. Швейцарски колектив установи, че лекарствата от този клас селективно инхибират експресията на LFA-1 /активиран антиген на левкоцитната функция -1/, който при възпалителни процеси активно взаимодейства с ICAM-1 и води до привличане на левкоцити в мястото на възпалението (59). Ин vivo данни от различни модели на възпалителни заболявания, в това число колаген-индуциран артрит, потвърждават имуномодулаторните им ефекти, чрез понижаване на серумните нива на IL-6, interferon γ и на секретирания от Т-клетките TNF- α (60). В проучването TARA 116 пациенти с РА са били лекувани в продължение на 6 месеца с 40 mg atorvastatin или плацебо. В края на периода се е наблюдавало значимо подобрене както на клиничните признаци – най-вече брой на подутите стави, така и на лабораторните маркери на възпалението – СУЕ, CRP (61). Всички тези данни показват, че статините трябва да са медикаменти на първи избор за понижаване на холестерола при пациенти с ВСЗ, и че са необходими по-мощни проучвания при болни с такива заболявания за потвърждаване на ползата от противовъзпалителния и имуномодулаторния им ефект.

Фибрати

В контекста на остатъчния кардиоваскуларен риск трябва да споменем и фибратите, които най-мощно повишават HDL-холестерола. Тези медикаменти са агонистии на PPAR α -рецепторите. Peroxisome proliferator-activated receptors /PPARs/ са част от нуклеарните рецептори за транскрипционните фактори. Те имат плейотропни ефекти върху интра- и екстрацелуларния липиден метаболизъм, глюкозната хомеостаза, клетъчната пролиферация, контрола върху възпалението и атеросклерозата (62). През 2005 г. японски автори изследват влиянието на фенофибрат върху синовиална тъкан от пациенти с РА ин витро и върху миши модели на заболяването - ин vivo. Те стигат до извода, че фенофибратът потиска развитието на артритата чрез инхибиция на NF- κ B /nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells/ сигналната система. Следователно медикаментът има потенциални възможности на анти-ревматично лекарство (63). Необходими са, разбира се по-

мощни проучвания за изясняване на противовъзпалителната роля на фибратите. На сегашния етап те са една добра алтернатива или допълнение към статините с по-големи възможности по отношение на повишаването на HDL-холестерола.

Полиненаситени мастни киселини /PUFA/

Полиненаситените мастни киселини повлияват благоприятно както влошения липиден профил, така и възпалителния статус при пациенти с ревматични заболявания. Още през 90-те години на миналия век в научната литература се появяват положителни становища в тази насока (64). Очакват се резултатите от наскоро приключилото немско проучване да даде още по-убедителни доказателства (65).

Антихипертензивни средства

Инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим /АСЕ/ и ангиотензин рецепторните блокери /АРБ/ се превърнаха в най-използваната група от антихипертензивни медикаменти на последното десетилетие, поради допълнителните антиатерогенни, антиинфламаторни и антитромботични ползи от тяхното приложение. Известно е, че тъканната ренин - ангионезинова система /РАС/ играе ключова роля в процесите на атеросклерозата. Ангиотензин II /АТ II/ има важни автокринни и паракринни провъзпалителни свойства. В атеросклеротичните плаки се намира голямо количество АСЕ и се експресират ангиотензин рецептори от тип I /АТ I/ (66). Последните се свързват с АТ II и това предизвиква ендотелна дисфункция, усилена липидна пероксидация, пролиферация на съдовата гладка мускулатура. Освен това АТ II води до активиране на NF- κ B и повишена продукция на проинфламаторни цитокини, хемокини, кислородни радикали и адхезионни молекули (11). При ВСЗ РАС е активирана. Установени са повишени нива на АСЕ в моноцитите, лимфните възли, синовиалната течност и синовията на пациенти с РА (67).

Проучвания върху животински модели показват, че АСЕ-инхибиторите и АРБ забавят развитието на атеросклерозата (68).

Има доказателства, че квинаприл и кандесартан намаляват активността на колаген-индуцирания артрит у мишки и потискат антиген-специфичния хуморален отговор и продукцията на проинфламаторни цитокини (69).

Проучване на Perry и сътрудници от 2008 година показва, че приложението на АРБ редуцира значимо стойностите на СУЕ при пациенти с РА (70).

Необходими са по-големи проучвания за изясняване на антиатерогенния, антиинфламаторен и

имуносупресивен ефект на АСЕ-инхибиторите и АРБ. На този етап можем твърдо да кажем, че те са медикаменти на първи избор за лечение на АХ при пациенти с ВСЗ.

Предвид благоприятният им метаболитен профил на безопасност и данните от научни публикации в последно време за анти-атерогенен и анти-инфламаторен ефект, калциевите антагонисти се нареждат на второ място в терапията на АХ при пациенти с ВСЗ (71).

В заключение можем да кажем, че към днешна дата ВСЗ се възприемат като допълнителен сърдечно-съдов рисков фактор, като това се потвърждава и от други изследвания (72, 73).

Ето защо през 2010 г. EULAR публикува препоръки за скиринг и терапевтично поведение с цла превенция на ССЗ при пациенти с ВСЗ (74).

В последните Британски и Европейски гайдлайни за превенция на ССЗ Ревматоидният артрит е включен като сигурен допълнителен рисков фактор, увеличаващ общия сърдечно-съдов риск 1,5 пъти, а ПсА и АС са посочени като вероятни такива (75, 76).

В заключение, успешните терапевтични стратегии за намаляване на сърдечно-съдовия риск при пациенти с възпалителни ставни заболявания гарантирано биха довели до повишаване качеството им на живот, свързано със здравето (77, 78, 79, 80).

Библиография:

1. Breda L., Di Marzio D., Nozzi M. Association between inflammatory status and intima media thickness in children with idiopathic arthritis: preliminary data. *Paediatric rheumatology*, 2008; 6(Suppl 1): P59.
2. Томов Ил., 2003, Кардиология; издателство „Знание“; том 2; с. 200.
3. Mangge H., Hubmann H., Pilz S. Beyond cholesterol-inflammatory cytokines, the key mediators of atherosclerosis. *Clin. Chem. Lab Med*, 2004; 42 (5): 467-474.
4. van Leuven S., Franssen R., Kastelein J. Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis. *Rheumatology*, 2008; 47(1): 3-7.
5. Sherer Y., Shoenfeld Y. Mechanisms of Diseases: atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nature Clinical Practice Rheumatology*, 2006; 2: 99-106.
6. Hallenbeck J.M., Hansson G.K., Becker K.J. Immunology of ischemic vascular disease: plaque to attack. *Trends Immunol*, 2005; 26 (10): 550-6.
7. Danesh J. et al, C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in prediction of coronary artery disease. *N Eng J Med*, 2004; 350(14): 1387-97.
8. Ridker P., Glynn R. Brigham and Women's Hospital, Boston, MA; on behalf of the JUPITER Trial Study group. Rosuvastatin in the Prevention of Stroke Among Men and Women with Elevated Levels of CReactive Protein: the JUPITER trial. Program and abstracts of the International Stroke Conference; February 18-20, 2009; San Diego, California. Abstract 140.
9. Roman M.J., Salmon J.E. Cardiovascular manifestation of Rheumatologic Diseases. *Circulation*, 2007; 116 (20): 2346-55.
10. Jancin B. Carotid ultrasound study ties psoriatic arthritis to subclinical atherosclerosis. *Skin & Allergy news*, 2008; 700.
11. Тончева А., Груев И., Икономова, К., Превенция на сърдечно – съдовия риск при ревматоиден артрит и системен lupus erythematosus. *Ревматология*, 2008; 3-4 (16): 15-23.
12. Quyyumi A. Inflamed joints and Stiff arteries. Is Rheumatoid arthritis a cardiovascular risk factor? *Circulation*, 2006; 114 (11): 1137-39.
13. del Rincon I.D., Williams K., Stern M.P. High incidence of cardiovascular events in rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum*, 2001; 44 (12): 2737-45.
14. Shoenfeld Y., Gerli R., Doria A. Accelerated Atherosclerosis in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Circulation*, 2005; 112 (21): 3337-47.
15. Dessien P., Joffe B., Stanwix A. Inflammation, insulin resistance and aberrant lipid metabolism as cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis. *The J of Rheumatology*, 2003; 30(7): 1403-05.
16. Prior P. et al, Cause of death in rheumatoid arthritis. *Br J of Rheumatology*, 1984; 23: 92-99.
17. Wolfe, F. et al The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis-rheumatism*, 1994; 37(4): 481-494.
18. Wolfe F., Freundlich B., Straus W. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J rheumatology*, 2003; 30(1): 36-40.
19. Douglas K.M. et al. Excess recurrent cardiac events in rheumatoid arthritis patients with acute coronary syndrome. *Ann rheum Dis*, 2006; 65(3): 348-353.
20. Navab M. et al. Role of dysfunctional HDL in atherosclerosis. *J Lipid Res*, 2009; 50 (Suppl. 1): 145-9.
21. Van Doornum S., Mc Coll G., Wicks I.P. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheumatism*, 2002; 46(4): 862-873.
22. Solomon D.H., Karlsson E.W., Rimm E.B. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*, 2003; 107(9): 1068-69.
23. Kaplan J.M., McCune W.J. New evidence for vascular disease in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2003; 361: 1068-69.
24. Lawrence R.C. et al. Estimates of prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheumatism*, 1998; 41(5): 778-9.
25. Peters M.J. et al; Cardiovascular risk profile of patients with spondyloarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheumat*, 2004; 34(3): 585-92.
26. Caliskan M. et al. Impaired coronary microvascular and left ventricular diastolic functions in patients with ankylosing spondylitis. *Atherosclerosis*, 2008; 196(1): 306-12.
27. Kaplan M.J. Cardiometabolic risk in psoriasis: differential effects of biologic agents. *Vasc Health Risk Manag*, 2008; 4(6): 1229-35.
28. Ludwig R.J. et al. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br J Dermatol*; 2007; 156(2): 271-6.

29. Kaplan M.J. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*; 2006; 18(3): 289–97.
30. Gelfand J.M. et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA*, 2006; 296(14): 1735–41.
31. Gelfand J.M. et al. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Arch Dermatol*, 2005; 141(12): 1537–41.
32. Friedewald V.E. et al. AJC editor's consensus: psoriasis and coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 2008; 102(12): 1631–43.
33. Sattar N., McCarey D.W., Capell H., McInnes I.B. Explaining how „high-grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation*, 2003; 108(24): 2957–63.
34. van Leuven S.I., Kastelein J.J., Stroes E.S. Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis. *Rheumatology*, 2008; 47(1): 3-7.
35. Booth A.D. et al. Infliximab improves endothelial dysfunction in systemic vasculitis: a model of vascular inflammation. *Circulation*, 2004; 109(14): 1718–23.
36. Hall F.C., Dalbeth N. Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin? *Rheumatology*, 2005; 44(12): 1473–82.
37. Vallance P., Collier J., Bhagat K. Infection, inflammation, and infarction: does acute endothelial dysfunction provide a link? *Lancet*, 1997; 349(9062): 1391–2.
38. El-Magadmi M. et al. Systemic lupus erythematosus: an independent risk factor for endothelial dysfunction in women. *Circulation*, 2004; 110(4): 399–404.
39. Herbrig K. et al. Endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis is associated with a reduced number and impaired function of endothelial progenitor cells. *Ann Rheum Dis*, 2006; 65(2): 157–63.
40. Khovidhunkit W., Memon R.A., Feingold K.R., Grunfeld C. Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins. *J Infect Dis*, 2000; 181(Suppl 3): S462–72.
41. Ansell B.J. et al. High-density lipoprotein function recent advances. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 46(10): 1792–8.
42. Levi M., van der Poll T., Buller H.R. Bidirectional relation between inflammation. and coagulation. *Circulation*, 2004; 109(22): 2698–704.
43. Massberg S. et al. A critical role of platelet adhesion in the initiation of atherosclerotic lesion formation. *J Exp Med*, 2002; 196(7): 887–96.
44. Huo Y. et al. Circulating activated platelets exacerbate atherosclerosis in mice deficient in apolipoprotein E. *Nat Med*, 2003; 9(1): 61-7.
45. Freedman J.E., Loscalzo J. Platelet-monocyte aggregates: bridging thrombosis and inflammation. *Circulation*, 2002; 105(18): 2130–2.
46. Grisar J. et al. Depletion of endothelial progenitor cells in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*, 2005; 111(2): 204–11.
47. Gabriel S.E., Cardiovascular Morbidity and Mortality in Rheumatoid Arthritis. *Am J Med*, 2008; 121(10 Suppl 1): S9-14.
48. Krishnan E., Lingala V., Singh B. Declines in mortality from acute myocardial infarction in successive incidence and birth cohorts of patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*, 2004; 110(13): 1774-79.
49. Choi H. K. et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet*, 2002; 359:1173-77.
50. Landewe R. et al. Methotrexate effects in patients with rheumatoid arthritis with cardiovascular comorbidity. *Lancet*, 2000; 355(9215): 1616-17.
51. Kitis G.D., Erb N. Tackling ischemic heart disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2003; 42(5): 607-13.
52. Raftery G.M., Armstrong D.J. Non solum... sed etiam: added cardiac benefits from TNF α blockade in rheumatoid arthritis. *J R Coll Physicians Edinb*, 2008; 38: 108-11.
53. Dessein P. et al. Glucocorticoids and insulin sensitivity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatology*, 2004, 31(5): 867- 74.
54. Del Rincon I. et al. Effect of glucocorticoids on the arteries in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(12): 3813-22.
55. Kearney P.M. et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomized trials. *BMJ*, 2006; 332(7553): 1302-8.
56. Балкански С., 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.
57. Downs J.R., et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/ TexCAPS. *JAMA*, 1998; 279(20): 1625-32.
58. Kobashigawa J.A. et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Eng J Med*, 1995; 333(10): 621-27.
59. McCarey D.W., Sattar N. and McInnes I. Do the pleiotropic effects of statins in the vasculature predict a role in inflammatory diseases? *Arthritis Res Ther*, 2005; 7(2): 55-61.
60. Weitz- Schmidt G. et al. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nature Medicine*, 2001; 7(6): 687-92.
61. Leung B P. et al A novel anti-inflammatory role of simvastatin in inflammatory arthritis. *J Immunol*, 2003; 170(3): 1524-30.
62. McCarey D.W. et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis / TARA/; a double blind, randomized, placebo controlled trial. *Lancet*, 2004; 363(9426): 2015-21.
63. Elangbam C.S., Tyler R.D., Lighfoot R.M. Peroxisome proliferator-activated receptors in atherosclerosis and inflammation—an update. *Toxicol Pathol*, 2001; 29(2): 224-31.
64. Okamoto H. et al. nhibition of NK- κ B signaling by fenofibrate, a peroxisome proliferator-activated receptor- α ligand, presents a therapeutic strategy for rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*, 2005; 23(3): 323-30.
65. Simopoulos A. Omega-3 Fatty Acids in Inflammation and autoimmune Diseases. *J Am Coll Nutr*, 2002; 21(6): 495-505.
66. Dawczynski C. et al. Long-Term Moderate Intervention with n-3 LC-PUFA-supplemented dairy products: effects on pathophysiological biomarkers in rheumatoid arthritis. *Br J Nutr*, 2009; 101(10): 1517-26.
67. Powell J.S. et al. Inhibitors of angiotensin – converting enzyme prevent myointimal proliferation after vascular injury. *Science*, 1989; 245(4914): 186-8.
68. Goto M., Fujisawa M., Yamada A. Spontaneous release of angiotensin converting enzyme and interleukin 1 beta from peripheral blood monocytes from patients with rheumatoid arthritis under a serum free condition. *Ann Rheum Dis*, 1990; 49(3): 172–6.

69. Lewis E.J. et al The effect of angiotensin – converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative study group. *N Engl J Med*, 1993, 329(20): 1456-62.
70. Dalbeth N., Edwards J., Fairchild S. The non-thiol angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril suppresses inflammatory arthritis. *Rheumatology*, 2005; 44(1): 24-31.
71. Perry M. E., Chee M. M., Ferrell W. R. Angiotensin receptor blockers reduce erythrocyte sedimentation rate levels in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2008; 67(11): 1646-7.
72. Tan H.W. et al. Felodipine attenuates vascular inflammation in a fructose-induced rat model of metabolic syndrome via the inhibition of NF- kappaB activation. *Acta Pharmacol Sin*, 2008; 29(9): 1051–59.
73. Libby P., Aikawa M. Stabilization of atherosclerotic plaques: new mechanisms and clinical targets. *Nat Med*, 2002; 8(11): 1257-62.
74. Jonasson L., Holm J., Hansson G.K. Cyclosporin A inhibits smooth muscle proliferation in the vascular response to injury. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988; 85(7): 2303-6.
75. Peters M.J. et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2010; 69(13): 325–31.
76. Collins G.S. et al, Predicting the 10 year risk of cardiovascular disease in the United Kingdom: independent and external validation of an updated version of QRISK2. *BMJ*, 2012; 344:e4181
77. Piepoli M.F. et. al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*, 2016; 37(29): 2315-81
78. Vankova D. Conceptual and Methodological Approaches to Quality of Life- a public health perspective. *Scripta Scientifica Salutis Publicae*, 2016. 1(2): 7-13.
79. Vankova D., Mancheva, P. Quality of Life of Individuals with Disabilities. Concepts and Concerns. *Scripta Scientifica Salutis Publicae*, 2015; 1(1): 21-28.
80. Насева Е., Братованова С., Стойчева М., Гърдева М. Качество на живота, свързано със здравето – сравнение на методиките за изчисляване на индекса EQ-5D. *Обща медицина*, 2014; 16(3): 3-8.
81. Naseva E., Gardeva M., Shtereva D., Yordanova S. Health and social characteristics of medical group practices' patients in Yambol region (Bulgaria). *Journal of International Scientific Publications: Economy&Business*, 2015; 9: 601-11.

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

Approved by: /signed/

Date: 08.06.2016

Petar Moskov, MD
Minister of Health

CURRICULUM

for POST-GRADUATE SPECIALIZATION

ON

HOSPITAL PHARMACY

2016

1. INTRODUCTION

1.1. Postgraduate speciality name – “Hospital Pharmacy”

1.2. Duration of education and training – 3 (three) years

1.3. Required basic education – obtained Master’s degree in “Pharmacy” and acquired professional qualification “Master of Pharmacy”

1.4. Definition of speciality: The postgraduate speciality Hospital Pharmacy for Masters of Pharmacy is a systematic, multidisciplinary and integrated process of theoretical and practical training and acquisition of competencies and skills to perform specific actions related to procurement, preparation, storage, production and distribution of medicines and medical devices in hospitals. The scope covers integral components such

as counseling, consultation, management and monitoring related to the safe, effective and efficient use of material, financial and human resources to achieve optimal outcomes.

2. OBJECTIVE

The objective of the Hospital Pharmacy specialization is to train staff working in the health system to perform specific activities and provide services related to the selection, supply storage, preparation and distribution of medicines and medical devices in hospital care settings. They should also provide advice to medical professionals and patients on the safe, efficient and effective use of medicinal products for optimal outcomes. This knowledge will allow more efficient performance of the professionals aspiring to become

hospital pharmacists in pharmacies of hospitals while optimizing the activities related to the selection, purchase, supply, prescribing, dispensing and preparation of medicines for maximum and informed results.

The aim is achieved by systematic acquisition of knowledge and practical skills in the field of social and administrative pharmacy, drug regulation, pharmacology, toxicology, pharmaceutical drug formulations, biopharmacy, health technology assessment, pharmaco-epidemiology, medical devices, management, logistics and communication over a three-year course.

Modern theoretical background enables specializing professionals to participate actively and fully in

4. EDUCATION

4.1. Theoretical training – separate lecture modules in the course of 3 years.

4.2. Practical training – in the course of 3 years in Faculty of Pharmacy at a university, hospitals accredited for practical training for the specialty under the Healthcare Establishments Act.

4.3. Each module ends with a colloquium and/or individual assignment.

I. CURRICULUM BY MODULES*

Year	Thematic modules	Form of education		Number of hours for theoretical education	Number of hours for practical education	Number of hours for self-study	Total number for the year
		regular	distance				
I	I	×	×	20	-	20	130
	II	×	×	30	20	20	
	III	×	-	10	-	10	
II	IV	×	×	30	10	20	140
	V	×	×	20	10	20	
	VI	×	-	20	10	-	
III	VII	×	×	20	15	10	150
	VIII	×	-	40	20	-	
	IX	-	×	-	-	45	
Total hours:				190	85	145	420

activities promoting safety and quality of all processes related to medicinal products and medical devices concerning patients in hospitals.

3. KNOWLEDGE, SKILLS AND COMPETENCIES RESIDENTS ARE EXPECTED TO ACQUIRE

Postgraduate training for acquiring specialty Hospital Pharmacy is oriented towards building knowledge and practical skills and competencies for management, logistics, standardization and organization processes related to drugs and medical devices in the hospital pharmacy. It provides additional knowledge to Masters of Pharmacy for pharmacological and toxicological aspects of drug therapy as well as pharmaco-epidemiology and monitoring of product safety. There is a special focus in the training on furthering competencies for health technology assessment and the provision of hospital pharmacy services. Hospital Pharmacy specialization graduates will also acquire skills related to technological and biopharmaceutical aspects in the preparation and supervision of medicinal products in hospital pharmacies.

The theoretical education is held annually in the course of 15 working days on the premises of training facilities. The remainder of the time is intended for practical classes, distance learning, self-education, including time for independent work, papers and case studies, as well as preparation for and attendance of colloquia. The total number of academic hours required for completion of specialty is 420.

* Duration of each module – 5 (five) study days; each module ends with a colloquium and/or individual assignment.

II. THEORETICAL SYLLABUS

FIRST YEAR

MODULE I. ADMINISTRATIVE PHARMACY AND REGULATION

Theoretical education – topics (total 20 study hours)

1. Basic principles of pharmaceutical regulation. Good practices for medicines.

2. European regulatory framework for medicines and activities related to them.

3. National regulatory framework for medicines and activities related to them.

4. Legal regulation of operations of healthcare establishments.

5. Regulatory framework for hospital pharmacies in the EU and Bulgaria.

6. Challenges and basic principles of eHealth/mHealth and verification of authenticity of medicines.

7. Good pharmaceutical practice with a focus on hospital pharmacy.

8. Regulation of clinical trials for medicinal products - the place of the hospital pharmacy, rights and obligations of hospital pharmacists.

9. Accreditation - requirements, procedures and indicators for assessing the activities in the hospital pharmacy.

10. Documentation, control and reporting of activities in the hospital pharmacy.

Distance education – topics (self-study)

11. Historical development of hospital pharmacy.

12. Reading, writing and critical analysis of pharmaceutical scientific publications.

13. Operation and use of electronic documents and potential of their application.

14. International and European organizations related to the development of hospital pharmacy.

15. Case study - participation of Masters of Pharmacy in hospital councils, boards, and committees.

MODULE II. HOSPITAL PHARMACY ORGANIZATION AND MEDICAL DEVICES

Theoretical education – topics (total 30 study hours)

1. Theoretical principles of management. Basic rules and principles of pharmaceutical management.

2. Management of human resources. Continuing training, specialization, and courses.

3. Documentation and standard operating procedures in hospital pharmacies.

4. Information systems, electronic documents and software.

5. Routine monitoring and conducting of audits. Inspections and self-evaluation.

6. Drug donation. Regulatory requirements and procedures. Good Donation Practice of the World Health Organization.

7. Furnishing and equipment of hospital pharmacies. Contemporary concepts, requirements, standards, and recommendations. Principles and practice of ergonomics.

8. Automated systems for arrangement, selection, and packaging of medicinal products in hospital pharmacies.

9. Organization of operational handling of and work equipment for cytotoxic drugs.

10. Standards and requirements for centralized preparation of drugs in hospital pharmacies.

11. Requirements and rules for management of pharmaceutical waste. Classification of waste and methods of waste treatment.

12. Legal regulation of medical devices. Classification. Material requirements. CE marking. Symbols related to labeling of products. Blocking, withdrawal, and destruction of medical devices.

13. Nomenclature systems in medical devices. Implantable medical devices.

14. Pricing of medical devices. Payment by the National Health Insurance Fund for medical devices for hospital use.

15. Safety of medical devices. Systems for supervision, reporting, and evaluation of incidents related to medical devices. Corrective actions.

Practical education – total of 20 study hours

1. Preparation of organizational chart of duties and processes in hospital pharmacies.

2. Implementation of tasks related to audits and inspections.

3. Solving of cases related to hospital pharmacies management.

4. Preparation of documentation for drug donation.

5. Solving of situational tasks related to disposal and destruction of medicinal products and medical devices.

6. Reporting incidents with medical devices with a focus on safety issues.

7. Tasks for classifying and labeling of medical devices.

Distance education – topics (self-study)

1. Origination and development of the science of management.

2. Systemic approach to management. Development and application of the ‘sustainable development’ concept. Management at hospital pharmacy level.

3. Knowledge, skills, and qualities hospital pharmacists are required to possess in order to be efficient managers.

4. Manufacturing of medical devices. Innovative medical devices. Custom-made medical devices.

5. Case study – description of a medical device for a procurement procedure.

MODULE III. ETHICS AND COMMUNICATION IN THE PRACTICE OF HOSPITAL PHARMACISTS

Theoretical education – topics (total 10 study hours)

1. Ethics and deontology – fundamentals and major theoretical principles.
2. Principles of effective communication. Staff recruitment and management – essence principles, stages, and significance.
3. Contemporary pharmaceutical and drug information systems. Information flows management.
4. Science, education, and research activities in hospital pharmacies. Practices and programs for training of students, PhD students, and residents.
5. Patient rights and guaranteeing patient safety – essence and practical implications for health care establishments.

Distance education – case study project (independent work)

SECOND YEAR

MODULE IV. PHARMACOLOGICAL AND TOXICOLOGICAL ASPECTS OF DRUG THERAPY

Theoretical education – topics (total 30 study hours)

1. Clinical trials. Good Clinical Practice (GCP). Drug safety in pre-clinical and clinical trials.
2. Pharmacokinetics and drug metabolism.
3. Therapeutic drug monitoring.
4. Pharmacokinetics and pharmacogenomics.
5. Drug interactions – levels and monitoring.
6. Drug therapy in patients at risk – pediatric, geriatric patients, pregnancy and lactation.
7. Management of hospital-acquired infections. Antibiotics treatment and resistance.
8. Treatment of disorders of the central nervous system. Genetic aspects of neurodegenerative conditions and pharmacotherapy. Monitoring of treatment of disorders of the central nervous system.
9. Pain management – pathophysiology, pharmacology, and clinical and pharmaceutical aspects of pain. Adjunctive therapy in oncology.
10. Treatment of cardiovascular disorders – acute myocardial infarction, heart rhythm disorders, heart failure. Pathophysiology and pharmacotherapy. Monitoring of treatment of cardiovascular disorders.
11. Coagulation disorders. Monitoring of anticoagulation therapy.

12. Cancer treatment – antitumor chemotherapy and monitoring. Target and adjunctive cancer treatment.

13. Therapy in transplantology. Immunosuppressors - monitoring.

14. Diabetes mellitus – pathophysiology and pharmacotherapeutical approaches.

15. Rear diseases treatment.

16. Parenteral nutrition – indications, route of administration, and main components. Stability and compatibility of drugs with parenteral nutrition systems.

17. Radiopharmaceuticals – application in nuclear medicine. Adverse reactions in radiopharmaceuticals use.

18. Iatrogenic disorders and drug-induced damages.

19. Drug toxicity. Acute intoxications and toxidromes. Antidote treatment.

20. Medication errors and polypragmasy.

Practical education – topics (total 10 study hours)

1. Dosage regimen for drugs with problematic kinetics (e.g. gentamicin, digoxin, sodium valproate, theophylline, etc.).

2. Impact of comorbidity (renal and/or liver failure) on drug kinetics.

3. Interpretation of clinical laboratory indicators and implications for pharmacotherapy.

4. Pharmacotherapy guidelines.

5. Discussion of pharmacotherapy case studies.

Distance education – topics (self-study)

1. Drug interactions at pharmaceutical, pharmacokinetic, and pharmacodynamic level – clinical significance/relevance.

2. Drug interactions - approaches and evaluation methods.

3. Adverse drug reactions – mechanisms. Case studies.

MODULE V. HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT AND HOSPITAL PHARMACY SERVICES

Theoretical education – topics (total 20 study hours)

1. The concepts of evidence-based medicine and pharmacy.

2. Health economics, pharmacoeconomics, and health technology assessment – basic concepts, principles, interconnections, objectives and tasks.

3. Main methods of cost-effectiveness analysis of drug therapies. Identification of costs and benefits.

Measuring the balance between resources inputs and treatment outcomes.

4. Principles of good practice for analytical solution modeling in evaluating health technology assessment.

5. Role of pharmacists in improving response to treatment and quality of life of patients. Tools for evaluation of quality of life.

6. Recording and tracking of data related to intake of medicinal products.

7. Techniques for improving quality of life of patients.

8. Rules, principles, and recommendations for special pharmaceutical care for patients in home settings. Motivation of patients for active involvement in their own treatment.

9. Counseling and recommendations by pharmacists on the regimen of nutrition and taking of medicinal products in home settings. Enteral nutrition.

10. Providing services with value added in hospital pharmacies. Point-of-care testing (POCT).

11. Role of hospital pharmacists in activities promoting health and preventive screening.

Practical education – total 10 study hours

1. Financial models for controlling drug costs and budgeting. Problems involving discounting.

2. Analysis of data on use of medicinal products and designing of models for forecasting purposes.

3. Collecting data required for health technology assessment.

4. Discussion of case studies in cytostatic treatment and problems related to its application.

5. Discussion of case studies in transplantation and problems related to its application.

Distance education – topics (self-study)

1. Dispensing of drugs containing narcotic substances. Legal requirements, protocols and organization of processes.

2. Sequential therapy.

3. Quality standard of services in oncological pharmacy.

4. Translational medicine.

5. Advanced therapy medicinal products.

MODULE VI. QUALITY ASSURANCE, STANDARDIZATION, AND LOGISTICS

Theoretical education – topics (total 20 study hours)

1. Quality, quality management approaches, international quality standards applicable in hospital pharmacy.

2. Role of pharmacists in assuring quality and safety in hospital pharmacies.

3. Risk management in hospital pharmacies.

4. Protocol of actions in case of patient medication errors.

5. Terms and conditions for treatment with medicinal products without market authorization for Bulgaria. Inclusion, modifications, and procurement of medicinal products in the list under Art. 266a, para 2 of the Medicinal Products for Human Use Act.

6. Designing, issuance, introduction, and monitoring of standards and operating guidelines for hospital pharmacies.

7. Logistics and stock management – concepts, principles, objectives, methodology, and models. Logistics process and activities.

8. Types of hospital pharmacies stock. Batches and shelf life. Computer-based inventory management system. Barcodes.

9. Integrated supply chain management. Stock planning for shortages and emergency contingencies.

10. Logistics instruments and analyses.

Practical education – total 10 study hours

1. Designing of hospital pharmacy risk management guidelines.

2. Solving of tasks related to logistics processes in hospital pharmacies.

3. Solving of tasks related to stock.

THIRD YEAR

MODULE VII. EPIDEMIOLOGY AND PHARMACOEPIDEMOLOGY

Theoretical education – topics (total 20 study hours)

1. Epidemiology and pharmacoepidemiology – definition, scope, application.

2. Main concepts in epidemiology and pharmacoepidemiology. Measuring health and disease. Diseases incidence rates comparison.

3. Non-interventional studies – PASS and PAES.

4. Descriptive epidemiological studies. Analytical studies.

5. Introduction to statistics.

6. Hypothesis verification and connection and correlation analysis. Potential errors and confounding.

7. Algorithms for assessment of causal relationships and of risk.

8. Use of ADR databases for the purposes of post-authorization and pharmacoepidemiological studies.

9. Comparative studies of effectiveness. Non-inferiority studies.

10. Pharmacoepidemiology in practice – application of causal relationships methods, incidence rate, acuteness and severity and outcome. Benefit/risk ratio.

Seminar trainings – topics (total 15 study hours)

1. Post-authorization drug monitoring – essence and characteristics.

2. Requirements towards and obligations of the EMA, PRAC, national regulatory authorities and market authorization holders.

3. Approaches promoting reporting of ADR by health professionals and patients.

4. National system for monitoring and registration of adverse drug reactions. Generation of signals/reports.

5. Adverse drug reactions and drug-related problems. Application of data on drug use in pharmacoepidemiology.

6. Specifics in selection and construction of samples for pharmacoepidemiological studies.

7. Meta-analysis in pharmacoepidemiology as a risk assessment tool.

Distance education – topic (self-study)

1. Risk management plan for a specific medicinal product – content, activities, protocol of actions and identification of potential risks.

MODULE VIII. TECHNOLOGICAL AND BIOPHARMACEUTICAL ASPECTS OF DRUG PREPARATION AND CONTROL IN HOSPITAL PHARMACY SETTINGS

Theoretical education – topics (total 40 study hours)

1. European Good Manufacturing Practices (GMP) guidelines. Pharmaceutical quality system. Staff, premises, equipment, documentation, production, and quality management. Place and role of GMP for pharmaceutical practice in hospital pharmacy settings.

2. Reformulation and formulation of classic magisterial and pharmacopoeial formulations in hospital pharmacy settings – problems and solutions. Requirements towards the quality of starting materials, excipients, and preservatives. Stability/instability and incompatibility. Types of stability and shelf life.

3. Parenteral formulations and aseptic preparation – specific features and requirements. Requirements of GMP. Production principles and general requirements. Prevention of cross-contamination. Risk assessment and demonstration of suitability.

4. Parenteral formulations and aseptic preparation. Process validation. Starting materials, technological processes, and intermediary controls, packaging materials and packaging, final controls and batch/product release. Purification and purification validation.

5. Preparation of parenteral nutrition solutions and infusion solutions; mixing solutions for intravenous infusion – requirements, compatibility, stability, choice of packaging, controls.

6. Preparation of formulations containing cytostatic agents. Specific features, risk assessment, and control methods. Requirements towards preparation of solutions of cytostatic drugs.

7. Radiopharmaceuticals and nuclear medicine. Requirements and considerations vis-à-vis their preparation in hospital pharmacy settings.

8. Technological and biopharmaceutical considerations in selecting pharmaceutical formulation and route of administration – from product-oriented pharmacy to patient-oriented pharmacy. Preparation of individual prescriptions – private technologies, labeling, and packaging.

9. Specific features and requirements vis-à-vis drug formulations for pediatric patients. Major problems hospital pharmacists face in preparation of drug formulations for pediatric use – selecting rational, efficient, and safe drug formulation. Critical assessment of types of pharmaceutical formulations with relevant advantages and disadvantages in pediatric use.

10. Specifics and requirements vis-à-vis drug formulations for geriatric patients. Physiological specifics. Considerations in selecting rational technological formulation.

11. Chronopharmacy and chronopharmacology. Specific requirements and technological solutions related to preparation. Potential advantages of chronopharmaceutical formulations.

12. Biological and biosimilar medicinal products – essence, main concepts, specific features. Biotechnology-based manufacturing process and manufacturing of biological molecules. Methods for assessment of quality, efficacy, and safety of biosimilars.

Practical education – total 20 study hours

1. Solving of cases – reformulation and formulation of magisterial and pharmacopoeial formulations. Considerations and approaches related to preparation of rational, efficient, and safe pharmaceutical formulations.

2. Preparation of classic magisterial and pharmacopoeial formulations – liquid, semisolid, for rectal, vaginal use – problems and solutions.

3. Preparation of multi-particulate solid dosage drug forms – pellets and spheroids with non-modified and modified release and filling in gelatin capsules. Evaluation of potential and advantages of multi-particulate solid dosage forms in pharmaceutical practice.

4. Preparation of solid dosage forms with modified release based on the principles of chronopharmacy.

5. Preparation of age-specific drug formulations for pediatric use. Evaluation of application-related potential and limitations of various pharmaceutical forms and technological approaches to preparation.

MODULE IX. PROVIDING THERAPY AND PREPARATION OF CARE PLAN FOR SPECIFIC PATIENT GROUPS

Distance education – preparation of an individually chosen case study (self-study)

I. COLLOQUIA TOPICS BY YEAR

FIRST YEAR

1. Pharmaceutical and drug regulation and Good Pharmaceutical Practice in hospital pharmacies.

2. Hospital pharmacy organization and management and medical devices.

SECOND YEAR

3. Pharmacological and toxicological aspects of drug therapy.

4. Health technologies and hospital pharmaceutical services evaluation.

5. Quality assurance, standardization, and logistics.

THIRD YEAR

6. Pharmacoepidemiology and pharmacovigilance.

7. Technological and biopharmaceutical aspects in preparation of magisterial and pharmacopoeial formulations in hospital pharmacy settings.

5. SYNOPSIS FOR STATE EXAMINATION

1. Regulation of pharmaceutical activities in health care establishments.

2. Pharmaceutical management in hospital pharmacies. Management of human resources.

3. Standards for drugs and pharmaceutical services – good practices.

4. Furnishing and equipment of hospital pharmacies. Contemporary concepts, requirements, standards,

and recommendations. Principles and practice of ergonomics.

5. Approaches and instruments for risk management in hospital pharmacies.

6. Requirements and rules related to pharmaceutical waste management. Classification of waste and methods of waste treatment.

7. Legal regulation of medical devices Classification. Material requirements. CE marking. Safety of medical devices.

8. Standards for efficient communication, drug information, and sources of data.

9. Pharmacoepidemiology – essence, concepts, content of science-based approach.

10. Steps of medical products study. Clinical, interventional, non-interventional studies.

11. Traceability of drug safety - requirements towards and obligations of health professionals, regulatory authorities and market authorization holders.

12. Instruments for risk assessment in pharmacoepidemiology.

13. Place and role of GMP in pharmaceutical practice in hospital pharmacy settings. Pharmaceutical quality system.

14. Health economics, pharmacoeconomics, and health technologies evaluation – basic concepts, principles, interconnections, objectives and tasks.

15. Main methods of cost-effectiveness analysis of drug therapies. Identification of costs and benefits.

16. Role of pharmacists in improving response to treatment and quality of life of patients. Tools for quality of life evaluation.

17. Rules, principles, and recommendations for special pharmaceutical care for patients in home settings. Motivation of patients for active involvement in their own treatment.

18. Clinical trials. Good Clinical Practice (GCP).

19. Pharmacokinetics and drug metabolism.

20. Drug interactions – extents and monitoring.

21. Mechanisms of antibiotic resistance and monitoring of antibiotic therapy.

22. Target and adjunctive therapy in oncology.

23. Therapeutic drug monitoring. Monitoring of the therapy of some disorders of the central nervous system.

24. Therapeutic drug monitoring. Monitoring of the therapy of some disorders of the cardiovascular system.

25. Pharmacotherapy of pain. Treatment strategies.

26. Coagulation disorders. Anticoagulation therapy monitoring.

27. Parenteral nutrition – indications and main components.

28. Drug toxicity. Acute intoxications and toxidromes. Antidote treatment.

29. Reformulation and formulation of classic magisterial and pharmacopoeial formulations in hospital pharmacy settings – problems and solutions.

30. Technological and biopharmaceutical considerations in selecting pharmaceutical formulation and route of administration - from product-oriented pharmacy to patient-oriented pharmacy.

31. Parenteral formulations and aseptic preparation – specific features and requirements.

32. Preparation of formulations containing cytostatic agents. Specific features, risk assessment, and control methods. Requirements towards preparation of solutions of cytostatic drugs.

33. Specific features and requirements vis-à-vis drug formulations for pediatric patients in hospital pharmacy settings. Critical assessment of types of pharmaceutical formulations with relevant advantages and disadvantages in pediatric use.

34. Solutions for parenteral nutrition and infusion – requirements, compatibility, stability, controls.

35. Radiopharmaceuticals and nuclear medicine. Requirements and considerations vis-à-vis their preparation in hospital pharmacy settings.

36. Biological and biosimilar medicinal products – essence, main concepts, identity, similarity.

37. Logistics and inventory (stock) management – concepts, principles, methodology, and models. Logistics process and activities.

38. Types of inventory in the hospital pharmacy. Batches and shelf life. Computer-based inventory management system. Barcodes.

39. Integrated supply chain management. Stock planning for shortages and emergency contingencies.

40. Role of the hospital pharmacist in promoting health, in awareness-raising campaigns and prevention and screening activities.

LIST OF RECOMMENDED READING AND STUDY MATERIALS

1. Бийгълхол, Р., Р. Бонита, Т. Келстрьом, Основи на епидемиологията, Конквиста, Варна, 1995.
2. Борисов, В., Зл. Глутникова, Ц. Воденичаров, П. Драганов, Ново обществено здравеопазване, Акваграфикс, С., 1998.
3. Васева, В., Е. Насева, Практическо ръководство за управление на лекарствените продукти в лечебни заведения, под ред. проф. И. Гетов, изд. ВМА, София, 2015.
4. Веков, Т., Е. Григоров, Н. Велева, С. Джамбазов. Оценка на лекарствени терапии – теория и практика. МУ-Плевен, 2015.
5. Веков, Т., П. Салчев, Н. Велева, Е. Григоров, Х. Лебанова. Планиране и въвеждане на оценката на здравни технологии и лекарствени терапии в България, Социална медицина, 2015, 23(1):30-38.
6. Кратък справочник по онкологична фармация, под ред. на проф. Илко Гетов, Българско сдружение по онкологична фармация, София, 2014.
7. Гетов, И. и кол. Основи на фармакоепидемиологията, учебни, I-во издание, изд. МУ-София, София, 2013.
8. Пандов В., Цв. Дечева, И. Гетов, Административен контрол върху търговията на дребно с лекарствени продукти, Български фармацевтичен съюз, София, 2014.
9. Радева Н., И. Гетов, Наръчник за безопасност на пациента, Инфофарма ЕООД, София, 2012.
10. Стоименова, А., Г. Петрова. Управление на качеството във фармацията. Разпространение на лекарства. Диагносис прес, София, 2012.
11. Ръководство за практически занятия по фармакотерапия (Под редакцията на С. Константинов), ИК «Софттрейд», София, 2011.
12. Социална фармация и фармацевтично законодателство, учебник, II-ро изд. под ред. на проф. Г. Петрова, Инфофарма, София, 2015.
13. Токсикология за студенти по фармация (под редакцията на М. Мичева и А. Аструг), «Полиграфюл» АД, София, 2015.
14. Фармакотерапия (под редакцията на С. Константинов и Г. Момеков). Софттрейд 2015.
15. Al-Sabbagh, A., E. Olech, J.E. McClellan, C.F. Kirchhoff. Development of Biosimilars Seminars in Arthritis and Rheumatism, 2015.
16. Anacleto, T.A., E. Perini, M.B. Rosa, C.C. César. Medication errors and drug-dispensing systems in the hospital pharmacy. Clinics. 2005; 60 (4):325-32.
17. Attard, K., L. Azzopardi, M.Z. Adami. Waste Management in Pharmacy. Lap Lambert Academic Publishing GmbH KG, 2013.
18. Wells, B.G., J.T. DiPiro, T.L. Schwinghammer, C.V. DiPiro. Pharmacotherapy Handbook Seventh Edition The McGraw-Hill Companies, 2013.
19. Beany, A.M. Quality assurance of aseptic preparation services, 4th ed, London, Pharmaceutical press, 2006.
20. Begaud, B. et al., Methodological approaches in Pharmacoepidemiology, 1st ed, Elsevier, 1993.
21. Bi-Botti, C.Y. Chronopharmaceutical drug delivery systems: Hurdles hype or hope? Review Article. Advanced Drug Delivery Reviewes, Volume 62, Issues 9–10, 31 July 2010, 898-903.
22. Bogdanova, L., E. Grigorov, V. Belcheva, I. Getov. Ad hoc study of the role of hospital pharmacists in clinical trials in Bulgaria. Scripta Scientifica Pharmaceutica, 2014, 1(1):20-25.
23. Desselle, S., D. Zgarrick, G. Alston, Pharmacy management, 2nd ed., The McGraw-Hill companies, 2012.
24. DiPiro, J.T. et al., Concepts in clinical pharmacokinetics, 4th ed., American Society of Health-System Pharmacists, Inc., 2005.
25. Duatti, A., U. Bhonsle. Strengthening Radiopharmacy Practice in IAEA Member States, Seminars in Nuclear Medicine, Volume 43, Issue 3, May 2013, Pages 188–194, Initiatives of the International Atomic Energy Agency (IAEA) in Nuclear Medicine.
26. Ghia, C., D. Shah, G. Rambhad, A. Mubashir, S. Upadhyaya. Biologics, biosimilars, intended copies and the era of

-
- competitive medicine *Apollo Medicine*, Volume 12, Issue 2, June 2015, Pages 103-111.
27. Karnon, J., F. Campbell, C. Czoski-Murray. Model-based cost-effectiveness analysis of interventions aimed at preventing medication errors at hospital admission (medicines reconciliation). *J Eval Clin Pract*, 2009, 15(2):299-306.
 28. Katzung, B. et al. *Basic and Clinical Pharmacology*, McGraw Hill, 12th Ed 2012.
 29. Kluwer, W. *Clinical Pharmacology Made Incredibly Easy*. 3rd Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
 30. Lee, A., D. Bateman, C. Edwards et al. Reporting of adverse drug reactions by hospital pharmacists: pilot scheme. *Br Med J*, 1997, 315:520-523.
 31. Peterson, A.M., W.N. Kelly. *Leadership and management of Pharmacy practice*, 2nd ed., CRC Press, 2015.
 32. Rees, J.A., I. Smith, J. Watson. *Pharmaceutical Practice*, 5th Edition, Churchill Livingstone, 2014.
 33. Rood, J.M., M.J. Engels, S.L. Ciarkowski, L.D. Wagenknecht, C.J. Dickinson, J.G. Stevenson. Variability in compounding of oral liquids for pediatric patients: A patient safety concern, *Journal of the American Pharmacists Association*, 2014, 54(4):383-389.
 34. Sharp, J. *Quality in the manufacture of medicines and other healthcare products*. London, Pharmaceutical press, 2000.
 35. Stamatis, D. *Total quality management in healthcare: implementation strategies for optimum results*. Irwin professional, 1996.
 36. Stephens, M. *Hospital pharmacy*, 2nd ed. Pharmaceutical Press, 2011.
 37. Strom, B., *Textbook of Pharmacoepidemiology*, 1st ed., John Wiley&Sons, 2006.
 38. van Grootheest, A.C., L.T. de Jong-van der Berg. The role of hospital and community pharmacists in pharmacovigilance. *Res Social Adm Pharm*. 2005, 1(1):126-33.
 39. Winstanley, P., L. Irvin, J. Smith. Adverse drug reactions: a hospital pharmacy-based reporting scheme. *Br J Clin Pharmacology*, 1989, 28:113-116.
 40. EXPERT WORKSHOP Promoting standards for the quality and safety assurance of pharmacy-prepared medicinal products for the needs of patients, Proceedings, 24 September 2009 European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM) 7 allée Kastner, CS 30026 F-67081 Strasbourg.
 41. ISOPP Standards of Practice Safe Handling of Cytotoxics. *J Oncol Pharm Pract* 2007; 13; 1 DOI:10.1177/1078155207082350
 42. National Guidelines for aseptic compounding in Irish Hospital Pharmacy practice (H/Pic\S), version 1.0, November 2013, Developed by: Working group of the HPAI Aseptic Services Special Interest Group (ASSIG).

МИСИЯ И ЦЕЛ

Идеята за това печатно издание възниква след утвърждаването на Професионалната организация на болничните фармацевти (ПОБФБ) у нас, като сдружение с нестопанска цел защитаващо интересите на тази група медицински специалисти. То е създадено за да запознава фармацевтичната общност с проблематиката и спецификата на работата на болничния фармацевт.

Целта на списанието "Годишник по болнична фармация" е не само да осигури достъп на всички заинтересувани до информация за фармацевтичната практика и фармакотерапията в болнични условия, но и да предложи редовно излизащо авторитетно издание, представящо обзори и стойностни научни изследвания.

В изданието се публикуват исторически, теоретични и практически материали, отнасящи се до болничната фармация в България, Европа и по света. Във всеки брой редакционната колегия запознава широката читателска аудитория и с постиженията на чуждестранни специалисти, посредством публикуване на преводни статии от Европейското списание по болнична фармация (European journal of hospital pharmacy).

Мисията на списанието е да обогати познанията на болничните фармацевти и други заинтересовани лица и да спомогне за подобряване на тяхната информираност.

Списанието е с научен характер и се издава в един брой годишно. Изискванията към авторите са стандартните за българската научна медицинска периодика. Публикуването на статии е безплатно. Списанието е включено с идентификационен код (ISSN) в международната система за регистрация на периодичните издания.

Редакционната колегия на сп. "Годишник по болнична фармация" искрено се надява да предлага фармацевтично списание, което да съответства на високите съвременни изисквания и допринася за научното познание и удовлетворение на всички читатели!

AIM AND MISSION

The idea for this publication arises after the establishment of the Professional organization of hospital pharmacists (POBFB) in our country, a non-profit organization protecting the interests of this group of medical professionals. It was created to introduce the pharmaceutical community with issues and specifics of the work of hospital pharmacist.

The aim of the journal "Annual for hospital pharmacy" is not only to provide access to all relevant information for the pharmaceutical practice and pharmacotherapy in the hospital, but also to offer regularly published authoritative publication presenting overviews and valuable research.

The journal publish historical, theoretical and practical materials related to hospital pharmacy in Bulgaria, Europe and worldwide. In each issue Editorial board met wider readership and achievements of foreign specialists through the publication of translated articles from European Journal of Hospital Pharmacy.

The mission of the journal is to enrich the knowledge of hospital pharmacists and other stakeholders to help improve their awareness.

The magazine has a scientific nature and is published in one issue per year. Requirements to authors meet the standard for Bulgarian scientific medical periodicals. The publication of an articles is free of charge. The journal is included with an identification code (ISSN) in the international system for registration of periodic publications.

The Editorial board of the journal "Annual for hospital pharmacy" sincerely hopes to offer pharmaceutical publication, which correspond to the highest modern requirements and contribute to scientific knowledge and satisfaction of all readers!

Информация за Професионалната Организация на Болничните Фармацевти в България (ПОБФБ)

Организацията на болничните фармацевти в България е национална доброволна, неправителствена, неполитическа, нерелигиозна организация в отрасъл на фармацевтите, работещи в болници и други лечебни заведения. ПОБФБ е регистрирана като юридическо лице съгласно Закона за юридическите лица с нестопанска цел (ЗЮЛНЦ).

Целите на ПОБФБ са вписани в устава на организацията и са:

- Защита на професионалните интереси на членовете на организацията;
- Утвърждаване на висок морал и професионализъм у болничните фармацевти и всички нейни членове свързани с болничната фармация;
- Издигане престижа на българската фармация и развитието и сътрудничеството със сродни организации главно на европейско ниво и от страните, членки на Европейския съюз;
- Защита на интересите на хората, свързани със здравеопазването и компетентната фармацевтична помощ;

ПОБФБ ще се стреми да постига тези цели чрез:

- Изготвяне и представяне на свои платформи, програми, становища и др. пред държавни, ведомствени, образователни, стопански обществени институции и организации;
- Участие във формирането на нормативна база, стратегия и политика в здравеопазването, фармацевтичната наука, образованието и промишлеността;
- Проучване, обсъждане и разпространение на съвременните тенденции в развитието на фармацията;
- Създаване на библиотека и издаване на печатен орган;
- Установяване на контакти със сродни сдружения и организации в България и чужбина;
- Провеждане на курсове за повишаване на квалификацията, научни прояви и форуми;
- Изграждане на регистър на болничните фармацевти в България.

Органи на управление

Органи на Организацията са Общото събрание, Управителният съвет, Председателят и Контролният съвет.

- Върховен орган на Организацията е Общото събрание.
- Управителен орган на Организацията е Управителният съвет.
- Представителен орган на Организацията е Председателят.
- Специализиран контролен орган на Организацията е Контролният съвет.

Седалище и адрес

Седалището и адресът на Организацията е: гр. София, п.к. 1113, район „Изгрев”, бул. „Драган Цанков” № 36, СТЦ „Интерпред“, ет. 6, офис В602

Банкова сметка

Банка: УниКедит Булбанк, IBAN: BG05UNCR76301078145256 BIC: UNCRBGSF