

Година 2018, том 4, брой 1

ГОДИШНИК
ПО БОЛНИЧНА
ФАРМАЦИЯ

ISSN: 2367-8763



Официално издание на
ПРОФЕСИОНАЛНАТА ОРГАНИЗАЦИЯ
НА БОЛНИЧНИТЕ ФАРМАЦЕВТИ
В БЪЛГАРИЯ

Year 2018, volume 4, 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

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

доц. маг. фарм. Калоян Георгиев, дф

маг. фарм. Велина Григорова

EDITOR IN CHIEF

assoc. prof. Evgeni Grigorov, MScPharm, PhD

EDITORIAL BOARD

prof. Zlatka Dimitrova, MScPharm, DSc

prof. Ilko Getov, MScPharm, PhD

prof. Georgi Momekov, MScPharm, PhD

assoc. prof. Assena Stoimenova, MScPharm, PhD

assoc. prof. Krum Kafedjiiski, MScPharm, PhD

assoc. prof. Atanas Koundurdjiev, MD, PhD

assoc. prof. Kaloian Georgiev, MScPharm, 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

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

АНАЛИЗ НА ЕФЕКТИВНОСТТА НА РАЗХОДИТЕ НА БОЛНИЧНОТО ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С ИНВАЗИВНИ ГЪБИЧНИ ИНФЕКЦИИ <i>Тони Веков, Живко Колев</i>	5
ПЕРСПЕКТИВИ ЗА ТАРГЕТНА ТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ УРОЕПИТЕЛНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ПИКОЧНИЯ МЕХУР <i>Олга Антонова, Борис Младенов, Симеон Рангелов, Чавдар Славов, Драга Тончева</i>	11
РЕФЕРЕНТНО ЦЕНООБРАЗУВАНЕ И ГЕНЕРИЧНО НАВЛИЗАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ ОТ ТЕРАПЕВТИЧНАТА ГРУПА НА ЕРИТРОПОЕТИНИТЕ <i>Живко Колев, Надя Кирова, Евгени Григоров</i>	18

ОБЗОРНИ СТАТИИ

ЕЛЕКТРОНИЗАЦИЯ НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО В БЪЛГАРИЯ <i>Светлана Гълева, Наташка Данова, Евгени Григоров</i>	24
ПРИЛОЖЕНИЕ НА КАНАБИНОИДИТЕ В БОРБАТА С ОНКОЛОГИЧНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ <i>Калоян Калоянов, Мая Йотова, Георги Момаков, Спиро Константинов</i>	33

ПРЕВОДНИ СТАТИИ

УПРАВЛЕНИЕ НА СВРЪХУПОТРЕБАТА НА ЛЕКАРСТВА (ПОЛИПРАГМАЗИЯТА), ОРИЕНТИРАНО КЪМ ПАЦИЕНТА – ПРАКТИЧЕСКИ ПОДХОД ОТ СЕДЕМ СЪПЪКИ <i>Нина Л. Барнет, Лели Обо, Кейти Смит</i>	36
ЕФЕКТИ ОТ ВЪВЕЖДАНЕТО НА КЛИНИЧНО ФАРМАЦЕВТИЧНО ОБСЛУЖВАНЕ В СМЕСЕНИ НОРВЕЖКИ ОИЛ <i>Елизабет Т. Йохансен, Стин М. Хаустрейс, Ан С. Мовинкел, Ларс М. Итребьо</i>	46
Мастър клас по онкологична фармация	55
Мисия цел на списание "Годишник по болнична фармация"	56

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

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

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

ANALYSIS OF THE EFFICIENCY OF HISTORICAL TREATMENT COSTS OF PATIENTS WITH INVASIVE MAMMAL INFECTIONS <i>Toni Vekov, Jivko Kolev</i>	5
PERSPECTIVES FOR TARGET THERAPY IN THE TREATMENT OF MALIGNANT NEOPLASMS OF THE URINARY BLADDER <i>Olga Antonova, Boris Mladenov, Simeon Rangelov, Chavdar Slavov, Draga Toncheva</i>	11
REFERENCE PRICING AND GENERIC ENTRY OF MEDICINAL PRODUCTS FROM THE THERAPEUTIC GROUP ERYTHROPOIETINS <i>Jivko Kolev, Nadia Kirova, Evgeni Grigorov</i>	18

REVIEW ARTICLES

ELECTRONIZATION OF HEALTHCARE IN BULGARIA <i>Svetlana Galeva, Natashka Danova, Evgeni Grigorov</i>	24
CANNABINOIDS USAGE IN THE FIGHT AGAINST ONCOLOGICAL DISEASES <i>Kaloyan Kaloyanov, Maya Yotova, Georgi Momekov, Spiro Konstantinov</i>	33

TRANSLATED ARTICLES

PATIENT-CENTRED MANAGEMENT OF POLYPHARMACY: A PROCESS FOR PRACTICE <i>Nina L Barnett, Lelly Oboh, Katie Smith</i>	38
EFFECTS OF IMPLEMENTING A CLINICAL PHARMACIST SERVICE IN A MIXED NORWEGIAN ICU <i>Elisabeth T Johansen, Stine M Haustreis, Ann S Mowinckel, Lars M Ytrebø</i>	46

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,
Publishing Department, MU-Varna

ОРИГИНАЛНА СТАТИЯ
ORIGINAL ARTICLE

**АНАЛИЗ НА ЕФЕКТИВНОСТТА НА РАЗХОДИТЕ НА БОЛНИЧНОТО
ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С ИНВАЗИВНИ ГЪБИЧНИ ИНФЕКЦИИ**

Тони Веков¹, Живко Колев²

¹Факултет по фармация, МУ-Плевен

²Факултет "Фармация", МУ-Варна

**ANALYSIS OF THE EFFICIENCY OF HISTORICAL TREATMENT COSTS
OF PATIENTS WITH INVASIVE FUNGAL INFECTIONS**

Toni Vekov¹, Jivko Kolev²

¹Faculty of Pharmacy, MU-Pleven

²Faculty of Pharmacy, MU-Varna

РЕЗЮМЕ.

Изследването представя моделиране на локални данни за разходи и здравни ползи на CYP51 инхибиторите (CYP51i) за лечение на инвазивни гъбични инфекции, и реализиране на косвено сравнение, базирано на мрежов метаанализ. Резултатите от нашата оценка се потвърждават от резултатите от оценките на същите технологии, проведени в Испания и САЩ. Voriconazole е разходно ефективна терапия в сравнение с fluconazole за лечение и профилактика на инвазивни гъбични инфекции (ICER 1020 лв./QALY) и доминира itraconazole с подобрена терапевтична ефикасност и по-нисък разход за курс на лечение. Posaconazole не е разходно ефективна терапия в сравнение с voriconazole поради твърде високата си цена и неблагоприятно инкрементално съотношение на допълнителни разходи и допълнителни здравни ползи (ICER 145 000 лв./QALY).

Ключови думи: инвазивни гъбични инфекции, CYP51 инхибитори, анализ разход/ефективност

SUMMARY

The study presents the modeling of local data on the costs and health benefits of CYP51 inhibitors (CYP51i) for the treatment of invasive fungal infections and the implementation of an indirect comparison based on network meta-analysis. The results of our assessment are confirmed by the results of the same health technology assessments conducted in Spain and the United States. Voriconazole is a cost-effective therapy compared to fluconazole for pharmacotherapy and prevention of invasive fungal infections (ICER 1020 lv / QALY) and dominates itraconazole with improved therapeutic efficacy and lower cost of treatment. Posaconazole is not cost-effective therapy compared to voriconazole because of its too high cost and an unfavorable incremental cost-benefit ratio and additional health benefits (ICER 145 000 lv./QALY).

Keywords: invasive fungal infections, CYP51 inhibitors, cost / effectiveness analysis

ВЪВЕДЕНИЕ

Най-често срещаните инвазивни гъбични заболявания (invasive fungal diseases, IFD) включват:

1) Аспергилоза. Причинява се от гъбички от рода <i>Aspergillus</i> . Преобладаваща е бронхопулмоналната форма на заболяването. Характеризира се със симптоми на трахеит, бронхит или трахеобронхит. Развитието на заболяването включва появата на пневмония. При имунокомпрометирани пациенти се развива септична форма на аспергилоза с неблагоприятна прогноза (1);
2) Фузариоза. Причинява се от гъбички от рода <i>Fusarium</i> . Най-често се засягат кожата, синусите, белия дроб и централната нервна система, а нерядко се наблюдава и дисеминирана инфекция. Инвазивните инфекции са трудни за диагностициране и изискват комбинация от клинични, микробиологични, хистологични и радиографски изследвания. Смъртността от фузариоза достига до 90% (2);
3) Хромобластолейкоза. Заболяването се характеризира със засягане на кожата и подкожната мастна тъкан. Причинява се от гъбички от рода <i>Dermatiaceae</i> . В патологичния процес могат да бъдат засегнати и вътрешни органи като черен дроб, главен мозък, кости. Прогнозата при своевременно и правилно лечение е благоприятна, но заболяването протича много дълго време и се характеризира с чести рецидиви (3);
4) Кокцидиоидомикоза. Причинява се от гъбички от рода <i>Coccidioides</i> – диморфни гъбички, които съществуват под формата на сапрофити в почвата и като паразити в човешкия организъм. Приблизително две трети от заразените лица са напълно безсимптомни или показват леки грипоподобни симптоми. При симптоматичните пациенти клиничните признаци зависят от локализацията на процеса и имунологичната реактивност на организма (4);
5) Орофарингеална кандидоза. Причинява се от гъбички от рода <i>Candida</i> . Заболяването може да протече по няколко начина – остра псевдомембранозна кандидоза (една трета от случаите на орофарингеална кандидоза), остра атрофична кандидоза, хронична атрофична кандидоза, хронична хиперпластична кандидоза, медиален ромбоиден глосит и ангуларен хейлит (5).

Основните рискови фактори, които се свързват с развитието на IFD, включват гранулоцитопения, трансплантация на органи, парентерално хранене, злокачествени хематологични заболявания, химиотерапия, лъчетерапия, хирургични интервенции, хемодиализа и др.

Основният терапевтичен подход за лечение на IFD включва използването на инхибитори на ste-

rol 14-alpha demethylase (CYP51), който катализира основен етап в ергостероловия биосинтез (6). Основен дял в тази група инхибитори заемат противогъбичните триазоли (antifungal triazoles, AFTAZ) – fluconazole (FLU), itraconazole (ITRA), voriconazole (VOR) и posaconazole (POS).

В резултат на увеличаващите се възможности за терапевтичен избор е необходимо да бъде оценена както сравнителната терапевтична ефикасност и безопасност на различните алтернативи, така и тяхната разходна ефективност. За целта е приложено използването на анализ от типа разход/ефективност (cost-effectiveness analysis, CEA) (7).

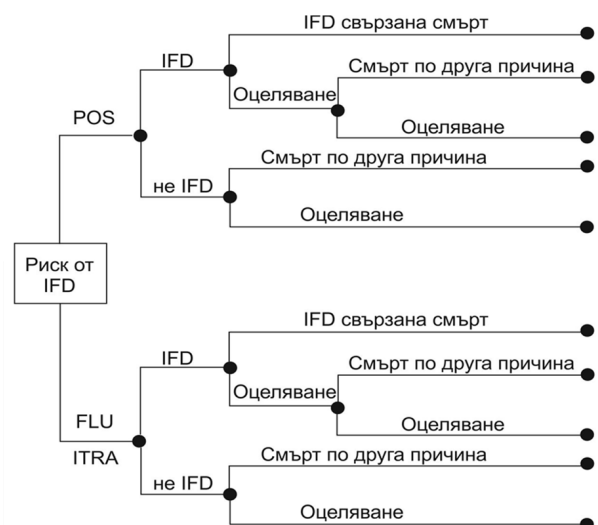
ЦЕЛ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

Моделиране на локални данни за разходи и здравни ползи на CYP51 инхибиторите (CYP51i), предназначени за лечение на IFD, и реализиране на косвено сравнение, базирано на мрежов метаанализ. Входящите данни в модела са резултатите за ефикасност и безопасност, получени в клиничните изпитвания P0295 (8), P05520 (9), 020171 (10), P05115 (11).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Моделиране на данни за бъдещи здравни ползи и разходи чрез аналитичен модел на решенията (decision analytic model, DAM) с 18 здравни състояния. Структурата на модела е представена на фиг. 1.

Времевият хоризонт на модела е до живот. Разходите и ползите са дисконтирани с 5% годишно.



Фиг. 1. Структура на модела

Използвани съкращения: IFD – invasive fungal diseases, POS – posaconazole, FLU – fluconazole, ITRA – itraconazole

Избраната перспектива е гледната точка на третата страна платец. Основните елементи на приложението анализ са представени в табл. 1.

Таблица 1. Основни елементи на приложението анализ

Елементи на анализа	Параметри
Сравнителни алтернативи	FLU, ITRA, VOR, POS
Анализ на перспективата	Перспектива на платеща
Времеви хоризонт	До живот
Метод на анализа	CEA
Ползи за здравето	QALY
Метод за личностна оценка на ползите за здравето	EQ-5D
Включване на производствени въздействия	Не са приложими с избраната перспектива
Дисконтиране	5% за разходите и ползите
Метод за оценка на несигурността	PSA

Използвани съкращения: FLU – fluconazole, ITRA – itraconazole, VOR – voriconazole, CEA – cost-effectiveness analysis, QALY – quality-adjusted life years, PSA – probabilistic sensitivity analysis

Провеждане на анализ разход/ефективност и изчисляване на инкременталното съотношение на допълнителни разходи и допълнителни здравни ползи (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) на алтернативните СУР51i терапии за лечение на пациенти с IFD.

РЕЗУЛТАТИ

В анализа са включени пет подгрупи пациенти:

1. възрастни пациенти с инвазивна аспергилоза, които са рефрактерни на лечение с amphotericin b (AMPH b);
2. възрастни пациенти с фузариоза, рефрактерни на лечение с AMPH b;
3. възрастни пациенти с хромобластомикоза и мицетома, рефрактерни на лечение с ITRA;
4. възрастни пациенти с кокцидиоидомикоза, рефрактерни на лечение с FLU, ITRA или AMPH b;
5. възрастни пациенти с орофарингеална кандидоза с тежко заболяване или имунокомпрометирани пациенти.

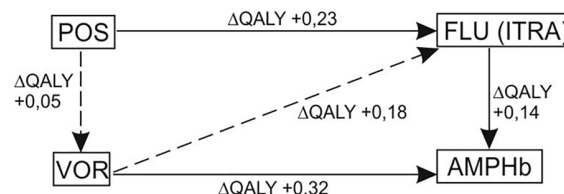
Структурата на анализа включва моделиране на здравните ползи и разходи на POS в сравнение с FLU, ITRA.

Дизайнът на клиничните изпитвания, чиито резултати са използвани за входящи данни в модела, е представен в табл. 2. Поради подобните групи целеви пациенти, терапевтични алтернативи, първични и вторични крайни точки, е възможно косвено сравнение на моделираните здравни ползи на POS и VOR. Здравните ползи и разходи след края на клиничните изпитвания са моделирани.

В DAM са включени всички възможни здравни състояния, отразяващи хода на заболяването, и са предвидени всички вероятности за преход от едно

здравно състояние в друго.

Моделираните резултати за здравни ползи за пациентите в приложението модел са измерени като спечелени години живот с добро качество (quality-adjusted life years, QALY) и са включени в косвено сравнение чрез мрежов метаанализ. Структурата на мрежовия метаанализ е представена на фиг. 2.



Фиг. 2. Структура на мрежовия метаанализ

Използвани съкращения: AMPHb - amphotericin

В модела са включени разходите за алтернативни СУР51i за лечение на IFD. Други болнични или извънболнични здравни разходи не са включвани, защото те са идентични за сравняваните терапии, поради което са пренебрегнати за нуждите на настоящия анализ разход/ефективност на здравните технологии.

Използваният цикъл в модела е едномесечен, съобразен е с продължителността на лечението, времето за терапевтичен отговор и риска от рецидив на заболяването. Разходите за сравняваните алтернативи СУР51i са изчислени на база регистрирани дозови режими и референтни цени в Позитивен лекарствен списък към юли 2018 г. Данни-

Таблица 2. Сравнителен анализ на структурата на прякото проучване на терапевтичната ефикасност

Параметър	P02095	P05520	020171	P05115
Цел на изпитването	Доказване на ефикасност и безопасност на POS за лечение на пациенти с IFD	Доказване на фармакокинетика, ефикасност и безопасност на POS при пациенти с висок риск за IFD	Доказване на ефикасност и безопасност на POS за лечение на пациенти с IFD	Доказване на ефикасност и безопасност на POS при пациенти с висок риск за IFD и гастроинтестинална дисфункция
Дизайн	Нерандомизирано, неконтролирано, отворено, с едно рамо, мултицентрово клинично изпитване	Рандомизирано, плацебо контролирано, отворено, мултицентрово клинично изпитване	Нерандомизирано, неконтролирано, отворено, с едно рамо, мултицентрово клинично изпитване	Рандомизирано, паралелно, отворено, неконтролирано, мултицентрово клинично изпитване
Фаза	III	I	III	IV
Целеви пациенти	Пациенти с IFD от възрастова група 13-65 години	Възрастни пациенти с висок риск за IFD	Пациенти над 13 години с IFD, рефрактерни към ВАТ	Възрастни пациенти с гастроинтестинална дисфункция и висок риск за IFD
Брой пациенти	107	279	50	75
Терапия	POS: 4 x 200 mg/ден	I гр.: POS 2 x 400 mg/ден II гр.: PLA	POS: 2 x 400 mg/ден	POS: 3 x 200 mg/ден
Първична крайна точка	Клиничен отговор	C_{min} , C_{max} , T_{max}	Клиничен отговор	Плазмена концентрация
Вторична крайна точка	Терапевтичен успех	AUC	Терапевтичен успех	Терапевтичен успех

Използвани съкращения: PLA – placebo, AUC – area under the concentration, T_{max} – time of observed maximum concentration, C_{max} – maximum concentration, C_{min} – trough concentration, ВАТ – best available therapy

те за разходите за минимален терапевтичен курс са представени в табл. 3.

Пълният икономически анализ от типа разход/ефективност изисква сравнителен анализ както на разходите, така и на терапевтичните ползи за пациентите, изразени в QALY (11). Следователно общоприетият методологичен подход е резултатите от анализа разход/ефективност (CEA) да бъдат представени като инкрементално съотношение (ICER) на допълнителни разходи (D costs) и допълнителни здравни ползи (D QALY) на алтернативните CYP51i за лечение на IFD. Данните са представени в табл. 4.

ОБСЪЖДАНЕ

VOR е разходно ефективна терапия в сравнение с FLU за лечение на IFD (ICER 1020 лв./QALY) и доминира ITRA с подобрена терапевтична ефикасност и по-нисък разход за курс на лечение. POS може да бъде определена също като разходно ефективна терапия в сравнение с FLU (ITRA), но

инкременталното съотношение ICER доближава прага на приемливата разходна ефективност от трикратно увеличената стойност на brutния вътрешен продукт на човек от населението за последен фискален период ($WTP \leq 3 \times \text{БВП}$). POS не е разходно ефективна терапия в сравнение с VOR както за лечение, така и за профилактика на IFD, поради твърде високата си цена и неблагоприятно инкрементално съотношение на допълнителни разходи и допълнителни здравни ползи (ICER 145 000 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 сравняваните CYP51i не се изменят със статистически значими стойности, като съществува вероятност $\leq 8\%$ POS в сравнение с VOR да постигне желания праг за разходна ефективност.

Силните страни на използвания модел са, че входните данни са резултат от проведени рандо-

Таблица 3. Разходи за профилактика и лечение на FLU с CYP51i

Лекарствена терапия	Целеви пациенти	Дозировка и начин на приложение	Количество лекарствен продукт за терапевтичен курс, mg	Референтна цена, лв./mg	Стойност на разхода за терапевтичен курс, лв.
FLU	IFD	400 mg/ден и 200 mg/ден до ден 14	3000	0,01863	55,90
FLU	IFD proph	400 mg/ден за 14 дни	5600	0,01863	104,33
FLU	OC	100 mg/ден за 14 дни	1400	0,01863	26,08
ITRA	IFD	2 x 200 mg/ден за 14 дни	5600	0,05069	283,86
ITRA	IFD proph	200 mg/ден за 14 дни	2800	0,05069	141,93
ITRA	OC	100 mg/ден за 14 дни	1400	0,05069	70,97
VOR	IFD	2 x 400 mg/ден 1 и 2 x 200 mg/ден до ден 14	6000	0,04015	240,90
VOR	IFD proph	2 x 200 mg/ден за 14 дни	5600	0,04015	224,84
VOR	OC	2 x 200 mg/ден за 14 дни	5600	0,04015	224,84
POS	IFD	4 x 200 mg/ден за 14 дни	11 200	0,66891	7491,79
POS	IFD proph	3 x 200 mg/ден за 14 дни	8400	0,66891	5618,84
POS	OC	200 mg/ден 1 и 100 mg/ден до ден 14	1500	0,66891	1003,37

Използвани съкращения: IFD proph – prophylactic, OC – oral candidiasis

Таблица 4. D QALY, D costs, ICER на алтернативните CYP51i за лечение на IFD

Терапевтични алтернативи	Δ QALY	Δ costs, лв.	ICER, лв./QALY
VOR vs. FLU	+0,18	+185,00	1020 лв./QALY
POS vs. FLU	+0,23	+7435,89	32 300 лв./QALY
VOR vs. ITRA	+0,18	-42,96	VOR доминира
POS vs. ITRA	+0,23	+7207,93	31 300 лв./QALY
POS vs. VOR	+0,05	+7250,89	145 000 лв./QALY

мизирани, активно контролирани, мултицентрови клинични изпитвания. Допълнителни силни страни на анализа са използването на мрежов метаанализ и косвено сравнение на алтернативните CYP51i за лечение на IFD, което повишава външната валидност на получените резултати.

Моделирането на данни за здравни ползи и разходи след края на клиничните изпитвания създава известна несигурност относно терапевтичната ефикасност и безопасност в дългосрочен план. (12)

Резултатите от настоящата оценка на здравните технологии CYP51i за лечение на IFD се потвърждават от резултатите от оценките на същите технологии, проведени в Испания (13) и САЩ (14).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Voriconazole е разходно ефективна терапия в сравнение с fluconazole за лечение и профилактика на IFD (ICER 1020 лв./QALY) и доминира itraconazole с подобрена терапевтична ефикасност и по-нисък разход за курс на лечение. Posaconazole не е разходно ефективна терапия в сравнение с voriconazole поради твърде високата си цена и неблагоприятно инкрементално съотношение на допълнителни разходи и допълнителни здравни ползи (ICER 145 000 лв./QALY). При провеждане на вероятностен анализ на чувствителността се установява, че съществува вероятност, по-малка от 8%, posaconazole в сравнение с voriconazole да

постигне желания праг за разходна ефективност, представляващ трикратно увеличената стойност на brutния вътрешен продукт на човек от населението за последен фискален период.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Kradin RL, Mark EJ. The pathology of pulmonary disorders due to *Aspergillus* spp. *Arch Pathol Lab Med.* 2008 Apr;132(4):606-14.
2. Neuburger S, Massenkeil G, Seibold M, et al. Successful salvage treatment of disseminated cutaneous fusariosis with liposomal amphotericin B and terbinafine after allogeneic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2008 Jul;10(4):290-3.
3. López Martínez R, Méndez Tovar LJ. Chromoblastomycosis. *Clin Dermatol.* 2007;25(2):188-94.
4. Nguyen C1, Barker BM, Hoover S, et al. Recent advances in our understanding of the environmental, epidemiological, immunological, and clinical dimensions of coccidioidomycosis. *Clin Microbiol Rev.* 2013 Jul;26(3):505-25.
5. Rhodus NL. Treatment of oral candidiasis. *Northwest Dent.* 2012 Mar-Apr;91(2):32-3.
6. Becher R, Wirsel SG. Fungal cytochrome P450 sterol 14 α -demethylase (CYP51) and azole resistance in plant and human pathogens. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2012 Aug;95(4):825-40.
7. Grigorov E, Vaseva V, Getov I. Applied pharmacoeconomics – methodology, structuring and conducting of pharmacoeconomical studies, *J Int Sci Publications: Economy&Business.* 2013 Apr;7(1):540-551.
8. Study of Posaconazole in the Treatment of Invasive Fungal Infections. NCT00034632. <https://clinicaltrials.gov/>
9. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Intravenous Posaconazole Solution Followed by Oral Posaconazole Suspension in Subjects at High Risk for Invasive Fungal Infections. NCT01075984. <https://clinicaltrials.gov/>
10. Posaconazole to Treat Invasive Fungal Infections. NCT00033982 https://clinicaltrials.gov
11. Oral Posaconazole in High Risk Patients With Gastrointestinal Dysfunction. NCT00686543 <https://clinicaltrials.gov>
12. Gold M, Siegel J, Russell L, Weinstein M. Cost-Effectiveness in Health and Medicine. New York: Oxford University Press, 1996.
13. Grau S, Cámara R, Jurado M, et al. Cost-effectiveness of posaconazole tablets versus fluconazole as prophylaxis for invasive fungal diseases in patients with graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Health Econ.* 2018 May;19(4):627-636.
14. O'Sullivan AK, Pandya A, Papadopoulos G et al. Cost-effectiveness of posaconazole versus fluconazole or itraconazole in the prevention of invasive fungal infections among neutropenic patients in the United States. *Value in Health.* 2009 Jul-Aug;12(5):666-73.

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

ОРИГИНАЛНА СТАТИЯ
ORIGINAL ARTICLE

**ПЕРСПЕКТИВИ ЗА ТАРГЕТНА ТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ
НА ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ УРОЕПИТЕЛНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ
НА ПИКОЧНИЯ МЕХУР**

Олга Антонова¹, Борис Младенов², Симеон Рангелов³, Чавдар Славов³, Драга Тончева¹

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

²*Клиника по урология, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“*

³*Клиника по урология, УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ“*

**PERSPECTIVES FOR TARGET THERAPY IN THE TREATMENT
OF MALIGNANT NEOPLASMS OF THE URINARY BLADDER**

Olga Antonova¹, Boris Mladenov², Simeon Rangelov³, Chavdar Slavov³, Draga Toncheva¹

¹*Department of medical genetics, Medical faculty, Medical university of Sofia*

²*Department of urology, UMHATEM “N.I. Pirogov”, Sofia*

³*Clinic of urology, UH, “Tsaritsa Yoanna-ISUL”*

РЕЗЮМЕ

Етиологията, патогенезата и лечението на злокачествените новообразувания на пикочния мехур все още поражда редица въпроси. Установени са биомаркери, показващи разлики в молекулния образ на инвазивния и неинвазивния уроепителен карцином, които са част от факторите, отговорни за големите вариации в лечението дори и при тумори с еднакъв хистологичен резултат. В момента стандартно прилаганата системна терапия включва различни цитотоксични химиотерапевтични схеми и се основава главно на хистологичната оценка и стадирането на тумора. От май 2016 г. за първи път се разреши прилагането на прицелна терапия при лечение на онкологични заболявания на пикочен мехур. Прицелната терапия се използва за спиране на растежа и разпространението на раковите клетки, посредством потискане на активирани сигнални пътища - най-често на фибробластния, епидермалния и ендотелния растежен фактор. Изборът на „правилното“ лекарство се базира до голяма степен върху молекулно-генетичната диагноза на тумора и наличие на специфични биомаркери, показващи възможността за прилагане на едно или друго лекарство.

През последните години е постигнат значителен напредък в ерата на молекулната диагностика и прицелната терапия, което неминуемо води до удължаване на преживяемостта на онкопациентите и подобряване качеството им на живот. В тази статия ние разглеждаме потенциалните и съществуващите възможности за приложение на прецизирана терапия при пациенти с уроепителни тумори.

Ключови думи: уроепителни тумори, прицелна терапия, прецизирана медицина

ABSTRACT

The etiology, pathogenesis and treatment of malignant neoplasms of the bladder still address a number of issues. Several biomarkers have been identified showing differences in the molecular image of invasive and non-invasive uroepithelial carcinoma. These biomarkers are part of the factors responsible for the large variation in treatment even in tumors with the same histological diagnosis. Currently, standard systemic therapy includes various cytotoxic chemotherapy regimens and is based mainly on histological evaluation

and tumor progression. Since May 2016, target therapy has been approved for the first time in the treatment of oncological bladder disease. Target therapy is used to stop the growth and spread of cancer cells by suppressing activated signaling pathways - most often fibroblast, epidermal and endothelial growth factor pathways. The choice of „the right“ drug is largely based on the molecular genetic diagnosis of the tumor and the presence of specific biomarkers indicating the applicability of one or another drug.

Significant progress has been made in the era of molecular diagnosis and target therapy, which leads to prolonged survival and improved quality of life of oncology patients. In this article, we examine the potential and existing options for the use of precision therapy in patients with uroepithelial tumors.

Keywords: uroepithelial tumors, target therapy, precision medicine

ВЪВЕДЕНИЕ

Прецизираната медицина представлява високоспециализирана и тясноспециализирана медицинска помощ, предназначена за оптимизиране на терапевтичния ефект при определени групи пациенти, чрез подбор на най-ефективното за тях лекарство/терапевтична схема. Този подход се базира до голяма степен на резултатите от проведено молекулно-генетично профилиране на пациента за наличие на специфични биомаркери, показващи възможността за прилагане на едно или друго лекарство. За избора на специфична терапия обаче, огромно значение се придава на прецизирането на диагнозата, селектирането и специфицирането на пациентите в отделни подгрупи. Установено е, че пациенти с еднакви диагнози се влияят различно от едно и също лечение, като в повечето случаи причината е в молекулната специфика на заболяването. Така при туморите на пикочния мехур са установени разлики в молекулната патогенеза между инвазивния и неинвазивния уроепителен карцином, които са част от факторите, отговорни за големите вариации в отговора към лечението (1). В тази обзорна статия ние разглеждаме потенциалните и съществуващите възможности за прецизирана терапия при уроепителните тумори, чрез инхибиране на важни пътища на сигналната трансдукция при туморните клетки.

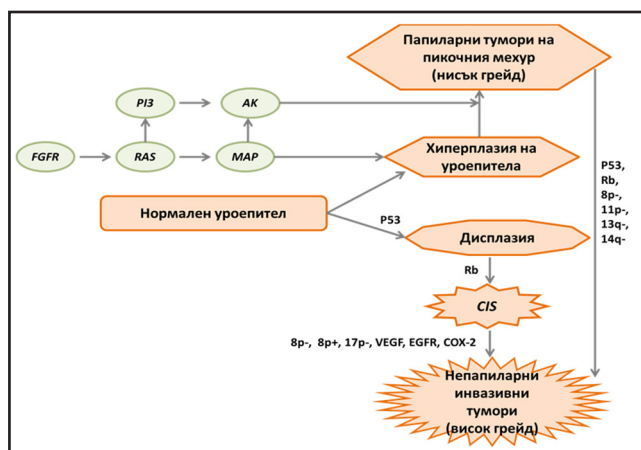
Класически подход при лечение на рак на пикочен мехур

Понастоящем преценката за подбора на лечението на пациенти с рак на пикочен мехур (РПМ) се основава главно върху традиционните клиничко-патологични характеристики, които включват дълбочина на инвазия на тумора в стената на пикочния мехур, наличие на засегнати лимфни възли и метастази (стадий по TNM класификация) и хистологичния резултат от туморното изследване. При този класически подход обаче не се установяват разликите в молекулната патогенеза между раз-

личните пациенти с еднакви клиничкопатологични характеристики (стадий и степен на диференциация), не може да се предскаже „поведението“ на заболяването при отделния пациент и се преминава към стандартна схема на лечение, чрез химиотерапевтични лекарствени средства.

Молекулна патология на уроепителния карцином

В хода на заболяването неопластичната клетка придобива нови свойства, различни от тези на високодиференцираните уроепителни клетки (Фиг. 1), като молекулната патогенеза на повърхностните неинвазивни карциноми се отличава от тази на мускул-инвазивните. Установени са разлики в молекулната патогенеза на инвазивния и неинвазивния уроепителен карцином, които са част от факторите, отговорни за големите вариации в отговора към лечението. Така например преходът от нормална уроепителна тъкан към карцином преминава главно през две основни молекулни събития – образуване на неинвазивни папиларни уротелиални (повърхностни) тумори и инвазивни (непапиларни) тумори на пикочен мехур (2). Предполага се, че папиларните или повърхностните тумори произхождат от дифузни плоски хиперпластични уроепителни изменения, които обикновено са нисък хистологичен клас без засягане на базална мембрана или инвазия в мускулен слой (3). Клинично те са често рецидивиращи, с малка вероятност (10-15%) да достигнат до хистологично високо ниво, като мутациите в гените *FGFR-3*, *H-RAS* и *PI3KCA* са основните генетични изменения, участващи в тяхното развитие. Непапиларните инвазивни тумори се развиват от клетки с тежка дисплазия или карцином *in situ* (*CIS*), характеризиращи се с висока хистологична степен на дедиференциация, както и афинитет за проникване в базалната мембрана (T1), и мускуления слой (T2). Клинично тези тумори се характеризират с по-агресивно поведение и тенденция към метастазиране (4).



Фиг. 1. Молекулни пътища при рак на пикочен мехур; папиларен (повърхностен) и инвазивен тип (адаптирано от Mohammed A и съавт., 2016 г.) (1).

Промяната в регулаторните механизми на клетъчния цикъл е подробно проучена при туморите на пикочния мехур. Молекулните изменения в тумор-супресорните гени са свързани главно с мутации в p53 и Rb (5). Най-често се наблюдават миссенс мутации в TP53 с последващо натрупване на мутиралния белтък p53 в ядрото. Това води до дерегулация на клетъчния цикъл и безпрепятствено преминаване през контролната точка G1-S (6). Според някои автори, мутациите в този ген се възприемат като лош прогностичен белег за изход от оперативно лечение при пациенти с рак на пикочен мехур, но това твърдение все още се характеризира със значителни противоречия по отношение на неговата тежест (7).

Rb1 е тумор-супресорен ген, чиято функция е да спира прогресията на клетъчния цикъл преди фазата на ДНК репликация. Инактивирането на pRb в резултат от мутация или делеция на Rb1 се свързва с патогенезата както на повърхностен, неинвазивен карцином на пикочния мехур, така и на нискодиференциран, мускул-инвазивен карцином (8-11).

CDKN2A в 9p21 кодира протеин p16, ключов регулатор на клетъчния цикъл. При анализ на литературните данни относно прогностичната стойност на p16 се установява, че този протеин може да служи като биомаркер за прогноза на прогресията на заболяването (12). Засега няма консенсус по въпроса дали хомозиготната делеция на 9p21 оказва влияние върху стадия и хистологичната класификация на преходно-клетъчните карциноми на пикочния мехур, но се свързва с по-голям размер на тумора и намален интервал без рецидиви (13). Понижена експресия на регулаторите на клетъчния цикъл - CDKN2A и CDKN2D се наблюдава и сред

уроепителни тумори на български пациенти, независимо от туморния стадий (14).

Прицелна (таргетна) терапия при уроепителни заболявания

Прицелната (таргетната) терапия се използва, за спиране растежа и разпространението на раковите клетки. Ефекта на таргетните лекарства предполага въздействие върху сигналните пътища предимно на увредените клетки, като клетките на нормалната мехурна лигавица почти не „усещат“ негативните ефекти от лечението. Най-често засегнатите сигнални пътища при раковите клетки са: фибробластния и епидермалния сигнален път, както и пътят на съдовия ендотелен растежен фактор. В момента са разработени редица лекарства, които повлияват тези пътища. Голяма част от тях се използват успешно при лечението на други онкологични заболявания, част се изследват в клинични проучвания, а друга част са все още в процес на разработка.

Лекарства, действащи чрез повлияването на рецептора за фибробластен растежен фактор: Фибробластните растежни фактори (FGF) са лиганди, които се свързват с разположените по клетъчната повърхност рецептори на фибробластни растежни фактори (FGFR). Лигандите се свързват с рецепторите, активират ги и по този начин клетката получава сигнал за клетъчен растеж. В нормалните клетки активирането на сигналния път на FGFR стимулира пролиферацията, диференциацията, ембрионалното развитие, клетъчната миграция, ангиогенезата (васкуларизацията) и органогенезата (развитието на органи).

Генетичните промени в FGFR включват точкови мутации, инсерции / делеции, амплификации или транслокации, водят до нарушена регулация на целия сигнален път, стимулират разрастването на тумора и развитието на метастази.

Въпреки, че ролята на рецептора на фибробластния растежен фактор (FGFR) е документирана в патогенезата на неинвазивния карцином на пикочния мехур, все още не е известна клиничната полза от неговото инхибиране. В момента мутациите в FGFR представляват активна област на изследване при уроепителните онкологични заболявания, като чувствителността на различните генетични мутации към FGFR-инхибитори е в процес на изследване. Лекарствата, насочени към сигналния път FGF/FGFR включват, както малки тирозин-киназни инхибитори, така и рекомбинантни молекули (антитела), свързващи лигандите на фибробластния растежен фактор. Промените в ня-

кои от гените, кодиращи FGFR включват активиращи мутации, генни сливания (фузии) и намножавания (амплификации), и могат да бъдат идентифицирани чрез генетични тестове. Инхибиторите на FGFR при уроепителните заболявания са в процес на клинични проучвания. Така например Gust et al. Проследява ефекта от инхибирането на FGFR3 с R3Mab при пациенти с рак на пикочен мехур (15). Фармакодинамиката, ефикасността и безопасността на друго вещество - мултикиназен инхибитор на FGFR, VEGFR и PDGFR, включително и на FGFR3 – Довитиниб (Dovitinib), са оценени при пациенти с предшестващо лечение с уроепителни карцином с и без *FGFR3* мутации. Въпреки, че като цяло довитиниба се понася добре, той има много ограничена активност, независимо от вида на *FGFR3* мутация (16).

Ефекта на друг panFGFR инхибитор – Ердафитиниб (Erdafitinib) също се проследява в клинични проучвания (17). Според резултатите от продължаващо отворено проучване фаза II, представени на 2018 Genitourinary Cancer Symposium, пан-. FGFR инхибиторът ердафитиниб демонстрира стабилен отговор при над една трета от пациентите с предварително третиран метастатичен или нерезекционен *FGFR*-позитивен уроепителен карцином (18).

Лекарства, действащи чрез повлияване на рецептора на епидермален растежен фактор (Epidermal growth factor receptor - EGFR): Рецепторите на епидермалния растежен фактор (EGFR) се кодират се от ErbB генната фамилия (*ErbB1*, *ErbB2*, *ErbB3* и *ErbB4*). Мутации в *ErbB* гените водят до свръхекспресия на рецепторите и са отговорни за възникването и развитието на редица злокачествени тумори, като тумор на млечната жлеза, дебелото черво, панкреаса, белия дроб, пикочния мехур, бъбреци и др. Лекарствата, насочени срещу рецептора на епидермалния растежен фактор са тирозин-киназните инхибитори Гефитиниб (Gefitinib) и Ерлотиниб (Erlotinib). Те са малки молекули, които блокират тирозин-киназната активност на вътреклетъчната част на рецептора и се използват успешно при терапията на недребноклетъчен белодробен карцином (19, 20). Гефитинибът се прилага активно и при терапията на колоректален карцином, както и рак на млечната жлеза. Гефитинибът е тестван като самостоятелен агент при 31 пациенти с метастатичен карцином на пикочния мехур и липса на ефект при предшестваща терапия с платина, като 81% от проследяваната кохорта вече са били с прогресиращо заболяване. Средното време на преживяемост на тестваните пациенти

е било изчислено на 3 месеца (21). Включването на Гефитиниб към терапията в друго проучване - не се отрази върху преживяемостта на пациентите в сравнение с контролната група, лекувани само с цисплатина и гемцитабин (22).

При фаза 2 клинично проучване за оценка на Ерлотиниб като неoadювант се оказа, че той няма същия позитивен ефект върху уроепителните карциноми, както при другите ракови заболявания (23).

Друго анти-EGFR моноклонално антитяло Цетуксимаб (Cetuximab) е използвано като монотерапия при напреднал или метастатичен рак на пикочен мехур (РПМ), като резултатите от проучванията показват наличие на ниска терапевтична активност (24, 25).

При експерименти с мишки е установено е, че инхибиторите на EGFR са ефективни срещу подгрупата на „базалните“ уроепителни тумори, но такива са само 25% от мускулно-инвазивните ракови заболявания на пикочния мехур (26). Подгрупата на “базалните” карциноми включва тези тумори на пикочния мехур, при които се експресират молекулни маркери, подобни на базалния слой на нормалния уротелиум – т.е. *TP53* и *RBI* мутации и повишена експресия на p63, CD49, Cyclin B1 и EGFR (27).

Блокирането на EGFR повишава ефекта от лъчелечението. Но едновременното блокиране на активираните от радиацията EGFR и HER2 сигнални пътища с тирозин-киназни инхибитори от ново поколение по-добре се отразява на потискането на растежа на раковите клетки на пикочния мехур както *in vitro*, така и *in vivo*. Това предполага, че приложението на ерлотиниб заедно с подходящ HER2- инхибитор ще доведе до по-добър терапевтичен ефект при лъчелечение на “привидно” нечувствителните ракови клетки на пикочния мехур (28).

Други клинични проучвания на тирозин-киназни инхибитори на EGFR (EGFR-ТК) не показват наличие на допълнителна терапевтична полза от прилагането им като адювант, по сравнение със стандартната химиотерапия т.к поради причини, които все още не са ясни, лечението на пациенти с мускулно-инвазивен уроепителен карцином с химиотерапевтични агенти, прави туморите резистентни на EGFR-ТК инхибитори (29). Използването на EGFR-ТК инхибитори, като неoadювант преди радикална цистектомия показва обещаващи резултати. Така, EGFR-ТК инхибитори могат да се окажат полезни при пациенти без предшестваща

химиотерапия, с повишена експресия на *EGFR* или *ERBB2* (29).

Рецептор за човешки епидермален растежен фактор (Human epidermal growth factor receptor 2 - HER-2): HER-2 (HER-2/neu или ErbB2) е важна мишена за таргетната терапия. Генът е амплифициран в около 10% - 20% от инвазивните преходноклетъчни карциноми на пикочен мехур, а свръхекспресията му се наблюдава при 10% до 50% от случаите (30-32). Сред проучване на български пациенти с уроепителни заболявания е установено десетократно увеличена генна експресия на *EGFR* и *ERBB2* сред мускул-инвазивните карциноми по сравнение със здравата контрола (14).

Лапатинибът (Lapatinib) е ТК-инхибитор, който блокира интрацелуларната част на рецептора *ERBB2*. Рецептора става неактивен и не реагира на получените отвън растежни сигнали (33). de Martino и сътр. докладват, че чувствителността към лапатиниб на туморни клетъчни линии от пикочен мехур е по-висока при тези, които имат активиращи мутации в *ERBB2* гена (34). Лапатинибът е изследван и като терапевтичен агент от втора линия при пациенти с напреднал локално инвазирал или метастатичен уроепителен карцином в многоцентрично, отворено, фаза II клинично проучване, но получените от проучването резултати не отговарят на неговата първична крайна цел и не могат да се оценят (35). Друго проучване изследва безопасността на лапатиниба в комбинация с гемцитабин / цисплатина при пациенти с напреднал рак на пикочния мехур и установява непоносимостта/неприемливостта на използването на тази комбинация (36).

Лекарствени средства, повлияващи ангиогенезата: Моноклонално антитяло срещу васкуларен ендотелен растежен фактор (VEGF) – Бевацизумаб (Bevacizumab), е използвано като неoadювант в комбинация с химиотерапия в няколко нерандомизирани фаза II клинични проучвания без да се наблюдава подобрение в туморния стадий, но с по-високи нива на хирургични усложнения (37). Други антиангиогенни средства, като Сунитиниб (Sunitinib), Пазопаниб (Pazopanib), Афлиберцепт (Aflibercept) и Рамуцирумаб (Ramucirumab), са били оценявани в множество проучвания за уроепителен карцином, но без ясна клинична полза (38-41).

Атезолизумабът (Atezolizumab) принадлежи към клас имунотерапевтични агенти, известни като инхибитори на контролни точки. Предотвратява потискането на имунната система посредством

предотвръщане на свързването на PD-L1 лиганд (Programmed death-ligand 1) за програмирана клетъчна смърт от туморните клетки с друг протеин, PD-1 (Programmed cell death protein 1), разположен върху имунните клетки. При свързване на PD-1 лигандите с рецептора PD-1 от Т-клетките на имунната система, се инхибира пролиферацията и цитокиновата продукция на Т-клетки. Така, повишената експресия на PD-1 лигандите, която се наблюдава при някои уроепителни тумори, инхибира активните Т-клетки на имунната система, които атакуват раковите клетки.

От 2016 г. това антитяло е одобрено от Американската агенция за контрола на храните и лекарствата (The Food and Drug Administration - FDA) за лечение на пациенти с локално инвазирал или метастатичен уроепителен карцином, след неуспех на платинобазирана химиотерапия или в рамките на една година от получаването ѝ. Лекарството се прилага интравенозно по 1200 mg на ден 1 от всеки 21 дни, докато не се появи неприемлива токсичност или прогресия на заболяването. Най-често срещаните нежелани лекарствени реакции от приемането му са инфекции на уринарния тракт, анемия, умора, хематурия и диспнея (42).

В момента, освен атезолизумаб, за лечение на метастатичен уроепителен рак се използват и Ниволумаб (Nivolumab), Дурвалумаб (Durvalumab), Авелумаб (Avelumab) и Пембролизумаб (Pembrolizumab). Механизмът на действието им е аналогичен на това на атезолизумаба. Всички те представляват хуманизиран моноклонални антитела (IgG4-κIgG), които блокират връзката между PD-1 с лигандите му PD-L1 и PD-L2 (43-46).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ракът на пикочния мехур е все още недостатъчно добре изучено заболяване с неясна етиология и патогенеза. Стандартно прилаганата системна терапия, която до голяма степен включва различни цитотоксични химиотерапевтични схеми се основава главно на хистологичната оценка и стадията на тумора. Все още високата честота на рецидиви на неинвазивен папиларен рак на пикочния мехур, ниската степен на оцеляване на болни с инвазивен такъв, както и различния молекулен образ на инвазивните и неинвазивните уроепителни тумори, ясно очертават необходимостта от разработването на допълнителни терапевтични подходи при лечението на тези новообразувания.

През последните 15 години е постигнат значителен напредък в ерата на молекулярната диагно-

стика, прицелната терапия и прецизираната медицина, което се свързва с очевидно удължаване на преживяемостта на онкопациентите и подобряване качеството им на живот. Разработването на нови и клиничните изпитвания на вече съществуващи терапевтични схеми и агенти, които въздействат директно върху определени молекули от активираните сигнални пътища на раковите клетки и по този начин инхибират туморния растеж и развитие, дават надежда за пациентите с онкологични уроепителни заболявания.

Благодарности към проект ДМ 13/4, 20.12.2017г.от ФНИ и на Д-60/03.05.2018г към СМН, МУ-София

БИБЛИОГРАФИЯ

- Mohammed AA, El-Tanni H, El-Khatib HM, Mirza AA, Mirza AA, Alturaifi TH. Urinary Bladder Cancer: Biomarkers and Target Therapy, New Era for More Attention. *Oncology reviews*. 2016;10(2):320.
- Dinney CP, McConkey DJ, Millikan RE, Wu X, Bar-Eli M, Adam L, et al. Focus on bladder cancer. *Cancer cell*. 2004;6(2):111-6.
- McConkey DJ, Lee S, Choi W, Tran M, Majewski T, Lee S, et al. Molecular genetics of bladder cancer: Emerging mechanisms of tumor initiation and progression. *Urologic oncology*. 2010;28(4):429-40.
- Millis SZ, Bryant D, Basu G, Bender R, Vranic S, Gatalica Z, et al. Molecular profiling of infiltrating urothelial carcinoma of bladder and nonbladder origin. *Clinical genitourinary cancer*. 2015;13(1):e37-49.
- Knowles MA, Hurst CD. Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity. *Nature reviews Cancer*. 2015;15(1):25-41.
- Lamy A, Gobet F, Laurent M, Blanchard F, Varin C, Moulin C, et al. Molecular profiling of bladder tumors based on the detection of FGFR3 and TP53 mutations. *The Journal of urology*. 2006;176(6 Pt 1):2686-9.
- Shariat SF, Lotan Y, Karakiewicz PI, Ashfaq R, Isbarn H, Fradet Y, et al. p53 predictive value for pT1-2 N0 disease at radical cystectomy. *The Journal of urology*. 2009;182(3):907-13.
- Cairns P, Proctor AJ, Knowles MA. Loss of heterozygosity at the RB locus is frequent and correlates with muscle invasion in bladder carcinoma. *Oncogene*. 1991;6(12):2305-9.
- Ishikawa J, Xu HJ, Hu SX, Yandell DW, Maeda S, Kamidono S, et al. Inactivation of the retinoblastoma gene in human bladder and renal cell carcinomas. *Cancer research*. 1991;51(20):5736-43.
- Miyamoto H, Shuin T, Torigoe S, Iwasaki Y, Kubota Y. Retinoblastoma gene mutations in primary human bladder cancer. *British journal of cancer*. 1995;71(4):831-5.
- Xu HJ, Cairns P, Hu SX, Knowles MA, Benedict WF. Loss of RB protein expression in primary bladder cancer correlates with loss of heterozygosity at the RB locus and tumor progression. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 1993;53(5):781-4.
- Gan X, Lin X, He R, Lin X, Wang H, Yan L, et al. Prognostic and Clinicopathological Significance of Downregulated p16 Expression in Patients with Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Disease markers*. 2016;2016:5259602.
- Orlow I, LaRue H, Osman I, Lacombe L, Moore L, Rabbani F, et al. Deletions of the INK4A gene in superficial bladder tumors. Association with recurrence. *The American journal of pathology*. 1999;155(1):105-13.
- Антонова ОС. Характеризиране на молекулни промени в преходноклетъчни уроепителни карциноми и определяне на анти туморен ефект на хемоцианини: Медицински Университет-София; 2015.
- Gust KM, McConkey DJ, Awrey S, Hegarty PK, Qing J, Bondaruk J, et al. Fibroblast growth factor receptor 3 is a rational therapeutic target in bladder cancer. *Molecular cancer therapeutics*. 2013;12(7):1245-54.
- Milowsky MI, Dittrich C, Duran I, Jagdev S, Millard FE, Sweeney CJ, et al. Phase 2 trial of dovitinib in patients with progressive FGFR3-mutated or FGFR3 wild-type advanced urothelial carcinoma. *Eur J Cancer*. 2014;50(18):3145-52.
- Ineichen GB, Rothlisberger R, Johnner KF, Seiler R. Different stages in drug development for muscle-invasive bladder cancer. *Translational andrology and urology*. 2017;6(6):1060-6.
- <https://www.onclive.com/conference-coverage/gu-2018/erdafitinib-elicits-high-response-rates-in-fgfr-positive-urothelial-cancer>. [cited 2018 26 August].
- Rolfo C, Passiglia F, Ostrowski M, Farracho L, Ondoichova T, Dolcan A, et al. Improvement in lung cancer outcomes with targeted therapies: an update for family physicians. *Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM*. 2015;28(1):124-33.
- Pirker R. What is the best strategy for targeting EGF receptors in non-small-cell lung cancer? *Future oncology*. 2015;11(1):153-67.
- Petrylak DP, Tangen CM, Van Veldhuizen PJ, Jr., Goodwin JW, Twardowski PW, Atkins JN, et al. Results of the Southwest Oncology Group phase II evaluation (study S0031) of ZD1839 for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *BJU international*. 2010;105(3):317-21.
- Philips GK, Halabi S, Sanford BL, Bajorin D, Small EJ, Cancer, et al. A phase II trial of cisplatin (C), gemcitabine (G) and gefitinib for advanced urothelial tract carcinoma: results of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 90102. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2009;20(6):1074-9.
- Pruthi RS, Nielsen M, Heathcote S, Wallen EM, Rathmell WK, Godley P, et al. A phase II trial of neoadjuvant erlotinib in patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing radical cystectomy: clinical and pathological results. *BJU international*. 2010;106(3):349-54.
- Kamat AM. Commentary on "Phase II trial of cetuximab with or without paclitaxel in patients with advanced urothelial tract carcinoma." Wong YN, Litwin S, Vaughn D, Cohen S, Plimack ER, Lee J, Song W, Dabrow M, Brody M, Tuttle H, Hudes G, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA: *J Clin Oncol* 2012;30(28):3545-51 [Epub 2012 Aug 27]. *Urologic oncology*. 2013;31(5):719.
- Wong YN, Litwin S, Vaughn D, Cohen S, Plimack ER, Lee J, et al. Phase II trial of cetuximab with or without paclitaxel in

- patients with advanced urothelial tract carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(28):3545-51.
26. Bladder cancers respond to EGFR inhibitors. *Cancer discovery*. 2014;4(9):980-1.
27. Dadhania V, Zhang M, Zhang L, Bondaruk J, Majewski T, Siefker-Radtke A, et al. Meta-Analysis of the Luminal and Basal Subtypes of Bladder Cancer and the Identification of Signature Immunohistochemical Markers for Clinical Use. *EBioMedicine*. 2016;12:105-17.
28. Tsai YC, Ho PY, Tzen KY, Tuan TF, Liu WL, Cheng AL, et al. Synergistic Blockade of EGFR and HER2 by New-Generation EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Enhances Radiation Effect in Bladder Cancer Cells. *Molecular cancer therapeutics*. 2015;14(3):810-20.
29. Mooso BA, Vinall RL, Mudryj M, Yap SA, deVere White RW, Ghosh PM. The role of EGFR family inhibitors in muscle invasive bladder cancer: a review of clinical data and molecular evidence. *The Journal of urology*. 2015;193(1):19-29.
30. Coombs LM, Pigott DA, Sweeney E, Proctor AJ, Eydmann ME, Parkinson C, et al. Amplification and over-expression of c-erbB-2 in transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *British journal of cancer*. 1991;63(4):601-8.
31. Gardiner RA, Samaritunga ML, Walsh MD, Seymour GJ, Lavin MF. An immunohistological demonstration of c-erbB-2 oncoprotein expression in primary urothelial bladder cancer. *Urological research*. 1992;20(2):117-20.
32. Lipponen P. Expression of c-erbB-2 oncoprotein in transitional cell bladder cancer. *Eur J Cancer*. 1993;29A(5):749-53.
33. Burris HA, 3rd. Dual kinase inhibition in the treatment of breast cancer: initial experience with the EGFR/ErbB-2 inhibitor lapatinib. *The oncologist*. 2004;9 Suppl 3:10-5.
34. de Martino M, Zhuang D, Klatter T, Rieken M, Roupret M, Xylinas E, et al. Impact of ERBB2 mutations on in vitro sensitivity of bladder cancer to lapatinib. *Cancer biology & therapy*. 2014;15(9):1239-47.
35. Wulfing C, Machiels JP, Richel DJ, Grimm MO, Treiber U, De Groot MR, et al. A single-arm, multicenter, open-label phase 2 study of lapatinib as the second-line treatment of patients with locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma. *Cancer*. 2009;115(13):2881-90.
36. Narayan V, Mamtani R, Keefe S, Guzzo T, Malkowicz SB, Vaughn DJ. Cisplatin, Gemcitabine, and Lapatinib as Neoadjuvant Therapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cancer research and treatment : official journal of Korean Cancer Association*. 2016;48(3):1084-91.
37. Chaudhary U GA, Brisendine A Phase II trial of neoadjuvant GC and bevacizumab followed by radical cystectomy (RC) in patients with muscle-invasive transitional cell carcinoma (TCC) of the bladder. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29:abstract 276.
38. Twardowski P, Stadler WM, Frankel P, Lara PN, Ruel C, Chatta G, et al. Phase II study of Aflibercept (VEGF-Trap) in patients with recurrent or metastatic urothelial cancer, a California Cancer Consortium Trial. *Urology*. 2010;76(4):923-6.
39. Petrylak DP, Tagawa ST, Kohli M, Eisen A, Canil C, Sridhar SS, et al. Docetaxel As Monotherapy or Combined With Ramucirumab or Icrucumab in Second-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: An Open-Label, Three-Arm, Randomized Controlled Phase II Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(13):1500-9.
40. Sonpavde G, Jian W, Liu H, Wu MF, Shen SS, Lerner SP. Sunitinib malate is active against human urothelial carcinoma and enhances the activity of cisplatin in a preclinical model. *Urologic oncology*. 2009;27(4):391-9.
41. Gallagher DJ, Milowsky MI, Gerst SR, Ishill N, Riches J, Regazzi A, et al. Phase II study of sunitinib in patients with metastatic urothelial cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(8):1373-9.
42. Mullane SA, Bellmunt J. Cancer immunotherapy: new applications in urologic oncology. *Current opinion in urology*. 2016;26(6):556-63.
43. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=9333c79b-d487-4538-a9f0-71b91a02b287&audience=consumer>. [cited 2018 25 August].
44. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=f570b9c4-6846-4de2-abfa-4d0a4ae4e394&audience=consumer>. [cited 2018 25 August].
45. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=8baba4ea-2855-42fa-9bd9-5a7548d4cec3>. [cited 2018 25 August].
46. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=5cd725a1-2fa4-408a-a651-57a7b84b2118>. [cited 2018 25 August].

✉ **Адрес за кореспонденция:**
Гл. ас. д-р Олга Антонова, дб
Медицински факултет, МУ-София
Катедра по медицинска генетика
гр. София, 1431, ул. „Здраве“ 2,
e-mail: olga.boyanova@gmail.com

ОРИГИНАЛНА СТАТИЯ
ORIGINAL ARTICLE**РЕФЕРЕНТНО ЦЕНООБРАЗУВАНЕ И ГЕНЕРИЧНО НАВЛИЗАНЕ НА
ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ ОТ ТЕРАПЕВТИЧНАТА ГРУПА
НА ЕРИТРОПОЕТИНИТЕ****Живко Колев, Надя Кирова, Евгени Григоров***Факултет „Фармация“ при МУ-Варна***REFERENCE PRICING AND GENERIC ENTRY OF MEDICINAL PRODUCTS
FROM THE THERAPEUTIC GROUP ERYTHROPOETINS****Jivko Kolev, Nadia Kirova, Evgeni Grigorov***Faculty of Pharmacy, MU-Varna***РЕЗЮМЕ**

Изследването показва, че влиянието върху стойността на продажбите при терапевтичната група на еритропоетините е подобно на други също 100% реимбурсирани лекарствени продукти. Наблюдават се различия единствено в размера на намалението на стойността, което при еритропоетините е 16,25%. По-слабото влияние на лекарствените политики в групата на биоподобните най-вероятно се дължи на забавеното навлизане на такъв тип лекарства, за които се изискват специфични изпитвания, доказващи биеквивалентността, и най-вероятно по-малката възможност за алтернативи при прилагането на лекарствените продукти. Средното намаление на цената на лекарствените продукти от групата на еритропоетините за периода 2011-2017 е 29,4% (-50,68% ÷ +69,1%) от 40,12 лв. до 28,35 лв.

Ключови думи: референтно ценообразуване, генерично навлизане, лекарствен продукт, еритропоетин

ABSTRACT

The study shows that the impact on sales value of the erythropoietin therapeutic group is similar to other 100% reimbursed medicinal products. The only difference is for decrease in the value of erythropoietins are 16.25%. The weaker impact of drug policies in the biosimilar group is most likely due to the delayed penetration of this type of medication requiring specific trials demonstrating bioequivalence and, most likely, less opportunity for alternatives to drug administration. The average decrease in the price of medicinal products from the erythropoietin group for the period 2011-2017 was 29.4% (-50.68% ÷ + 69.1%) from 40,12 BGN to 28,35 BGN.

Keywords: Reference pricing, generic entry, medicinal product, erythropoietin

ВЪВЕДЕНИЕ

Биотехнологичните лекарства са терапии, основно получени от живи организми или органични вещества и включват терапевтични протеини, ДНК ваксини, моноклонални антитела, фузионни протеини, както и нови експериментални разновидности като генната терапия, терапия със стволови клетки, антисенс нуклеотиди и РНК вируси. Биотехнологичните лекарства са получени чрез използването на живи клетки, за да се произведат протеини, които могат да бъдат използвани за лечение на заболявания. Протеинът е вещество, произведено от нашето тяло, което е използвано от клетките за всяка функция. Той помага директно на нашите клетки и органи да се държат по един определен начин. Например, протеин, наречен еритропоетин, подпомага директно нашето тяло да произвежда червени кръвни клетки. (1)

Чрез рекомбинантна ДНК техника, изследователите могат да комбинират ДНК материал от различни живи организми – от еднакъв или различен вид – да създадат модифицирани клетки със специфични характеристики, такива които имат способността да произвеждат човешки протеини, които могат да бъдат пречистени и използвани като лекарства. (2)

Процесите, включени в превръщането на протеините, които са много големи и комплексни молекули, в ефективни лекарства са много сложни и чувствителни. Протеините могат само да бъдат получени чрез използването на живи клетки и са много чувствителни на условията, при които нарастват и се добиват. (3)

Характеристиките на протеина могат да се променят в зависимост от производствения процес, включително условията на растеж на протеина. Тази чувствителност към факторите на околната среда в производството е присъща и важна разлика между биотехнологичните и традиционните, химически лекарства. (4)

Лекарствена регулация е съвременният международно приет термин за обозначаване на съвкупността от активности, които държавата упражнява в различни сфери на фармацевтичния сектор, за да осигури обществото с качествени, ефикасни и безопасни лекарства. (5) Контролът и регулацията на лекарствени продукти се осъществява от специални комитети и работни групи на ЕМА. По-специално за биотехнологичните продукти регулацията оказва Комитет за биотехнологични лекарствени продукти (СНМР Biotech). Комитетът по лекарствени продукти за хуманна употреба (СНМР) е

комисията на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА), отговаряща за лекарствата за хуманната медицина. (6) СНМР заменя Комитета за патентовани лекарствени продукти (СРМР) през май 2004 г. СНМР играе жизненоважна роля в разрешаването на лекарствени продукти в Европейския съюз. СНМР оценява също лекарствата, разрешени на национално ниво от ЕМА, за хармонизирана позиция в ЕС. (7)

Европейската медицинска агенция (ЕМА) дефинира по следния начин биоподобните медикаменти:

„Биоподобният медикамент¹ е биологичен продукт, разработен за да бъде подобен на вече съществуващ биологичен медикамент.“ (8)

Биоподобните лекарства не са като генериците, които имат по-проста химическа структура и се смята, че трябва да бъдат идентични с оригиналните медикаменти. Активната съставка при тях и оригиналните продукти е същата биологична субстанция, въпреки че може да има минимални различия, дължащи се на сложната им структура и методите на производство. Характерно за биоподобните е, че имат висока степен на вариация. След като бъдат одобрени различията не трябва да оказват влияние на безопасността и ефективността на лекарствата. Биоподобните медикаменти се различават от генеричните лекарства, тъй като активните им съставки са огромни молекули със сложни структури. (9)

ЕС е първият регион в света, където е създадена законова рамка и процедура за узаконяване на биоподобните лекарства, той одобрява и оказва контрол върху този тип лекарствени продукти. Те се регулират законово централно от ЕМА и трябва да следват общите научни предписания и изисквания, отнасящи се до биологичните лекарства и да преминават същите стриктни аналитични изследвания от същите регулаторни власти, както всички останали биофармацевтични продукти. Европейската комисия издава решенията, касаещи легализацията на тези лекарствени продукти, на основата на научните изводи и доказателства от страна на ЕМА. Първият биоподобен медикамент е одобрен от Европейската комисия през 2006, така че биоподобните лекарства не са съвсем нови по своята историческа поява. (10)

¹ Макар и не съвсем коректен термина „медикамент“ е широко използван в научната литература, описваща биоподобните лекарства

Законът за ценова конкуренция и иновации на биологичните средства (The Biologics Price Competition and Innovation Act - BPCI Act) е приет като част от Закона за достъпни грижи в САЩ през 2010 г. Той създава съкратена процедура за лицензиране на биологичните продукти, които са показали, че са “много подобни” или взаимозаменяеми с лицензираните от американската FDA референтни продукти. (11)

Така, биоподобните продукти се определят като медикаменти без клинично значими различия от своя референтен продукт по отношение на безопасност, пречистеност и ефективност, потвърдени от данните на аналитични, животински и клинични проучвания. (1)

Както Европейската агенция по лекарствата (EMA), така и Американската такава (FDA) разрешават при определени условия екстраполация на показанията - достатъчно е проучване при една индикация, за да се регистрира биоподобният медикамент за всички лицензирани показания на оригинала.

Биоподобните лекарства са възможно най-близки или подобни на вече съществуващи биологични лекарства (референтни лекарства), които са показали клинична еквивалентност по отношение на профила на ефикасност и безопасност. Те са нови биологични продукти, подобни, но не и идентични на вече разрешени за употреба аналози. Биоподобните лекарствени продукти не са точни копия на референтния продукт, както е при генеричните лекарства, които имат проста химична структура и се приемат за идентични с референтното лекарство. Активната субстанция на биоподобното и референтното лекарство е една и съща, но може да съществуват някои различия във връзка със сложността на процесите на производство. (6)

Биоподобните лекарства се използват в Европейския съюз от 2006 г. като алтернатива на референтните лекарствени продукти. За последните 10 години в страните от Европейския съюз е натрупан почти 100% клиничен опит, свързан с употребата на биоподобни лекарства, като общата продължителност на лечението на пациентите е над 700 млн. дни. По данни за 2016 г. продажбите на 9 от 10 биоподобни лекарства се реализират в Европейския съюз.

EMA одобрява първото биоподобно средство през 2006 г. Това е човешкият растежен хормон somatropin (оригиналният продукт е Omnitrope на фармацевтичната компания Sandoz). (6) Няколко години по-късно (през 2009 г.) на пазара се появява

и биоподобната версия на аналога на гранулоцит колония-стимулиращия фактор filgrastim, с търговско наименование Zarzio на компанията Sandoz. Смята се обаче, че големият пробив е първото биоподобно моноклонално антитяло с търговското наименование Inflectra (infliximab) на производителя Hospira (сега Alvogen) през 2013 г. За последното десетилетие в Европа са одобрени 20 биоподобни продукта, отговарящи на 6 категории референтни биологични средства: епоетини, филграстими, фолитропини, растежен хормон (somatropin), инсулин и моноклонални антитела. (10)

Индустрията на биоподобни медикаменти в САЩ се развива много по-бавно, в сравнение с тази в Европа. (12)

Въвеждането на биологичните средства е революционна стъпка в медицината, но поради високата си цена, те са отговорни и за най-големите фармацевтични разходи. С въвеждането на биоподобните медикаменти на пазара, се очаква терапията да бъде по-лесно достъпна за пациентите и да позволи адекватно лечение на по-голям брой болни, на разумна за здравните системи цена. (1)

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Целта на настоящето изследване е да се проучи влиянието на референтно ценообразуване и степента генерично навлизане в България на лекарствени продукти от терапевтичната подгрупа на еритропоетините.

За изпълнението на целта са поставени следните задачи:

1. Да се направи обзор на актуалната нормативна регулация в областта на биоподобните лекарства в ЕС и в България.
2. Да се направи количествен анализ на продажбите на изследваните лекарствени продукти – еритропоетини отпускани и закупувани на фармацевтичния пазар в България за периода 2011-2017 г.
3. Да се проучи влиянието на навлизане на биоподобни лекарства от групата на еритропоетините върху средната цена на продуктите в 2011-2017 г.
4. Да се установи размера на реимбурсирането на лекарствените продукти от терапевтичната подгрупа на еритропоетините за двугодишен период (2016-2017г.)

МЕТОДОЛОГИЯ

Първичната информация е обработена и анализирана чрез статистически таблици и диаграми,

отразяващи установените характеристики на явленията.

Обработката и анализът са извършени чрез статистическата програма SPSS13.00.

Използваните методи за реализиране на настоящето изследване са документални и статистически методи. С оглед на статистическата значимост на различията в изследваните показатели, те са оценени като наличие на закономерност при ниво на значимост $p < 0,05$.

Проучването се основава на анализа на български и чуждестранни научни публикации, посветени на проблемите свързани с реимбурсиране на лекарствата и генерично навлизане, както и на данните от анализи на количествата, стойността и средната цена на лекарствените продукти от ерапевтичната група на еритропоетините.

Източници на данни: в проучването са използвани статистически данни от IMS Health, данни от позитивен лекарствен списък (ПЛС) и данни от отчетите за касово изпълнение на бюджета на Националната здравноосигурителна каса (НЗОК), официално публикувани на www.nhif.bg.

Установява се, че в групата на еритропоетините се отчита среден ръст на продажби от 11.93% за разглеждания период, след навлизане на биоподобните лекарствени продукти. Този резултат потвърждава извода, че в дългосрочен план комплексната лекарствена политика, основана на генеричното навлизане и референтно ценообразуване, подобрява достъпността на пациентите до лекарствени терапии.

Влиянието на комплексната лекарствена политика върху стойността на продажбите на еритропоетините в България през периода 2011-2017 г. е представено в Таблица 2. Средното намаление на стойността на продажбите според данни от IMS е 16,25% (-50,1% ÷ +69,1%). Общият разход на публичен ресурс годишно е намален от 11 796 098 лв. до 10 147 471 лв. Прогнозният кумулативен финансов ефект е спестяване на публични средства за разглеждания период 2011-2017 г. в общ размер на над 10,3 млн.лв.

Еритропоетините са биоподобни лекарствени продукти, които са реимбурсирани 100%. Влиянието на лекарствени политики, основани на би-

Таблица 1. Влияние на генеричното навлизане и референтно ценообразуване върху количеството продажби на erythropoietin в България (2011-2017)

Лекарствени продукти	2011, бр.	2012, бр.	2013, бр.	2014, бр.	2015, бр.	2016, бр.	2017, бр.	Промяна 2017/2011,%
erythropoietin alpha	253 180	258 171	214 671	198 294	185 231	215 338	235 401	- 7,1%
erythropoietin beta	119 720	133 259	146 686	133 484	123 951	117 704	122 237	+2.1%
erythropoietin zeta	-	421	29 608	79 507	121 092	96 136	65 787	+ NR
ОБЩО	372 900	391 851	390 965	411 285	430 274	447 413	423 425	+ 11,93%

Източник: IMS Health, 2011-2017г.

РЕЗУЛТАТИ ОТ РЕФЕРЕНТНО ЦЕНООБРАЗУВАНЕ И ГЕНЕРИЧНО НАВЛИЗАНЕ В ТЕРАПЕВТИЧНАТА ПОДГРУПА НА ЕРИТРОПОЕТИНИТЕ.

В анализа на генерично навлизане на биотехнологични лекарствени продукти (биоподобни) и референтно ценообразуване в групата на еритропоетините са включени три лекарствени продукта с международни непатентни наименования erythropoietin alpha, erythropoietin beta и erythropoietin zeta. Влиянието на разглежданите лекарствени политики върху количеството продажби на биотехнологични лекарствени продукти, като еритропоетините, е представено в Таблица 1.

оподобното навлизане и референтно ценообразуване върху стойността на продажбите е подобно на други също 100% реимбурсирани лекарствени продукти. Наблюдават се различия единствено в



Фигура 1. Влияние на генеричното навлизане и референтно ценообразуване върху количеството продажби на erythropoietin в България (2011-2017г.)

Таблица 2. Влияние на генеричното навлизане и референтно ценообразуване върху стойността на продажбите в лева на erythropoietin в България (2011-2017)

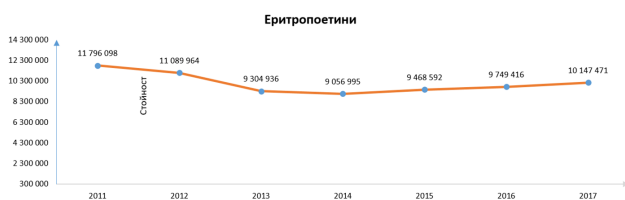
Лекарствени продукти	2011, лв.	2012, лв.	2013, лв.	2014, лв.	2015, лв.	2016, лв.	2017, бр.	Промяна 2017/2011,%
erythropoietin alpha	4 154 137	4 367 235	3 391 218	2 971 985	2 862 784	3 212 991	3 824 901	-8,61%
erythropoietin beta	7 641 961	6 713 523	5 199 274	4 485 907	4 108 872	3 891 078	3 889 823	-50,1%
erythropoietin zeta	-	9 206	714 444	1 599 103	2 496 936	2 666 258	2 432 747	+ NR
ОБЩО	11 796 098	11 089 964	9 304 936	9 056 995	9 468 592	9 749 416	10 147 471	- 16,25%

Източник: IMS Health, 2011-2017г.

Таблица 3. Влияние на генеричното навлизане и референтно ценообразуване върху средната цена на erythropoietin в България (2011-2017г.)

Лекарствени продукти	2011, лв.	2012, лв.	2013, лв.	2014, лв.	2015, лв.	2016, лв.	2017, бр.	Промяна 2017/2011,%
erythropoietin alpha	16,41	16,92	15,80	14,99	15,46	14,92	16,25	-8,9%
erythropoietin beta	63,83	50,38	35,44	33,61	33,15	33,05	31,82	-50,68%
erythropoietin zeta	-	21,87	24,13	20,11	20,62	27,73	36,98	+69,1%
ОБЩО	40,12	29,72	25,12	22,90	23,08	23,38	28,35	-29,4%

Източник: IMS Health, 2011-2017г.



Фигура 2. Влияние на генеричното навлизане и референтно ценообразуване върху стойността на продажбите на erythropoietin в България (2011-2017г.)



Фигура 3. Влияние на генеричното навлизане и референтно ценообразуване върху средната цена на erythropoietin в България (2011-2017г.)

размера на намалението на стойността, което при еритропоетините е 16,25%. По-слабото влияние на лекарствените политики в групата на биоподобните най-вероятно се дължи на забавеното навлизане

на биоподобни лекарствени продукти, за които се изискват специфични изпитвания, доказващи био-еквивалентността, и най-вероятно по-малката възможност за алтернативи при прилагането на лекарствените продукти.

Аналогична тенденция се наблюдава и при анализа на промените на средната цена на еритропоетините.

Влиянието на комплексната лекарствена политика, основана на референтно ценообразуване и генерично навлизане върху размера на средната цена на еритропоетините е представено в Таблица 3.

Средното намаление на цената на лекарствени продукти от групата на еритропоетините за периода 2011-2017 е 29,4% (-50,68% ÷ +69,1%) от 40,12 лв. до 28,35 лв. Най-голямо намаление на цената регистрира erythropoietin beta (-50,68%), следван от лекарственият продукт erythropoietin alpha (-8,9%). Лекарственият продукт erythropoietin zeta регистрира увеличение на цената с +69,1% за разглежданият седем годишен период, и особено повишение през последните две години от разглеждания период, което се нуждае от допълнително изследване.

ИЗВОДИ

Разходите за лекарствени продукти са важен компонент от бюджетите за здравеопазване на всички държави от ЕС. Съществува нарастваща необходимост от ограничаване на увеличаващите се разходи за здравни грижи, включително за лекарствени продукти, както и ефективно изразходване на финансовите ресурси. Основен инструмент за управление на тези ресурси е ефективната лекарствена политика, която е актуалният подход за управление на фармацевтичните разходи.

В България действа принципа на взаимозаменяемостта при определяне на реимбурсацията на лекарствата от НЗОК - в резултат на навлизане на нови биоподбни продукти със същото INN и лекарствена форма, но с по-ниска цена, се намалява стойността на терапевтичния курс, заплащан от касата. По същество тази разпоредба не цели спестяване на публични разходи и осигуряване на лечението на повече пациенти, а е чист пазарен механизъм.

Изследването на влиянието на лекарствената политика в България, основана на референтно ценообразуване и навлизане на генерични лекарствени продукти е наложително, поради ежегодно увеличаващите се публични разходи на Националната здравноосигурителна каса за реимбурсиране на лекарствените продукти. То показва, че влиянието върху стойността на продажбите е подобно на други също 100% реимбурсирани лекарствени продукти. Наблюдават се различия единствено в размера на намалението на стойността, което при еритропоетините е 16,25%. По-слабото влияние на лекарствените политики в групата на биоподобните най-вероятно се дължи на забавеното навлизане на такъв тип лекарства, за които се изискват специфични изпитвания, доказващи биоеквивалентността, и най-вероятно по-малката възможност за алтернативи при прилагането на лекарствените продукти. Средното намаление на цената на лекарствените продукти от групата на еритропоетините за периода 2011-2017 е 29,4% (-50,68% ÷ +69,1%) от 40,12 лв. до 28,35 лв.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Стоименова А, Цачев Х. Биотехнологичните лекарства от лабораторията до пациента. София: Унив. изд. "Св. Климент Охридски"; 2016.
2. Brooks G. Biotechnology in Healthcare: An Introduction to Biopharmaceuticals. Pharm Press. 1998;30(15):20–3.
3. Buchholz K CJ. Concepts in biotechnology—history, science and business. Wiley-VCH, Weinheim. 2010;
4. Buchholz K. Science—or not? The status and dynamics of biotechnology. *Biotechnol J*. 2007;2(9):1154–1168.
5. Веков Т. Лекарствена политика, реимбурсация и ценообразуване. София: Български кардиологичен институт; 2011. 268 с.
6. Genazzani AA, Biggio G, Caputi AP, Del Tacca M, Drago F, Fantozzi R, et al. Biosimilar Drugs. *BioDrugs* [Internet]. 2007;21(6):351–6. Available from: <https://doi.org/10.2165/00063030-200721060-00003>
7. Петрова Г, Петкова В, Гетов И, Стоименова А, Савова А, Манова М, и кол. Социална фармация и фармацевтично законодателство. 2017. 360 с.
8. <http://www.emea.eu.int>. European Medicines Agency.
9. Ledford H. Biosimilar' drugs poised to penetrate market. *Nature*. 2010;468:18–9.
10. Schiestl M, Zabransky M, Sörgel F. Ten years of biosimilars in Europe: development and evolution of the regulatory pathways. *Drug Des Devel Ther*. Dove Medical Press; 2017 May 16;11:1509–15.
11. Aggarwal S. What's fueling the biotech engine? *Nat Biotechnol*. 2007;25(10):1097–1104.
12. Chance R, Glazer N, Wishner K. Biopharmaceuticals, an Industrial Perspective. In: Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands. 1998. p. 149–172.

✉ **Адрес за кореспонденция:**
Ас. Живко Колев
Факултет „Фармация“, МУ-Варна
Бул. Цар Освободител № 84
9000 Варна
e-mail: jivko.kolev@mu-varna.bg

ОБЗОРНА СТАТИЯ REVIEW ARTICLE

ЕЛЕКТРОНИЗАЦИЯ НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО В БЪЛГАРИЯ

Светлана Гълева¹, Наташка Данова², Евгени Григоров^{2,3}

¹Министерство на здравеопазването, Р. България

²Национален център по обществено здраве и анализи (НЦОЗА)

³Факултет „Фармация“, МУ-Варна

ELECTRONIZATION OF HEALTHCARE IN BULGARIA

Svetlana Galeva¹, Natashka Danova², Evgeni Grigorov^{2,3}

¹Ministry of Health, R. Bulgaria

²National Center of Public Health and Analyses (NCPHA)

³Faculty of Pharmacy, MU-Varna

РЕЗЮМЕ

Електронизацията на здравеопазването, като една световна тенденция, все повече се налага и в България. Досега у нас са електронизирани някои отделни дейности и услуги и са изградени локални регистри и бази данни, но няма цялостно софтуерно решение и единна информационна система, която да обслужва електронното управление на здравния сектор.

Електронизацията на здравеопазването в нашата страна ще допринесе за осигуряването на гражданите и медицинските специалисти със систематизирана и обобщена медицинска информация, която е от значение в процеса на диагностика, определяне на терапевтичен план, както и предоставяне на лечение и рехабилитация.

Ключови думи: електронизация, електронно здравеопазване, България, рецепта

ABSTRACT

The electronization of healthcare, as a global trend, is increasingly being imposed in Bulgaria. Until now, some individual activities and services have been electronised and local registers and databases have been built, but there is no complete software solution and a unified information system to serve e-government in the health sector.

The electronisation of healthcare in our country will contribute to providing citizens and medical professionals with systematized and generalized medical information that is important in the process of diagnosis, setting a treatment plan, and providing treatment and rehabilitation.

Keywords: electronization, e-Health, healthcare, Bulgaria, recipe

ВЪВЕДЕНИЕ

Електронизацията на здравеопазването, като една световна тенденция, все повече се налага и в България. Много важен етап от процеса на реализиране на ефективна електронна система е въвеждането на електронна рецепта. Досега у нас са електронизирани някои отделни дейности и услуги и са изградени локални регистри и бази данни, но няма цялостно софтуерно решение и единна информационна система, която да обслужва електронното управление на лекарствения сектор. Електронната рецепта е интегративният компонент, който ще осигури пренос на информация и обединяване на селективните бази данни, формирани в различни звена на здравната система. Тя е не просто цифров вариант на стандартната хартиена рецепта, а ключов елемент при изграждането на е-здравеопазване в България.

ЕЛЕКТРОННО ЗДРАВЕОПАЗВАНЕ

Електронното здравеопазване е бързо развиваща се област, в която си взаимодействат медицинската информатика, общественото здравеопазване, предлагането на здравни услуги и информация чрез използване на съвременни информационни и комуникационни технологии. (1) То характеризира не само технологичното развитие, но и подхода към глобалното мислене за подобряване на здравните услуги на местно, регионално и глобално ниво. Съгласно съвременното разбиране електронното здравеопазване представлява комплекс от мерки, базирани на организационна, технологична и правна рамка и обхващащи целия аспект на функциониране на здравната система. (2)

Употребата на терминът „електронно здравеопазване“ зачестява в края на 90-те години на 20 в. С по-широкото навлизане на Интернет в началото на новото хилядолетие се появяват нови възможности и предизвикателства пред традиционната индустрия за информационни технологии в областта на здравеопазването - възможност потребителите да взаимодействат онлайн с бизнес системи, подобрени възможности за предаване на данни от институция към институция, нови възможности за комуникации между самите потребители. (3) Според СЗО подходящото събиране, управление и използване на информацията в здравните системи «ще определи ефективността на системата при откриване на здравословни проблеми, определяне на приоритети, определяне на иновативни решения и

разпределяне на ресурси за подобряване на здравните резултати“.

(3) През 2001 г. Гюнтер Айзенбах (*Gunther Eysenbach*) определя електронното здравеопазване като област в сечението на медицинската информатика, общественото здраве и бизнеса, отнасяща се до здравното обслужване и информацията, предоставяна или разпространявана чрез интернет и свързаните с тази мрежа технологии. В по-широк смисъл терминът характеризира не само техническото развитие, но и състояние на ума, начин на мислене, отношение и решение за мрежово, глобално мислене за подобряване на здравеопазването на локално, регионално и световно ниво чрез използване на информационни и комуникационни технологии. (4) Електронното здравеопазване не е просто свързването на интернет и медицина, а обхваща допълнителни научни области и може да се прилага към динамична среда.

Авторът характеризира електронното здравеопазване като модел, където са изпълнени 10 условия – т. нар. 10 „е“ в „е-здравеопазване“ (e-health):

1. Ефикасност (Efficacy) – очакванията към електронното здравеопазване са да повиши ефикасността в здравеопазването чрез намаляване на разходите, вкл. избягване на дублирани или ненужни диагностични и терапевтични интервенции, подобрени комуникационни възможности между здравните заведения и ангажиране на пациентите.

2. Подобряване на качеството на обслужване (Enhancing quality of care) – заедно с намаляване на разходите, засилената ефикасност води и до подобряване на качеството. Възможността за сравнение между различните доставчици на медицинско обслужване, активизиране на пациентите като контролиращи и оценяващи здравната услуга, спомага за подобряване качеството на здравните грижи.

3. Основано на доказателства (Evidence based) – интервенциите на електронното здравеопазване трябва да бъдат основани на научни данни в смисъл, че ефективността и ефикасността им не трябва да бъдат приемани по презумпция, а доказани чрез прецизна научна оценка.

4. Овластяване на потребителите и пациентите (Empowerment of consumers and patients) – създавайки възможност за отдалечен достъп до информацията, електронното здравеопазване позволява поставяне на пациента в центъра здравната система и дава възможност за информиран избор на пациента, основан на научни данни.

5. Насърчаване (Encouragement) на нови тип отношения между пациента и здравния професио-

налист, изграждане на партньорство, където решенията се взимат заедно.

6. Образование (Education) на лекарите (продължаващо медицинско образование) и потребителите (здравно образование, специално подготвена информация за профилактика) чрез онлайн източници на знание.

7. Осигуряване на възможност (Enabling) за обмен и комуникация на информация между здравните заведения по стандартизиран начин.

8. Разширяване (Extending) обхвата на здравните грижи извън конвенционалните граници. Това обхваща както географския, така и концептуалния смисъл. Електронното здравеопазване дава възможност на потребителите да получават здравно обслужване онлайн от доставчици. Тези услуги могат да варират от прости съвети до по-сложни интервенции или доставка на продукти, например фармацевтични продукти и медицински изделия.

9. Етика (Ethics) – електронното здравеопазване включва нови форми на взаимодействието пациент-лекар и поставя нови предизвикателства и заплахи за етичните принципи, такива като професионална практика онлайн, информирано съгласие, поверителност и равнопоставеност.

10. Равнопоставеност (Equity) – едно от очакванията от електронното здравеопазване е да направи здравното обслужване по-равнопоставено, но в същото време има опасения, че електронното здравеопазване може да разшири пропастта между „имам“ и „нямам“. Хора, които нямат пари, умения и достъп до компютри и мрежи, не могат да използват технологиите ефективно. В резултат на това, тези пациентски популации (които всъщност най-много биха спечелили от здравна информация) са тези, които с най-малка вероятност биха се възползвали от напредъка в информационните технологии, освен ако с политически мерки не се осигури равен достъп за всички. Границата понастоящем минава между градско и селско население, богати и бедни, млади и възрастни, мъже и жени и между пренебрегвани/редки и общи заболявания.

Според СЗО, електронното здравеопазване е използването на електронните и комуникационни технологии за здравето. (5)

В документите на ЕС е възприето понятието „дигитално здравеопазване и грижи“ (digital health and care), което обхваща инструменти и услуги, ползващи информационни и комуникационни технологии (ИКТ), с цел да се подобрят превенцията, диагностиката, лечението, наблюдението и управлението на здравето и начина на живот. (5)

Цифровото здравеопазване и грижи включва области като:

- Обмен на информация и данни между пациенти и доставчици на здравни услуги, болници, здравни специалисти и здравни информационни мрежи;
- Електронни здравни досиета;
- Телемедицински услуги;
- Преносими устройства за наблюдение на пациентите;
- Софтуер за график за операционни помещения;
- Роботизирана хирургия.

ЕС предприема множество инициативи за ускоряване развитието на електронното здравеопазване предвид потенциала му за подобряване достъпа до грижи, качеството на грижите и повишаване ефективността на здравния сектор. (6)

НОРМАТИВНА БАЗА ЗА ЕЛЕКТРОННИТЕ ДОКУМЕНТИ В БЪЛГАРИЯ

Развитието на електронното здравеопазване е залегнало в редица стратегически документи на България, като:

1. Национална здравна стратегия 2020.
2. Стратегия за развитие на електронно управление в Република България 2014-2020.
3. Националната програма за Развитие „България 2020“.

В областта на здравеопазването, нормативната уредба обхваща множество актове, в които се идентифицират разпоредби, уреждащи електронното здравеопазване вкл. инструменти и услуги, използващи информационни и комуникационни технологии, обмен на информация и данни между пациентите, медицинските специалисти и мрежите за здравна информация, експертни системи и др. (7), като примери могат да бъдат посочени:

1. Закон за здравето;
2. Закон за здравното осигуряване;
3. Закон за здравословни и безопасни условия на труд;
4. Закон за кръвта, кръводаряването и кръвопреливането;
5. Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина;
6. Закон за лечебните заведения;
7. Закон за медицинските изделия;
8. Закон за националната система за спешни повиквания с единен европейски номер 112;
9. Закон за трансплантация на органи, тъкани и клетки;

10. Кодекс за социално осигуряване;
11. Закон за електронното управление.

Спецификата на законодателството в областта на здравеопазването и реализирането на електронното здравеопазване, като част от електронното управление налагат да се извърши подробен анализ на нормативната уредба, както на ниво Европейски съюз, така и на националното законодателство. Въз основа на извършения анализа и оценката на нормативната уредба, се предприемат съответните законодателни инициативи за транспониране на европейското законодателство в областта на електронното здравеопазване, както и на синхронизиране на националните закони и подзаконови нормативни актове.

Наличието на здравно-информационни стандарти на стандартите е необходима стъпка към изграждането на проект на Национална здравно-информационна система.

ЕВРОПЕЙСКО ЗАКОНОДАТЕЛСТВО СВЪРЗАНО С ЕЛЕКТРОННОТО ЗДРАВЕОПАЗВАНЕ

Развитието на електронното здравеопазване е залегнало в стратегическите документи, както и в първичното и вторичното право на Европейския съюз. (8) Неизчерпателно могат да бъдат посочени, примери както следва:

Общностно право на ЕС:

- *Договор за функционирането на европейския съюз (ДФЕС).*

- *Регламент (ЕС) № 282/2014 на Европейския парламент и на съвета от 11 март 2014 година за създаване на Трета програма за действие на Съюза в областта на здравето (2014-2020 г.*

- *Регламент (ЕС) 2016/679 на европейския парламент и на съвета от 27 април 2016 година относно защитата на физическите лица във връзка с обработването на лични данни и относно свободното движение на такива данни.*

- *Регламент (ЕО) 883/2004 за координация на системите за социална сигурност*

Табл. 1. Действащи стандарти в здравеопазването в България:

№	БДС №	БДС Дата	Заглавие на български език
1	БДС ISO 18308:2014	2014-07-17	Информатика в здравеопазването. Изисквания за архитектура на електронно здравно досие
2	БДС EN 13940-1:2016	2016-03-31	Информатика в здравеопазването. Система от принципи за осигуряване на непрекъснатост на здравната помощ.
3	БДС EN ISO 13606-1:2012	2012-11-20	Информатика в здравеопазването. Обмен на електронни здравни досиета. Част 1: Модел за справка (ISO 13606-1:2008)
4	БДС EN 13606-2:2007	2007-11-30	Информатика в здравеопазването. Електронен обмен на здравни досиета. Част 2: Спецификация за обмен на прототипи
5	БДС EN 13606-3:2008	2008-10-31	Информатика в здравеопазването. Електронен обмен на здравни досиета. Част 3: Референтни прототипи и списък на термините
6	БДС EN 13606-4:2007	2007-10-30	Информатика в здравеопазването. Електронен обмен на здравни досиета. Част 4: Сигурност
7	БДС EN ISO 13606-5:2010	2010-05-21	Информатика в здравеопазването. Електронен обмен на здравни досиета. Част 5: Спецификация за интерфейс (ISO 13606-5:2010)
8	БДС EN ISO 12967-1:2011	2011-07-19	Информатика в здравеопазването. Структура на услугата. Част 1: От гледна точка на институцията (ISO 12967-1:2009)
9	БДС EN ISO 12967-2:2011	2011-07-19	Информатика в здравеопазването. Структура на услугата. Част 2: От гледна точка на информацията (ISO 12967-2:2009)
10	БДС EN ISO 12967-3:2011	2011-07-19	Информатика в здравеопазването. Структура на услугата. Част 3: От гледна точка на изчислението (ISO 12967-3:2009)
11	СД ISO/TS 29585:2014	2014-07-17	Информатика в здравеопазването. Използване на съхранени клинични данни
12	СД ISO/TR 22221:2014	2014-07-17	Информатика в здравеопазването. Добри принципи и практики за съхранение на клинични данни

- Директива 2011/24/ЕС на европейския парламент и на съвета от 9 март 2011г. за упражняване на правата на пациентите при трансгранично здравно обслужване.

- Директива 2005/36/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 7 септември 2005 година относно признаването на професионалните квалификации.

- Директива за изпълнение 2012/52/ЕС на Комисията от 20 декември 2012г. за определяне на мерки за улесняване на признаването на медицински предписания, издадени в друга държава членка

- Резолюцията на Европейския парламент от 19 май 2015г. относно по-безопасно здравно обслужване в Европа: подобряване на безопасността на пациентите и борбата с антимикробната резистентност.

- Резолюцията на Европейския парламент от 14 януари 2014г. относно плана за действие за електронно здравеопазване за периода 2012-2020 година — иновационно здравно обслужване през 21-ви век.

- Заключение на Съвета „Към модерни и устойчиви здравни системи, отговарящи на очакванията на потребителите“ от 6 юни 2011г., ОВ С 202, 8.7.2011г.

- Заключение на Съвета относно процеса на размисъл за установяване на модерни, адаптивни и устойчиви системи на здравеопазване от 10 декември 2013г., ОВ С 376, 21.12.2013 г.

- Заключение на Съвета относно икономическата криза и здравеопазването от 20 юни 2014г., ОВ С 217, 10.7.2014г.

- Заключение на Съвета относно персонализирана медицина за пациентите от 7 декември 2015г., ОВ С 421, 17.12.2015г.

- Заключение на Съвета от 1 декември 2009г. относно безопасни и ефикасни здравни услуги чрез електронно здравеопазване (eHealth), ОВ С 302, 12.12.2009г., стр. 12

- Съобщението на Комисията „Стратегия за цифров единен пазар за Европа“, прието на 6 май 2015г.

- Съобщението на Комисията „План за действие на ЕС за електронно управление през периода 2016-2020г. Ускоряване на цифровото преобразуване на управлението“, прието на 19 април 2016 г.

- Съобщението на Комисията „План за действие за електронно здравеопазване за периода 2012-2020 година — иновационно здравно обслужване през 21-ви век“, прието на 6 декември 2012г.

- Съобщението на Комисията относно ефективни, достъпни и устойчиви системи на здравеопазване, прието на 4 април 2014 г.

Стратегическа рамка на електронното здравеопазване в ЕС включва:

- Стратегия „Европа 2020: стратегия за интелигентен, устойчив и приобщаващ растеж“;

- Здравната стратегия на ЕС „Заедно за здраве“;

- Здраве за растеж: програма на ЕС в областта на здравето (2014-2020 г.)

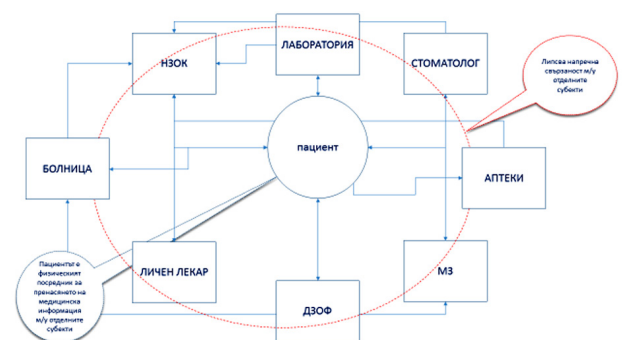
- План за действие за електронно здравеопазване за периода 2012-2020 година - иновационно здравно обслужване през 21-ви век

ИНФОРМАЦИОННО ОСИГУРЯВАНЕ И ТРАНСГРАНИЧНИ ИНФОРМАЦИОННИ СИСТЕМИ

Към настоящия момент в здравния сектор в България обменът на информация между отделните субекти се осъществява от пациента на практика изключително чрез хартиени документи. Съществува електронен обмен на информация между ИМП и НЗОК, както и между аптеките и НЗОК, който включва данни относно процесите на отчетност (искове) и разплащания за извършените от тях дейности.

Липсва напречна директна свързаност между отделните субекти в системата на здравеопазването.

Някои от показаните на фигура 2 системи имат изградена функционалност, позволяваща да се използват и като регистри, но на практика данните в тях са достъпни в повечето случаи само за специфичните дейности на дадената институция. Не са изградени съответните връзки, позволяващи използването им при нужда и от други структури, напр. не съществува централизиран, национален регистър на ЛЗ. Данните за отделните ИМП се съхраняват регионално и не са достъпни чрез съвре-



Фиг. 1. Актуална схема на информационните потоци (6)



Фиг. 2. Системи и регистри в системата на здравеопазването

менните системи за дигитална комуникация даже за структурите на самото МЗ (напр. за ВРБ), които имат нужда от тях при изпълнението на своите специфични задачи.

За нуждите на ЛЗ за болнична помощ е бил разработен специализиран софтуер за болници (ССБ), като опит за автоматизиране на отчетността на ЛЗ-БМП и събиране на пълноценна информация чрез натрупване на необходимите данни за преминаване към Case-Mix, като подход за финансиране на болничната помощ. Към настоящия момент ССБ се поддържа от НЦОЗА. Подробна информация за подхода Case-Mix е предоставена на интернет страницата на тази подструктура на МЗ.

Информационните системи в МЗ и външни организации, поддържащи регистри са описани в Таблица 2.

ЕЛЕКТРОННА РЕЦЕПТА

Това е добил популярност термин, който широко се използва в специализираната литература е „услуги, свързани с електронно предписание“ (Electronic Prescription Services - EPS). Те от своя страна обхващат множество дейност, свързани с: издаването, разпространението и контрола на предписанията и препоръките за медицински процедури и лекарствени продукти, както и използваните технология и/или компютърни системи и комуникации, така че да се гарантира валидността, сигурността и прозрачността на обработваната информация. (9)

Електронната рецепта за един или няколко лекарствени продукти е специфичен подтип на EPS, който е подходящ предимно за лекарства и медицински изделия. Тя играе ролята на международно

Таблица 2. Национални БД в здравеопазването

№	Регистър	Собственик	Носител на информация
1	Регистър на рецептурните книжки	НЗОК	база данни
2	Регистър на аптеките сключили договор с НЗОК	НЗОК	база данни
3	Регистър на сключени договори с лечебни заведения	НЗОК	база данни
4	Регистър на изпълнителите на медицинска помощ сключили договор с НЗОК	НЗОК	база данни
5	Регистър на лекарствата, заплащани от НЗОК	НЗОК	база данни
6	Регистър на осигурените лица	НЗОК	база данни
7	Регистър на болничните листове	НОИ	база данни
8	Регистър на здравноосигурителен статус на гражданите	НАП	база данни
9	Национален регистър на дрогерите	МЗ	база данни
10	Национален регистър на ражданията	НЦОЗА	база данни
11	Национален регистър по инвазивна кардиология	НЦОЗА	база данни
12	Специализиран софтуер за болници	НЦОЗА	База данни над 12 млн индивидуални записа
13	Регистър на медицинските изделия, заплащани с обществени средства	ИАЛ	база данни
14	Регистър на разрешените за употреба и регистрирани лекарствени продукти на територията на Република България, без разрешените по централизирана процедура.	ИАЛ	база данни
15	Позитивен лекарствен списък /включва 4 Приложения/	НСЦРЛП	база данни
16	Регистър на пределните цени на лекарствените про-дукти	НСЦРЛП	база данни
17	Регистър на максималните продажни цени на лекар-ствените продукти	НСЦРЛП	база данни
18	Възстановяване на разходите на лечебните заведения за дейности по трансплантация, финансирани от МЗ	ИАТ	база данни
19	Договори на лечебни заведения за дейности по асистирана репродукция	ИАТ	база данни
20	Регистър на реципиенти на органи, тъкани и клетки	ИАТ	база данни
21	Регистър на донори на органи, тъкани и/или клетки	ИАТ	база данни
22	Отчети на лечебните заведения за извършените от тях дейности	ИАТ	база данни
23	Регистър на лечебните заведения, които извършват дейности по трансплантация	ИАТ	база данни
24	Единна информационна система на медицинската експертиза в България	НЕЛК	база данни
25	Регистър на лекарите	БЛС	база данни
26	Регистър на фармацевтите	БФС	база данни
27	Регистър на специалистите по здравни грижи	БАПЗГ	база данни
28	Регистър на кръводарителите	НЦТХ	база данни
29	Регистър на денталните лекари	БЗС	база данни
30	Информационна система на спешната медицинска помощ	МЗ / ЦСМП	база данни

установеното писмено искане от лекаря до фармацевта. (10)

Първата електронна рецепта в България е издадена и изпълнена на 3 октомври 2007 г. в гр. Сливница като част от пилотния проект за електронна здравна карта, реализиран от Министерството на здравеопазването и Националната здравноосигурителна каса (НЗОК). Голяма част от проблемите, констатирани в хода на пилотния проект, са преодолени чрез поетапни и целенасочени подобрения в технологичната и информационно-комуникационна среда, в която оперират НЗОК и договорните ѝ партньори през годините от старта ѝ досега. Процесът по въвеждане на електронната рецепта в България върви с по-бавни темпове спрямо плануваното от Министерство на здравеопазването, но вече са налице някои от необходимите условия той да се реализира. (11)

В Националната стратегия „Електронно здравеопазване 2017 – 2020“ електронната рецепта се разглежда като част от електронното предписание. То от своя страна е дефинирано като „набор от услуги, позволяващ предписване и отпускане на лекарствени продукти, медицински изделия и диетични храни за специални медицински цели по електронен път от медицински специалист и събиране на данни за последваща обработка“. С използването на електронни предписания се цели предоставянето на релевантна информация на пациентите относно лекарствени продукти, медицински изделия, диетични храни и други фармацевтични продукти, а на медицинските специалисти – и данни за лекарствени взаимодействия и история на лекарствената терапия на пациента. Електронният трансфер позволява бърз достъп на оторизирани изпълнители (аптеки) до предписаното лечение и възможност за оценка на степента на риска и проява на нежелани лекарствени взаимодействия при използването на няколко продукта. (12)

Основните услуги, които електронното предписание осигурява са:

- **е-Доставка** - набор от услуги, който позволява извличане на предписания по електронен път и дава възможност за отчитане на отпуснати лекарствени продукти медицински изделия и диетични храни за специални медицински цели;

- **е-Лекарства** - набор от услуги, който осигурява събирането, обработката и предоставянето на информация за съответни лекарствени продукти.

- **е-Изделия** - набор от услуги, който осигурява събирането, обработката и предоставянето на ин-

формация за съответни медицински изделия и специфични консумативи;

- **е-Статистика** - набор от услуги, който позволява на оторизирани потребители, ангажирани в системата на здравеопазването да извличат данни от рецептите за подобряване на лекарствената политика.

ЕЛЕКТРОННИ ЗДРАВНИ ДОСИЕТА

Електронното здравно досие е хранилище за здравна информация, отнасяща се до един субект на здравни грижи, във формат подходящ за компютърна обработка. Целта на електронното здравно досие е да осигури на гражданите и медицинските специалисти обобщена медицинска информация, която е от значение в процеса на диагностика, определяне на терапевтичен план, както и предоставяне на лечение и рехабилитация. (2) В някои източници със същото значение се използва понятието Електронен здравен запис.

Тъй като по същество електронното здравно досие съдържа чувствителна информацията, се използват различни системи за съхраняването ѝ в защитен формат за предотвратяване на нерегламентиран достъп и злоупотреби. Гражданинът е собственик на електронните записи, съхранявани в електронното му здравно досие и определя степента на достъп до здравната информация, както и оторизира лица с права да ползват и редактират данни. (13)

Обикновено данните от електронното здравно досие на пациентите автоматично се прехвърлят към специализирани медицински регистри по определени критерии (регистри на диабетно болни, с психични заболявания, регистър на ваксинациите и др.).

Освен набор от услуги за безопасно и сигурно събиране, обработване, съхраняване и предоставяне на структурирани пациентски медицински данни в електронен вид, електронното здравно досие позволява реализирането и на други услуги (14), като:

- Набор от услуги, който дава възможност за събиране, преработка, съхранение и бързо извличане на базови данни за пациенти в спешни ситуации;

- Услуга, която предоставя съответни данни за здравно осигурителни разходи за назначено лечение, предписани и отпуснати лекарства, медицински изделия и др.;

- Набор от услуги, който дава възможност за управление на целия жизнен цикъл на изображение-

ния от образна диагностика, като събиране, съхранение, архивиране, пренос и доставката им до оторизирани потребители.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Електронизацията на здравеопазването в нашата страна ще допринесе за осигуряването на гражданите и медицинските специалисти със систематизирана и обобщена медицинска информация, която е от значение в процеса на диагностика, определяне на терапевтичен план, както и предоставяне на лечение и рехабилитация.

Важен момент при решението за проектирането на системите в нашата страна е те да бъдат в съответствие с изискванията на ЕС за електронно здравеопазване и могат да бъдат лесно свързани с решенията, които са въведени в други държави-членки.

БИБЛИОГРАФИЯ

- Mihova P, Vinarova J, Penjurov I. Hospital Information Systems in Bulgaria – 20 Years of Experience. *Ukr J Telemed Med Telemat Sci Pract J.* 2007;5(3):29–34.
- МС. Стратегия за внедряване на електронното здравеопазване в България. 2006.
- Stansfield S. Structuring information and incentives to improve health. *Bull World Health Organ.* 2005 Aug;83(8):562.
- Eysenbach G. What is e-health? *J Med Internet Res.* 2001 Jun 18;3(2):e20.
- WHO. Building Foundations for Ehealth: Progress of Member States : Report of the WHO Global Observatory for EHealth [Internet]. Technical Units; 2006. (Nonserial Publication). Available from: <https://books.google.bg/books?id=T100DgAAQBAJ>
- Jones T. Developing an E-Health Strategy: A Commonwealth Workbook of Methodologies, Content and Models [Internet]. Commonwealth Secretariat; 2011. Available from: <https://books.google.bg/books?id=GgC8dVoi2MwC>
- Веков Т. Управление и икономика на здравеопазването и здравните реформи. София: Български Кардиологичен Институт; 2012.
- Петрова Г, Петкова В, Гетов И, Стоименова А, Савова А, Манова М, et al. Социална фармация и фармацевтично законодателство. 2017. 360 p.
- Marinkova D, Panayotis A. Electronic prescription services system in Greece - Pilot study. *Acta Pol Pharm.* 2015;72(6):1295–302.
- Timmers P. Electronic Commerce. New York, NY, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 1999.
- Гълева С, Григоров Е, Данова Н. Електронната рецепта - анализ на практиките в Европа и възможностите за прилагането им в България. In: Юбилейна научна конференция, Пловдив. 2015.
- МЗ. Национална стратегия „Електронно здравеопазване 2017-2020”. 2017.
- Doyle-Lindrud S. The Evolution of the Electronic Health Record. *Clin J Oncol Nurs* [Internet]. 2015 Apr 1;19(2):153–4. Available from: <http://cjon.ons.org/cjon/19/2/evolution-electronic-health-record>
- Šoltés V, Balloni AJ, Gavurová B, Šoltés M. Economic Aspects of a Health System Electronization. In p. 32–49. Available from: <http://services.igi-global.com/resolvedoi/resolve.aspx?doi=10.4018/978-1-4666-6320-6.ch002>
- <http://www.who.int>
- <https://ec.europa.eu>
- <https://www.mh.government.bg>
- <http://eur-lex.europa.eu>



Адрес за кореспонденция:

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

ОБЗОРНА СТАТИЯ REVIEW ARTICLE

ПРИЛОЖЕНИЕ НА КАНАБИНОИДИТЕ В БОРБАТА С ОНКОЛОГИЧНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Калоян Калоянов¹, Мая Йотова², Георги Момеков¹, Спиро Константинов¹

¹*Катедра по Фармакология, Токсикология и Фармакотерапия, Фармацевтичен факултет, МУ-София*

²*Медицински Колеж, МУ-Плевен*

CANNABINOIDS USAGE IN THE FIGHT AGAINST ONCOLOGICAL DISEASES

Kaloyan Kaloyanov¹, Maya Yotova², Georgi Momekov¹, Spiro Konstantinov

¹*Department of Pharmacology, Toxicology and Pharmacotherapy, Faculty of Pharmacy, MU-Sofia*

²*Medical College, MU-Pleven*

РЕЗЮМЕ

През последното десетилетие класическата химиотерапия отстъпва място на нови фармакологични подходи, насочени към патологично изменените сигнално-трансдукционни пътища. Канабисът е една от множеството древни билки използвани от американските индианци от хилядолетия насам. В наши дни научните данни за ползотворните му ефекти при широк спектър от заболявания непрекъснато нарастват. Има много експериментални данни, както и експериментални модели и при хора изследващи, повлияваните от биологично активните вещества в него, сигнални каскади.

В този обзор са описани редица изследвания и клинични проучвания, които показват значителния напредък постигнат последните години при използването на канабиноидите за борба с онкологичните заболявания. Няколко проучвания *in vivo* и *in vitro* доказват добрата поносимост и безопасност на канабидиола при хора и животни. Положителния ефект на субстанцията при различни състояния, възпалителни и онкологични трябва да бъде отчетен, но за да навлезе по-пълно в медицинската практика са необходими още много задълбочени проучвания.

Ключови думи: канабидиол, лимфом, канабиноиди, тетрахидроканабидиол

ABSTRACT

Over the last decade, classical chemotherapy has given way to new pharmacological approaches aimed at pathologically altered signal transduction pathways. Cannabis is one of the many ancient herbs used by American Indians for millennia. Nowadays, scientific data on its beneficial effects over a wide range of diseases are constantly increasing. There are many experimental data, as well as experimental models, and in humans studying the signal cascades influenced by the biologically active substances in it.

This review describes a number of studies and clinical trials that show the significant advances made in recent years in the use of cannabinoids to combat oncological diseases. *In vivo* and *in vitro* studies demonstrate the good tolerability and safety of cannabidiol in humans and animals. The positive effect of the substance in various conditions, inflammatory and oncological, should be taken into account, but more extensive research is needed to gain access to medical practice.

Keywords: cannabidiol, lymphoma, cannabinoids, tetrahydrocannabinolide

ВЪВЕДЕНИЕ

През последното десетилетие класическата химиотерапия отстъпва място на нови фармакологични подходи, насочени към патологично изменените сигнално-трансдукционни пътища. Множеството нови лекарствени средства макар с ефективност надвишаваща в пъти класическата химиотерапия използвана за лечение на това злокачествено заболяване, не са лишени от тежки странични реакции. Затова продължава да е налице огромна необходимост от откриване и въвеждане в практиката на нови терапевтични възможности, имащи по-висока ефективност (включително стойностна-ефективност) и по-ниска токсичност от съществуващите алтернативи (Vekov et al. 2015).

КАНАБИДИОЛ

Канабисът е една от множеството древни билки използвани от американските индианци от хилядолетия насам. Лечението със „свещени билки“ се предава в тяхната култура от поколение на поколение. Митът за „Черната стъпка“ разкрива лечебните свойства на канабиса за тялото и ума. В наши дни научните данни за ползотворните му ефекти при широк спектър от заболявания непрекъснато нарастват. Канабидиолът (КНБ) е най-малко една от 85-те активни субстанции идентифицирани в растението *Cannabis spp.* Той е основен фитоканабиноид съставляващ най-малко 40% от растителния екстракт извлечен от канабис (Borgelt et al. 2013; Campos et al. 2012). Смята се, че КНБ има по-широк спектър на приложение с медицинска насоченост в сравнение с тетрахидроканабинолът (ТХБ) една от причините, за което е ниската почти липсваща психогенна активност на КНБ (Campos et al. 2012).

ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ДАННИ ЗА КАНАБИДИОЛ И ПОВЛИЯВАНИТЕ ОТ НЕГО СИГНАЛНИ КАСКАДИ

Експериментални проучвания посочват възможността за употребата на КНБ, като субстанция индуцираща специфична клетъчна смърт и туморна регресия при различни по вид хематологични и солидни туморни образувания. Въздействието на канабиноидите най-общо се осъществява, чрез взаимодействията им върху СВ1 и СВ2. Transient receptor potential cation channel subfamily V member 1 (TRPV1), the orphan G protein-coupled receptor GPR55 and peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) се предполага, че действат като допълнителни ендоканабиноидни рецептори, но ефектите, кои-

то те оказват върху ендоканабиноидната система са все още въпрос на дебати в научните среди (Velasco et al. 2016). Експресията на СВ1 рецепторите не е ограничена само в нервната система, а се срещат свободно из целия организъм (Pertwee et al., 2010). СВ2 рецепторите са разположени основно в клетките на имунната система, но и те подобно на СВ1 могат да бъдат открити в клетки от друг произход като астроцити и някои невронни популации (Velasco et al. 2016). Експресията на СВ1 и СВ2 се срещат множество тумори от различен произход (Velasco et al. 2016; Pertwee et al., 2010). Увеличено ниво на СВ1 рецепторната популация се наблюдава при лимфом на ходжкин и неходжкинови лимфоми (Benz et al. 2013; Gustafsson et al. 2008). Експериментални модели на левкемии и мантелно-клетъчен лимфом, показват значителна ъпрегулация на СВ2 рецептора, която корелира с тяхната прогресия (Velasco et al. 2016). Такова увеличаване на количеството и СВ2 рецептора е наблюдавано от Feng и сътр. (2015) при клетъчни линии от ММ. Описана наскоро е и ролята в развитието на онкологичните заболявания на неканоничния канабиноиден рецептор GPR55. Открита е връзка между неговата свърхекспресия при ксенографски модели на различни тумори и тяхната прогресия. Нокдаун на този рецептор води до редуциране на туморната прогресия и пролиферация (Velasco et al. 2016). При хепатоцелуларен карцином аблацията на СВ1-рецепторите води до инхибиране растежа на тумора, други учени посочват увеличените нива на СВ2 – рецепторите като важен фактор при развитието на левкемия при експериментални модели след инфектирането им с левкемия-индуциращ вирус (Velasco et al. 2016). Независимо от тези открития съществуват и достатъчно данни в литературата подкрепящи, анти-онкогената роля на ендоканабиноидната система при различни видове неоплазии. Генетичната инактивация на СВ1/2 рецепторите, води до увеличен туморен растеж и развитие при колоректален карцином, карцином на панкреаса и интестинален карцином. Обратимото инхибиране на СВ2 при клетъчен модел на В-клетъчна левкемия е показател за намалена секреция на IL-6, което от своя страна води до туморна регресия и клетъчна смърт (Feng et al. 2014).

Необходими са още множество анализи в различни насоки. От една страна много прецизното анализиране на сигналните каскади, отключващи процесите свързани с активирането и/или потискането на ендоканабиноидната система. Желаното генетичното или фармакологично манипулиране на тези молекулярни механизми може да доведе до

канабиноид-индуцирана клетъчна смърт, инхибиране на туморния растеж или до неопластична пролиферация. Ето, защо е необходимо да бъдат изяснени механизмите, с чиято помощ ефекта на канабиноидите на КНБ, може да бъде насочен към анти-онкогена, а не про-онкогенна активност. Въпреки посочената противоречива информация, в последните 15 години безспорно е доказана ползата от канабиноидите и приложението им в онкологията. Канабидиолът за разлика от другите фитоканабиноиди притежава нисък афинитет към СВ-рецепторната популация, затова се предполага, че негативните ефекти като стимулиране на туморния растеж при него са изразени в значително по-ниска степен (Velasco et al. 2016). Противотуморния ефект на КНБ поне отчасти се дължи на освобождаването на кислородни радикали предизвикващи апоптоза в неопластичните клетки. При ксенографски модели на глиобластом е доказано активирането на каспаза 3 и 9, медирането на Са-йони и инхибирането на pAKT и Ki-67 (Singer et al. 2015). Съществуват данни относно косвен ефект на КНБ върху CXCR4, чрез модуляция на CB2, в (относително ниски концентрации), който от своя страна полиява CXCR4 и/или CD-147 медираната Т-клетъчна транс-мембранна миграция по-този начин се засягат регулирането на възпалителните процеси и имуните функции. При ММ с прогресията на заболяването се увеличава и CXCR4 и/или CD-147 медираната експресия. Singer и сътр. (2015) доказват, че приложението на (КНБ) води до инхибиране миграцията на клетъчни линии от ММ (U-266 и RPMI-8226) самостоятелно или в комбинация с (CSZ). Morelli и сътр (2014) съобщават за анти-туморния ефект на КНБ при клетки от пациенти страдащи от ММ, чрез активирането на TRPV2 и блокирането на NF-каппа-В. Ефектът на КНБ върху тези рецептори при U-266 и RPMI-8226 сенсibiliзира малигнените клетки към ефекта на други противотуморни субстанции като същевременно се осъществява и значителен антимиеломен ефект от КНБ. Повлияването на NF-каппаВ от КНБ при туморните заболявания е интересен феномен. За категоричното му доказване са необходими още фармакологични проучвания.

В допълнение към противотуморните ефектите на КНБ, може да се отбележи нормализирането на васкуларните процеси при експериментални модели представящи туморната ангиогенеза. Тези ефекти са характерни и за други канабиноиди, като най-вероятно се дължат на инхибирането на (VEGF) сигнаният път. Доказано е, че различни компоненти от този път като: най-проучваните рецепторни

субтипове (VEGFR1 и VEGFR2) понижават своята експресия в резултат на приложението на КНБ или ТХБ. Към антиангеогения ефект на КНБ или ТХБ в частност допринася и повлияването на СВ рецепторната фамилия. При миши модели с налични далечни метастази приложението на канабиноиди намаляват появата на нови и разрастването на стари метастични процеси. В някаква степен тези положителни ефекти се дължат на инхибирането на металлопротеазните ензими, инхибирането на туморната миграция и стимулирането на различни процеси на клетъчна смърт (Velasco et al. 2016). Специално КНБ оказва значително противораково действие - като специфично инхибира инвазивността и метастазирането при редица животински модели на онкологични заболявания. Тези си ефекти, той осъществява независимо от канабиноидните рецептори. Отчасти поне чрез понижаване експресията на ID-1 (transcription factor inhibitor of DNA binding-1) (Murasae et al. 2014; 2016). Важно е да се отбележи, че дори високи дози КНБ при нормални не-туморогенни клетки не се наблюдават цитолитични или цитотоксични ефекти дори при предизвикан клетъчен стрес (Velasco et al. 2016).

ТОКСИЧНОСТ НА КАНАБИДИОЛ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ МОДЕЛИ И ПРИ ХОРА

Приложението на канабидиол едновременно върху нормални кератиноцити, адипоцити и макрофаги в различни концентрации от (1-25 μM) не предизвика клетъчна смърт. Същите концентрации приложени при човешки клетки от карцином на гърда, колоректален карцином и др., водят до освобождаване на свободни радикали и умиране на туморните клетки. При друг *in vitro* тест и приложението на КНБ върху нормални човешки глиални клетъчни линии в доза до (50 μM) не се наблюдават негативни ефекти тях. Липсата на токсичност при нормалните клетки може да бъде обяснена донякъде с липсата на образуването в тях свободни радикали поради нормално функциониращите им антиоксиданти системи. Проведен *in vitro* тест за доказване на ембриотоксичността на КНБ липса на такава при приложението му в интервала в концентрации 6,4 32 и 160 μM . За разлика от ТХБ, който увеличава желанието за прием на храна при плъхове, чрез медиране на СВ1 и последващото индуцирано от освобождаване на допамин в нуклеус акумбенс, приложението на КНБ при затлъстели плъхове за 14 дневен период в дози от (2,5 до 5 мгкг), води до забележимо намаляване на теглото им. Ефектът на КНБ е премахнат при приложението на СВ2 антагонист. Няколко за-

дълбочени проучвания при плъхове са показали, че приложението на КНБ в различни концентрации от (1 до 2000 µg), не причинява промяна в параметри като: кръвно налягане, хематокрит, газова и електролитна обмяна. Отбелязан е антидепресантен и анксиолитичен ефект при мишки, но без да повлиява моторната им активност. Интересно проучване, при клетъчна линия MCF-7 от карцином на гърда показало, че в доза (1 -10 µM) КНБ не повлиява естрогеновите рецептори (Bergamaschi et al. 2011).

В проучвания на широк спектър от дозови интервали КНБ, не предизвиква сериозни странични ефекти при приложението му в тестове за остра и хронична токсичност. Не са наблюдавани признаци на зависимост у тестваните индивиди. Проведени тестове за остра токсичност при хора през 1970 г, при орално приложение в доза от 15-160 мг, инхалиране в доза 0,15 мг/кг и венозно приложение в рамките на 5 до 30 мг не са показали сериозни нежелани ефекти от неговото приложение. Хроничната токсичност на КНБ е била оценена в множество малки проучвания с големи дозови вариации. Най-общо при приложение на доза около 10 мг дневно за период от 21 дни не предизвиква изменения на ЕКГ и ЕЕГ показателите на тестваните индивиди. Отново при здрави доброволци приложението на КНБ в доза 300 мг за 135 дни не е довела до изменения в горепосочените показатели. Няколко единични случая при пациенти с различни неврологични заболявания като шизофрения, болест на Паркинсон съобщават за добра поносимост на КНБ в дози от 600 до 1500 мг, с наличието на по-малко странични ефекти в сравнение със стандартните им терапии. Най-честите НЛР били увеличени пролактинови нива, екстрапирамидни симптоми и покачване на телло. По-сериозни странични ефекти при хора се съобщават в доза от 2,5 до 10 мг/мл, блокира синтеза на IL-10, които изпълнява комплексна роля в комуникацията между антиген представящите клетки Th1 и Th2 клетъчните популации. Нарушаването на неговата синтеза може да доведе до влошаване на определени състояние както и подобряване на други като болест на Крон например. Някои резултати посочват, че КНБ може да предизвика бифазен имуноен отговор в зависимост от своята концентрация (стимулиращ ефект в наномоларни и инхибиторен ефект във високи дози). Канабидиолът *in vitro* повлиява и СУР-Р450 монооксигеназите и редица MDR транспортери при туморни клетъчни линии от рак на гърда, при които едновременното му приложение с класически цитостатици води до повишена интрацелуларна концентрация на последните. По отношение на

СУР-Р450 (КНБ) блокира ковалентно СУР-3А4 при краткотрайно приложение, докато при дълготрайно го стимулира. Сериозни негативни ефекти са отчетени след приложението му при маймуни в доза над 200 мг/кг води до увеличаване на теллото и сърдечно съдови смъщения, тремор и седация (Bergamaschi et al. 2011; Sachs et al. 2015).

КАНАБИДИОЛ - КЛИНИЧНИ ДАННИ

Разтвор за орално приложение с търговско име Epidiolex, съдържащ 98 % КНБ е получил статут на лекарство сирак в САЩ за лечението на синдром на Dravet (тежка форма на миоклонична епилепсия, проявяваща се в началото на 6 месец при новородени), в момента тече фаза III-клинично проучване с обещаващи начални резултати (Dev, 2016). Канабидиолът разкрива обещаващ потенциал като антитуморна субстанция при различни видове неопластични заболявания както при солидни тумори така и при лимфоми (Massi et al. 2013). Канабиноидите понастоящем се използват успешно като част от комплексните палиативни грижи за пациентите страдащи от онкологични заболявания. Те са ефективни при облекчаване на състояние на хронична болка и емезис. Препарати като дронабинол и набилон са получили разрешение за употреба от FDA, при пациенти, които неуспешно са лекувани с конвенционални антиеметични средства. Канада е първата страна в света одобрила приложението на орални капки съдържащи екстракт от канабис в съотношение (1:1-ТХБ : КНБ) за облекчаване на болка резултат от онкологично заболяване с търговско име Sativex. В няколко страни по света Израел, Южен Уелс и Австралия текат проучванията относно ефекта на екстракт от канабис и неговите потенциални ефекти при пациенти на палиативно лечение (Aggarwal 2016). При проведено 8 седмично клинично проучване в Израел включващо 131 пациенти приемащи канабис екстракт (КНБ; ТХБ) са отчетени значително намаляване на симптоми като: болка, гадене повръщане, умора, анорексия и др. Друг интересен факт от това проучване е намаляването на количеството опиоидни аналгетици при 31 от 70 пациента използващи такива медикаменти от началото на проучването (Aggarwal 2016). Единични случаи от медицинската практика в Канада при педиатрични пациенти един с АЛЛ и двама с пилочитна астроцитомата (Aggarwal 2016) съобщават за забележим противотуморен ефект, чрез оценка с образна диагностика.

Пилотно проучване в Испания, при което на пациенти с глиобластом е приложен ТХБ интракра-

ниално чрез използването на стерилен катетър, се наблюдавало значително намаляване на туморната маса отново доказано с помоща на образно диагностичиране. В процес на провеждане са множество клинични проучвания с канабидиол и екстракт от канабис в съотношение (1:1-ТХБ : КНБ) под формата на оромукозален спрей (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02255292>) при различни солидни туморни формации. Пилотно проучване с КНБ използван за лечение на синдрома „присадка срещу приемник“ провеждано в Израел, при пациенти преминали алогенна костно мозъчна трансплантация, показва много обещаващи начални резултати (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT02392780>).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описаните проучвания показват значителния напредък постигнат последните години при използването на канабиноидите за борба с онкологичните заболявания. Няколко проучвания *in vivo* и *in vitro* доказват добрата поносимост и безопасност на КНБ при хора и животни. Отчетените възможни лекарствени взаимодействия и интравидови различия трябва да бъдат взети под внимание. Различните пътища на приложение осигуряват различен полуживот на канабидиола средно около 24 часа. Положителния ефект на субстанцията при различни състояния, възпалителни и онкологични трябва да бъде отчетен, но за да навлезе по-пълно в медицинската практика са необходими още много задълбочени проучвания.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Vekov T., Lebanova H., Grigorov E. (2015). Pharmacotherapeutic recommendations for application of target oncological drug therapies for treatment of breast cancer in Bulgaria—therapeutic efficacy and cost effectiveness. *Journal of BUON: official journal of the Balkan Union of Oncology*, 20(6): 1420-1425.
2. Aggarwal S. K. (2016). Use of cannabinoids in cancer care: palliative care. *Current Oncology*, 23:33–S36.
3. Borgelt L.M., Franson K.L., Nussbaum A.M., Wang G.S. (2013). The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. *Pharmacotherapy*, 33: 195–209.
4. Benz A.H., et al. (2013). Expression and functional relevance of cannabinoid receptor 1 in Hodgkin lymphoma. *PloS one*, 8(12): e81675
5. Campos A.C., Moreira F.A., Gomes F.V., Del Bel E.A., Guimarães F.S. (2012). Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 3364–78.
6. <http://Dev-gwpharma.pantheonsite.io/about-us/news/gw-pharmaceuticals-announces-positive-phase-3-pivotal-study-results-epididolex>
7. Feng, R., Milcarek, C. A., Xie, X.-Q. (2014). Antagonism of cannabinoid receptor 2 pathway suppresses IL-6-induced immunoglobulin IgM secretion. *BMC Pharmacology & Toxicology*; 15:30.
8. Gustafsson K., Wang X., Severa D., Eriksson M., Kimby E., Merup M., Christensson B., Flygare J., Sander B. (2008). Expression of cannabinoid receptors type 1 and type 2 in non-Hodgkin lymphoma: Growth inhibition by receptor activation. *International journal of cancer*, 8:1025-1033.
9. Velasco G., Hernández-Tiedra S., Dávila D., Lorente M. (2016) The use of cannabinoids as anticancer agents. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 4;64:259-66.
10. Massi P., Solinas M., Cinquina V., Parolaro D. (2013). Cannabidiol as potential anticancer drug. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 27:303–312.
11. Machado Bergamaschi M., Helena Costa Queiroz R., Waldo Zuardi A., Crippa A. S. (2011) Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. *Current drug safety*, 4 :237-49.
12. Morelli M.B., et al. (2014). The effects of cannabidiol and its synergism with bortezomib in multiple myeloma cell lines. A role for transient receptor potential vanilloid type-2. *International journal of cancer* 11:2534-2546.
13. Murase R., Sumida T., Kawamura R., Onishi-Ishikawa A., Hamakawa H., McAllister S.D., Desprez, P.Y. (2016). Suppression of invasion and metastasis in aggressive salivary cancer cells through targeted inhibition of ID1 gene expression. *Cancer letters*, 377:11-16.
14. Murase R., et al. (2014). Targeting multiple cannabinoid anti-tumour pathways with a resorcinol derivative leads to inhibition of advanced stages of breast cancer. *British journal of pharmacology*, 171:4464-4477.
15. Pertwee A.C. Howlett M.E. Abood S.P. Alexander V., Di Marzo, M.R. et al. (2010). International Union of Basic and Clinical Pharmacology. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB1 and CB2. *Pharmacol Rev*, 62.;588-631
16. Sachs, Jane, Erin McGlade, and Deborah Yurgelun-Todd. (2015). Safety and Toxicology of Cannabinoids. *Neurotherapeutics*, 12.4: 735–746.
17. Singer E., Judkins J., Salomonis N., Matlaf L., Soteropoulos P., McAllister S., Soroceanu L., (2015). Reactive oxygen species-mediated therapeutic response and resistance in glioblastoma. *Cell death & disease*, 6:1601.
18. Velasco G., Hernández-Tiedra S., Dávila D., Lorente M. (2016) The use of cannabinoids as anticancer agents. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 4;64:259-66.
19. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02255292>
20. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02392780>

✉ **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

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

ПРЕВОДНА СТАТИЯ TRANSLATED ARTICLE

The original source of this article is: Barnett NL, et al.
Patient-centred management of polypharmacy: a process for practice.
Published by group.bmj.com.
Eur J Hosp Pharm 2016;23:113–117. doi:10.1136/ejhpharm-2015-000762

УПРАВЛЕНИЕ НА СВРЪХПОТРЕБАТА НА ЛЕКАРСТВА (ПОЛИПРАГМАЗИЯТА), ОРИЕНТИРАНО КЪМ ПАЦИЕНТА – ПРАКТИЧЕСКИ ПОДХОД ОТ СЕДЕМ СЪПКИ

Нина Л. Барнет¹, Лели Обо², Кейти Смит³

¹Фармацевтичен отдел, Болница Нортуик Парк, Обединено Кралство

²Обществени здравни услуги, Гръст Гайс & Св. Тома, Лондон, Обединено Кралство

³Медицински информационни услуги на Източна Англия,

Отдел за фармация & управление на лекарствата, Болница Инсуич, Инсуич, Обединено Кралство

PATIENT-CENTRED MANAGEMENT OF POLYPHARMACY: A PROCESS FOR PRACTICE

Nina L Barnett¹, Lelly Oboh², Katie Smith³

¹Pharmacy Department, Northwick Park Hospital, Harrow, UK

²Community Health Services, Guys & St. Thomas NHS Trust, London, UK

³East Anglia Medicines Information Service, Department of Pharmacy & Medicines Management, Ipswich Hospital, Ipswich, UK

РЕЗЮМЕ

Лекарствата са най-често срещаната интервенция за подобряване на здравето. Броят лекарства, приемани от по-възрастните хора във Великобритания стабилно расте през последните три десетилетия. „Свърхупотреба на лекарства“ („полифармация“ – ‘polypharmacy’) е термин, който означава предписване или приемане на много лекарства. Нараства загрижеността в средите на първичната и специализираната медицинска помощ относно рисковете на свърхупотребата на лекарства. Тези тревоги са основани на данни за зависимост между свърхупотребата на лекарства и повишената честота на нежелани лекарствени реакции, хоспитализации, увеличени разходи за здравеопазване и неспазване на назначеното лечение. За Великобритания през последните 20 години това в голяма степен може да се отдаде на по-големия спектър налични лечения, базирани върху доказателства, насърчавани чрез терапевтични указания. Тези лечения са предназначени за отделни заболявания, за сметка на комплексен подход към едновременното наличие на повече болести (мултиморбидността), което засяга много пациенти в напреднала възраст. Също така в момента няма достатъчно национални указания, базирани върху доказателства, за намаляване и спиране на лекарства и отчитане на позицията на пациента. В тази статия се прави обзор на наличната литература във Великобритания за свърхупотребата на лекарства, с описание на четири ключови ресурса, всички от които ползващи международна литература и визиращи лекарствените аспекти на свърхупотребата на лекарства от гледна точка на клинициста. Подходът, ориентиран към пациента, съчетава както позицията на клиничните здравни професионалисти, така и на пациента. Материалът е разработен с ползване на съществуващия инструментариум и източници и е предназначен да насърчава извършването на прегледи на приеманите лекарства (medication reviews), които са на принципа на взаимодействието между пациент и клиничен специалист. Идеята е да се предостави информативна база за решения за спиране на лекарства и предприемане на мерки

за управление на свръхупотребата на лекарства като част от цялостните стратегии за оптимизиране на лекарствата за пациентите. Представен е нагледно модел от седем стъпки, който включва указания за аспектите, които следва да се отчетат, действията, които да се предприемат и въпросите, които да се задават, за намаляване на свръхупотребата на лекарства и за безопасно преустановяване употребата на предписани лекарствени продукти.

ABSTRACT

Medicines are the most common intervention to improve health. The number of medicines taken by older people in the UK has been steadily increasing for the last three decades. Polypharmacy is a term that refers to either the prescribing or taking many medicines. Concerns about the risks of polypharmacy in primary and secondary care are growing, supported by evidence which associates polypharmacy with increased adverse drug events, hospital admissions, increased healthcare costs and nonadherence. In the UK, this can largely be attributed, over the last 20 years, to the greater availability of evidencebased treatments promoted through therapeutic guidelines which are designed for single conditions, rather than addressing the multimorbidity that affects many older people. There is also currently a paucity of evidence-based national guidance around reducing and stopping medication and incorporating the patient perspective. This paper reviews current UK literature around polypharmacy including a description of four key resources which all make use of international literature and all focus on the medication aspects of polypharmacy from a clinician's perspective. The patient-centred approach combines both clinical health professionals and patient perspective. Developed using existing resources, it is designed to assist with collaborative (patient and clinician based) medication review to inform decisions around deprescribing and address polypharmacy as part of overall strategies to optimise medicines for the patient. Presented as a diagrammatic representation in seven steps, it also includes guidance on points to consider, actions to take and questions to ask in order to reduce polypharmacy and undertake deprescribing safely.

ВЪВЕДЕНИЕ

Над една трета от лицата над 75 г. във Великобритания приемат редовно четири или повече лекарства¹, като показателят нараства до средно седем лекарства на човек на ден в домовете за дългосрочна грижа.² Броят лекарства, приемани от лица в напреднала възраст във Великобритания стабилно расте през последните трийсет години.

„Полифармация“ или „полипрагмазия“ („свръхупотреба на лекарства“) е термин, който означава предписване или приемане на много лекарства. Дълго време понятието се е отнасяло до предписването или употребата на лекарства над определен брой, поне четири или пет, или повече лекарства на ден.³ В последно време се използва в контекста на „предписване или приемане на повече лекарства от клинично необходимото“, тъй като използването на показателя „брой лекарства“ е без особена клинична стойност при тълкуването на индивидуалните потенциални проблеми. Британската организация с идеална цел в областта на здравеопазването „Кинг'с Фънд“ (King's Fund) диференцира между „целесъобразна“ и „проблемна“ свръхупотреба на лекарства. Авторите на настоящата студия считат, че разграничаването е основателно и следва да се прави разлика между пациенти, за които има ползи от повече лекарства

и такива, за които би било удачно да се извърши преглед на приеманите лекарства и съответно тяхното намаляване.

В този материал се прави обзор на основни указания във Великобритания относно свръхупотребата на лекарства и се представя инструмент за практика, ориентиран към пациента. Инструментът е предназначен за клинични специалисти, които да извършват състоятелен, обоснован върху данни, ориентиран към пациента цялостен и систематичен преглед на приеманите лекарства – такъв преглед, какъвто самите здравни специалисти биха желали за собствените си близки и приятели.

Редица фактори оказват влияние върху ръста на предписаните лекарства, включително навлизането на медицината, основана върху доказателства; увеличението на броя заболявания, от които едновременно страда едно лице и на продължителността на живота; предоставянето на достъп до все повече и повече лечения без възрастови ограничения и все по-големите очаквания за лечение от страна на пациентите и техните близки. Това прави свръхупотребата на лекарства по-скоро правило, отколкото изключение за много пациенти. Лекарствата са най-често срещаната интервенция за подобряване на здравето. Нараства загрижеността в средите на първичната и специализираната медицинска

помощ относно рисковете на свръхупотребата на лекарства. Тези тревоги са въз основа на данни за зависимост между свръхупотребата на лекарства и повишената честота на нежелани лекарствени реакции, хоспитализации, увеличени разходи за здравеопазване и неспазване на назначеното лечение.^{3 4 5 6}

В резултат на това се появяват предложения „полифармацията (полипрагмазията) като такава концептуално да се счита за „заболяване“, с възможни усложнения, по-сериозни от онези на заболяванията, за които са предписани съответните лекарства“.⁷ Макар смело и вероятно спорно, твърдението ясно показва мащаба на разпространение и потенциалната сериозност на свръхупотребата на лекарства като проблем на здравеопазването.

ТЕРМИНОЛОГИЯ

През последните години няколко термина се използват за описание на ситуации на прием на повече лекарства, които са свързани с полифармацията. Това включва „олигофармация“ (‘oligopharmacy’), „спиране на предписано лекарство“ (deprescribing) и „хиперполифармация“ (‘hyperpolypharmacy’) (вж. Каре 1). При все че тези термини се срещат в литературата, те не са особено полезни, заради неуниверсалното си навлизане и многото фактори, освен броя лекарства, които влияят върху свръхупотребата на лекарства.

АНАЛИЗ НА РЪСТА НА СВРЪХУПОТРЕБАТА НА ЛЕКАРСТВА И ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВОТА

Във Великобритания това развитие през последните 20 години може в голяма степен да се отдаде на все по-големия спектър налични терапии, основани на доказателства, насърчавани чрез терапевтични ръководства. Употребата на тромбоцитни антиагреганти след прекаран инфаркт на миокарда и инсулт са подходящ пример. До момента обаче има указания за управлението на заболявания по отделно. Пациенти с дългогодишни заболявания, особено в напреднала възраст, обикновено страдат от множество болести, а тези указания се отнасят само за лечението на отделните такива. Също така всяко едно заболяване обикновено се следи от различен специалист и липсата на актуално медицинско досие, на разположение едновременно на всички доставчици на здравни услуги и пациенти във Великобритания, често води до проблемна свръхупотребата на лекарства. С увеличаването на броя на предлаганите лекарства, които могат да се закупят

без рецепта и слабата координация и комуникация между клиничните специалисти, управляващи лекарствата, често е трудно изготвянето на прецизен преглед на приеманите лекарства. Изследвания от неотдавна¹² разглеждат предизвикателството за млади лекари, свързано с нагласи и информираност, което представлява прегледът на приеманите лекарства в болници.

Когато предписват лекарства, лекарите, грижещи се за пациенти с няколко заболявания, се изправят пред допълнителното предизвикателство, свързано с липсата на национални, базирани върху доказателства указания за намаляване и спиране на лекарства и отчитане на позицията на пациента. Също така е трудно да се разбере кой е най-добрият подход към различните и взаимосвързани фактори, свързани със случаи на пациенти с повече заболявания и крехко и уязвимо състояние, което не позволява оптимизиране на лекарствата.

ОПТИМИЗИРАНЕ НА ЛЕКАРСТВА ЧРЕЗ УПРАВЛЕНИЕ НА ПОЛИФАРМАЦИЯТА: ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРАТА

За да се справят с проблемната свръхупотребата на лекарства, медицинските лица имат нужда от структуриран подход, който е достатъчно гъвкав, за да може да се индивидуализира. Налице са редица полезни документи^{1 3 4 5} от неотдавна, подкрепящи прегледите на приеманите лекарства в контекста на свръхупотребата на лекарства.

Националната здравна служба на Шотландия и шотландското правителство през октомври 2012 г. изготвиха Указания в областта на свръхупотребата на лекарства, с последваща актуализация през март 2015 г. Указанията от 2012 г. представят обосновката за мерките по отношение на свръхупотребата на лекарства, групите пациенти, които биха имали ползи от прегледи на приеманите лекарства при свръхупотребата на лекарства и общото съдържание на прегледа. Въпреки че документът препоръчва използването на данни по линия на инструмента за определяне на степента на уязвимост на здравето на пациентите SPARRA (Scottish Patients at Risk of Readmission and Admission - „Шотландски пациенти, които са в риск от повторна хоспитализация“), концепцията може лесно да се прилага и на други места. Вторият раздел съдържа клинична информация от базирани на доказателства източници като обосновка за провеждането на преглед на приеманите лекарства, като се включват числени показатели (с обяснение на съответното им значение), които да се използват за определяне на

стойности, при които се постигат съответно терапевтични ползи и вреди за отделни лекарства и лекарствени групи. Описаната процедура на преглед на лекарствата е клинично ориентирана и е в подкрепа на медицинския специалист, с необходимата клинична информация за извършване на състоятелен преглед. Отделно се разглежда рискът, свързан с високорискови лекарствени продукти, по категории съгласно Националния рецептурен справочник на Великобритания (UK British National Formulary (BNF)), с определяне на клинични състояния на пациенти, при които се повишава рискът при свръхупотреба на лекарства. Актуализираните през 2015 г. Указания на Работната група по модела за управление на свръхупотребата на лекарства към шотландското правителство дават допълнително общи

Каре 1. Терминология и дефиниции, свързани с полифармацията

- Целесъобразна полифармация: Предписване на едно лице [на повече лекарства] за сложни състояния или за многобройни заболявания при обстоятелства, позволяващи оптимизиране на лекарствата и при които лекарствата се предписват съгласно най-сериозни доказателства.⁴
- Проблемна /проблематична/ полифармация: Случаи на предписване на повече лекарства, без това да е целесъобразно или случаи, в които не се постигат предвидените ползи от лекарствата.⁴
- Олигофармация ('oligopharmacy'): Стремжът е да се насърчава целенасочено избягване на свръхупотреба на лекарства, което, в числено изражение, би представлявало предписване на по-малко от 5 лекарства с рецепта на ден.⁸
- Спиране на предписано лекарство (deprescribing): сложен процес, необходим за безопасно и ефективно преустановяване (спиране) на нецелесъобразно лекарство, като се отчита обстоятелството, че повечето данни в подкрепа на спиране на лекарствата са емпирични и основани на физическото функциониране на пациента, съпътстващи заболявания, предпочитания и начин на живот.⁹
- Хиперполифармация ('hyperpolypharmacy'): нов термин, отнасящ се до предписването на 10 или повече лекарства; терминът е навлязъл в употреба за разграничение от термина „свръхупотреба на лекарства“, който е все по-често срещан.^{10 11}

сведения за зависимостите между свръхупотребата на лекарства, нестабилното здраве и наличието на повече заболявания едновременно. Представена е по-подробна информация за определянето на целевите групи от населението при установяването на съвкупности от лица с висок риск, както и нов подход за прегледа на приеманите лекарства при свръхупотреба на лекарства под формата на седемстъпкова схема за управление на лекарствена терапия с оглед лекарствените аспекти. Това е полезен метод за оценка на всяко едно лекарство откъм ползи и рискове за индивидуалния пациент, включително подход, базиран върху доказателства.

Актуализираното ръководство съдържа и основни елементи за прегледа на лекарствата, по лекарствени позиции и групи, съгласно категориите на BNF. Нов момент е разделът за „горещи теми“, в който се представят заболявания и лекарства, заслужаващи специално внимание, като преглед на антипсихотични лекарства, рисковете от падания и пр.

Съветът по здравеопазване към Националната здравна служба на Уелс публикува документа „Свръхупотреба на лекарства: Указания за предписване на лекарства за лица в напреднала възраст и крехко здраве“, като практическо ръководство за здравни професионалисти, интересуващи се от извършване на прегледи на приеманите лекарства при свръхупотреба на лекарства в работата си. Те съдържат резюмета в рамките на страница на общата информация, въз основа на диаграми; процедура за извършване на преглед на лекарствата; високорискови лекарствени продукти; уязвимо състояние и съкратена очаквана продължителност на живота; и полезни препратки. В ръководството има и по-подробни указания с обяснения на практическите аспекти на спирането на конкретни групи лекарства. Приложенията съдържат образци на листовки за пациенти за информация за лекарствата и списък с полезни материали и източници.

„Кинг'с Фънд“ изготви през 2013 г. доклад от 68 страници с подробно изследване на проявите на свръхупотребата на лекарства в различни условия на здравни грижи, основни въпроси и области на развитие. Там се въвеждат понятията „целесъобразна“ и „проблемна“ свръхупотреба на лекарства. Визират се ползите от целесъобразната свръхупотреба на лекарства и рисковете от проблемната свръхупотреба на лекарства, както с оглед клинично ориентираните аспекти, така и аспектите, ориентирани към пациента. Негативите при проблемната свръхупотреба на лекарства включват разхищението на лекарства и лошото придържане на на-

значеното лечение. Отчита се фактът, че повечето данни и доказателства са във връзка с използването на лекарства за отделни заболявания и се посочват белите полета в указанията за мултиморбидността (проблематика, с която в момента се е заел Националният институт за върхови постижения в областта на здравето и здравните грижи на Великобритания - UK's National Institute for Health and Care Excellence). Дават се препоръки за практиката във връзка с намалена очаквана продължителност на живота и управлението на хронични заболявания. И накрая по Програмата PrescQIPP¹³ са изготвени редица материали в помощ на здравните работници за намаляване на свръхупотребата на лекарства. Интернет страниците дават обща информация по темата и представят работата по проекта до момента, включително общ констативен преглед ('landscape review') на свръхупотребата на лекарства и спирането на лекарства, бюлетин и практическа помощ за установяване на пациенти в риск за общопрактикуващи медицински специалисти. Кратките указания за безопасно и целесъобразно ползване на лекарства от юни 2013 г. (The Safe and Appropriate Medicines Briefing) посочват най-важните десет терапевтични области/лекарствени групи, изискващи внимание. Кратките указания за безопасно и целесъобразно ползване на лекарства от юни 2013 г. използват категориите съгласно BNF за определяне на възможни лекарствени проблеми, свързани с клинични аспекти и с разходи, в подкрепа на оптимизирането на употребата на лекарства и намаляването на свръхупотребата на лекарства. Има и приложение с листовка с полезна информация за пациента и плакат с кратко представяне на извършеното до момента. Най-новото допълнение към тези материали е „Общият констативен преглед“ - проучване на използваните системи и инструменти на органите, [ангажирани с предоставянето на здравни грижи към Националната здравна служба, съгласно Закона за здравните и социалните грижи от 2012 г. - CCGs, Clinical Commissioning Groups и CSUs, Commissioning Support Units, съответно Групи за възлагане на договори за клинични услуги и Звена за подкрепа на възлагането на договори за клинични услуги, бел. прев.], включително значението на и нагласите към свръхупотребата на лекарства и спирането на лекарства, местни проекти и предизвикателства при осъществяването. Основните констатации касаят трудността, свързана с терминологията за пациентите и необходимостта от обществена осведоменост и желание за споделяне на ресурси.

ПОДХОД, ОРИЕНТИРАН КЪМ ПАЦИЕНТА

Въпреки че наличните ресурси предлагат комплексни насоки за определяне и управление на свръхупотребата на лекарства, те предимно са с оглед медицинския специалист при установяването на проблемна свръхупотреба на лекарства и последващото ѝ управление. Вярваме, че за решаване на негативните аспекти на свръхупотребата на лекарства за клиницистите ще е полезно да добавят подход, ориентиран към пациента, структуриран да съчетава позицията, както на здравния специалист, така и на пациента и достатъчно гъвкав, за да може да бъде индивидуализиран. Фигура 1 нагледно представя подхода, разработен за целта.

Подходът, заедно с обяснителните записки, е показан във Фигура 1. При изготвянето му е ползвана експертността на британската Служба за лекарствена информация¹⁴ (UK Medicines Information Service) за осигуряване на доказателствени данни, експертната практика на висококвалифицирани специалисти с опит при пациенти с проблеми, свързани с полифармация, както и принос от страна на пациенти.

Обяснителните бележки след диаграмата на процеса посочват на читателя целта на всяка от седемте стъпки от схемата, моментите, които следва да се взимат предвид, действията, които да се предприемат и въпросите, които да се задават за намаляване на свръхупотребата на лекарства и безопасно спиране на лекарства. Въпреки че пациентите с полифармация често имат множество проблеми, свързани с лекарствата, ръководството позволява на практика да определя приоритета на проблемите съобразно важноста им за пациента, рисковете, ползите и наличните доказателства/основания, след което да се съсредоточи върху един от основните проблеми или върху малък брой от основните проблеми, вместо да се стреми да реши всички отведнъж. Подчертава се необходимостта от ефективна комуникация с пациента, неговите близки или лицата, които полагат грижи за него и другите здравни професионалисти при всяка от седемте стъпки от процеса, за да се гарантира своевременно предприемане на промени и последващи действия. Този процес обогатява наличните публикувани материали по силата на това, че прегледът на лекарствата се извършва с оглед позицията на пациента и е замислен да помага на медицинските специалисти при овладяването на свръхупотреба на лекарства като част от общите стратегии за оптимизиране на употребата на лекарства. За повече информация, включително обобщено представяне на основ-

ни документи и списък с полезни инструменти и материали, вж.: <http://www.medicinesresources.nhs.uk/en/Communities/NHS/SPS-E-and-SE-England/Meds-use-and-safety/Service-deliv-anddevel/Older-people-care-homes/Polypharmacy-oligopharmacy-deprescribing-resources-to-support-local-delivery/>

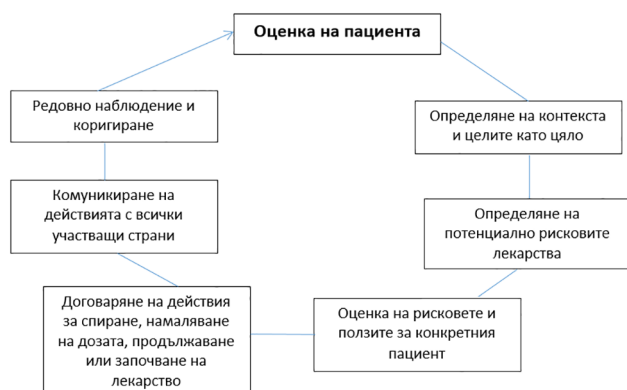
Ръководството е съобразено с практическото приложение на подхода. В него се обяснява целта на всяка от стъпките и се дават указания за моментите, които следва да се отчетат, действията, които да се предприемат и въпросите, които да се задават, за намаляване на свръхупотребата на лекарства и за безопасно преустановяване на предписани лекарствени продукти.

СЕДЕМ СЪПКИ ЗА УПРАВЛЕНИЕ НА СВРЪХУПОТРЕБАТА НА ЛЕКАРСТВА

1. Оценка на пациента: Целта на тази стъпка е да се установят проблемите, свързани с лекарства, позицията и приоритетите на пациента, включително да се разбере върху какво желае да се съсредоточи пациентът в този момент.
 - Кой от лекарствата са важни за пациента и/или обгрижващите го, проблеми, които има пациентът и/или обгрижващите го, какво желаят да обсъдят или прегледат.
 - Техният опит във връзка с приемането на лекарства и как той се вписва в рутинното им ежедневие.
 - Попитайте пациента какво желае от прегледа.
 - Снемете функционална анамнеза от пациента и/или обгрижващите го.
 - Направете подробна инвентаризация на всички лекарства, приемани от пациента и схемите на прием.
2. Определете контекста и общите цели: Целта на тази стъпка е да се види как употребата на ле-

карствата се вписва в или въздейства върху целите на пациента за здравето като цяло, с оглед неговата функционалност, очаквана продължителност на живота и степен на уязвимост/нестабилност.

- Снемете медицинска анамнеза, социално-битов статус и история на използваните лекарства от наличната документация/регистри.
 - Налице ли е намалена очаквана продължителност на живота? Пациентът нестабилен/уязвим ли е?
 - Въз основа на вашата оценка от стъпки 1 и 2, определете заедно с пациента лекарствените проблеми и ползи, които той иска да се решат.
3. Определете всички потенциално неподходящи/нецелесъобразни лекарства от точния и пълен списък на лекарствата: Целта на тази стъпка е да се прегледат ВСИЧКИ лекарства за пациента, съгласно най-състоятелните налични проучвания и с оглед позицията на пациента.
 - Прилагайте подход, основан на доказателства, например процедурния набор на Националната здравна служба на Къмбрия (или друга версия на STOPP/START).
 4. Направете оценка на рисковете и ползите с оглед конкретния пациент и обсъдете с пациента кои действително са нецелесъобразните лекарства и приоритетите за преглед. Целта на тази стъпка е да се потвърди или отхвърли нецелесъобразността на всяко лекарство, определено в стъпка 3, въз основа на индивидуалните приоритети на пациента, както и непосредствените клинични приоритети.
 - Установете нови симптоми/заболявания, съпоставете ги с момента на започване на прием на лекарството
 - Задавайте въпроси за оплаквания, които са или не са налице в момента, времеви период, отзвучаване?
 - Има ли основание за прием на всяко лекарство?
 - Какви вреди и ползи – действителни и такива, за които пациентът счита че са налице, има пациентът за всяко лекарство с оглед заболяването си:
 - Започнете с общи, отворени въпроси, напр. „Кажете ми за лекарствата ви за болка?“
 - Преминвайте към по-конкретни, затворени въпроси: „Считате ли, че лекарството действа?“



Фигура 1. Обяснение на седемте стъпки

- Проучете конкретните рискове и ползи за всяко лекарство, с оглед индивидуалните обстоятелства на пациента, вкл. намалена очаквана продължителност на живота. Дали съответното лекарство е абсолютно необходимо, като напр. левотироксин?
 - Целта е да се гарантира, че ВСЯКО лекарство отговаря индивидуално на нуждите на пациента, на клиничната и социалната ситуация и съпътстващите заболявания. Отчетете предпочитанията на пациента и способността да спазва договорения режим.
 - Договорете действия за спиране, намаляване на дозата, продължаване или започване на лекарство. Целта на тази стъпка е да се договорят действия с пациента и предписващия лекар.
 - Договорете как да процедурите с пациента, включително с обяснения за насочване към предписващи лекари, когато е необходимо.
 - Излагайте ясно и просто вариантите за предписващите лекари.
 - Когато е необходимо, представете писмено резюме за предписващия лекар и/или за досието на пациента, като посочвате ясно основанията, договорените действия и наблюдението, с екземпляр за пациента.
5. Комуникирайте с останалите страни, според необходимостта. Целта на тази стъпка е да се улесни осъществяването на действията, свързани с лекарствата и да се гарантира подкрепа от всички участващи страни.
- Представете писмено резюме, като посочвате ясно основанията за всяка смяна на лекарство, договорените действия и наблюдението. Осигурете копие на аптеката, обслужваща пациента, на социалните служби, другите здравни служби и професионалисти, обгрижващите пациента у дома и болничните клиницисти, в зависимост от нуждата. Спазвайте приложимите местни регламенти относно предоставянето на съгласие и управлението на данни.
 - Изготвяне на документ, до който да имат достъп съответните служби, след извършване на процедурите на местно ниво.
6. Извършвайте редовно наблюдение, преглед и корекции. Целта на тази стъпка е да се осигурява последователност в предоставянето на грижи чрез организирана верига на професионална отговорност.
- Обсъдете наблюдението, което пациентът може да очаква, от кого и кога.
 - Информирайте съответните лица/органи за извършените промени и/или предприемете действия по тях (след получаване на надлежното съгласие на пациента).
 - Уверете се, че промените са ясни, особено ако не се изписва рецепта.

ПРИЛАГАНЕ НА ПОДХОДА НА ПРАКТИКА

Подходът е в полза на прегледа на приеманите лекарства и спирането на лекарства, на принципа на взаимодействието и сътрудничеството, в контекста на свръхупотребата на лекарства. Целта на седемстъпковия процес е да се подходи към свръхупотребата на лекарства като част от цялостните стратегии за оптимизирането на лекарства.¹⁵ Очаква се с прилагането на подхода от начало докрай да се осигурява назначено спиране на лекарства, което протича безопасно, съгласувано и ефективно, за оптимизиране на употребата на лекарства и за осигуряване на допълнителни резултати за пациентите, освен клиничните маркери. Мултидисциплинарният подход, ръководен от клиницист с подходящата квалификация да извършва прегледи на приеманите лекарства за лицата в напреднала възраст, би гарантирал надлежни резултати за всички аспекти на грижата, свързана с лекарствата. Схемата може да се използва за последващи консултации за решаване на един проблем, свързан с полифармацията или на малък брой такива проблеми, установени в контекста на общите цели за пациента. Въпреки че по всяка вероятност подходът би бил най-приложим за грижи, базирани в общността, той може да бъде използван универсално при предоставянето на лечебни грижи и за всички случаи на взаимодействие между пациент и лекар, когато се обсъждат или преглеждат лекарства.

ОБООБЩЕНИЕ

Свръхупотребата на лекарства се свързва с повишен риск от нежелани ефекти, падания, лекарствени взаимодействия, взаимодействия между лекарство и заболяване, лекарствени грешки и лошо спазване на назначената терапия. Редица източници на данни във Великобритания подкрепят управлението на тези казуси от позицията на медицинския специалист. Настоящият подход надгражда върху работата, извършена до момента, за да се изведе система, в центъра на която е пациентът. Надяваме се това да помогне на практиците

в работата им по управление на свръхупотребата на лекарства с ориентация към пациента, с оглед цялостна оптимизация на лекарствата за доброто на пациентите.

Благодарности: *Изказва се благодарност на д-р Рупърт Пейн (Rupert Payne) за коментарите му по един от проектите на материала.*

Конкуриращи се интереси: *Не са обявени.*

Валидация на източници и рецензия: *Не е възлагана; извършена е външна рецензия.*

Дата на получаване: 27 юли 2015 г.

Дата на редактиране: 2 ноември 2015 г.

Дата на приемане: 11 ноември 2015 г.

Първа публикация онлайн: 23 декември 2015 г.

ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА И ИЗТОЧНИЦИ

1. NHS Scotland and The Scottish Government. Polypharmacy Guidance, October 2012. <http://www.central.knowledge.scot.nhs.uk/upload/Polypharmacy%20full%20guidance%20v2.pdf>
2. Barber N, Alldred DP, Raynor DK, et al. Care homes' use of medicines study: prevalence, causes and potential harm of medication errors in care homes for older people. <http://qualitysafety.bmj.com/content/18/5/341.full>
3. NHS Wales Health Board. Polypharmacy: Guidance for Prescribing in Frail Adults Practical guide, full guidance, BNF sections to target. May 2013. <http://www.wales.nhs.uk/sites3/documents/814/PrescribingForFrailAdults-ABHBpracticalGuidance%5BMay2013%5D.pdf>
4. Duerden M, Avery T, Payne R. Polypharmacy and medicines optimisation making it safe and sound. Kings Fund, 2013. <http://www.kingsfund.org.uk/publications/polypharmacy-and-medicines-optimisation>
5. NHS Scotland and The Scottish Government. Polypharmacy Guidance, March 2015. <http://www.sehd.scot.nhs.uk/publications/DC20150415polypharmacy.pdf>
6. Describing deprescribing. Drug and Therapeutics Bulletin 2014;52:25.
7. Garfinkel D, Mangin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: addressing polypharmacy. Arch Intern Med 2010;170:1648–54.
8. O'Mahoney D, O'Connor MN. Pharmacotherapy at the end-of-life. Age Ageing 2011;40:419–22.
9. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. JAMA Intern Med 2015;175:827–34.
10. Gnjidic D, Le Couteur DG, Pearson SA, et al. High risk prescribing in older adults: prevalence, clinical and economic implications and potential for intervention at the population level. BMC Public Health 2013;13:115.
11. Jyrkkä J, Enlund H, Korhonen MJ, et al. Polypharmacy status as an indicator of mortality in an elderly population. Drugs Aging 2009;26:1039–48.
12. Jubraj B, Marvin V, Poots AJ, et al. A pilot survey of junior doctors' attitudes and awareness around medication review: time to change our educational approach? Eur J Hosp Pharm Sci Pract 2015;22:243–8.
13. <http://www.prescripp.info/projects/polypharmacy-and-deprescribing> and <http://www.prescripp.info/safe-appropriate-medicines-use-deprescribing/viewcategory/190-safe-and-appropriate-medicines-use> (accessed 23 Jul 2015).
14. <http://www.ukmi.nhs.uk/>
15. Royal Pharmaceutical Society. Medicines Optimisation: Helping patients to make the most of medicines. Good practice Guidance for healthcare professionals in England. May 2013. <http://www.rpharms.com/promoting-pharmacy-pdfs/helping-patientsmake-the-most-of-their-medicines.pdf>

✉ **Адрес за кореспонденция:**
*Professor Nina L. Barnett,
Pharmacy Department
Northwick Park Hospital
Watford Road, Harrow HA 1 3UJ, UK
e-mail: Nina.barnett@nhs.net*

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

ПРЕВОДНА СТАТИЯ TRANSLATED ARTICLE

The original source of this article is: Johansen ET, Haustreis SM, Mowinckel AS, et al. Effects of implementing a clinical pharmacist service in a mixed Norwegian ICU. Published by group.bmj.com Eur J Hosp Pharm 2016; 23:197–202. doi:10.1136/ejhpharm-2015-000751

ЕФЕКТИ ОТ ВЪВЕЖДАНЕТО НА КЛИНИЧНО ФАРМАЦЕВТИЧНО ОБСЛУЖВАНЕ В СМЕСЕНИ НОРВЕЖКИ ОИЛ

Елизабет Т. Йохансен¹, Стин М. Хаустрейс¹, Ан С. Мовинкел¹, Ларс М. Йтребо²

¹Болнична аптека на Тръст Северна Норвегия, Университетска болница на Северна Норвегия, Тромзьо, Норвегия

²Отделение по интензивни грижи, Университетска болница на Северна Норвегия и Институт по клинична медицина, Арктически университет на Норвегия, Тромзьо, Норвегия

EFFECTS OF IMPLEMENTING A CLINICAL PHARMACIST SERVICE IN A MIXED NORWEGIAN ICU

Elisabeth T Johansen¹, Stine M Haustreis², Ann S Mowinckel¹, Lars M Ytrebo²

¹Hospital Pharmacy of North Norway Trust, University Hospital of North Norway, Tromsø, Norway

²Critical Care Unit, University Hospital of North Norway and Institute of Clinical Medicine, UiT-The Arctic University of Norway, Tromsø, Norway

РЕЗЮМЕ

Цели: Неприемливо висок процент пациенти, приети в отделения по интензивно лечение (ОИЛ), развиват свързани с приема на лекарства проблеми (СЛП). СЛП могат да причинят увреждания и да увеличат разноските и продължителността на престоя. Доказано е, че въвеждането на клинично фармацевтично обслужване разкрива голям брой СЛП и ефективно допринася за разрешаването на същите в различни системи на здравеопазване. Обаче това не е проучено в перспектива в смесени третични норвежки ОИЛ.

Методи: През 12-месечен период от м. октомври 2012 г. насетне един клиничен фармацевт се посвети на прегледи на лекарства 3 часа на ден (от понеделник до петък). СЛП бяха докладвани на срещата на ОИЛ и включваха консултация от страна на фармацевта за всеки отделен случай. Всички СЛП бяха категоризирани и клиничното въздействие бе документирано за по-нататъшен анализ. Бяха категоризирани свързаните с лекарства въпроси от страна на персонала и бе даден отговор на същите.

Резултати: 363 от 549 приети в ОИЛ пациенти получиха рецензии за лекарствата. Бяха установени 641 СЛП у 194 от тези пациенти (средно по 1,8 СЛП на пациент, диапазон 0–25). Сред най-често установените СЛП бяха твърде високи дози, значими взаимодействия на лекарства и ненужни или неподходящи лекарства. 87% от консултациите, дадени от страна на фармацевта, бяха приети или взети предвид. Типичните въпроси от страна на медицинските сестри бяха свързани с приготвянето на лекарства, генерични еквиваленти и прием на лекарства. Въпросите от страна на лекарите най-често бяха свързани с дозировката на лекарствата, ефикасността и нежеланите ефекти.

Изводи: Добавянето на специален клиничен фармацевт към екипа на ОИЛ подобрява качеството и безопасността на лекарствата в смесеното норвежко ОИЛ.

ABSTRACT

Objectives: An unacceptably high proportion of patients admitted to intensive care units (ICUs) develop drug-related problems (DRPs). DRPs might cause harm and increase costs and length of stay. The implementation of a clinical pharmacist service has been shown to detect a high number of DRPs and contributes effectively to solving these across different healthcare systems. However, this has not been prospectively studied in a mixed tertiary Norwegian ICU.

Methods: During a 12-month period from October 2012, a clinical pharmacist was dedicated to review medications 3 h daily (Monday to Friday). DRPs were reported at the ICU conference and included advice by the pharmacist for each case. All DRPs were categorized and the clinical impact was documented for later analysis. Drug-related questions from the staff were categorised and answered.

Results: 363 of 549 patients admitted to the ICU received medication reviews. 641 DRPs were detected in 194 of these patients (mean 1.8 DRPs per patient, range 0–25). Too high a dose, significant drug interactions and unnecessary or inappropriate drugs were among the most frequently detected DRPs. 87% of advice given by the pharmacist was accepted or taken into consideration. Typical questions from the nursing staff were related to drug preparation, generic equivalents and drug administration. Questions from doctors were most frequently related to drug dosage, efficiency and adverse effects.

Conclusions: The addition of a dedicated clinical pharmacist to the ICU team improves the quality and safety of medication in a mixed Norwegian ICU.

ВЪВЕДЕНИЕ

Критично болните пациенти, лекувани в отделенията по интензивно лечение (ОИЛ), често понасят риска от свързани с лекарства увреждания, причинени от неблагоприятни събития и сериозни грешки, които може да се превърнат в заплаха за живота им.¹ Настоящото заболяване и коморбидност могат да засегнат фармакокинетичните и фармакодинамичните ефекти на лекарствата, като например обема на разпределяне, свързането на протеините и периода на полуразпад. Това е предизвикателство за дозирането и избора на лекарства. Освен това на пациентите, които получават интензивно лечение, често биват предписвани няколко нови лекарства в допълнение към редовните им медикаменти. Полиорганната недостатъчност, полифармацията (полипрагмазията) и високото съотношение на интравенозни лекарства увеличават риска от наличие на свързан с лекарства проблем (СЛП). СЛП може да се дефинира като събитие или обстоятелство, включващо медикаментозно лечение, което действително или потенциално възпрепятства желаните резултати за здравето.²

Клиничните фармацевти са специално обучени да извършват преглед на листовите с назначени лекарства, за да установяват СЛП и да консултират лекарите относно начините за разрешаване на проблема. Едно изследване от Швеция доказа, че добавянето на фармацевти към медицинските екипи води до значително намаляване на морбидността и разноските за здравеопазване.³ Други изследвания са показали значителен спад на грешките при предписване и свързаните с лекарства увреждания

на пациента (предотвратими неблагоприятни ефекти на лекарствата) чрез включване на фармацевт в екипа на ОИЛ.⁴⁻⁹ Въвеждането на клинично фармацевтично обслужване е установило голям брой СЛП и е допринесло за разрешаването на СЛП в общите отделения и домовете за социални грижи в Норвегия.¹⁰⁻¹¹ Едно малко изследване при 23 пациенти на норвежки ОИЛ показва, че клиничните фармацевти могат да повишат качеството на медикаментозното лечение в участъковата болница.¹² Обаче това не е потвърдено в перспектива в по-голям мащаб.

Нашата хипотеза беше, че добавянето на специален клиничен фармацевт би допринесло значително за повишаване на качеството и безопасността на медикаментозните процеси в смесено норвежко ОИЛ в университетска болница. Затова целта ни беше да проучим приноса на клиничните фармацевти за идентифициране и разрешаване на СЛП. Имахме за цел също така да наблюдаваме и класифицираме въпросите от страна на персонала и да ги използваме като индикатори за необходимостта от поддържащо обслужване от страна на клинични фармацевти в ОИЛ.

МЕТОДИ

Приложихме проспективно изследване, за да оценим въздействието на наличието на специален клиничен фармацевт в ОИЛ. Изследването бе проведено в смесено ОИЛ с 10 легла в Университетската болница на Северна Норвегия (University Hospital of North Norway) в периода от 15 октомври 2012 г. до 14 октомври 2013 г.

Преди това в персонала на отделението нямаше специални клинични фармацевти. Фармацевтите, които участваха в изследването (ETJ, SMH и ASM) имаха средно 2-годишен опит като клинични фармацевти.

Бе осъществена пилотна фаза от 6 месеца преди действителния период на събиране на данни с цел създаване и изпитване на различни модели и методи, които могат да бъдат използвани в процеса на идентифициране на СЛП в ОИЛ. През периода на взимане на проби от данните един фармацевт присъстваше в ОИЛ от понеделник до петък между 09:00 часа и 12:00 часа. Всички пациенти, приети в отделението през тези часове, бяха проверени от фармацевтите и нямаше критерии за изключване освен събота и неделя и празничните дни. На всички пациенти бе извършван последващ контрол ежедневно до изписването от ОИЛ.

Клиничният фармацевт започваше всеки ден с кратък преглед на електронното болнично досие, като се концентрираше върху предходната медицинска и лекарствена анамнеза на пациента, настоящите подробности относно хоспитализацията му, лабораторни резултати и нива на серум на измерваните лекарства. През периода на изследването не беше извършвано систематично сверяване на лекарствата. Обаче фармацевтите прекараха значително време, за да получат възможно най-много информация от различни източници. Беше използван създаден на място шаблон за резюмиране на клиничния контекст за всеки пациент, което улесни последващия контрол на пациентите. Информация за настоящия медикамент бе събирана от написани на ръка листове с предписания по легло и беше резюмирана в папка с данни.

От събраната информация фармацевтът преглеждаше настоящия медикамент с цел установяване на потенциални СЛП. Взаимодействията бяха идентифицирани посредством следните бази данни за взаимодействия (държава на произход): <http://www.interaksjoner.no> (Норвегия), <http://www.drugs.com> (USA) и взаимодействията на лекарства на Стокли (Stockley's): <http://www.medicinescomplete.com/mc/alerts/current/drug-interactions.htm> (Великобритания).

Изборът на лекарства, дозата, начинът на приемане и моментът на приложение бяха съпоставени с националните и международните насоки и препоръки, съчетани с индивидуални характеристики на пациента като например възраст, тегло, клиничен контекст и функциониране на бъбреците и черния дроб. Примери за често използвани насоки

ca: The Renal Drug Handbook,¹³ Handbook of Drugs in Intensive Care,¹⁴ <http://www.legemiddelverket.no> (Norwegian Summary of Products Characteristics), <http://www.uptodate.com> и <http://www.relis.no> (мрежа на четири регионални центрове за информация за лекарства и фармакологична бдителност в Норвегия).

Бяха взети предвид и нуждата на пациентите от техни собствени лекарства и възможните неблагоприятни ефекти от лекарствата. СЛП бяха класифицирани с помощта на валидиран метод (таблица 1)¹⁵, а включените лекарства бяха записани съобразно класификационната система „Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)“.

Преди настоящото изследване съобщенията и консултациите от страна на фармацевти за лекари обикновено се предаваха устно от сестрата по легло. Този работен модел бе радикално променен при започването на настоящото изследване. Клиничният фармацевт стана официален член на вече съществуващия мултидисциплинарен екип, който се събираше ежедневно между 10:30 и 11:00 часа (освен в събота и неделя и по празници). Освен клиничният фармацевт, присъстваха лекари от ОИЛ, консултант по инфекциозни болести и главната сестра на ОИЛ. По време на тази среща фармацевтът представяше установени актуални СЛП, заедно с фармацевтична консултация относно начина, по който може да бъде разрешен СЛП. Фармацевтичната консултация впоследствие бе обсъждана между лекарите от ОИЛ и останалите от групата и отговорите бяха записани и класифицирани от фармацевта като „приети“, „отхвърлени“ или „за последващ контрол“.

Действителните промени в лекарствените листове на пациентите след съвещаване също бяха наблюдавани от фармацевтите. Тези промени бяха категоризирани като: преустановяване на лекарството, добавяне на ново лекарство, преминаване на друго лекарство, намаляване на дозата, увеличаване на дозата, промяна на времето на прием и промяна на начина/метода на прием.

Всеки СЛП бе записван като клинично релевантен, ако фармацевтичната консултация биваше директно приета или взета предвид от страна на клиничния екип. Обаче ние не сме извършвали каквато и да било официална оценка на въздействието върху клиничните резултати. Данните бяха събрани от бележките на клиничните фармацевти и всички СЛП, съобщени в настоящото изследване, бяха установени единствено от клиничния фармацевт.

Клиничните фармацевти бяха на разположение за въпроси от страна на лекарите от ОИЛ и сестрите през делничните дни от 08:00 до 15:30 часа. На всички въпроси бе отговорено устно или по електронна поща. Въпросите бяха категоризирани в следните групи: приготвяне на лекарството, дозировка, взаимодействия, прием на лекарството, идентифициране, генерична и фармацевтична формулировка, срок на годност и съхранение, наблюдение на терапевтичните лекарства, фармакодинамични и фармакокинетични свойства, странични ефекти и други въпроси.

За да се достигне до целия сестрински персонал (90 сестри) и за да се отговори надлежно на всички въпроси, сестринският персонал бе поканен на официални лекции, изнасяни от фармацевта, където бяха разглеждани често задавани въпроси и проблеми във връзка с СЛП.

Преди настоящото изследване фармацевтите разработиха персонализирани листове с информация за нелицензирани лекарства, които преди това

бяха налични единствено като брошури с информация за лекарства, написани на езици, различни от английски. Листовите с информация за лекарства бяха предоставени на разположение на персонала чрез болничния интранет като електронни файлове във формат „pdf“. Въз основа на записаните СЛП и въпросите, зададени от клиничния персонал, фармацевтите допълниха лекарствените листове, налични през периода на изследването.

Освен директната клинична работа, ориентирана към пациента, фармацевтите отговаряха и за предоставянето и допълването на лекарства, които не са в наличност (non-stock drugs), предписани от лекарите от ОИЛ.

РЕЗУЛТАТИ

Петстотин четиридесет и девет пациенти бяха приети в ОИЛ през периода на проучването. Средната им възраст (SD) беше 52 (22) години, продължителността на престоя в ОИЛ – 4,1 (5,7) дни, вре-

Таблица 1. Класификация на свързаните с лекарства проблеми (СЛП)

СЛП	Описание
Лекарството е посочено, но не е предписано	Липсва лекарство за предишни или нови заболявания съобразно националните/международните насоки
Ненужно лекарство	Липса на показания за дадено лекарство или две лекарства в същата предписана терапевтична група
Неподходящо лекарство	Неподходящо лекарство за дадено заболяване или състояние. Абсолютно или относително противопоказание към конкретно лекарство
Изисква се промяна на дозата (дозата е твърде висока, твърде ниска или моментът на прием е неправилен)	Дозата е твърде висока, твърде ниска или лекарството се дава в неправилен момент съобразно насоките. Взимат се предвид функционирането на черния дроб и бъбреците на пациента, възрастта, теглото и други индивидуални различия
Използван е неподходящ начин/метод на прием	Начинът или методът на прием са неподходящи поради фармакокинетичните свойства на лекарството и състоянието на пациента
Неблагоприятни реакции на лекарството	Може да се очаква или потенциално вече протича клинично релевантна реакция на дадено лекарство
Взаимодействия	Клинично релевантни взаимодействия като между лекарствата, така и между лекарства и храни/соли/минерали съобразно различни бази данни относно взаимодействията
Анормална употреба на лекарства	Лекарството не се дава съобразно предписаното от лекаря
Изисква се изменение на наблюдението	Липсва наблюдение съобразно ефекта и токсичността съгласно насоките
Неясна и липсваща ординация/документация	Предписана е погрешна доза/погрешно лекарство или лекарството липсва поради грешка при прехвърлянето от написаните на ръка лекарствени листове от един ден в друг или други грешки при документирането
Други проблеми, които не са посочени другаде	Обсъждания на лечението, които включват повече от един проблем или СЛП, който не може да бъде поставен в някоя друга категория.

мето на изкуствено дишане – 2,9 (5,0) дни, Опростената скала за оценка на остриите функционални изменения II (Simplified Acute Physiology Score II) – 41 (8), Скалата с девет еквивалента на ползването на сестринския персонал (Nine Equivalents of Nursing Manpower Use Score) – 183 (233), а смъртността в ОИЛ – 15%.

Триста шестдесет и трима от приетите пациенти бяха прегледани от клиничен фармацевт в рамките на периода на изследването от понеделник до петък между 09:00 и 12:00 часа. Бяха установени общо 641 СЛП у 194 пациенти, което прави средно 3,3 на пациент (средно 1, диапазон 1–25). Сто шестдесет и девет пациенти нямаха каквито и да било СЛП. Средно СЛП на пациент за всички пациенти, в това число онези без СЛП, бе 1,8. Фигура 1 показва разпределението на СЛП на пациент. Нямаше промяна в броя на СЛП по време на периода на изследването.

Фигура 2 показва разпределението на СЛП в различни категории. Твърде високата доза възлиза на 28% от общия брой установени СЛП, след това се класират значимото взаимодействие с лекарства (16%) и лекарства, които или са ненужни, или имат противопоказания (13%).

Лекарствата, които най-често се срещат при СЛП, класифицирани съобразно системата АТС, са антибактериални лекарства за системна употреба (АТС-Ј01, 22%), лекарства против епилепсия (N03, 13%), лекарства за разстройства, свързани с киселини (А02, 9%), сърдечна терапия (С01, 8%) и противотромбоцитни вещества (В01, 8%).

Реакциите на клиничните лекари в ОИЛ на СЛП, разделени в четири категории, са показани в таблица 2. Фигура 3 показва клиничните реакции на консултантите в ОИЛ като процент измежду различни категории СЛП. Намалването на дозата е най-често извършваната промяна, следвана от преустановяване на лекарството и добавяне на ново лекарство към лекарствения лист. Освен това бяха получени 43 кръвни проби по искане на фармацевтите, за да се следят нивата на концентрацията на лекарствата.

На фармацевтите бяха зададени общо 308 въпроса - 176 от сестри и 132 от лекари. Въпросите бяха разделени на категории, както е посочено във фигура 4. сестрите често питаха за приготвянето на лекарствата, приема на лекарства и идентифицирането и промяната на генеричните лекарства. Освен това въпросите често бяха свързани с приема на лекарства посредством сонди за ентерално хранене или подкожни ендоскопични гастросто-

мични тръби. Други често задавани въпроси бяха свързани със съвместимостта на лекарствата с други лекарства и разтвори, приемани чрез централни венозни катетри.

Официалните лекции, изнесени на сестрите, съдържаха всички тук посочени теми. Те бяха съсредоточени върху начина, по който сестрите биха могли сами да намерят отговори на въпросите си в отсъствието на фармацевти. Често задаваните въпроси бяха свързани основно с промени в рецептурника на отделението – например когато дигитоксинът се заменя с дигоксин и кога фосфенитоинът се заменя с фенитоин. Тези често задавани въпроси и отговори бяха изтъкнати по време на официалните лекции.

Двадесет и осем процента от въпросите от страна на лекарите се отнасяха до дозировката на лекарствата. Другите въпроси, повдигнати от лекарите, касаеха ефикасността на лекарствата и неблагоприятните ефекти от тях.

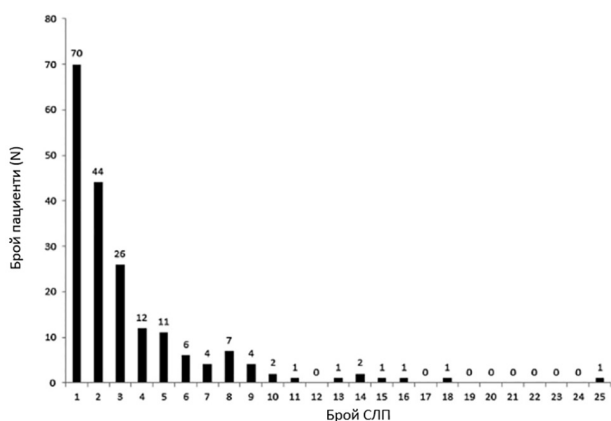
На фармацевтите бяха зададени 70 въпроса от сестрите през първите 3 месеца, но броят им намаля с времето до едва 30 въпроса през последните 3 месеца. Подобна тенденция бе отчетена и при лекарите с намаление от 53 въпроса през първите 3 месеца до 32 въпроса през последните 3 месеца.

ОБСЪЖДАНЕ

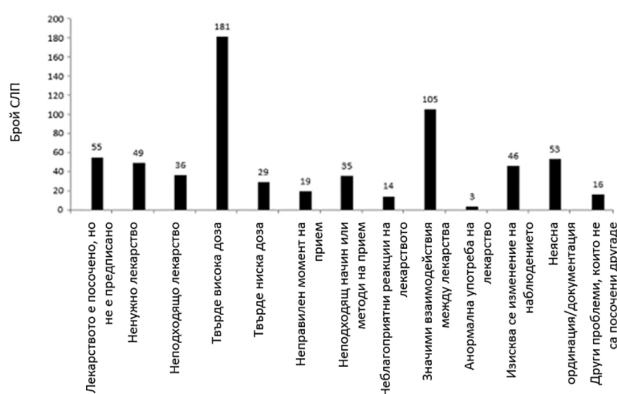
Основната констатация на настоящото изследване беше, че въвеждането на клинично фармацевтично обслужване подобрява безопасността и качеството на целия медикаментозен процес в норвежко смесено ОИЛ.

СЛП са обичайни в нашето отделение и голям процент от тях бяха клинично релевантни, като 87% от тях бяха приети или взети предвид от клиничния екип. Едно изследване, публикувано наскоро от Bourne et al,⁸ което е съпоставимо с нашето изследване, показва процент на приемане от 90%, а Lundereng et al¹² съобщават процент на приемане от 76%. Интерпретацията на данните от нашето изследване предполага, че обслужването от страна на фармацевт на ОИЛ би трябвало да включва събота и неделя и празничните дни, за да се гарантира, че от подобрената медикаментозна безопасност се ползва по-голям процент пациенти, а не само 66-те процента, които ние включихме в настоящото изследване. Предположението ни се подкрепя и от няколко изследвания, публикувани наскоро.^{7,16,17}

Събирайки един мултидисциплинарен екип, успяхме за подобрим качеството на процесите на клиничните решения. Това се случи посредством



Фигура 1. Разпределение на свързаните с лекарства проблеми (СЛП) на пациент у 194 пациенти в продължение на 1 година.



Фигура 2. Разпределение на свързаните с лекарства проблеми (СЛП) по различни категории у 194 пациенти в продължение на 1 година.

създаване на официална система за осигуряване на качеството за целия медикаментозен процес. Промените в работния модел за лекарите от ОИЛ бяха приети добре, а относително високият процент приемане на СЛП (87%) сочи, че лекарите от ОИЛ признават и приемат приноса на клиничните фармацевти. Положителната нагласа може да се дължи и на факта, че клиничните лекари бяха поканени на всяка среща на ОИЛ, благодарение на което можеха ежедневно да обсъждат релевантни фармацевтични проблеми. Това би могло да намали натоварването на отделните лекари и също така да повиши увереността при взимането на правилни клинични решения в сложна мултидисциплинарна среда.

Различията в коморбидността, мултифармацията и продължителността на престоя (от часове до около месец) могат да обяснят големите вариации в броя СЛП на пациент. При все това считаме, че тази вариация отразява всекидневната ситуация в повечето смесени ОИЛ. Пациентите, които остават

за по-дълъг период, са податливи на повече СЛП, но тази пациенти са и по-добре наблюдавани. Възможно е повишеното внимание с времето от страна на присъстващия клиничен фармацевт да е увеличило вероятността за установяване на СЛП в тази група пациенти. Надзорът над лекарствата е особено важен в отворени ОИЛ, където лекарите често се редуват и в отделения, където на други специалисти е разрешено да предписват лекарства. Въвеждането на клинично фармацевтично обслужване в такива отделения по-вероятно ще намали броя на установените СЛП и ще повиши безопасността и качеството.

Приложихме валидирания метод на Ruths et al¹⁵, за да разделим СЛП в няколко категории. Тези категории бяха сходни и с предходно публикувани изследвания от ОИЛ извън Норвегия,^{5,8} но не бяха директно съпоставими помежду си.

Голям процент от установените СЛП се дължаха на взаимодействия между лекарствата. Обаче е важно да се помни, че това конкретно изследване бе проведено в болница без никаква електронна система за лекарствени листове. Използва се на електронни системи за установяване на взаимодействия може да е намалило общия брой СЛП, причинени от взаимодействия между лекарствата, но това остава да бъде проучено в други системи на здравеопазване, съпоставими с нашата. При всички положения клиничните лекари трябва да поемат цялата отговорност за извършването на пълен преглед на взаимодействията на всяко лекарство, предписано на пациентите. Въвеждането на клинично фармацевтично обслужване и/или достъпът до електронни системи за установяване на взаимодействия не би трябвало да намалява отговорността на клиничния лекар в това отношение.

Най-честата намеса в нашето изследване беше намаляването на дозата. По време на ежедневните мултидисциплинарни срещи дозировката често пъти бе коригирана в съответствие с възрастта, коморбидността, индекса на телесната маса и функционирането на бъбреците и черния дроб на пациента. Често се правеха корекции на дозата поради промяна в начина на прием на лекарствата.

Както се очакваше, няколко лекарства или бяха преустановявани, или бяха добавяни към лекарствения лист по време на приема. Добавените към лекарствения лист лекарства бяха предимно рутинни лекарства, използвани в домашни условия от пациентите, като например капки за очи против глаукома и инхибитори на тромбоцити. Нашите наблюдения подчертават необходимостта от системи

за по-добър контрол, които хармонизират собствения лекарствен лист на пациента с настоящия вътрешноболничен лекарствен лист. Тези констатации са в съответствие и с данните, получени от една малка норвежка участъкова болница.¹²

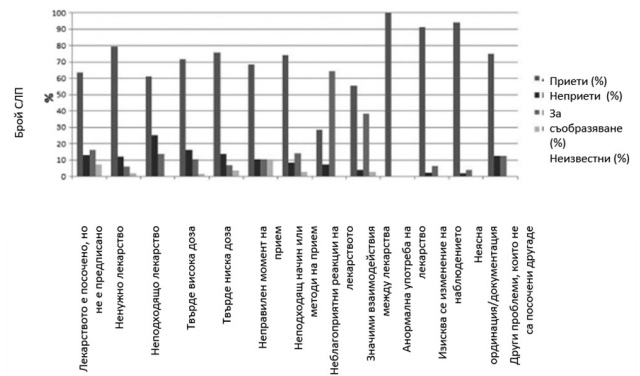
Грешките при прехвърлянето бяха друга важна причина за добавяне на лекарства към лекарствения лист. Пациентите, приети в ОИЛ, бяха набрани предимно от отделението за злополуки и спешна помощ и операционни, но принципно можеше да бъдат набрани от всяко друго отделение в болницата. За да се намалят грешките при прехвърляне е нужна електронна система за лекарствени листове, която може да бъде използвана през целия престой на пациента и без каквито и да било ограничения относно мястото, където пациентите действително се лекуват. Регионалният орган по здравеопазване наскоро закупи такава система за лекарствени листове, предлагана в търговската мрежа, която ще бъде въведена в региона. Бихме искали да извършим последващо проучване, за да определим ефектите от въвеждането на тази конкретна електронна

Таблица 2. Реакция на консултанти на свързани с лекарства проблеми (СЛП) у 194 пациенти, приети в отделение за интензивно лечение (ОИЛ)

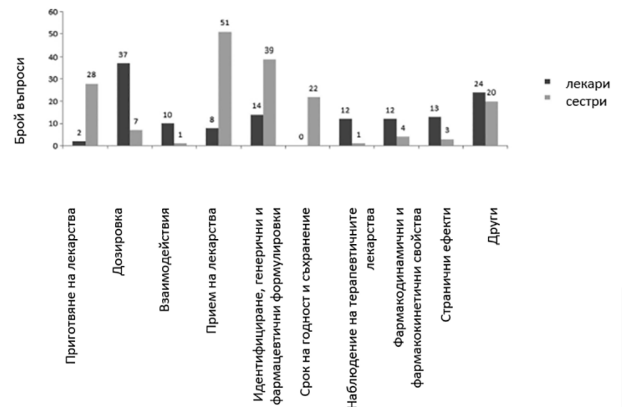
Реакция на консултант на ОИЛ	Брой СЛП	%
Приети	456	71
Неприети	69	11
За съобразяване	101	16
Неизвестни	15	2
Всичко	641	100
СЛП бяха разделени на четири категории		

система за лекарствени листове в нашия регион.

Kłopotowska et al⁵ са установили, че нуждата от промяна на дозата и добавянето на нови лекарства са най-често извършваните интервенции въз основа на фармацевтични консултации. Bourne et al⁸ са установили, че добавянето на ново лекарство, корекцията на дозата и оптимизирането на приема са най-честите промени в тяхното проучване, което е в съответствие с нашите констатации. Грешките при медикаментите на етапа на приема са сериозен проблем за безопасността в много ОИЛ.¹⁸ В нашето изследване грешките при приема бяха трудни за преглед, защото фармацевтите не проверяваха систематично дали сестрите дават лекарствата така, както са предписани от лекаря. Това е важно огра-



Фигура 3. Клинична реакция на консултанти в отделения за интензивно лечение на свързани с лекарства проблеми (СЛП) като процент в различни категории СЛП.



Фигура 4. Въпроси, разделени по категории. Бяха зададени общо 308 въпроса (176 – от сестри и 132 – от лекари).

нение на нашето изследване, защото приемът на парентерални медикаменти изглежда представлява общ модел на слабост при безопасността на пациента в ОИЛ. Rothschild et al показваха, че неизпълнението на възнамеряваното лечение по правилен начин е водещата причина за грешки при медикаментите.¹ Въз основа на настоящите данни и на нашия опит бихме препоръчали да се отдели повече време в ОИЛ за разследване на настъпването и причините за грешки при приема.

Друга слабост на нашето изследване е ограниченото време за преглед на възможни неблагоприятни ефекти. Тази категория е особено трудна за преглед поради коморбидността и факта, че някои пациенти получават няколко различни лекарства, а други биват прекъснати едновременно с това. В повече от 60% от случаите трябваше да има допълнително обмисляне от страна клиничните лекари преди да бъдат направени каквито и да било промени (фигура 3).

Реакциите на лекарите на СЛП не бяха известни в едва 2% от случаите. Това се дължеше главно на лошата комуникация или на факта, че съобщения-

та не бяха получени или надлежно проследени от страна на следващата работна смяна. Много е желателно да има напълно цифровизирана система на лекарствените листове за целия престой на пациента и вероятно това ще увеличи проследимостта на предписаните лекарства. Допускаме също така, че една електронна система за лекарствени листове би подобрила и повишила сътрудничеството между лекарите от ОИЛ и клиничните фармацевти, но това допускане трябва да бъде потвърдено в бъдещи изследвания.

В допълнение към установяването и разрешаването на СЛП, на фармацевтите бяха зададени и 308 въпроса от страна на лекари и сестри по време на продължителността на изследването. Повечето въпроси бяха зададени, докато фармацевтът присъстваше на място в ОИЛ, което считаме, че отразява важността на физическото присъствие в отделението. Типът на въпросите варираше в различните професии. Едно възможно обяснение за тази разлика би могло да бъде образователното равнище, но тя може да се дължи и на факта, че сестрите са склонни да задават въпроси на място в отделението, а лекарите изглежда подготвят и представят въпросите си по време на ежедневните клинични срещи пред много по-голяма група. Следователно това предполага, че фармацевтите би трябвало да присъстват както на официални, така и на неофициални срещи с клиничния персонал, тъй като типът въпрос може да зависи от контекста.

Освен това, събирайки и категоризирайки въпросите, успяхме да подготвим и изнесем лекции, които бяха персонализирани съобразно нуждите на сестрите. Този метод е много препоръчителен с цел разпространение на информация и до лекарите от ОИЛ.

Считаме, че официалните лекции, лесният достъп до листове с информация за лекарства на майчиния език на ползвателя и ежедневните срещи на персонала в 10:30 часа бяха някои от причините за намаляването на броя на въпросите по време на обиколките на отделението от страна на фармацевта и също така допринесоха за по-безопасното управление на лекарствата.

В заключение – добавянето на специален клиничен фармацевт към екипа на ОИЛ подобрява качеството и безопасността на целия медикаментозен процес в смесеното норвежко ОИЛ.

Благодарности: *Изказва се благодарност на лекарите и сестрите в ОИЛ, благодарение на които стана възможно настоящото изследване.*

Авторски принос: *Всички автори са допринесли за замисъла на изследването, събирането на данни, интерпретацията и написването на окончателната версия на настоящия ръкопис.*

Конкуриращи се интереси: *Не са обявени.*

Одобрение от орган по етични въпроси: *Настоящото изследване е одобрено от Институционалния регулаторен съвет на Университетската болница на Северна Норвегия.*

Валидация на източници и рецензия: *Не е възлагана; извършена е външна рецензия.*

Дата на получаване: 15 юли 2015 г.

Дата на редактиране: 13 октомври 2015 г.

Дата на приемане: 2 ноември 2015 г.

Първа публикация онлайн: 23 ноември 2015 г.

Основни послания

Какво вече е известно по тази тема

- ◆ Неприемливо голям процент пациенти, приети в отделения за интензивно лечение (ОИЛ) извън Скандинавия развиват свързани с лекарства проблеми (СЛП).
- ◆ Доказано е, че въвеждането на клинично фармацевтично обслужване в ОИЛ разрешава СЛП в различни системи на здравеопазване.
- ◆ Обаче клиничното фармацевтично обслужване в скандинавските ОИЛ варира и въздействието му не е изследвано в перспектива в норвежко ОИЛ.

Какъв е приносът на настоящото изследване

- ◆ Чрез въвеждането на клинично фармацевтично обслужване се установява по-голям брой СЛП в норвежко смесено ОИЛ.
- ◆ 87% от консултациите, дадени от фармацевта, бяха клинично релевантни, тъй като или бяха приети, или бяха взети предвид от страна на консултантите в ОИЛ.
- ◆ Добавянето на специален клиничен фармацевт към екипа на ОИЛ подобрява качеството и безопасността на медикаментозния процес в дадено смесено норвежко ОИЛ.

ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА И ИЗТОЧНИЦИ

1. Rothschild JM, Landrigan CP, Cronin JW, et al. The Critical Care Safety Study: the incidence and nature of adverse events and serious medical errors in intensive care. *Crit Care Med* 2005;33:1694–700.
2. Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE). Drug-related problems classifications. Secondary Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE). 2010. <http://www.pcne.org/working-groups/2/drug-related-problems>
3. Gillespie U, Alassaad A, Henrohn D, et al. A comprehensive pharmacist intervention to reduce morbidity in patients 80 years or older: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2009;169:894–900.
4. MacLaren R, Bond CA. Effects of pharmacist participation in intensive care units on clinical and economic outcomes of critically ill patients with thromboembolic or infarction-related events. *Pharmacotherapy* 2009;29:761–8.
5. Klopotoska JE, Kuiper R, van Kan HJ, et al. On-ward participation of a hospital pharmacist in a Dutch intensive care unit reduces prescribing errors and related patient harm: an intervention study. *Crit Care* 2010;14:R174.
6. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA* 1999;282:267–70.
7. Kucukarslan SN, Corpus K, Mehta N, et al. Evaluation of a dedicated pharmacist staffing model in the medical intensive care unit. *Hosp Pharm* 2013;48:922–30.
8. Bourne RS, Choo CL, Dorward BJ. Proactive clinical pharmacist interventions in critical care: effect of unit speciality and other factors. *Int J Pharm Pract* 2014;22:146–54.
9. Kaushal R, Bates DW, Abramson EL, et al. Unit-based clinical pharmacists' prevention of serious medication errors in pediatric inpatients. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65:1254–60.
10. Blix HS, Viktil KK, Moger TA, et al. Characteristics of drug-related problems discussed by hospital pharmacists in multidisciplinary teams. *Pharm World Sci* 2006;28:152–8.
11. Halvorsen KH, Ruths S, Granas AG, et al. Multidisciplinary intervention to identify and resolve drug-related problems in Norwegian nursing homes. *Scand J Prim Health Care* 2010;28:82–8.
12. Lundereng K, Sund J, Sporseem H, et al. Prevalence and management of drug-related problems in an intensive care unit. *Eur J Hosp Pharm* 2013;20(Suppl 1):A206.
13. Ashley C, Curry A. *The renal drug handbook*. 3rd rev edn. Oxford: Radcliffe Publishing Ltd, 2008.
14. Paw H, Shulman R. *Handbook of drugs in intensive care*. 4th edn. Cambridge: Cambridge University Press, 2010.
15. Ruths S, Viktil KK, Blix HS. [Classification of drug-related problems]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2007;127:3073–6.
16. Cram P, Hillis SL, Barnett M, et al. Effects of weekend admission and hospital teaching status on in-hospital mortality. *Am J Med* 2004;117:151–7.
17. Bell CM, Redelmeier DA. Mortality among patients admitted to hospitals on weekends as compared with weekdays. *N Engl J Med* 2001;345:663–8.
18. Valentin A, Capuzzo M, Guidet B, et al. Errors in administration of parenteral drugs in intensive care units: multinational prospective study. *BMJ* 2009; 338:b814.

**Адрес за кореспонденция:**

*Elisabeth T Johansen
Department of Pharmacy
University Hospital of North Norway
Tromsø 9017, Norway
e-mail: elisabeth.t.johansen@sykehusapotek-nord.no*



БЪЛГАРСКИ
ФАРМАЦЕВТИЧЕН
СЪЮЗ



БЪЛГАРСКО
СДРУЖЕНИЕ ЗА
ОНКОЛОГИЧНА
ФАРМАЦИЯ

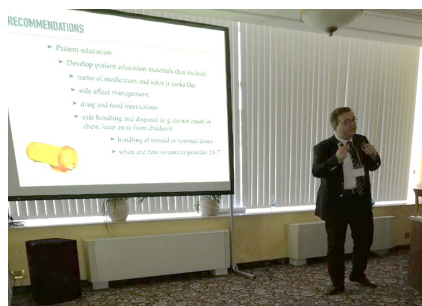
INSTITUT
FRANÇAIS
BULGARIE



За втори път в България, се проведе основен Мастър клас по онкологична фармация, организиран от Българския фармацевтичен съюз (БФС) и Българското сдружение за онкологична фармация (БСОФ)

Обучението се проведе като съпътстващо събитие в рамките на Българските фармацевтични дни 2018 г. Триденевният курс даде базови знания и умения, свързани с лекарствените продукти за системно лечение на злокачествени заболявания – механизъм на действие, начин на приготвяне, устройство и оборудване на помещенията за разтваряне на цитостатици. Разгледани бяха и личните предпазни средства, които трябва да се използват от персонала при работа с цитостатици. Обучението се основава на Стандарт за качество в областта на онкологичната фармация (QUAPOS), разработен и утвърден от European Society of Oncology Pharmacy (ESOP) и Правилата за добра фармацевтична практика и се проведе от лектори от **България и ESOP от Франция и Турция.**

В курса участваха основно магистър-фармацевти и помощник-фармацевти, които практикуват в лечебни заведения за болнична помощ и където се провежда лечение на пациенти с онкологични и злокачествени хематологични заболявания.



Лекциите бяха изнесени от:

Проф. Ален Астие – водещ лектор от Франция, заместник-председател на ESOP за периода 2016 – 2019 г., професор по клинична фармакология и биофармация, ръководител на катедра „Фармация“ в университетска болница „Анри Мондор“, Париж, Франция.



Маг.-фарм. Ахмет Боснак, дф – лектор от Република Турция, заместник-председател на ESOP за периода 2016 – 2019 г.

Маг.-фарм. Велина Григорова – лектор от България, комисар на ESOP в Европейската агенция за лекарствата. Председател на Професионалната организация на болничните фармацевти в България и член на УС на БФС.

Маг.-фарм. Мариана Енева – лектор от България, ръководител на болничната аптека при МБАЛ ”Надежда“, гр. София.



Всички участници завършиха успешно курса и получиха сертификат от БФС и ESOP.

Проведеният Мастър клас по онкологична фармация беше подкрепен с грант от Френския институт в България.

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!