

година 2015, том 1, брой 1

ГОДИШНИК  
ПО БОЛНИЧНА  
ФАРМАЦИЯ

year 2015, vol. 1, number 1

ANNUAL  
IN HOSPITAL  
PHARMACY



ПРОФЕСИОНАЛНА  
ОРГАНИЗАЦИЯ НА  
БОЛНИЧНИТЕ  
ФАРМАЦЕВТИ  
В БЪЛГАРИЯ

Официално издание на  
Професионалната Организация  
на Болничните Фармацевти в България

**Official publication of  
professional Organization  
of Hospital Pharmacists in Bulgaria**

### **ГЛАВЕН РЕДАКТОР**

доц. маг. фарм. Евгени Григоров, дм

### **РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ**

проф. Златка Димитрова, дфн  
проф. Илко Гетов, дф  
проф. Георги Момеков, дф  
доц. Асена Стоименова, дф  
доц. Крум Кафеджийски, дф  
д-р Атанас Кундурджиев, дм  
маг. фарм. Велина Григорова

### **EDITOR IN CHIEF**

assoc. prof. Evgeni Grigorov, MScPharm, PhD

### **EDITORIAL BOARD**

prof. Zlatka Dimitrova, MScPharm, DSc  
prof. Ilko Getov, MScPharm, PhD  
prof. Georgi Momekov, MScPharm, PhD  
assoc. prof. Assena Stoimenova, MScPharm, PhD  
assoc. prof. Krum Kafedjiiski, MScPharm, PhD  
Atanas Koundurdjiev, MD, PhD  
Velina Grigorova, MScPharm

## СЪДЪРЖАНИЕ

<b>МИСИЯ И ЦЕЛ</b> .....	5
<b>ИСТОРИЯ НА БОЛНИЧНОТО ДЕЛО И БОЛНИЧНАТА ФАРМАЦИЯ В БЪЛГАРИЯ</b> <i>Зл. Димитрова</i> .....	7
<b>БИОЛОГИЧНИ, БИОТЕХНОЛОГИЧНИ И БИОПОДОБНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ</b> <i>А. Стоименова и Л. Антонов</i> .....	16
<b>ПРЕГЛЕД И КРИТИЧЕН АНАЛИЗ НА ДАННИ ОТ КЛИНИЧНИ ИЗПИТВАНИЯ И ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ, ДОКАЗВАЩИ СЛОЖНИЯ МОЛЕКУЛЕН МЕХАНИЗЪМ И ПРОТИВОРЕЧИВА АНТИТУМОРОГЕННА АКТИВНОСТ НА METFORMIN</b> <i>Т. Тенева и И. Гетов</i> .....	25
<b>СЪВРЕМЕННИ ПОДХОДИ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА РАК НА ПИКОЧЕН МЕХУР</b> <i>О. Антонова и В. Белчева</i> .....	32
<b>БОЛКАТА В ЕЖЕДНЕВИЕТО, СХВАЩАНИЯ ОТНОСНО АНАЛГЕТИЦИТЕ И МОДЕЛИ НА ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПОЛЗВАНЕТО ИМ В ЕВРОПА И РУСИЯ: ЕПИДЕМИОЛОГИЧНО ПРОУЧВАНЕ И АНАЛИЗ</b> <i>К. И. Ваулъс, Б. Росър, П. Янушевич, Б. Морлиън, С. Еверс и К. Екълстоун</i> .....	40
<b>ПРЕМИНАВАНЕТО КЪМ УПОТРЕБА НА ГЕНЕРИЧНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ: КОНТРОЛНА ПРОВЕРКА НА ВЪПРОСИТЕ ЗА БЕЗОПАСНОСТ</b> <i>М. Бекер, А. Ф. Й. Ал Хадити, П. М. Л. А. ван ден Бемт и Н. Г. М. Хунфелд</i> .....	49
<b>ОЦЕНЯВАНЕ НА НЕОБХОДИМОСТТА ЗА КОРЕКЦИЯ НА КОЛИЧЕСТВОТО НА ЛЕКАРСТВАТА ЗА ПОСТИГАНЕ НА ТОЧНА ДОЗИРОВКА ЗА ДЕЦА</b> <i>А. Нън, Р. Ричи, У. Шах, К. Баркър, Д. Крейг, М. Пийкз, Д. Форд и М. Търнър</i> .....	54

### 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

**CONTENTS**

<b>AIM AND MISSION</b> .....	6
<b>HISTORY OF THE HOSPITAL PRACTICE AND THE HOSPITAL PHARMACY IN BULGARIA</b> <i>Zl. Dimitrova</i> .....	7
<b>BIOLOGICAL, BIOTECHNOLOGICAL AND BIOSIMILAR MEDICINAL PRODUCTS</b> <i>A. Stoimenova and L. Antonov</i> .....	16
<b>OVERVIEW AND CRITICAL ANALYSIS OF CLINICAL TRIALS DATA AND EPIDEMIOLOGICAL SURVEYS PROVING COMPLEX MECHANISM AND CONTROVERSY OF ANTI-TUMORIGENIC ACTIVITY OF METFORMIN</b> <i>T. Teneva and I. Getov</i> .....	25
<b>CURRENT APPROACHES IN THE TREATMENT OF BLADDER CANCER</b> <i>O. Antonova and V. Belcheva</i> .....	32
<b>EVERYDAY PAIN, ANALGESIC BELIEFS AND ANALGESIC BEHAVIOURS IN EUROPE AND RUSSIA: AN EPIDEMIOLOGICAL SURVEY AND ANALYSIS</b> <i>K. E Vowles, B. Rosser, P. Januszewicz, B. Morlion<sup>4</sup>, S. Evers and Ch. Eccleston</i> .....	40
<b>SWITCHING TO DIFFERENT GENERIC MEDICINES: A CHECKLIST FOR SAFETY ISSUES</b> <i>M. Becker, A. F. Y. Al Hadithy, P. M. L. A. van den Bemt and N. G. Hunfeld</i> .....	49
<b>ESTIMATING THE REQUIREMENT FOR MANIPULATION OF MEDICINES TO PROVIDE ACCURATE DOSES FOR CHILDREN</b> <i>A. Nunn, R. Richey, U. Shah, C. Barker, J. Craig, M. Peak, J. Ford and M. Turner</i> .....	54

**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

## 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!



Уважаеми колеги,

От появата си преди девет години досега нашето сдружение извървя дълъг и труден път на утвърждаване и отстояване на позиции както в страната, така и на европейско ниво. Издигането на авторитета на професията „Болничен фармацевт“ пред държавни институции, различни организации и фирми работещи в областта на здравеопазването, е приоритет още от самото начало. Всички ние работим в обстановка на постоянни предизвикателства, които могат да бъдат решени успешно само с висок професионализъм, много труд, находчивост и непрекъснато усъвършенстване.

Държите в ръцете си първия брой на „Годишник по болнична фармация“ – печатното издание на Професионалната Организация на Болничните Фармацевти в България. В него ще намерите много интересни статии както от български водещи специалисти, така и чуждестранни публикации в областта на болничната фармация, предоставени ни от издателите на ЕЈНР. Ние, от УС на ПОБФ, се надяваме „Годишник по болнична фармация“ да стане традиция, както конференциите, които организираме всяка година. Надяваме се, всеки от Вас да намери нещо в него за себе си, което да му помогне да бъде още по-полезен за другите здравни специалисти и, най-вече, за пациентите.

*Велина Григорова*

---

## 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!

## ИСТОРИЯ НА БОЛНИЧНОТО ДЕЛО И БОЛНИЧНАТА ФАРМАЦИЯ В БЪЛГАРИЯ

*Проф. Зл. Димитрова, дфн*

*Ръководител на лаборатория по социална фармация и фармакоикономика  
Софийски Университет „Св. Кл. Охридски”, Факултет по Химия и Фармация*

## HISTORY OF THE HOSPITAL PRACTICE AND THE HOSPITAL PHARMACY IN BULGARIA

*Prof. Zl. Dimitrova, DSci*

*Head of laboratory of social pharmacy and pharmacoeconomics  
Sofia University "St. Kl. Ohridski" Faculty of Chemistry and Pharmacy*

**Резюме.** Тази публикация представя възникването и развитието на модерните болници и болнични аптеки към тях по българските земи в епохата на Възраждането, в които пациентите се обслужват от лица със специално медицинско образование и са организирани по западен образец. Според начина на финансирането им са обособени в няколко групи: държавни, дарителски и частни.

**Ключови думи:** болници, болнични аптеки, период-след Кримската война до Освобождението (1856-1878)

**Summary.** This publication presents the beginning and development of modern hospitals and hospital pharmacies in the Bulgarian lands in the Renaissance, in which patients are served by individuals with special medical education and they are organized on the western model. According to their financing sources hospitals are divided into several groups: government, charitable and private.

**Key words:** hospitals, hospital pharmacies, period: after the Crimean War to Liberation (1856-1878)

### БОЛНИЧНОТО ДЕЛО ПО БЪЛГАРСКИТЕ ЗЕМИ (1856-1878)

**Основната ни цел** е да обобщим и синтезираме наличната информация за появата и функционирането на модерните болници и болнични аптеки в българските земи. Преходът от средновековната към модерната болница се осъществява през XVIII-XIX в., когато не само чувствително нараства броят на болниците и специализираната медицинска помощ за населението, но се оформя и нейният модерен облик – организация, персонал,

пациенти, методи на лечение, финансиране, ражда се болничната система. Най-общо под “болница” през разглеждания период се разбира заведение, помещаващо се в специално построена за целта сграда или пригодена такава, в което се предлага квалифицирана медицинска помощ и се полагат стационарни и амбулаторни грижи за лечение на болни. Военните, гражданските и дарителските болници, независимо от начина, по който се създават и финансират, според своето медицинско предназначение са от типа на т.нар. многопрофил-

ни болници, т.е. предлагат лечението на всякакъв вид болести, за които има натрупан опит и знания, както и извършване на хирургични операции. От социална гледна точка техните пациенти са преди всичко от средите на войниците, бедните, бездомните и нуждаещите се.

През разглеждания период постепенно се въвеждат и последните елементи, които завършват облика на модерната болница – появата на квалифициран помощен медицински персонал; въвеждането на дезинфекцията и стерилизацията на основата на антисептиката за поддържане хигиената в болниците, както и за нуждите на хирургията; обръщане на все по-голямо внимание на архитектурния облик и проектирането на болничните сгради.

Подобно на останалите европейски страни и в Османската империя държавата за първи път се ангажира с въпроси на здравеопазването с появата на редовната армия.

Затова именно при султан Махмуд II (1808-1839) започва строежът на първите модерни военни болници, а през 1827 г. се открива и Императорското военно-медицинско училище в Цариград, което се оформя като център на френската школа в медицинското образование на Балканите.

Още по-интензивно се развива здравната политика на Османската империя след Кримската война. Тогава се създава централизирана държавна институция – Дирекция на общественото здраве, на която е предадено цялостното управление на здравеопазването в Османската империя. През 60-те години на XIX в. се регламентира медицинската практика в държавата, открива се и Гражданско медицинско училище.

Новата насока в развитието на държавната политика в сферата на общественото здравеопазване дава приетият през 1871 г. „Правилник за общо медицинско управление“, с който Високата порта създава службата на „държавния лекар“ (*memleket tabibi*) и регламентира създаването на общински аптеки. Издръжката на държавните лекари и общинските аптеки се възлага на местното общинско управление.

В предмодерния период болниците в Османската империя са известни с името *darussifa* (букв. превод – къща, дом за изцеление). До XIX в. характерно за тях е, че се изграждат в големите градски центрове като благотворителни институции, част от вакъфско-имаретската система; обслужват се от голям персонал, включително и служителите в ба-

ните, като съществува ясно разделение между медицинския персонал, работниците и администрацията. Болниците предлагат различни услуги на различни социални групи, като лекуват болните и се грижат за здравите. Но тези институции са твърде ограничени като брой. От началото на XIX век с възприемане постиженията на западноевропейската медицина в Османската империя се откриват и модерните болници. За да бъдат разграничени от съществуващите традиционни мюсюлмански болници, те носят вече и ново название *hastahane* (къща, дом за болни).

Към съществуващите болници по българските земи може да се приложи същият подход за тяхната класификация, както при съществуващите в Европа модерни болници. На тази основа се разграничават три типа болници:

– *държавни* (военните болници; болниците за бедни и преселници; болницата, открита към Русенския затвор),

– *дарителски* („Св. св. Безсребреници Козма и Дамян“ в Търново; „Парашкева Николау“ във Варна; болници, открити към религиозни институции или създадени от чужденци филантропи) и

– *частни*

Що се отнася до *частните болнични заведения*, въпреки, че не бяха открити достатъчно сведения, които да потвърждават тяхното функциониране, мястото им в предложената класификация е запазено, тъй като наличните документи разкриват действителни намерения за организирането на такива.

### ТУРСКИ ВОЕННИ БОЛНИЦИ В БЪЛГАРСКИТЕ ЗЕМИ

Специално внимание ще отделим на построяването, дейността, легловия капацитет и медицинския персонал на първата военна болница, построена през 1837 г. – Шуменската. До Освобождението тя остава най-представителното болнично заведение в българските земи – едноетажна каменна сграда във формата на затворен четириъгълник с внушителните размери: дължина 114,40 м, ширина 68,51 м., застроена площ 3 450 кв.м и обща кубатура 2 250 куб.м. Прави впечатление изключително професионалното архитектурно решение на отделните помещения, съобразено с болничното им предназначение, уреждането на проблемите с водоснабдяването, канализацията и отоплението на сградата, което говори, че построяването на Шуменската болница е дело на чуждестранни специалисти.



Същевременно тя е и най-голямата като легло-ва база – в нея имало условия за лечение приблизително на 150-200 болни. Трябва също да се отбележи, че основният леглови фонд на болницата при извънредни случаи – война, избухване на епидемии, е можел да бъде удвоен. Военната болница в Шумен е разполагала с 10 души медицински персонал (лекари, хирурзи, аптекари) и около 24 души помощен персонал – гледачи, прислужници, готвачи и др., без да се брои персоналът, който е обслужвал складовете.

Постепенно, с развитие на санитарната политика на държавата в системата на турската военна организация, и особено след Кримската война, Шуменската болница се превръща в „общовойска болница“ с ръководни функции в Дунавския вилает. След съответни заявки от военните части тя предоставя при необходимост специалисти, медикаменти и оборудване на други военни болници.

На основата на съществуващите сведения и публикувани нови османотурски документи са установени още 15 военни болници. От тях със самостоятелни сгради разполагат тези във Варна, Скопие, Битоля, Силистра, Русе, Видин и София. В другите градове – Бабадаг, Дебър, Велес, Кула, Белградчик, Сливен, Ловеч и Пловдив, болничните заведения са ограничени до стационарно отделение с една или няколко стаи за неотложна медицинска помощ в рамките на съществуващите казарми. От изнесената информация проличава ясна тенденция в географското разположение на турските военни болници. Цялостна система на болнично обслужване е създадена от военните болници в Дунавския вилает, в който са разположени 62% от тях. Системност се наблюдава и при откриването на военни болници в Битолския вилает – 25% от общия брой, като се има пред вид, че неговият териториален обхват е по-малък от този на Дунавския вилает.

Всички военни болници са на държавна издръжка. Те се контролират от централното военно ведомство, което при необходимост събира от тях интересувашата го информация. Основната функция на турските военни болници в българските земи е оказване на квалифицирана медицинска помощ основно на състава на турската армия. Същевременно те са важни и за развитието на общественото здравеопазване в българските земи. Съществуването им дава достъп на населението до медицинска помощ, тъй като военните лекари са имали право и на частна практика.

Високата порта също им възлага определени ангажименти за осигуряване на здравни грижи и на цивилното население – по време на епидемии, при организиране на кампании по ваксинация на децата от едра шарка, при спешна помощ за лечение на бедни болни и др.

### **ПЪРВИТЕ ГРАЖДАНСКИ БОЛНИЦИ В ОСМАНСКАТА ИМПЕРИЯ – Т.НАР. БОЛНИЦИ ЗА БЕДНИ И ПРЕСЕЛНИЦИ**

Факторите за тяхната поява са: въвеждането на ново административно-териториално деление в Османската империя, чието начало е поставено с появата на Дунавския вилает; личността на вилаетския управител Мидхат паша и неговите реформи; преселването от Русия на няколко вълни бежанци-мюсюлмани (татари и черкези). Наименованието на разглежданите болници е специфично. За разлика от останалите провинции на Османската империя, в които „болници за бедни“ (Gureba Hastahanleri) се появяват по-късно, в Дунавския вилает те са наречени „болници за бедни и преселници“ (Gureba ve Muhacirin Hastahanleri). От гледна точка на целта, с която са създадени и категориите пациенти, които се лекуват в тях, този термин е много по-точен и изчерпателен.

Изграждането на болниците за бедни и преселници е извършено по предварителен план, като те се откриват в центровете на санджаците в Дунавския вилает или в центрове на кази, които имат добра комуникация и в близост до които са настанени мюсюлмански бежанци. В резултат на предприетите действия в периода 1865-1866 г. са открити 6 болници – в Русе, Плевен, Тулча, Видин, Хаджиоглу Пазарджик и София, а през 1873 г. и в Ниш. Пет от тях функционират в собствени сгради, като строежът им е осигурен не от държавната хазна, а от жителите на съответното селище. При избора на място за болница се следва европейският модел, като се търси подходящо място в градското пространство – проветриво, в близост до водоизточник, с добра гледка и т.н. Не така обаче стои въпросът с болничните сгради – строени набързо едноетажни, паянтови здания. Под „болнична сграда“ се разбира само блокът с болнични стаи. Всички останали помощни помещения – кухня, баня, аптека, както и такива, използвани от болничния персонал, са достроявани около главния болничен блок. Така те образуват един комплекс, обединен от болничната градина.

Финансирането на болниците за бедни и преселници е решено на принципа на провинциалните болници в Англия, така че да не натоварва държавния бюджет. До 1869 г. те се издържали от нововъведения данък – десятък от земеделската продукция, който се плаща от преселниците татари и черкези. Със закриването на Вилаетската комисия за преселниците издръжката на болниците е прехвърлена върху местните градски съвети, които получават минимална помощ от центъра. Тъй като издръжката на болниците натоварвала сериозно бюджета на градските общини, през 70-те години те страдали от хронична липса на средства.

Организацията и дейността на болниците за бедни и преселници потвърждават заключението, че те са поставени в една система с обща регламентация. Един и същ е моделът и на тяхното управление и персонал. Начело на болницата стои управител, често медицинско лице. Редът в нея, финансите и персоналът се намират под контрола на Комисията за преселниците във вилаета, а след закриването ѝ – на членовете на беладиято (градския съвет). В най-големите болници медицинският персонал включвал лекар, заместник лекар, хирург и аптекар. Особено място заемала длъжността на главния прислужник, който вероятно контролирал целия помощен персонал – слуги – мъже и жени, болногледачи, готвачи, перачи, пиявичар, а в отделни случаи и акушерка.

Помощният персонал давал 24 часово дежурство в болницата и се хранел безплатно в нея. В разноликия в етническо отношение медицински персонал на болниците за бедни и преселници се срещат и имена на български medici и аптекари: д-р Пантели Минчович за кратко работи в болницата в Тулча, Димитър Иванов завежда аптеката в Русе, а Стефан Дренков – тази в Плевен.

От запазените дневни журнали на болниците в Тулча, Хаджиоглу Пазарджик и Видин става ясно, че диагнозите на пациентите са обединени в две групи – „вътрешни болести“ и „външни болести“. Хирурзите упражняват т.нар. малка хирургия - извършване на малки по обем и сложност операции, които могат да се изпълнят самостоятелно от хирурга. Болниците имат и свои правилници, в които са определени начинът, по който се постъпва в тях, правилата и редът, на който трябва да се подчиняват пациентите, приемното време за посетители, както и начинът на изписване на оздравелите.

Посочените сведения за дейността на болниците за бедни и преселници, както и изготвяната

от тях ежедневна и месечна статистика показват, че това са модерно изградени за времето си здравни заведения. Същевременно елементът, който ги прави напълно съизмерими с най-добре организирани болници в Англия и германските земи, е системата на хранене на пациентите. Отпечатаните бланки за дневни и месечни отчети съдържат информация, че болните според заболяванията си са получавали различни дажби храна по една 5-степенна скала – от пълна порция до пълна диета. Тази система, създадена вследствие на редица изследвания на германски специалисти в края на 50-те години на XIX в., била съобразена с количеството белтъчини, въглехидрати и мазнини, необходими за лечението на пациентите, като същевременно давала възможност болничната храна, приготвяна от едни и същи продукти, да се съобразява с индивидуалния режим на болния. В болниците за бедни и преселници в наблюдаваните продукти са включени хляб, месо, масло, зехтин, ориз, сол и зеленчуци. Данните от болниците в германските земи и тези в Дунавския вилает показват пълно съвпадение по грамаж на двата основни продукта – хляб и месо. Наличната информация сочи, че в болниците за бедни и преселници е приет единен хранителен режим и порцион, който е равностоен на западноевропейския стандарт.

В запазените печатни бланки на болниците за бедни и преселници пациентите са разделени на 5 групи:

1. От заптийската войска;
2. Преселници (*muhacirleri*);
3. Деца от исляххането (сиропиталище);
4. Местни бедни (*furaka i memleket*);
5. Пришълци (*gureba ve musafirin*).

В последната категория са включени всички временно пребиваващи посетители – пътници, търговци, сезонни работници, държавни служители, чужденци, пристигнали в съответния град от различни краища на Османската империя. Въз основа на сведенията от журналите на болницата в Тулча се потвърждава целта, с която са създадени здравните заведения – да приемат „... бедни и странни хора, от което и поданичество да са били, без разлика по вяра и народност и от който и град или градец да са.“ Сред цивилните пациенти на болниците за бедни и преселници преобладава категорията на пришълците, следвана от тази на местните бедни и на трето място – на преселниците. По полов признак преобладават мъжете пациенти в сравнение с жените, като съотношението между тях варира

в различните болници от 5 до 31%. Посочената информация напълно доказва, че по своя характер болниците за бедни и преселници са граждански здравни заведения, предназначени да оказват медицинска помощ на цивилното население.

#### **ОТКРИВАНЕ НА ДАРИТЕЛСКИ БОЛНИЦИ В БЪЛГАРСКИТЕ ЗЕМИ**

Интересни са проектите на д-р Захари Струмски и Михаил Кифалов за създаване на дарителски болници, които се появяват на страниците на „Цариградски вестник“ през 50-те години на XIX в. Двете предложения, представени на вниманието на българската общественост, фактически очертават и двата възможни модела за създаване на подобно благотворително заведение. Д-р Захари Струмски задава модела на болница, която да бъде открита с малък капитал, като за целта се наеме подходяща сграда. За нейното съществуване е необходимо да се създаде благотворително общество, което ежегодно да набира чрез дарения необходимите за издръжката ѝ средства. Проектът (завещание) на Михаил Кифалов предвижда предварителното набиране на сериозен за времето си и възможностите на българите капитал. Той трябва да осигури построяването на сграда, а за издръжката на болницата да се използват лихвите от остатъка от събраните дарения. Откриването на болницата „Св. безсребреници Козма и Дамян“, организирано по инициатива на българската община в Търново, е съгласно завещанието на М. Кифалов. Голямото желание на дарителя – построяване на болница и училище в Търново, което той заявява в своето завещание, се оказва изправено пред редица финансови и организационни трудности. От самото начало средствата, събирани за една и съща цел, се оказват разделени в два фонда, които са под надзора и управлението на различни попечители. Състоянието на основния фонд на Михаил Кифалов с годишен доход в размер на 10 000 гроша е поверено на руската императорска мисия в Букурещ, която не превежда нито веднъж полагащите се лихви от 7 дяла (7000 гроша) за построяване на болницата „Свети Козма и Дамян“. Допълнително привлечените дарения и набраните средства за проекта на М. Кифалов образуват втория фонд, грижата за който се поема от петчленна Ефория, избрана на 18 юли 1859 г от Добродетелната дружина. За реализирането на проекта и в Търново градската община избира свое Настоятелство. След дълго изчаква-

не инициативата е поета от търновци като през м. февруари 1868 г. те откриват със скромния капитал от 17 367 гроша „привременна градска болница“ в специално наета за целта двуетажна сграда. По време на близо 11-месечното си съществуване (312 календарни дни) в Търновската болница се лекуват 92 пациенти, от които 79 са изписани.

Функциите на управител на болницата се изпълняват от „директор“, а останалите членове на настоятелството поемат колективен контрол върху нея. За лечението на болните се ангажира Янаки Златев, който макар да няма диплома по медицина, печели доверието на съгражданите си с дългогодишната лекарска практика в Търново. Денонощно за пациентите се грижат двама слуги – мъж и жена. Средният брой пациенти на ден показва, че болницата през по-голямата част от съществуването си не работи с максималния си капацитет, като през първите седем месеца тя е използвала половината от своята леглова база. За разлика от болниците за бедни и преселници в Търновската болница са приети на лечение и 4 деца на възраст между 4-12 години.

Очакванията на търновската община, че ще бъдат подкрепени финансово от букурещката Ефория не се сбъдват. Причината за това е стриктното спазване предписанията на завещаните средства, както и липсата на свободен капитал в този момент. Независимо от това до Освобождението продължават действията по изграждане на здравно заведение в Търново, съгласно завещанието на М. Кифалов.

Перипетиите по проекта за построяване на българска болница в Търново разкриват множеството пречки за подобна дейност в българските земи през разглеждания период. Като се започне от волята на дарителите, сложните процедури по въвеждане в изпълнение на техните завещания, през липсата на реална представа за положението в българските земи сред българите – емигранти, борбата за надмощие и влияние на различни български организации, ангажирани с идеята, и се стигне до все още слабите финансови възможности на българските общини да поемат сами подобна инициатива. Българското общество като цяло също се нуждае от още време, за да осъзнае значението на болничните заведения за собствения си напредък.

Създаването и дейността на болницата „Парашкева Николау“ във Варна е под контрола на гръцката община в града. Последната носи името на своя благодетел, заради щедрото му дарение – най-голямото в сферата на болничното дело през Възраждането. Уточняват се някои биографични

данни за дарителя, както и неговият произход. Завещанието на П. Николау и неговите контакти с варненския митрополит и гръцката община спомогат за реализирането на желанието му за построяване на храм и болница в града. Само за построяването и издръжката на здравното заведение той определя сумата от 105 000 сребърни рубли. За разлика от очакванията на дарителя още приживе да види в действие изпълнението на своята воля, построяването на болница в родния му град се реализира едва десетилетие след оформяне на неговото завещание. Причините за забавяне на строежа на това обществено значимо здравно заведение, и то при осигурени средства за него, са от различно естество. Основните от тях са настъпилите промени в развитието на възрожденските процеси в българските земи. Смъртта на П. Николау настъпва след Великденската акция (3 април 1860 г.), която води до символичното отхвърляне от българите на духовната власт на Цариградския вселенски патриарх, и след създаването на българската община във Варна (11 май 1860 г.). Към тази съществена промяна трябва да се прибавят и субективните фактори – смяната, която настъпва във Варненската митрополия (смъртта на митрополит Порфирий, наследен от младия и амбициозен митрополит Йоаким, по-късно Цариградски вселенски патриарх), както и намесата на вицеконсулите на руското посолство в града (Александър В. Рачински и българина Никола Даскалов).

Болницата „Парашкева Николау“ е открита във Варна на 2 август 1869 г. на празника на св. Илия (Илинден, ст. стил) – светеца, чийто параклис е построен в болничния двор. Управлението и организацията на болницата е осъществена според волята на П. Николау. Управлението ѝ, системата на контрол и функциите на медицинския и помощния персонал могат да бъдат разгледани на основата на Правилника на болницата – първия и за сега единствен запазен документ от този тип, регламентиращ болничното дело в българските земи преди Освобождението.

Варненската болница се контролира от тричленно болнично настоятелство, избирано ежегодно от общото събрание на димогерондията (гръцката община). Административно-стопанското ръководство е поверено на назначаван управител.

Медицинският персонал е представен от лекар и аптекар. За първи път в сравнение с другите граждански болници помощният персонал ясно е разграничен

по функции на болногледачи (двама – мъж и жена) и слуги (готвачка, перачка и портиер). В здравното заведение постоянно присъства и един свещеник.

Вписаните диагнози в Главната болнична книга на болница „П. Николау“ дават подробна информация за заболяемостта на населението в българските земи през 1869-1870 г. Макар и за кратък отрязък от време – около 12 месеца, тя дава най-обща представа за срещаните болести, за възможностите за диагностициране и лечение на болните от квалифицирани медицински кадри. В книгата са вписани общо 68 болести, като близо 36% от всички хоспитализирани са с диагнози треска и туберкулоза. Към тях могат да се прибавят и тези с болести на дихателната система – 11,34%. Значителен е и броят на заразно болните, включително и тези с венерически заболявания – 18,9%.

Посочените данни за заболяемостта на хоспитализираните дава известна представа за епидемиологията на най-честите и тежки заболявания през периода. Болницата „П. Николау“ във Варна от създаването си до 1878 г. приема 2579 пациенти. Открита през 1869 г. с 13 легла, които бързо достигат бройката 18, тя се оказва най-устойчивото здравно заведение в българските земи, което работи с максималния си капацитет. Причина за това е и дарението на Парашкева Николау, което ѝ осигурява необходимата финансова стабилност. Средно на година болницата във Варна приема по 260 болни. През разглеждания период, и чак до 1906 г., варненската болница се управлява от гръцката община в града, която избира настоятелството на болницата и контролира изразходването на лихвите от дарението. Трябва да се отбележи, че от момента, в който здравното заведение минава в български ръце, руското правителство спира изплащането им.

Към тази група са и болниците, създадени по време на благотворителната мисия на лейди Странфорд в българските земи. Помощта на чужденците филантропи за здравеопазването идва след като трагичното за българите събитие потушаването на Априлското въстание (1876 г.), намира широк обществен отзвук в Европа. Единствените болници в българските земи, построени с техни средства са свързани с благотворителната мисия на английската общественичка и пътешественичка лейди Странфорд. Събраният от нея фонд възлиза на 29 000 английски лири (3 770 000 турски гроша) – една впечатляваща сума за онова време. В първоначалните планове на лейди Странфорд идеята за

построяване на граждански болници в българските земи не присъства. Тя се ражда на място, след личното ѝ посещение в края на м. септември 1876 г. на Радилово и Батак, когато вижда с очите си състоянието на селищата и оцелелите им жители. По нейна молба от Англия са изпратени медицински екипи – четирима лекари и осем медицински сестри. С тяхна помощ и с подкрепата на местното българско население ръководителката на мисията успява да открие шест граждански болници в Панагюрище, Карлово, Батак, Перушица, Радилово (единствената запазена болнична сграда до наши дни), а по-късно и в софийското село Петърч.

Благотворителната мисия на лейди Странгфорд приключва в българските земи в навечерието на Руско-турската война 1877-1878. Тя напуска българските земи заедно с медицинския екип от английски специалисти, което на практика означава, че временните болници, които създава в помощ на цивилното население, престават да съществуват като здравни заведения. На тези болници, макар и за краткия им период на съществуване – около шест месеца, не трябва да се гледа като на полеви лазарети, а като на временни граждански болници от типа на Търновската, изградени и издържани с дарения на англичани. В този смисъл това са първите граждански болници, открити в българските земи на юг от Стара планина.

### ДАРИТЕЛСКИ БОЛНИЦИ КЪМ ЦЪРКВИ И МАНАСТИРИ

Манастирските болници в българските земи възникват през Средновековието. След османското завоевание българските обители вече не могат да изпълняват с познатата си активност своята функция на медицински центрове. Затова им пречат както ограничените средства, събирани от скромната лепта на хиляди дарители из различни кътчета на българските земи, така и постепенното изоставане на монашесвото в сферата на медицината. През 50-те – 70-те години на XIX в. българските манастири запазват средновековната си традиция на здравни заведения за лечение на психично болни. Въпреки че подобни специализирани болници започват да отварят врати в Османската империя, то такива не са открити в българските земи. Затова, макар и с ограничените си възможности, манастирските лечебници-приюти остават единственото място, където българското население настанява за лечение душевно болните.

Манастирските лечебници-приюти за душевно болни обаче не могат да бъдат причислени към ка-

тегорията на модерните болници, които се появяват в българските земи през втората половина на XIX в. Макар да притежават част от характеристиките на „болница“, в тях липсва най-важната – помощ, оказвана от квалифицирано медицинско лице, съобразно достиженията на модерната медицина. От разглеждания период единствено болницата в манастира „Св. Георги Зограф“ в Атон и то само в периода 1870-1872 г., когато тя се управлява от възпитаника на Медицинския факултет в Париж Евстатий Зографски Пелагонийски (1832-1885/1888), може да се причисли към модерните болнични заведения.

Средновековната българска традиция познава откриването на лечебници и към богати църкви в различни селища. Ще отделим внимание само на две болници от този тип – в Одрин и в Пловдив, чието съществуване може да бъде документално потвърдено, макар че до този момент не е открита конкретна информация за тяхното функциониране – управление, персонал, пациенти и методи на лечение.

Наличната информация за Одрин показва, че болничното настоятелство, което ежегодно провежда кампания за набирание на средства, макар и да изписва писмата си на български език, е номинирано от гръцката община в града. Храмът, към който е изградена болницата, вероятно е построена с български и гръцки средства църква в „Кириш-хана“, чието име не се назовава изрично във възрожденския ни печат. От начина, по който е оформен текстът на писмата за дарения и употребата на изрази като „злочести человети“, „бедни и нищи братя“, „бедни братя“, може да се направи изводът, че по-скоро става въпрос за организиране на приют, прибежище за бедни, в който търсят спасение и българи, а не на болница.

Друг град, в който съществуването на болница към християнски храм е безспорен факт е Пловдив. Същевременно той е и селище, в което подобно на Одрин наличието на компактна гръцка общност води до остри сблъсъци с местното българско население през разглеждания период. Здравното заведение в Пловдив е т.нар. Обща болница (Шпиталът), чието описание ни е оставил Константин Моравенов, изградена към църквата „Св. Петка стара“/„Св. Парашкева“. През 30-те години на XIX в. църквата наново е възобновена с дарения от представители на влиятелната фамилия Чалъковци. За да не могат гръцките владци да злоупотребяват с богатите приходи на църквата, най-големият сред ктиторите Големи Вълко Теодорович Чалоолу осигу-

гурява статут на подчинена на Вселенския патриарх. Тя трябва да бъде „под надзора“ на временния митрополит и на чорбаджиите, които определяли и нейния епитроп. До началото на 50-те години на XIX в. църквата трупа капитал, като така увеличава и възможностите си за издръжката на болницата. Този период е прекратен с назначаването за Пловдивски митрополит на Хрисант – противник на всичко българско и твърд привърженик на мегали идеята. По негово време болницата с храма, който я издържа, минава изцяло под контрола на гръцката православна общност, поради което сменя и своето име – „св. Парашкева“. Затова въпреки големите приходи от недвижимото имущество на храма, който издържа Шпиталята, през 50-те – 70-те години на XIX в. тя не функционира изцяло като болница, а в по-голяма степен като затвор и приют за просяци и бездомници. Така подобно на Одрин и в Пловдив развитието на движението за църковна независимост, което противопоставя двете най-големи православни общности в селището, се превръща в основна пречка за създаването на една действително модерна болница.

#### Изводи:

- В Османската империя здравната политика се формира най-късно в сравнение със страни като Англия, Франция, Германия и Русия, но и се развива най-интензивно – в рамките само на половин век. При осъществяване на здравната си политика Османската империя ползва английския модел – централно регламентиране на общественото здравеопазване и назначаване на медицински кадри по места като нужните средства се осигуряват от местното общинско управление.

- Откритите в българските земи болници изпълняват две основни функции – лечебна и социална. Най-големи като капацитет и възможности за оказване здравна помощ на населението са турските държавни болници.

Турските военни болници са важни за развитието на общественото здравеопазване не само чрез частната практика на военните лекари, а и със задачи, които им възлага Високата порта, свързани със здравните грижи за цивилното население – участие в организирани кампании по ваксинация на децата от едра шарка; прием и лечение на бедни болни от селища, където няма открита гражданска болница и др.

- За начало на общественото здравеопазване в Османската империя се приема откриването на пър-

вите граждански болници в Дунавския вилает през 1865-1867г., известни под името „болници за бедни и преселници“ (Gureba ve Muhacirin Hastahanleri). Откритите седем болници с общ капацитет между 205 до 240 болнични легла, са поставени в единна болнична система, изградена от администрацията на Дунавския вилает. Те са действително модерни болнични заведения, съизмерими по редица стандарти с гражданските болници в Западна Европа. Те свидетелстват и за началото на медицинската статистика в Османската империя.

- Освен посочените 23 държавни болници, по линия на дарителството в българските земи са създадени още 11 болнични заведения - временно или постоянно действащи през разглеждания период.

- Гражданските болници (държавни и дарителски) се изграждат като общодостъпни институции, в които се приемат пациенти от бедното население, без разлика от пол, вяра, народност и поданство. Всички те са многопрофилни болници като се вземат предвид диагнозите на пациентите и оказваната медицинска помощ в тях.

- Гражданските болници водят своя документация, в която се отразяват данните на хоспитализираните, техният престой в болницата, начинът, по който е приключило лечението. В тях се приемат главно пациенти между 14-70-годишна възраст. Единственото дете – на 4 години, е лекувано в Търновската болница. Най-много от болните спадат към активната част от населението, към възрастовата група на 19-50-годишните. Макар равен достъп до болничните заведения да имат пациенти и от двата пола, навсякъде преобладават мъжете пациенти и то приблизително в едно и също съотношение спрямо жените пациенти – 80% към 20%.

- Важен от гледна точка на собственото ни историческо развитие е въпросът до каква степен българското население се е ползвало от медицинските грижи в гражданските болници. Системата на организация на тези здравни заведения, както и начинът на прием на болните, не създават каквато и да е пречка пред българите.

- Географското развитие на болничната мрежа показва, че цялостна система на болнично обслужване е създадена само в Дунавския вилает. До Освобождението там са изградени 11 военни болници, 7 болници за бедни и преселници и 1 дарителска болница или 73% от действащите през 1878 г. болнични заведения. Този факт е особено важен от гледна точка на бъдещото развитие на

здравеопазването в свободна България, която от самото начало разполага с една, макар и скромна като капацитет, болнична мрежа върху основата на която започва развитието на модерното българско здравеопазване.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представена е достоверна картина на болничното дело по българските земи през епохата на Възраждането. Въз основа на признака „източници на финансиране” се предлага класификацията на изследваните болници. Тя показва как една религиозно-благотворителна (Плевенската), две общински благотворителни (Търново и Варна), няколко държавни военни и още толкова граждански с елементи на благотворителност болници се

равиват в общото русло на една нова тенденция в империята, вече ясно очертана в по-напредналите западно-християнски общества.

### Библиография:

1. Димитрова, Зл. и кол. История на фармацията. УИ “Св. Климент Охридски”. София, 2010, 247 с.
2. Михайлова, Ек., Франция и формирането на българското лекарско – съсловие (1856-1878). В: Сборник в чест на проф. Николай Генчев. София, 2012, с. 158-168
3. Михайлова, Ек., Турските военни болници в българските земи (1837-1878). – В: История, 2012, № 5, с. 409-429.
4. Главна болнична книга на болница „П. Николау” 1869-1870.
5. Правилник за общомедицинско управление, 1871 г.
6. [www.medhistmuseum.hit.bg/index.html](http://www.medhistmuseum.hit.bg/index.html) – Музей за история на медицината -гр. Варна.
7. [www.mbal-vidin.com/?action=history](http://www.mbal-vidin.com/?action=history) – Видинската болница „Св. Петка” 1866-2008.

## БИОЛОГИЧНИ, БИОТЕХНОЛОГИЧНИ И БИОПОДОБНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

Доц. А. Стоименова, дф<sup>1,2</sup> и д-р Л. Антонов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Катедра Организация и икономика на фармацията, Фармацевтичен факултет,  
Медицински университет

<sup>2</sup>Изпълнителна Агенция по Лекарствата

## BIOLOGICAL, BIOTECHNOLOGICAL AND BIOSIMILAR MEDICINAL PRODUCTS

Assoc. Prof. A. Stoimenova, PhD<sup>1, 2</sup> Dr. L. Antonov, MD<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra Organization and Economy of Pharmacy, Faculty of Pharmacy,  
Medical University

<sup>2</sup>Izpalnitelna Medicines Agency

**Резюме.** Настоящата публикация изяснява основните термини, касаещи биологичните и биотехнологични лекарствени продукти, както и популярната напоследък тема за употребата на биоподобни лекарства. Представени са основните характеристики на биологичните лекарства, приложението на биотехнологичните методи за производство на лекарства, както и концепцията за биоподобност. Разгледана е регулацията на биологичните, биотехнологичните и биоподобни лекарствени продукти в ЕС.

**Summary.** The current publication reviews the main terms related to biologicals and biotechnology medicinal products. The use of biosimilars is discussed. The main characteristics of the biological medicinal products, use of biotechnology manufacturing methods in the production of medicines as well as the biosimilarity concept are presented. The regulation of biologicals, biotechnology medicines and biosimilars in the EU is reviewed.

Биологичните лекарства са лекарства на бъдещето. В лечението на много заболявания те показват по-добри дългосрочни резултати и по-малко скъпо струващи нежелани реакции в сравнение с традиционните химически лекарства, както и значителни подобрения в качеството им на живот в дългосрочен план. Около 400 милиона пациенти се лекуват с биологични лекарства, произведени чрез методите на биотехнологията. Не всички биологични лекарства са биотехнологични. След като изтекат изключителните права се разработват “биологично подобни” лекарства, наречени още биоподобни.

„Биологичен лекарствен продукт“ е обобщен термин, отнасящ се към широк спектър от продукти, чиито активни вещества са биологични и са с по-големи по размер и по-сложни от тези на химически синтезираните продукти. Биологичните вещества са произведени или извлечени от биологичен източник (клетки, тъкани, органи или отпадъчни продукти от организъм) и се охарактеризират с биологични изпитвания. Съществуват много активни вещества, като например голяма част от антибиотиците, които са извлечени от биологичен източник, но се характеризират само с физични и химични методи, без използване на биологични



или имунологични методи. Такива лекарствени продукти не се считат за биологични, а за химични продукти. За да се счита за биологичен, един лекарствен продукт трябва да отговаря и на двете по-горни условия. Една средно голяма молекула на биологично вещество е 100 до 1000 пъти по-голяма от молекула на химическо лекарствено вещество.

**Характеристиките и свойствата на биологичните лекарствени вещества, произведени в живи системи са силно зависими от производствения процес.** Следователно, производството и прецизното им характеризирание е по-трудно в сравнение с това на химическите лекарства, съставките на които могат по-лесно да се идентифицират и да бъдат точно възпроизведени. Малки промени в производствения процес на биологичните лекарства могат да доведат до съществени промени в крайния лекарствен продукт, като може да променят тяхната триизмерна структура и профила на безопасност и ефикасност.

Тъй като биологичните лекарства се произвеждат в живи системи, като например микроорганизми или клетъчни линии, тяхната структура и характеристики са по-променливи в сравнение с традиционните лекарствени продукти, получени чрез химичен синтез и поради това всеки производствен етап трябва да бъде внимателно контролиран. Обикновено при производството на биологични продукти се правят около 250 теста за контрол в процеса на производство, в сравнение с около 50 теста при традиционни химически лекарства. Друга съществена характеристика на биологичните лекарства е, че те имат потенциал да бъдат разпознати от човешкия организъм като чужди и поради това могат да предизвикат желани (при ваксините) или нежелани имунни реакции, дължащи се на техния състав и на големия размер на молекулата им. Повечето от предизвиканите от биологични лекарства имунни реакции са леки и не оказват отрицателни ефекти върху пациента.

Молекулата на биологичното лекарство обикновено е протеин съставен от една или няколко вериги с по няколко стотин аминокиселини в рамките на комплексна триизмерна структура. Тъй като протеините се смилат от организмите, когато се приемат перорално, обикновено биологичните лекарства трябва да се прилагат чрез инжектиране. Биологичните лекарства са чувствителни на температурни промени и се съхраняват при хладилни условия.

Директива 2001/83/ЕС и Наредба № 27 на МЗ определят следните категории биологични лекарствени продукти:

- имунологични лекарствени продукти и лекарствените продукти, получени от човешка кръв или от човешка плазма (ваксини, токсини, серуми, токсини за тестове, алергенни продукти, албумин, кръвосъсирващи фактори, еритропоетин и др.);

- лекарствените продукти, обхванати от точка 1 на приложението към Регламент (ЕО) № 726/2004 на Европейския парламент и на Съвета от 31 март 2004 г., утвърждаващ процедури на Общността за разрешаване на и контрол върху лекарствени продукти за хуманна и ветеринарна употреба и постановяващ създаването на Европейска агенция по лекарствата;

- лекарствени продукти за модерна терапия, включени в приложение № 8.

**Някои биологични продукти са произведени чрез биотехнологични процеси.** Приложението към Регламент (ЕО) № 726/2004 определя биотехнологични лекарствени продукти, разработени чрез някой от следните биотехнологични процеси: рекомбинантна ДНК технология; контролирана експресия на гени, кодиращи биологично активни протеини в прокариоти и еукариоти, включително трансформирани клетки на бозайници и методи за производство на хибридоми и моноклонални антитела.

Биотехнологични процеси се използват не само при производството на лекарствени продукти по Регламент (ЕО) № 726/2004. Много от ваксините и продуктите за модерна терапия, например, се произвеждат с помощта на съвременните биотехнологии. Изходните вещества за почти всички широко разпространени пеницилинови и цефалоспоринови антибиотици също се произвеждат чрез биотехнологии, въпреки че тези продукти са типични нискомолекулни химични продукти, чието производство включва и етапи на чисто химичен синтез. Поради широкото разпространение на биотехнологиите границата между традиционните биологични продукти и биотехнологичните продукти все повече се заличава. При някои класове биологични продукти, като например инсулини, традиционно получавани чрез извличане от животински или човешки тъкани и пречистване, получените по биотехнологичен път (чрез рекомбинантна ДНК технология) вече преобладават. Тъй като определянето на даден лекарствен продукт като биологичен

или химичен има значение за начина на регулация, Координационната група за процедура на взаимно признаване и децентрализирана процедура (CMDh) е съставила списък на биологични активни вещества и биологични лекарствени продукти, които не принадлежат към по-горните категории, определени в настоящото законодателство, но отговарят на правната дефиниция за биологичен лекарствен продукт

### **СПЕЦИФИЧНИ ОСОБЕНОСТИ ПРИ РЕГУЛАЦИЯТА НА БИОЛОГИЧЕСКИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ**

В основни линии, регулацията на биологичните лекарства не е много по-различна от тази на химичните лекарства. Биологичните лекарства се разрешават по същите процедури: национална, процедура на взаимно признаване, децентрализирана процедура и централизирана процедура. Етапите по процедурите на разрешаване, подновяването на разрешенията за употреба, промените в разрешенията за употреба и сроковете за тези процедури са едни и същи при химични и биологични лекарства. Форматите и съдържанието на документацията като лекарствени досиета, продуктова информация, заявлението и приложените към него документи, подавана от фирмите, също са подобни. Досиетата на биологичните лекарства се състоят от същите модули, както тези на химичните лекарства. Оценката на лекарствената документация се основава на законови разпоредби и ръководства, до голяма степен общи за биологични и химични лекарства. Това се отнася в по-голяма за клиничната и предклиничната документация (Модули 5 и 4 от досието, документацията по фармакологична безопасност, документацията при оценката на клиничните проучвания). При оценката на качеството (Модул 3) има повече различия, които се дължат на различното естество на биологичните и химичните лекарства и разликите в методите на тяхното производство и характеризиране.

### **ОРГАНИЗАЦИОННИ АСПЕКТИ НА РЕГУЛАЦИЯТА НА БИОЛОГИЧНИТЕ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ В ЕС И БЪЛГАРИЯ**

Основното звено на лекарствената регулация в ЕС е Европейската агенция по лекарствата (ЕМА), която, обаче не е самостоятелна единица. ЕМА е тясно свързана в Европейската мрежа за лекарствена регулация, в която влизат всички лекарствени

агенции на страните-членки на ЕС плюс тези на Норвегия, Исландия и Лихтенщайн и Европейската Комисия чрез Европейския директорат по качество на лекарствата (EDQM) като последният е отговорен за всички дейности свързани с Европейската фармакопея.

Специализираните оценки на лекарствените продукти в ЕМА се извършват от експерти от лекарствените агенции на страните-членки, които са организирани в комисии и работни групи. Качеството на биологичните лекарствени продукти (Модул 3) се оценява от Биологичната работна група (BWP), а клиничните и предклинични данни (Модули 5 и 4) се оценяват заедно с химическите лекарства в Комисията по човешки лекарствени продукти (CHMP). За ваксините, кръвните продукти и биологично-подобните лекарства съществуват специализирани работни групи, съответно Работна група за ваксини (VWP), Работна група за кръвни продукти (BPWP) и Работна група за биологично-подобни продукти (BMWP). Документацията по лекарствена безопасност (ПДБ и ПУР) се оценява заедно с химичните лекарства в Комисията за оценка на риска по лекарствена безопасност (PRAC).

BWP е създадена през 1986 г. Групата е присъствена със срещи в ЕМА 11 пъти в годината. В нея се разглеждат аспекти на качеството, свързани с биологични и биотехнологични лекарствени продукти (включително биологично-подобни).

BMWP е основана през 2005 г. с присъствени срещи 3 пъти годишно. Отговаря за всички аспекти на биологично-подобните продукти, включително предклиничните и клиничните данни, съпоставимост и имуногенност за всички биологични продукти (не само биологично-подобните).

Дейността на BWP и BMWP, както и тази на другите групи, включва международно сътрудничество с други регулаторни органи, поддържане на контакт със заинтересованите страни (например информационни срещи с индустрията), организиране на семинари и обучения (например семинари за биологично подобни моноклонални антитела, за имуногенност, обучения за оценители).

Биологичните лекарствени продукти оценявани от ЕМА включват тези, определени в приложението към Регламент (ЕО) № 726/2004 (регламентиращ създаването на ЕМА), но също и широк спектър от допълнителни биологични /биотехнологични продукти: лекарства, получени от биотехнологии и други високотехнологични процеси

(включително биологично подобни); лекарства за модерни терапии; лекарства, предназначени за лечение на HIV/СПИН, рак, диабет, невродегенеративни заболявания, автоимунни и други имунни нарушения и вирусни заболявания; някои лекарства сираци, предназначени за лечение на редки заболявания.

ЕМА извършва оценката по разрешаване за употреба по т. нар. централизирана процедура, която включва следните фази: предварителна фаза включваща определяне на докладчик и съдокладчик (те са експерти от лекарствените агенции на две различни страни-членки) и научна консултация; след подаването на ден 1 започва фазата на първична оценка, в която на ден 80 докладчикът и съдокладчикът изработват предварителни оценъчни доклади, които се обсъждат в съответната работна група, съставя се списък с въпроси и се представя на заявителя на ден 120; следва спиране на часовника за определен период, в който ПРУ да отговори на въпросите; от ден 121 до ден 210 е фазата на вторична оценка, на която се оценяват отговорите на ПРУ и производителите чрез повторно разглеждане в работната група; на ден 210 се изготвя окончателното мнение или решение; крайната фаза е след издаване на разрешението за употреба и включва процедури по лекарствена безопасност, промени, разширявания на обхвата и подновявания, всяка от които има определени фази и срокове.

Оценката при всички тези процедури се извършва изцяло от експерти-оценители, които са на щат в националните лекарствени агенции на страните-членки. Служителите на щат в ЕМА осъществяват само координиращи функции и валидиране на документацията.

В ИАЛ, биологичните лекарствени продукти се оценяват по национални и международни (по взаимно признаване и децентрализирани) процедури. При международните процедури ПРУ определя референтна страна: национална агенция на страна-членка, която координира процедурата и изготвя оценъчните доклади (предварителен и краен). Останалите страни, включени в процедурата са засегнати страни; те валидират документацията, подадена в техните агенции и изпращат чрез специализиран софтуер и мрежа писмени становища и коментари на всички фази на процедурата. Фазите и сроковете на международните процедури и начинът на тяхното изпълнение са описани и ре-

гламентирани в специализирани ръководства, съставени от CMDh и публикувани на интернет страницата на тази комисия. На ежемесечни сесии на CMDh делегатите от всички национални агенции на страни-членки плюс Норвегия, Исландия и Лихтенщайн обсъждат въпроси, свързани с международни процедури и гласуват по случаите на арбитражни процедури.

При националните процедури цялостната оценка и координация се извършва от ИАЛ на всички фази: валидиране, оценка и издаване на решение, с изключение на случаите при които продуктът е включен в т. нар. процедура по поделяне на работа, която е подобна на международните процедури, с малки особености регламентирани в специални ръководства на CMDh.

### БИОПОДОБНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

Биоподобен продукт е определен вид биологичен лекарствен продукт произведен от производител, различен от този, който произвежда оригиналния продукт. Биологичните продукти са значително по-сложни и по-трудни за копиране. Следователно, производителите, които се опитват да възпроизведат оригиналния продукт не може да гарантират, че тяхната версия е точно идентична с оригиналната версия. На първо място това е така, защото производителят няма достъп до молекулната и клетъчната банка на оригиналния продукт. Освен това, производствените процеси не могат да бъдат напълно уеднаквени. Така, разработеният впоследствие биологичен продукт е „подобен“, но не точно същият като оригинала, оттук и терминът „биоподобен“.

Рискът за потребителя и съответно проблемите при регулацията на биоподобните, е, че различни производители може да произвеждат продукти с малки различия помежду им и следователно те не могат да гарантират, че тяхната биоподобна версия на лекарството е точно толкова безопасна и ефикасна като оригиналната версия. **Именно поради тази причина биоподобните имат отделна регулаторна пътека.**

Европейският съюз е първият регион в света, в който е създадена правна рамка и регулаторна пътека за “подобни биологични лекарствени продукти”, по-често наричани „биоподобни“. Регулаторната рамка на ЕС послужи за пример на много страни по света, като Австралия, Канада, Япония, Турция, Сингапур, Южна Африка, Тайван, САЩ

и т.н., както и на Световната здравна организация (СЗО). Концепцията за “подобен лекарствен продукт” е приета във фармацевтичното законодателство на ЕС през 2004 г. и влиза в сила през 2005 г. Първото биоподобно лекарство е одобрена от Европейската комисия през 2006 г.

През 2012 г. ЕМА включи дефиниция на “биоподобен” лекарствен продукт в процедурно ръководство „Процедурни съвети за заявителите по централизираната процедура за подобен биологичен лекарствен продукт“: „Подобен биологичен лекарствен продукт, известен също като „биоподобен“, е продукт, който е подобен на друго биологично лекарство, което вече е било разрешено, така наречен „референтен лекарствен продукт“. Активното вещество на биоподобно лекарство е известно биологично активно вещество и подобно на това на референтния лекарствен продукт. Подобен биологичен лекарствен продукт и неговия референтен лекарствен продукт се очаква да имат същия профил на безопасност и ефикасност и обикновено се използват за лечение на същите показания.“ Референтният лекарствен продукт, на който се позовава заявлението за разрешение за употреба на биоподобно лекарство, „е лекарствен продукт, за който е предоставено разрешение за употреба от държава-членка или от Европейската комисия въз основа на пълно досие, т.е. с представяне на данни за качество, предклинични и клинични данни“ и в съответствие с разпоредби, приложими за оригинални лекарствени продукти.

### Съпоставимост и биоподобност

Съпоставимостта между референтния и биоподобния лекарствени продукти е основен принцип при разработката на биоподобните лекарства. Научната концепция за „съпоставимост“ е добре установена. Научните принципи, залегнали в изследването за съпоставимост на промени в процеса на производство на даден биологичен лекарствен продукт и за разработката на биоподобно лекарство са едни и същи. Въпреки това, изискванията към данните за биоподобните лекарства са по-високи, отколкото когато се оценява промяната в процеса за един и същ продукт.

Трябва да се отбележи, че изследвания за съпоставимост се изискват и за оригинални биологични лекарствени продукти, когато се правят промени в производствения процес. В действителност, такива промени се въвеждат често през жизнения

цикъл на продукта (например, за подобряване на качеството или за увеличаване на добива на продукта). В резултат на това, качествения профила на биологичния продукт може да се развива през неговия жизнен цикъл, но все пак ще бъде считан за съпоставим с продукта преди са направени промените, доколкото съответното въздействие върху безопасността и ефикасността се изключва с достатъчна достоверност.

В случая с биоподобните, обаче, въздействията върху безопасността и ефикасността никога не се изключват без клинични проучвания, защото поради напълно независимите производствени процеси може да се очакват известни различия между биоподобния и референтния продукт и потенциалното въздействие на тези различия в безопасността и ефикасността не може да бъдат предсказани само с аналитична оценка.

„Биоподобност“ е регулаторен термин, използван в ЕС, за да се обозначи съпоставимост между биоподобен и неговият референтен лекарствен продукт. Разрешението за употреба на биоподобно лекарство се базира на регулаторна оценка, че заявителят е доказал сходство на продукта към референтен лекарствен продукт чрез средствата, посочени в научните ръководства на СНМР/ЕМА относно биоподобните лекарства.

Биологичните лекарства често се използват за повече от едно терапевтично показание. Екстраполането на клинични данни за ефикасност и безопасност върху други показания на референтното лекарство, които не са специално проучени време на клиничното разработване на биоподобното лекарство е възможно въз основа на цялостните доказателства за съпоставимост, предоставени от изследването за съпоставимост и допълнени с подходяща научна обосновка. Това включва най-малко едно клинично проучване на популацията на най-чувствителните пациенти като се измерват най-чувствителните клинични показатели.

Ако основното доказателство за съпоставимост се основава на фармакодинамични данни и различни механизми на действие са от значение за заявените показания (или това не е сигурно), тогава заявителите трябва да предоставят съответните данни в подкрепа на екстраполацията на всички заявени клинични показания. Заявителите за биоподобни лекарствени продукти трябва да подкрепят тези екстраполации с обширно обсъждане на съществуващата литература, включително участието на съответните антигенни рецептори и механизмите на действие.

Едва след като се постигне съпоставимост на качеството, предклиничните и клиничните данни, новият лекарствен продукт се приема като биоподобен и за него е обосновано кръстосаното позоваване на клиничните данни, получени чрез богатия опит на референтния продукт. Това е описано в съответната научна литература и в публично достъпните документи на регулаторните органи. Дали екстраполация на множествени показания е приемлива или не, се решава за всеки отделен случай от СНМР/ЕМА.

### РЪКОВОДСТВА НА ЕМА ЗА БИОПОДОБНИ ЛЕКАРСТВА

ЕМА е разработила общи и специфични за класове продукти научни ръководства относно биоподобните лекарства, като по този начин осигурява стабилен регулаторен процес, в който да бъде в състояние да предостави разрешенията за употреба на биоподобните лекарства. Тези ръководства се ревизират редовно, за да се отрази опита, натрупан при заявленията и одобренията на биоподобните, и да се вземе предвид развитието на науката и технологиите. В допълнение, редица други научни ръководства се отнасят и за биоподобните лекарства, като например ръководствата за имуногенност и съпоставимост. Всички тези ръководства са публикувани на отделна страница за биоподобни лекарства на интернет страницата на ЕМА.

Регулаторната рамка, изложена в ръководствата на ЕМА за биоподобни лекарства, се основава на няколко основни компонента. Първият от тях е идеята за „референтен продукт.“ Референтният продукт, по същество, е „пионер“ или маркови версия на биологичен продукт, с която биоподобният продукт ще се състезава на пазара и като такава, тя трябва вече се разрешена /одобрена в ЕС. Давайки като пример за референтен продукт интерферон  $\alpha$ -2a, ръководството на ЕМА посочва, че подходящо сравнение би било с “референтен лекарствен продукт, включващ като активно вещество интерферон  $\alpha$ -2a“, в противоположност на „лекарствен продукт, съдържащ интерферон  $\alpha$ -2b.“ Също съгласно ръководствата на ЕМА, биоподобният трябва да използва същия референтен продукт като основа за сравнение в областите на качеството, безопасността и ефикасността.

Всяко активно вещество в лекарствата има Международно непатентно име (INN), напр. „ацетилсалицилова киселина“ е INN на активното вещество в „аспирин“, а също и търговско име. В случай на биологично лекарство, INN може да бъде еднакъв или различен с други продукти, направени

от различни производители. Така например, INN за рекомбинантен растежен хормон, е същото (соматропин) за всички растежни хормони, направени от различни оригинални продукти или на техните биоподобни фирми. От друга страна, INN за рекомбинантен човешки еритропоетин е различен за различни оригинални продукти (Епоетин  $\alpha$ ,  $\beta$  или  $\theta$ ) и може да бъде еднакъв или различен за биоподобните продукти (епоетин  $\alpha$  или  $\zeta$ ).

Ръководствата на ЕМА указват стандартно съобщаване на търговското име, името на производителя и партидният номер за всички нежелани реакции, причинени от биологичните лекарства. Следователно, биологичните лекарства трябва да бъдат предписвани само от тяхното търговско име, а не от тяхното INN, което наименува лекарствата по активното им вещество. Въпреки факта, че може да е възможно активното вещество в различни биологични лекарства да споделят едни и същи INN, пациентите могат да получат различни имуногенни реакции с различни продукти.

Освен това, не всички биологични лекарствени продукти имат същите показания, режими на прилагане, системи на прилагане или профили на нежелани реакции.

Подходът на ЕМА за регулиране на биоподобни е първо те да се разделят на четири категории: 1) биологични продукти, които съдържат биотехнологично-произведени протеини като активни вещества; 2) имунологични продукти като ваксини и алергени; 3) продукти получени от кръв или кръвна плазма и техните рекомбинантни алтернативи; и 4) други биологични лекарствени продукти. Тези категории са описани по-подробно по-долу.

По отношение на биотехнологичните протеини, ЕМА допълнително разделя изискваните предклинични сравнителни анализи на три вида: 1) физико-химични свойства; 2) оценка на биологичната активност; и 3) оценки на чистота и примеси. Като част от физикохимична характеризиране на биоподобните лекарства, ръководството на ЕМА иска ПРУ да предоставят данни за състава (аминокиселинна последователност, молекулно тегло, и т.н.), физични свойства (точка на топене, и т.н.), както и „първична структура структури от по-висок порядък на активното вещество на биоподобния лекарствен продукт.“

При оценяване на биологичната активност на терапевтични протеини, ръководствата на ЕМА са доста общи: „За подходящи се считат биологични

анализи, използващи различни подходи за измерване биологичната активност (т.е. в зависимост от биологичните свойства на продукта).“

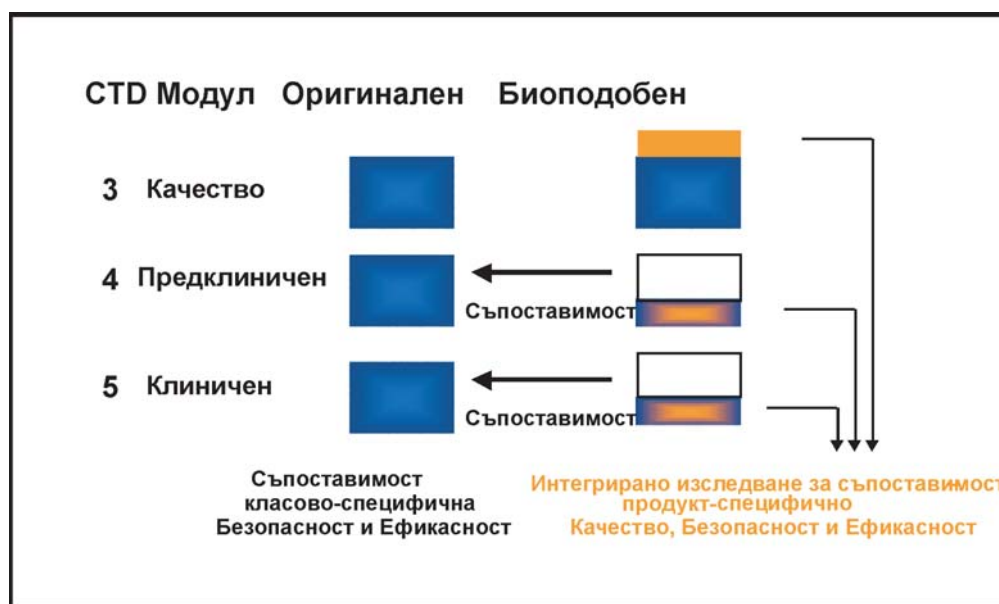
Като се има предвид, че повечето, ако не и всички терапевтични протеини са получени от ферментационни процеси, които произвеждат смеси с определена степен на хетерогенност, измерванията за чистота са предназначени за установяване на границите на вариабилност в крайния продукт. Като цяло, ръководствата на ЕМА заявяват, че биоподобният продукт трябва да се изследва, за да се установи какви примеси в продукта и да се сравнят с тези, намерени в референтния продукт „използвайки съвременни технологии“. В допълнение, ръководствата препоръчват производителите да изпитват чистотата на продукта при неблагоприятни условия, които причиняват избирателна деградация, като окисляване или димеризация и да изследват конкретни пътища на разграждане и потенциални пост-транслационни модификации на индивидуалните протеини.

При изследването за съпоставимост следва да бъдат установени количествени граници за биоподобното, където това е възможно. Тези граници се основават главно на измерените обхвати на качествените характеристики на референтния лекарствен продукт и не трябва да бъдат по-широки от обхвата на вариацията на представителни партиди референтен лекарствен продукт. Следва да се обсъди целесъобразността на обхватите, като се има предвид броя изпитвани партиди на референтния лекарствен продукт, изследваните характеристики

на качеството, възрастта на партидите по време на изпитването и използвания метод за изпитване. Може да бъде използван дескриптивен статистически подход за установяване на обхвата на качествените характеристики, ако той е надлежно обоснован. Нивата на приемливост, използвани в изследването за съпоставимост на биоподобен спрямо референтен лекарствен продукт, не съвпадат със спецификацията за освобождаване на партиди.

Ръководствата на ЕМА също разглеждат предклиничните проучвания, включващи използването на животни. Агенцията препоръчва производителите на биоподобни да правят проучвания при видове, „за които се знае, че са уместни“ и да се използват „най-съвременните технологии.“ Производителите трябва да се опитват да разработят проучвания на животни, които изследват фармакодинамични показатели и предклинична токсичност (включително токсико-кинетични измервания) посредством поне едно проучване за токсичност с многократни дози. От друга страна, ръководствата посочват, че има някои рутинни токсикологични изследвания, които няма да се изискват за биоподобните продукти, като такива за безопасност, репродуктивна токсичност, мутагенност и канцерогенност, освен ако проучванията за токсичност с многократни дози не повдигат въпроси в тези области.

Що се отнася до клиничните проучвания, ръководствата на ЕМА предвиждат производителите на биоподобни трябва да извършват фармакокинетични и фармакодинамични проучвания, последвани от клинични проучвания за ефикасност и безопасност.



Фиг. 1. Съпоставка на съдържанието на досието на оригинален и биоподобен продукт

Относно имунологични продукти като ваксини и алергени, ЕМА е решила да не въвежда единна политика за разрешаване на биоподобни от този тип, защото „изглежда малко вероятно, че тези продукти могат да бъдат напълно охарактеризирани на молекулярно ниво.“ Вместо това, ЕМА ще разглежда биоподобни на ваксини, алергени, както и други имунологични продукти на индивидуална основа.

Относно продукти, получени от човешка кръв и плазма, ЕМА не възнамерява да създаде съкратен процес на разрешаване за употреба на биоподобни поради „сложните и променливи физико-химически, биологични и функционални характеристики“ на тези продукти. Вместо това, тези биологични продукти „ще трябва да отговарят на изискванията за безопасност и ефикасност, описани в ръководствата на ЕМА за нови продукти“.

Относно други видове биологични продукти, които може да бъдат разработени в бъдеще, като например продукти за генна или клетъчна терапия, ЕМА заявява, че те „ще се разглеждат в бъдеще в светлината на научното познание и регулаторния опит придобит по това време“.

Както за всички лекарствени продукти, безопасността на биоподобните се следи непрестанно след като те са одобрени и разрешени. За всяко ново разрешение за употреба на лекарствен продукт, включително биоподобен, се разработва план за управление на риска (ПУР) и се създава система за лекарствена безопасност за осигуряване на постоянно проследяване на безопасността на лекарствения продукт, след като е пуснат в продажба. ПУР се подава и одобрява на европейско равнище. Възможни допълнителни дейности за минимизиране на риска, се взимат в национален мащаб.

Тъй както всички био(техно)логични лекарствени продукти, биоподобните също могат да бъдат имуногенни и това може да повлияе на безопасността и ефикасността. Трудно е, ако не и невъзможно, да се предскаже имуногенността въз основа на неклинични проучвания.

Тези редки, но сериозни нежелани реакции, може също често се открият само в рамките на по-голяма популация от пациенти и след продължителна употреба. Ето защо е необходимо постоянно наблюдение на имунните реакции след употреба на биотехнологични лекарствени продукти, включително биоподобни. Екстраполиране въз основа на данни за референтния продукт очевидно не е възможно.

В ръководствата на ЕМА и в новото законодателство във връзка с лекарствената безопасност е посочено, че идентификацията на био(техно)ло-

гически лекарствени продукти е много важна при съобщаването на нежелани реакции.

### ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТ И ЗАМЕСТВАНЕ

Взаимозаменяемост на лекарствените продукти се отнася за ситуацията когато един продукт може да бъде заменен с друг еквивалентен продукт в клинично отношение, без риск от отрицателен за здравето резултат. За да се получат разрешение за употреба в Европа, заявителите на биоподобни трябва да докажат съпоставимост с референтния продукт. В коментарите към ръководствата на ЕМА за биоподобни изрично е споменато, че оценките за взаимозаменяемост и заменяемост не са част от научната оценка от ЕМА и следователно не може да се направи заключение относно взаимозаменяемост или автоматично заместване въз основа на предоставянето на разрешение за употреба. Решенията за автоматично заместване са в рамките на отговорностите на държавите-членки. Освен ако продуктите не са определени като заменяеми, решението за това кой продукт трябва да се използва и дали лечението трябва или може да се промени с друга продукт е на лекуващия лекар. ЕМА изрично посочва, че „тъй като биоподобните и техните биологични референтни продукти не са идентични, решението за лечение на пациент с референтен продукт или биоподобно лекарство трябва да се вземе в съответствие със становището на квалифициран здравен специалист“.

Участие на лекаря е от особено значение, тъй като не всички биологични лекарства са със задължително еднакви показания, режими за прилагане, устройства за прилагане или профили на нежелани реакции.

Автоматичното заместване би могло да обърка лекарствената безопасност, когато възникнат нежелани реакции, особено имунни реакции, тъй като е по-трудно да се прецени кой продукт е отговорен за реакцията, ако продуктът е многократно сменян по време на лечението.

Редица страни имат или създадени законодателни мерки за забрана на автоматично заместване на биологични лекарства или са дали регулаторни напътствия за използване на биологични продукти (включително предписване с търговски имена).

Всяка промяна на лечението с биологично лекарство трябва понастоящем да се извършва само при строг медицински контрол от лекаря, със съгласието на пациента.

На основата на европейския опит с 5 класа биологични продукти е ясно, че биоподобните ще

продължат да бъдат алтернатива, която е също толкова безопасна и ефикасна, както и оригиналните биологични лекарства. Въпреки, че икономите и печалбите не са толкова драматични като тези след въвеждането нискомолекулните генерици, при които намалението на цените е около 70-90% от цената на оригиналния продукт, биоподобните показват възможност да засилят конкуренцията.

Освен това, тази конкуренция не само намалява стойността на здравеопазване, но е и значителен импулс за иновации. Производителите на много сложни биологични продукти не са защитени от „генеричната“ конкуренция след като изтече срока на защита на данните. Това стимулира търсенето на нови терапевтични цели, а също и подобрения на вече одобрени продукти, което води до създаване на т. нар. последващи или второ поколение биологични лекарства (т.е. нови продукти) и между тях т. нар. биоподобни (т.е. биологични лекарства от второ поколение, за които се заявява, че са по-добри от оригиналния продукт). Тези продукти може да не пестят пари, но могат да допринесат за подобрена прогноза за пациентите в полза на пациентите и обществото.

Все още има нужда от приемане и разбиране на концепцията за биоподобните сред лекари, пациенти и пациентски организации. Митовите и недоразбиранията трябва да се опровергават с надеждни и достоверни факти и, където липсват такива, трябва да се направи всеки опит те да се създадат. Трябва да се изяснят неразрешения въпрос за взаимозаменяемост и заместване между референтния оригинален биологичен продукт и неговите биоподобни. Този въпрос все още се обсъжда, но нарастващ брой публикации от растящия опит би трябвало да даде възможност на националните компетентни органи да дадат по-категорични препоръки в бъдеще.

#### Библиография:

1. Avidor, Y., Mabjeesh, N. et Matzkin, H. *Biotechnology and Drug Discovery: From Bench to Bedside*. Southern Medical Journal, 2003, Vol. 96, No.12.
2. Boehncke, W.H. et Radeke H.H. (Eds.) *Biologics in General Medicine*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 2007, 190 pp.
3. Calvo, B. et Zuñiga, L. *EU's New Pharmacovigilance Legislation: Considerations for Biosimilars*. Drug Safety. 2014, Vol. 37, pp. 9–18
4. Chow, S.C. et Ch. Ju. *Assessing biosimilarity and interchangeability of biosimilar products under the Biologics Price Competition and Innovation Act*. Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal). 2013, Vol. 2. No.1, pp. 20-5.
5. Ciftci, K. *Biosimilars or Follow-on Biologics: Scientific and Regulatory Considerations*. ICON Insight. 2010, Vol. 18, pp. 1-5
6. Dalgaard, K., Evers, M. et Santos da Silva, J. *Biosimilars seven years on: Where are we and what's next? Insights into Pharmaceutical and Medical Products*. McKinsey & Company, 2012
7. Dudzinski, D. *Reflections on Historical, Scientific, and Legal Issues Relevant to Designing Approval Pathways for Generic Versions of Recombinant Protein – based Therapeutics and Monoclonal Antibodies*. Food and Drug Law Journal, 2005, pp. 2-3.
8. Editorial. *Tighter EU rules on pharmacovigilance for biologics*. Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal). 2012, Vol. 1, No. 2, pp. 567.
9. EuropaBio. *Guide to Biological Medicines. A Focus on Biosimilar Medicines*. EuropaBio. [Online] October 26, 2011. via <http://www.europabio.org/guide-biological-medicines-focus-biosimilar-medicines>.
10. Fox, A. *Biosimilar medicines – New challenges for a new class of medicine*. J Biopharm Stat. 2010, Vol. 20, No.1, pp. 3–9.
11. Gamberman, G.E. *Regulation of Biologics Manufacturing: Questioning the Premise*. Food and Drug Law Journal, 1994, vol. 49, pp. 218.
12. Grabowski, H, Cockburn, I. et Long, G. *The Market for Follow – on Biologics: How Will it Evolve?* Health Affairs, Vol. 25, No. 5, September/October 2006, p. 1299.
13. Herrera, S. *Biogenerics Standoff*, Nature Biotechnology, Vol. 22, No. 11, Nov. 2004, p. 1345.
14. Horton, L.R. *The European Experience With Follow-on Biologics Legislation*, Federal Trade Commission Roundtable on Follow-on Biologic Drugs: Framework for Competition and Continued Innovation, 2008
15. Kaldre, I. *The future of generic biologics: Should the United States “follow-on” the European pathway?* Duke Law & Technology Review 2008; 9:5-18
16. Kingham, R., Klasa, G. et Carver, K.H. *Key Regulatory Guidelines for the Development of Biologics in the United States and Europe*. In: *Biological Drug Products: Development and Strategies*, First Edition. Edited by Wei Wang and Manmohan Singh. 2014 John Wiley & Sons, Inc.
17. McCamish, M. et Woollett, G. *The state of the art in the development of biosimilars*. Clin Pharmacol Ther 2012; 91(3): 405–417.
18. Roger, S.D. et Mikhail, A. *Biosimilars: opportunity or cause for concern?* J Pharm Pharm Sci. 2007, Vol. 10, No. 3, pp. 405–10
19. Schellekens, H., “When biotech proteins go off – patent,” *Trends in Biotechnology*. 2004, Vol. 22, No. 8, pp. 407.
20. van Regenmortel, M.H., Boven, K. et Bader, F. *Immunogenicity of Biopharmaceuticals: An Example from Erythropoietin*. BioPharm International, August 1, 2005, accessed via <http://www.biopharminternational.com>
21. *European Commission Consensus Information Paper 2013. What you need to know about Biosimilar Medicinal Products*
22. *GaBI Online Generics and Biosimilars Initiative. What happened in biosimilars during 2014 [www.gabionline.net]*. Mol, Belgium: Pro Pharma Communications International. Available from: <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/What-happened-in-biosimilars-during-2014>
23. *IMS Institute for Healthcare Informatics. Assessing biosimilar uptake and competition in European markets*. October 2014
24. [http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/Questions\\_Answers/CMDh\\_321\\_2014\\_Rev01\\_2014\\_10.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Questions_Answers/CMDh_321_2014_Rev01_2014_10.pdf)
25. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000330.jsp &mid=WC0b01ac058002956b#ComparabilityBiosimilarity](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000330.jsp &mid=WC0b01ac058002956b#ComparabilityBiosimilarity)



**ПРЕГЛЕД И КРИТИЧЕН АНАЛИЗ НА ДАННИ ОТ КЛИНИЧНИ ИЗПИТВАНИЯ  
И ЭПИДЕМИОЛОГИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ, ДОКАЗВАЩИ СЛОЖНИЯ  
МОЛЕКУЛЕН МЕХАНИЗЪМ И ПРОТИВОРЕЧИВА АНТИТУМОРОГЕННА  
АКТИВНОСТ НА METFORMIN**

*маг.-фарм. Т. Тенева<sup>1</sup> и проф. И. Гетов<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>МБАЛ – Елин Пелин ЕООД

<sup>2</sup>Фармацевтичен факултет, МУ – София

**OVERVIEW AND CRITICAL ANALYSIS OF CLINICAL TRIALS DATA  
AND EPIDEMIOLOGICAL SURVEYS PROVING COMPLEX MECHANISM  
AND CONTROVERSY OF ANTI-TUMORIGENIC ACTIVITY OF METFORMIN**

*T. Teneva, MSc Pharm<sup>1</sup> and Prof. I. Getov<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Multi-profile Hospital for Active Treatment – Elin Pelin

<sup>2</sup>Faculty of Pharmacy, Medical University Sofia

**Резюме.** Метформин може да повлияе туморогенезата чрез АМПК по два механизма – индиректно: систематично намаляване на инсулиновите нива и директно: чрез индукция на енергетичен стрес. Индиректно, метформин проявява своя антитуморогенен ефект чрез активиране на LKB1 (тумор супресорен протеин) и последващата таргетна молекула АМПК, която от своя страна потиска активността на таргет на рапамицин при бозайниците (mTOR), сигнален път с централна роля в туморния растеж и патогенеза. Доказано е, че АМПК фосфорилира tuberous sclerosis complex-2 (TSC-2), инхибиращ mTOR. Индукцията на енергетичен стрес, сигнализиращ за намаляване на необходимата за клетката енергия, активира АМПК, което резултира в инхибиция на клетъчния растеж и пролиферация. Активацията на АМПК подпомага адаптацията в условия на енергетичен стрес. Поради засиления интерес към анти-туморогенния ефект на метформин са проведени редица клинични проучвания в последното десетилетие. През 2014 г. е публикувано проучване в бюлетин на Националната академия на науките, САЩ, изказващо предположение, че активацията на АМПК може всъщност да ускорява туморния растеж. Интересен факт е, че мета-анализ на описателни проучвания показва намален риск от злокачествени заболявания сред пациенти, приемащи метформин, докато подобен анализ на данни от рандомизирани контролирани клинични изпитвания не намира връзка между употребата на метформин и редукция на риска от поява на рак. Ретроспективно кохортно проучване, сравняващо връзката между употребата на metformin с други антидиабетни лекарства, доказва че метформин не повлиява риска от злокачествени образувания.

**Ключови думи:** Метформин, АМПК, mTOR, LKB1, антитуморогенно действие, клинични изпитвания

**Summary.** Metformin might influence tumorigenesis throughout AMPK- both indirectly, through the systemic reduction of insulin levels, and directly, via the induction of energetic stress. Indirectly, metformin exerts its antitumorigenic effects by activating LKB1 (a tumor suppressor protein) and its downstream target AMPK, which, in turn, suppresses the activity of the mammalian target of rapamycin (mTOR), a signaling pathway with a central role in cancer cell growth and cancer pathogenesis. Also it has been shown that AMPK phosphorylates tuberous sclerosis complex-2 (TSC-2) that in turns inhibits mTOR signaling. The induction of energetic stress, that essentially signifies lack of or decrease in available energy resources

for the cell, activates AMPK, which results in inhibition of cell growth and proliferation. AMPK activation assists in adaptation to metabolic stress. There have been many clinical trials because of the interest in anti-cancer effects of metformin. In 2014 new research appearing in *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* suggests that activation of AMPK may actually fuel cancer growth. While meta-analyses of observational studies have shown a reduced risk of cancer among patients on metformin, a similar analysis of randomized controlled trials, lately found no relationship between metformin and cancer risk. A retrospective cohort study, investigating the association between use of metformin compared with other antidiabetes medications, proves that Metformin does not affect cancer risk.

**Key words:** Metformin, AMPK, mTOR, LKB1, antitumorogenic effect, clinical trials

## ВЪВЕДЕНИЕ

През 1957г. са публикувани първите резултати от клинично изпитване за антидиабетното действие на метформин при пациенти. Като противодиабетно средство метформин е одобрен през 70-те години на миналия век в Европа и едва през 1995 г. в САЩ. От тогава употребата на метформин постепенно нараства до 25 млн. предписания през 2000 г. и достигат до повече от 40 млн. през 2008г. в САЩ [2].

Метформин произхожда от съединения, екстрахирани от растението френски люляк (*Galega officinalis*), чиято употреба за лечение на диабет датира от Средновековието.

Механизмът на действие на метформин е уникален в сравнение с другите антихипогликемични агенти [6].

Метформин може да повлияе туморогенезата както индиректно – чрез системно понижаване на инсулиновите нива, така и директно – чрез индукция на енергетичен стрес.

## КРИТИЧЕН АНАЛИЗ НА ПУБЛИКУВАНИ ДАННИ В ЛИТЕРАТУРАТА

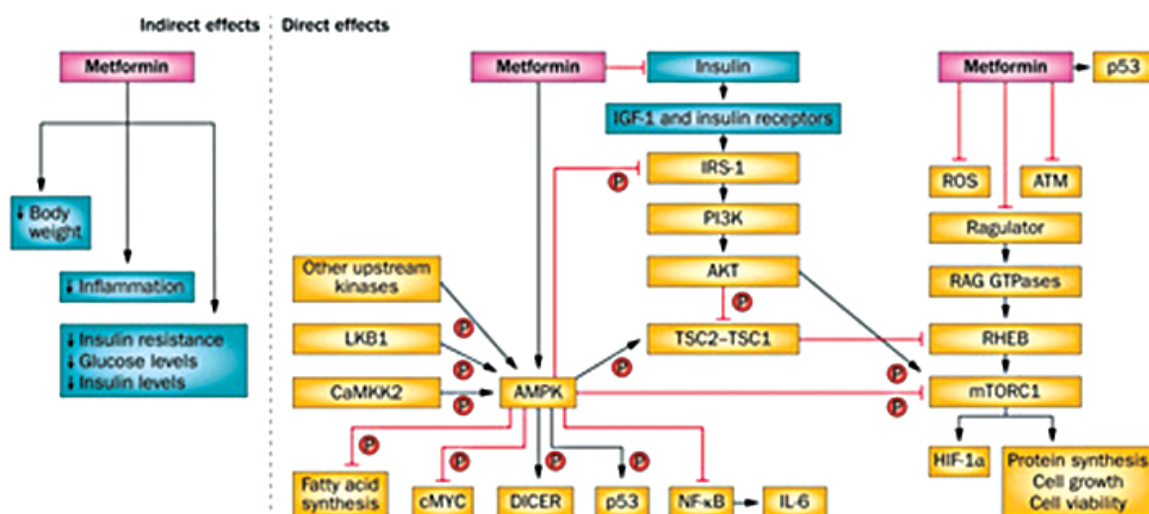
Предложени са няколко потенциални механизма за възможността на метформин да потиска растежа на туморни клетки *in vitro* and *vivo* [2]:

- (1) активация на пътищата LKB1/AMPK
- (2) индукция на арест на клетъчния цикъл и/или апоптоза
- (3) инхибиране на протеиновия синтез
- (4) редукция на нивата на циркулиращ инсулин
- (5) активиране на имунната система
- (6) ерадикация на ракови стволови клетки

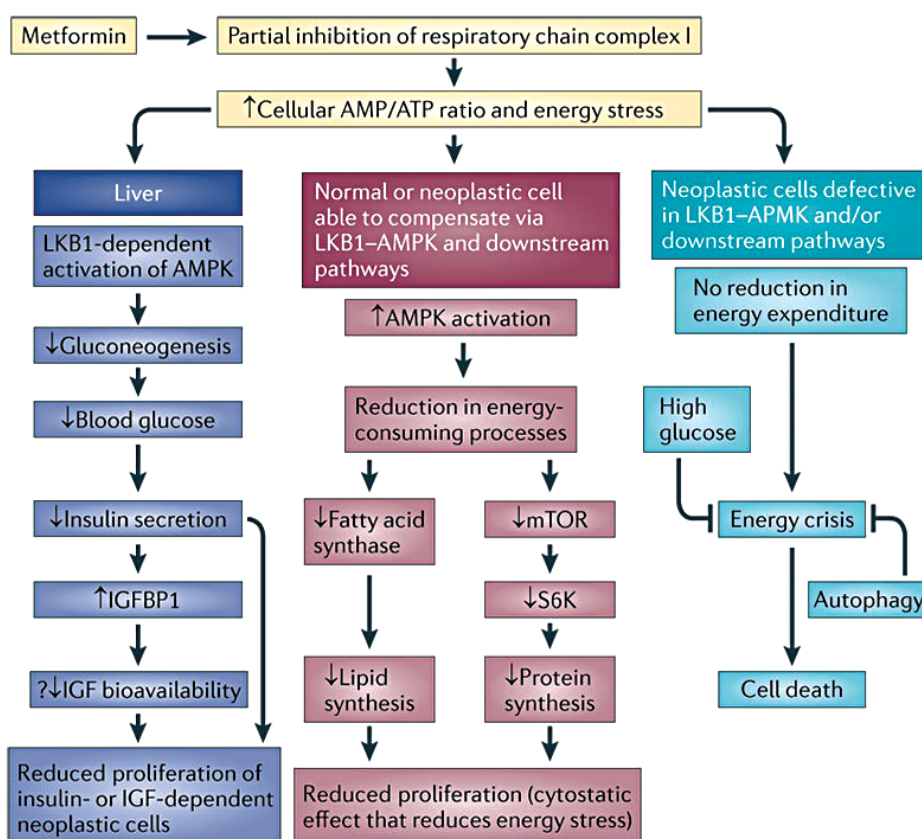
Повечето изследователи са възприели опростен модел, по който метформин проявява своя антитуморогенен ефект, активирайки LKB1 и последващата си мишена: AMPK, което води до супресия на активността на мишената на рапамицина при бо-зайниците – mTOR (сигнален път с централна роля в туморния растеж и патогенеза.) LKB1 е тумор супресивен протеин. Следователно понижените нива на глюкоза се медираат от активирането на LKB1 в черния дроб. Това е само един от многобройните пътища, по които метформин упражнява своите ефекти *in vivo*, но е възприет за главния механизъм на гликемичния контрол при пациенти с диабет (фиг. 1) [6].

## AMPK-активирана протеин киназа и карце-ногенеза

Otto Warburg още през 1956г. забелязва, че туморните клетки се нуждаят от глюкоза много повече от нормалните клетки. Като резултат те са по-чувствителни към глюкозен глад спрямо немалигнените клетки. AMPK е Ser/Thr протеин киназа (аденозин 5-монофосфат активирана протеин киназа) – главен регулатор на клетъчния метаболизъм. AMPK се активира от високи стойности на съотношението AMP/ATP, което сигнализира намаляване или недостиг на наличните енергийни източници за клетката. (фиг. 2) След своята активация, AMPK инхибира анаболитните пътища и активира катаболитните. Активацията на AMPK резултира в инхибиция на пътищата, в които участва mTOR. Доказано е, че AMPK фосфорилира TSC-2 (tuberous sclerosis complex-2), който от своя страна инхибира mTOR сигнализацията индиректно чрез протеинов регулатор.



Фиг. 1. Механизъм на действие на метформин при злокачествени заболявания – директно чрез активиране на AMPK, който от своя страна инхибира mTOR и фактори, регулиращи транскрипцията и фосфорилирането (NF-κβ и p53). Чрез инхибирането на mTOR се потиска протеиновия синтез и HIF, отговорен за адаптацията на клетката при хипоксични стресови условия.



Фиг. 2. Като парциален инхибитор на комплекс I на митохондриалната дихателна верига метформин води до оксидативния стрес (повишава се съотношението AMP/ATP). При туморни клетки с активирана AMPK се наблюдава редукция на консумация на енергия чрез понижаване на липидния и протеиновия синтез, синтеза на мастни киселини и в следствие редукция на пролиферацията (цитостатичен ефект). При неопластични клетки с дефектен път LKB1 – AMPK не се наблюдава намаляване на енергийния разход, което води до енергийна криза и клетъчна смърт.

Активирането на АМРК подпомага адаптацията при метаболитен стрес не само като инхибира клетъчния растеж и пролиферация, но и чрез индуциране на автофагия. Автофагията е катаболичен процес, включващ деградация на клетъчните компоненти от лизозоматични механизми. Това е главният механизъм за оцеляване на клетката, при който става преразпределяне на хранителните вещества от ненужни процеси към жизнено важни. Механизмът, по който АМРК постига това, все още не е разяснен и е фокус на интензивно проучване. Например, АМРК фосфорилира циклин-зависим киназен инхибитор p27 и го стабилизира, позволявайки клетките да преживеят липсата на растежен фактор и метаболитния стрес чрез автофагия. В допълнение, активирането на АМРК индуцира фосфорилирането на p53, а това е необходимо за инициация на АМРК-зависим клетъчен арест.

В заключение, АМРК е също важен за транскрипционната активност на фактора, индуциращ хипоксия 1 (HIF-1): транскрипционен фактор, който е решаващ за хипоксичната индукция на гените, необходими за адаптация към хипоксични условия – каквито са те при солидните тумори. В допълнение mTOR е познат активатор на HIF-1; за това инхибицията на mTOR може също индиректно и независимо от АМРК да инхибира HIF-1 сигнализацията [6].

#### ***Ефект върху клетъчния цикъл и протеиновия синтез***

Злокачествените образувания на гърдата са интензивно проучвани като терапевтична цел за метформин. Доказано е, че метформин инхибира растежа на злокачествени клетки *in vitro* по зависимост АМРК механизъм, който се асоциира с намаляването на mTOR активацията. Това води до арест на клетъчния цикъл и инхибира растежа на клетките [6].

Някои автори предполагат, че придобитата резистентност към по-новите тирозин киназни инхибитори (TKIs) за HER2-positive ракови образувания на гърдата като lapatinib, която се медира чрез активация на пътищата с участието на mTOR, може да се забави или отслабне с употребата на метформин. Предполага се, че метформин може да предотврати или намали кардиотоксичността на HER-2 инхибиторите като trastuzumab, т.к. АМРК активация е есенциална за съхранение на нормалните сърдечни клетки след лечение с trastuzumab. Новото поколение инхибитори на HER-2, като lapatinib, в допълнение на блокирането на HER-2, могат да

активират АМРК. (trastuzumab няма такъв механизъм и лишава сърдечните клетки от жизнено важни механизми, свързани с оцеляването при стрес) [6].

#### ***АМРК активация е отговорна също за инхибицията на ароматаза***

Метформин може да инхибира ароматазата в човешки мастни клетки от гърда *in vitro*, което води до инхибиция на естрогеновата продукция и потенциала за злокачествено развитие (както и при употребата му като помощник в лечението на хормонално-чувствителни клетки). При широк геномен анализ на злокачествени образувания на рак на гърдата, метформин потиска експресията на гените, кодиращи рибозомални протеини и множество митоза-свързани генни фамилии, включително кинази, тубулини, хистони и други, подчертавайки глобалния ефект, който оказва върху регулацията на гени, свързана с клетъчния растеж [8].

Освен рак на гърдата са проучвани и други злокачествени образувания *in vivo*, използвайки модели с животни. При клетъчни култури с ниска плътност от глиома при пълховете, при които клетките все още бързо пролиферират (log фаза), метформин блокира прогресията на клетъчния цикъл в G(0)/G(1) фаза без да индуцира значителна клетъчна смърт. В сливащи се култури, при които клетките са достигнали плато-фазата на растеж, метформин води до масова индукция на каспаза-зависима апоптоза. От интерес е фактът, че метформин-задействаната апоптоза е напълно възпрепятствана от агенти, които блокират митохондриалната проницаемост [2].

В ранен стадий са многобройни клинични изпитвания, изследващи потенциала на метформин да предпазва спрямо развитието на различни злокачествени образувания – колоректален рак, рак на простатата, ендометриален и рак на гърдата [2].

Малки по мащаб изпитвания за превенция при туморогенезата са многократно провеждани. Тяхната основна цел не е да заключат дали метформин има превантивна роля спрямо малигнените образувания. Изпитванията за превенция е необходимо обаче да включат голям брой участници и да обхванат голям времеви период, за да покажат дали дадено лекарство или интервенция намалява риска от злокачествени образувания. Точно тези 3 до 6 месечни изпитвания доказват дали лекарственият продукт оказва ефект върху специфични протеини и/или сигнални пътища, които се предполага, че участват в развитието на злокачествените заболявания [2].

Например в център за ракови образувания при университета в Калифорния (Irvine Chao Family Comprehensive Cancer Center) изследователят Jason Zell, DO, MPH провежда клинично изпитване в ранна фаза, при което тества ефектите на метформин върху пътищата на сигнализация, в които участва mTOR при хора с наднормено тегло, които са с премахнати пре-канцерогенни образувания на колона. В центъра за ракови образувания в Сан Диего (University of California, San Diego Moores Cancer Center) се провежда клинично проучване (във фаза II), което изпитва ефектите на метформин при участници с наднормено тегло и с изявени биомаркери за постменопауза-свързани злокачествени образувания [2].

В изпълнение на програма: „Трансдисциплинарно проучване на енергетиката и рака“ (Transdisciplinary Research on Energetics and Cancer – TREC), финансирана от Националния институт по злокачествени образувания (NCI, САЩ), се провежда изпитване под название Reach for Health. Наблюдавана е шестмесечна употреба на метформин самостоятелно и в комбинация с програма от физически упражнения, при хора с биомаркери за злокачествени образувания. Това проучване открива, че режимът с нисък прием на мазнини и висок прием на плодове и зеленчуци не премахва риска от развитие на рак при индивиди с първа степен рак на гърдата в сравнение с тези, поддържащи нормална диета [2].

#### **Метформин намалява растежа на панкреатично злокачествено образувание**

С финансовата помощ на Hirshberg Foundation, изследователи доказват, че метформин инхибира панкреатичния клетъчен растеж на ракови клетки в предклинични животински модели и в култура от злокачествени човешки панкреатични клетки [7].

Публикувани са епидемиологични проучвания, доказващи, че приложението на метформин намалява случаите и подобрява прогнозата при пациенти със злокачествени образувания на панкреаса. Напр., приложението на метформин се свързва с 62% намаление на риска от рак на панкреаса при пациенти с диабет тип 2.

Епидемиологични проучвания от Обединеното кралство потвърждават, че терапията с метформин (без да се включват други антидиабетни лекарствени продукти) се асоциира със значително намаляване на риска от злокачествени образувания на панкреаса. Най-голям интерес засега представля-

ва информацията, че приложението на метформин подчертано инхибира растежа на туморни панкреатични клетки в животински модели [6].

#### **Метформин блокира активността на mTOR да убива злокачествени клетки**

През 2014 г. ново проучване е публикувано в бюлетин на Националната академия на науките, САЩ, което предполага, че активирането на AMPK всъщност може да поддържа растежа на злокачествени заболявания [4].

Проведени са обширни лабораторни тестове, които заключват че метформин не спира развитието на малигненни образувания. Това се осъществява не от активирането на AMPK, а в тестове с клетки от глиома, авторите откриват, че метформин инхибира различна молекула: мишена за рапамицин при бозайниците (mTOR).

В тялото метформин супресира действието на инсулин и IGF (insulin-like growth factors) – двете молекули, потискащи злокачествения растеж – най-вероятно независимо от AMPK. Откритията разкриват потенциалната роля на AMPK по-скоро като съпортер за туморния растеж, а не като супресор. AMPK е метаболитен ензим, който участва в превключването на енергийните нива в клетката. Ензимът участва в редица метаболитни пътища, подпомагащи клетъчната регулация на енергийния разход и оцеляване, когато са в условия на физиологичен стрес. Злокачествените клетки настройват метаболизма си, така че да продължат да живеят и растат при стресови условия. Изследвания откриват, че активацията на AMPK чрез използване на метформин може да спре туморния растеж, докато други автори ги отричат [4].

AMPK е високо активна при човешката и мишата тъкан от глиобластом, което води до въпроса дали антипролиферационните свойства на метформин са независими от AMPK и/или са свързани с други метаболитни пътища. Изследователите са третирали човешки клетки от глиобластом с метформин и провеждат генетичен тест, за да определят дали метформин директно инхибира пътищата на mTOR (и на злокачествените образувания) като подпомага взаимодействието на две молекули, които прекъсват тези пътища.

С цел да се докаже, че активирането на AMPK от метформин не участва в спиране на растежа на злокачествени образувания, изследователите третират клетките от глиобластом с по-специфично AMPK-активиращо съединение (A769662), което

директно се свързва с АМРК. След прилагане на метформин, се установява, че лечението не убива клетките от глиобластом, докато блокирането на АМРК се проявява в унищожаване на значителен брой клетки от глиобластома [6].

В началото на 2014 г. в британския журнал „Медицинските новини днес“ (*Medical News Today*) се съобщава, че е проведено проучване, в което метформин проявява анти-стареене свойства. Третират се мъжки мишки на средна възраст с 0,1% доза на метформин и се сравняват физическите им показатели с контролна група, която е на стандартна диета, без метформин. Резултатите от експеримента показват, че при мишките, приемащи лекарството се наблюдава 5,83% покачване на продължителността на живота в сравнение с контролната група. Наблюдава се и редуция на теглото и по-добро физическо състояние, независимо, че са консумирали повече калории в сравнение с контролната група. Повишаването на дозата до 1%, оказва токсичен ефект, водещ до бъбречна недостатъчност [6].

#### ДИЗАЙН НА ИЗСЛЕДВАНЕ И МЕТОДИКА НА ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ

През 2014г. е извършен анализ (intention-to-treat analysis), използвайки база данни от проучвания в клиничната практика (UK Clinical Practice Research Datalink). Анализът е еквивалентен на нерандомизирано „изпитване“, което избягва редица от недостатъците на традиционните наблюдателни проучвания [1].

С подходящ статистически метод се изследва риска от злокачествени образувания сред използващите метформин спрямо тези, използващи сулфанилуриейни или други орални антихипергликемични от първа линия. Докато мета-анализът от наблюдателни проучвания показва намален риск от злокачествени заболявания сред пациенти, приемащи метформин, същият анализ от рандомизирани контролни изпитвания не намира връзка между употребата на метформин и риска от поява на рак.

Анализът обхваща 95,820 пациенти, от които 51,484 (54%) са започнали да приемат метформин в рамките на година след като са били диагностицирани с диабет и 18,264 (19%), които са започнали да приемат сулфанилуриейни лекарства. По време на средно проследяване в продължение на 5,1 години, са диагностицирани 3805 първични случая на злокачествени образувания сред участниците [1]. След оценка на факторите тютюнопушене, ин-

декс на телесна маса, алкохолна консумация, употреба на НСПВ, аспирин, статини, продължителност на диабет и година на първата антидиабетна прескрипция, между двете кохорти не са открити значителни различия в риска за общи злокачествени образувания или рак на колона, ректума, простатата, белите дробове, гърдата [1].

Използван е кокс модел за да се оцени коефициент на риск (hazard ratios – HR) и доверителния интервал (confidence interval – CI). Кокс моделът е статистическа техника за анализиране на преживяемостта на пациенти в проучване, позволявайки да се изолира влиянието на лекарствената терапия и други променливи. Като резултат се получава уравнение за риска като функция от няколко променливи (включително и приложеното лечение) [1].

В проучването, 51,484 (54%) участници употребявали метформин и 18,264 (18%) сулфанилуриейни лекарства. Средното проследяване (median follow-up) е 5,1 години, а максималното проследяване 24 години.

3,805 първични инциденти на малигнени заболявания са идентифицирани, от които:

- 599 колоректален рак (353 метформин, 246 сулфанилуриейни лекарства)
- 580 рак на простатата (339 метформин, 241 сулфанилуриейни лекарства)
- 468 рак на белите дробове (249 метформин, 219 сулфанилуриейни лекарства)
- 460 post-menopausal рак на гърдата (307 метформин, 153 сулфанилуриейни лекарства)

С подобна честота са случаите на малигнени заболявания, наблюдавани при употреба на метформин и сулфанилуриейни лекарства след максималния период на наблюдение от 24 години. (HR [95% CI])

Общи малигнени образувания: 0,96 (0,89 – 1,04)

- Колоректален рак: 0,92 (0,76 – 1,13)
- Рак на простатата: 1,02 (0,83 – 1,25)
- Рак на белия дроб: 0,85 (0,68 – 1,07)
- Постменопаузален рак на гърдата: 1,03 (0,82 – 1,31) [1].

#### Изводи

От проведеният критичен анализ на литературните данни и проведени проучвания могат да се направят следните по-важни изводи:

- Метформин не повлиява значимо риска от поява малигнени образувания според анализа, из-

вършен с Кокс модел. Случаи на малигнени заболявания са наблюдавани при употреба на метформин и сулфанилурейни лекарства след максимален период на наблюдение от 24 години. Пациентите, започнали своята терапия с метформин имат същия риск за общи малигнени заболявания, както групата на сулфанилурейни лекарства.

● В повечето клинични изпитвания се използват дози на метформин, в които той обичайно се предписва като противодиабетно средство. Редица изпитвания са провеждани с многократно по-високи серумни концентрации от стандартните при диабетици. Хипотетично може да се предполага, че превенцията на малигнени образувания се осъществява и от по-ниски дози. Данни за превенция на злокачествени образувания с повишени дози са ограничени, т.к. нежеланите реакции са по-чести.

● Независимо от неоспоримите епидемиологични доказателства, ако все пак се допусне, че метформин би имал превантивна роля в появата на злокачествените заболявания, то тя може да е ограничена само до няколко определени вида ракови заболявания.

Бъдещи клинични проучвания с метформин при недиабетно болни ще изведат на преден план присъщите, директни антитуморогенни ефекти на метформин. Диабетът и повишените серумни нива на инсулин са добре познат рисков фактор за редица малигнени образувания, включително панкреатичен рак, рак на простатата и на гърдата. Ако инсулин наистина директно участва в патогенезата на тези ракови образувания е основателно да се очаква по-значим ефект при диабетици в сравнение с недиабетици [5].

В заключение, независимо че, антитуморогенните ефекти на метформин се дължат на способността му да активира пътя LKB1/AMPK/mTOR, както и инхибицията на инсулин-индуцираните

растежни механизми, на практика механизмът на действие е значително по-сложен, потенциално включващ протеин кинази и други молекули, с ключова роля в клетъчния растеж и оцеляване.

#### Библиография:

1. Tsilidis KK, Capothanassi D, Allen NE, et al. Metformin does not affect cancer risk: a cohort study in the U.K. Clinical Practice Research Datalink analyzed like an intention-to-treat trial. *Diabetes Care*. 2014;37(9):2522-2532
2. National Cancer Institute at The National Institute of Health Metformin: Can a Diabetes Drug Help Prevent Cancer?, April 2013 [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov).
3. Kisfalvi K, Eibl G, Sinnott-Smith J, Rozengurt E. Metformin disrupts crosstalk between G protein-coupled receptor and insulin receptor signaling systems and inhibits pancreatic cancer growth. *Cancer Research* 2009; 69: 6539-45
4. Researchers at the National Institute of Aging (NIA), a part of the National Institutes of Health (NIH) in the US, tested the type 2 diabetes drug metformin on the mice. 2.08.2013г.
5. Interview at the Biomed Central conference on Metabolism, Diet and Disease in May 2014 with Navdeep Chandel, PhD, a Professor of Medicine and Cell Biology
6. Metformin and cancer: new applications for an old drug, Taxiarchis V. Kourelis, Robert D. Siegel, Received: 29 August 2010 / Accepted: 26 January 2011 *Med Oncol* DOI 10.1007/s12032-011-9846-7
7. Li D, Yeung SC, Hassan MM, Konopleva M, Abbruzzese Gastroenterology. 2009; 137: 482-8.
8. Metformin inhibits aromatase expression in human breast adipose stromal cells via stimulation of AMP-activated protein kinase. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/> march, 2010
9. WHO Model List of Essential Medicines 18th list (April 2013)
10. Could diabetes pill metformin work against aging? National Institute of Aging (NIA), a part of the National Institutes of Health (NIH) in the US, August 2, 2013

✉ Адрес за кореспонденция:  
маг.-фарм. Татяна Тенева  
МБАЛ – Епин Пелин ЕООД  
жк. Стрелбище бл. 30, бх. А  
1404 София,  
[tat\\_teneva@abv.bg](mailto:tat_teneva@abv.bg)

## СЪВРЕМЕННИ ПОДХОДИ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА РАК НА ПИКОЧЕН МЕХУР

*О. Антонова<sup>1</sup> и В. Белчева<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Медицински Университет – София, МФ

<sup>2</sup>Медицински Университет – София, ФОЗ

## CURRENT APPROACHES IN THE TREATMENT OF BLADDER CANCER

*О. Antonova<sup>1</sup> and V. Belcheva<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Medical University – Sofia, Medical Faculty

<sup>2</sup>Medical University – Faculty of Public Health

**Резюме.** Ракът на пикочния мехур е най-честото онкологично заболяване на отделителната система, като основната причина за появата му са инфекциите на уринарния тракт и ариламините в урината, които са в пряк досег със стената на мехура. Лечението на рака на пикочния мехур зависи главно от хистологичната характеристика на тумора, дълбочина на инвазия в мехурната стена и наличието на рецидиви. То бива оперативно отстраняване на тумора или хирургично лечение, съчетано с лъчелечение, химиотерапия или имунотерапия. При лечението на повърхностния неинвазивен рак на пикочния мехур, химиотерапията се използва с профилактична цел като интравезикална адювантна терапия след ендоскопска резекция. Най-често използваните химиотерапевтици са митомycin, епирубицин, доксорубицин и тиотепа. При инвазивният рак на пикочния мехур над половината от пациентите загиват в резултат от далечни метастази, произлезли от микрометастази в началото на туморната инвазия. За редуциране на броя и дълбочината на прорастване на микрометастазите се прилага комбинация от локално лечение и системна химиотерапия, а намаляване на размерите на първичния тумор се постига чрез неoadювантна химиотерапия с метотрексат, винбластин, адриамицин и цисплатина. При пациентите с напреднал метастатичен рак на пикочен мехур основен метод за лечение е химиотерапията. Прилагат се два режима на химиотерапия: M-VAC (метотрексат, винбластин, адриамицин, цисплатина) и CMV (цисплатина, метотрексат, винбластин). Друг подход използван при лечението за рак на пикочния мехур е имунотерапията, която използва собствените сили на организма в борбата с рака. Така при Carcinoma in situ (CIS), избор за лечение е интравезикално приложение на BCG (Bacillus Calmette–Guérin), което намалява инвалидизацията в следствие на терапевтичната цистектомия.

**Summary.** Bladder cancer is the most common malignancy of the urinary system. The main reasons for its appearance are urinary tract infections and arylamines which are in direct contact with the wall of the bladder. The treatment of bladder cancer depends mainly on the histological characteristics of the tumor, invasion depth in the bladder wall and the cancer recurrence. The bladder cancer treatment is surgical removal of the tumor, combined with radiotherapy, chemotherapy or immunotherapy. In the treatment of superficial non-invasive bladder cancer, chemotherapy is used prophylactically as adjuvant intravesical therapy after endoscopic resection of the tumor. The most frequently used chemotherapeutic drugs are mitomycin, epirubicin, doxorubicin, and thiotepa. More than half of the patients with invasive bladder cancer die due to distant metastases. These metastases develop early in the process of tumor invasion. A combination of local treatments and systemic chemotherapy is used to reduce the number and depth of the micrometastases. The reduction of the size of the primary tumor is achieved by neoadjuvant chemotherapy with methotrexate, vinblastine, adriamycin and cisplatin. The main method of treatment of



*the patients with advanced metastatic bladder cancer is chemotherapy. Two modes of chemotherapy are applied: M-VAC (Methotrexate, Vinblastine, Adriamycin, Cisplatin) and CMV (cisplatin, methotrexate, vinblastine). Another approach used in the treatment of the bladder cancer is immunotherapy, which stimulate the immune system of the patient to fight cancer. For example intravesical administration of BCG (Bacillus Calmette-Guérin) is used as an immunostimulant in treatment of bladder carcinoma in situ (CIS). This approach decreases the disability as a consequence of the therapeutic cystectomy.*

## ВЪВЕДЕНИЕ

Злокачествените новообразувания са една от водещите причини за заболяемост и смъртност в световен мащаб [1]. Сред тях ракът на пикочния мехур заема девето място [2], като засяга предимно мъже над 60 годишна възраст от европейската раса и индустриално развитите страни [3]. В България ракът на пикочния мехур заема 18-то място [4], като сред европейските страни България се разполага по средата, както по разпространение, така и по честота на тази неоплазия [5].

Ракът на пикочния мехур е мултифакторно заболяване и представлява злокачествено израждане на тъканите, изграждащи пикочния мехур, при което клетките започват да се делят безконтролно и водят до поява на клетъчна маса формираща тумор. Въпреки, че 70-80% от туморите на пикочния мехур са повърхностни, неинвазивни, папиларни, преходно-клетъчни карциноми (pTa/T1) от гледна точка на диагнозата и лечението ракът на пикочния мехур представлява проблем в урологията [6]. Това се дължи на високата честота на разпространение на уроепителните тумори, склонността им към рецидиви и специфичния ход на развитие [7, 8].

Лечението на рака на пикочния мехур може да бъде хирургично отстраняване на тумора или на целия пикочен мехур, лъчелечение, химиотерапия, имунотерапия или комбинирано лечение [9]. Подборът на подходяща химио- или имунотерапия се прави след доказателства за нейната терапевтична и икономическа ефективност, събрани чрез провеждане на фармакоикономически проучвания [10]. Изборът на терапията при конкретния пациент зависи от степента на диференциация на тумора, неговата инвазивност, наличието на метастази, както и от общото състояние на пациента.

За подобряване на резултатите от оперативно лечение през последните две десетилетия широко се прилага химиотерапията. Според мястото

на въвеждане на химиотерапевтика се различават интравезикална и системна химиотерапия.

## ХИМИОТЕРАПИЯ

При **интравезикалната** химиотерапия лекарството се въвежда направо в пикочия мехур. Този метод намалява риска от рецидивирание и не оказва влияние върху общата продължителност на живота. Интравезикалната химиотерапия се използва за лечение на неинвазивен или минимално-инвазивен рак, тъй като терапевтичните агенти действат локално и не са в състояние да унищожат злокачествените клетки дълбоко в стените на пикочния мехур или извън него.

При **системната** химиотерапия, лекарството се въвежда интравенозно, интрамускулно или се приема под формата на таблетки. За разлика от интравезикалната терапия системните химиотерапевтици навлизат в кръвообращението и достигат до всички части на тялото. Системната химиотерапия се използва за лечение на метастазиращите тумори на пикочния мехур, намаляване на туморния обем преди операция, унищожаване на останалите след операцията ракови клетки и намаляване на риска от рецидиви, а заедно с лъчетерапия – за усилване на ефекта от лъчевото въздействие.

Според времето на инстилация на лекарството се различават неoadювантна и адювантна химиотерапия. **Неoadювантната** химиотерапия се извършва преди оперативното лечение. Тя се използва за намаляване на туморните размери преди органосъхраняваща операция и позволява изясняването на чувствителността на тумора към химиотерапевтика. **Адювантната** химиотерапия се провежда след оперативно отстраняване на лезията, в отсъствие на очевиден туморен процес. Тя е насочена към унищожаването на остатъчния тумор и скритите туморни огнища, тъй като макроскопски „нормален“ уроепител в много случаи има полета на микроскопска дисплазия.

### **Химиотерапия на неинвазивен рак на пикочния мехур (Ta, Tis, T1)**

Стандартното лечение на повърхностния неинвазивен рак на пикочния мехур е трансуретралната резекция на тумора (ТУР). Химиотерапията обикновено се използва с профилактична цел, като интравезикална адювантна терапия след ендоскопска резекция. Прилага се като единична постоперативна интравезикална инстилация веднага след или в първите 24 часа от операцията.

При единични или малки първични тумори с нисък риск от рецидив, най-ефикасна е химиопрофилактиката, получена незабавно след операцията [11-14]. Намалването на рецидивите, които произтичат от реимплантирането на тумора, се постига и при достатъчен брой по-късно получени вливания [11, 12, 14]. Предотвратяване на имплантирането на туморни клетки трябва да започне в рамките на първите часове след отстраняването на туморния семенат. В рамките на няколко часа, клетките се реимплантират и се покриват с екстрацелуларен матрикс [15-18]. В същото време, с цел избягване на тежки усложнения, ранната инстилация на химиотерапевтика се пропуска при наличие или дори при съмнение за интра- или екстраперитонеална перфорация [19]. Някои автори отричат предимствата на интравезикалната химиотерапия при неинвазивните преходноклетъчни карциноми поради това, че туморните клетки са подобни по зрялост на нормалните уроепителни клетки и химиотерапевтиците трябва да бъдат прилагани в дози, които ще засегнат и здравите клетки [20].

Химиотерапевтиците, използвани при повърхностния рак на пикочния мехур, са: **Mitomycin C**, **Epirubicin**, **Thiotepa** и **Doxorubicin** [21, 22]. **Mitomycin C** е анти туморен антибиотик с алкилиращи свойства, което води до селективно инхибиране на синтеза на ДНК в активно делящи се туморни клетки. Във висока концентрация той води до потискане на клетъчната РНК и синтеза на протеини, особено в края на G1 и S фазата от клетъчния цикъл. Използването на митомицин след ТУР намалява честотата на туморните рецидиви на 15%. Поради интравезикалното му приложение, наблюдаваните странични ефекти се ограничават до болки и възпаление в пикочния мехур. Рискът от увреждане или перфорация на стената на пикочния мехур е минимален [23]. **Thiotepa** (Tiophosphamidum) е един от първите противоракови препарати. Той принадлежи към групата етиленимины, представлява полифункциона-

нален алкилиращ агент и потиска синтеза на ДНК в активно делящи се клетки. Основните недостатъци на препарата са липса на ефект при една трета от пациентите, значителна проникваемост през мукозата на пикочния мехур в кръвния ток и възможност за токсично въздействие върху организма, костния мозък, развитието на левкопения и тромбоцитопения. Поради това мониторирането на кръвните показатели е задължително. Сега с появата на нови лекарствени средства, тиотепа се използва много по-рядко. **Doxorubicin** (Adriamycinum) и **Epirubicin** (Pharmarubicin) са анти туморни антибиотици от рода на антрациклините. Циститът е най-честото усложнение при тяхното приложение. При поява на изразена дизурия се прави пауза в лечението, до отшумяване на симптомите на възпаление. Други, значително по-редки странични ефекти са: потискане на хемопоезата, гадене, повръщане, алоpecia и кардиотоксичност. Епирубицин е по-малко токсичен от доксорубицин. Доксорубицинът и епирубицинът се прилагат значително по-често от тиотепа за лечение на повърхностния рак на пикочния мехур.

### **Химиотерапия на мускул-инвазивен рак на пикочния мехур**

Инвазивният рак на пикочния мехур се разглежда като дисеминирано заболяване. Над половината от пациентите с инвазивен уротелен карцином загиват в резултат от далечни метастази, произлезли от микрометастазите в началото на туморната инвазия. За намаляването на броя и дълбочината на прорастване на микрометастазите, а в някои случаи и като радиосенсибилизиращ фактор се прилага комбинация от системна химиотерапия с локално лечение.

Неoadювантна химиотерапия с 2-3 цикъла на метотрексат, винбластин, адриамицин и цисплатина (MVAC) или цисплатина, метотрексат и винбластин (CMV) води до намаляване на първичния тумор [24-27]. Пълен отговор на първичните тумори на пикочния мехур се достига в 12-50% от пациентите след терапия с MVAC и в 12-22% от пациентите след гемцитамин/цисплатин (GC) във фаза II и фаза III клинични проучвания [24, 26, 28-33]. Резултатите от наскоро проведени проучвания с GC, последвани от радикална цистектомия, свидетелстват за доста по-ниски проценти на отговор на туморите към терапията. Това се свързва с ниската плътност на дозата и забавянето на операцията [34]. При определени пациенти, с цел орган – съхраняваща терапия се използва TUR и

системна химиотерапия на базата на цисплатин, за предпочитане MVAC. Въпреки че това позволява дългосрочно оцеляване на пациентите при запазен пикочен мехур [35], този подход не може да се препоръча за рутинна употреба.

Локално напреднал рак на пикочния мехур се третира с включване на платина или 5-FU, а впоследък и гемцитабин в съчетание с радиация (поради тяхната установена роля като радиосенситизатори). Цисплатин-базираната химиотерапия в комбинация с лъчетерапия и последваща TUR води до отговор от 60-80% при туморите [36].

При добавяне на адювантна химиотерапия се постига преживяемост без рецидиви за 3 години при 70% от болните в сравнение с 46%, при които не се осъществява допълнително лечение. След въвеждането на адювантна химиотерапия се наблюдава и значително увеличение на преживяемостта от 2,4 до 4,3 години [37].

При наскоро проведени клинични проучвания се установява, че цисплатин-базираната химиотерапия води до свободно от заболяване оцеляване в дългосрочен план, дори и при открити метастази в лимфните възли [38-40]. При напреднал раков процес с метастази в лимфните възли се използват три до четири цикъла CMV (цисплатин, метотрексат, винбластин), CISCA (цисплатин, циклофосфамид, адриамицин), MVA (E) C (метотрексат, винбластин, адриамицин или епирубицин и цисплатин) и MC (метотрексат, цисплатин) [41].

#### ***Химиотерапия на метастатичен рак на пикочния мехур***

В настоящия момент химиотерапията е основен метод за лечение на пациентите с напреднал метастатичен рак. Около 30% от пациентите с преходноклетъчен карцином реагират на монотерапия с цисплатина и метотрексат. Платиновите съединения са основна сърцевина при много схеми на онкотерапия, а химиотерапевтиците карбоплатина, адриабластин, винбластин, циклофосфамид и 5-флуороурацил показват различна степен на антитуморна активност. Лечението на пациенти с напреднало метастатично заболяване обикновено е палиативно, но въпреки това, комбинираната терапия с нови лекарства в някои случаи води до ремисия и подобряване на качеството на живота.

В клиничната практика се прилагат два режима на химиотерапия за лечение на метастатичен рак на пикочния мехур: M-VAC (метотрексат, винбластин, адриамицин, цисплатина) и CMV (циспа-

тина, метотрексат, винбластин) [42-44]. В резултат на тези схеми се постига ремисия при 40-70% от пациентите, като пълна ремисия се среща в 15-25% от случаите. В следствие в преобладаващата част от пациентите заболяването рецидивира, като средната продължителност на живота при метастатичния рак на пикочния мехур е около 12 месеца.

#### **ИМУНОТЕРАПИЯ**

Друг подход използван при лечението на рака на пикочния мехур е имунотерапията, която използва собствените сили на организма в борбата с рака. Имунотерапията на уроепителиалните карциноми получава широко разпространение след 1976 г., когато Morales и съавт. публикуват първите данни относно ефективното интравезикално приложение на BCG (Bacillus Calmette-Guérin) при повърхностните тумори на пикочния мехур [45].

Противотуморният ефект на BCG се дължи на развитието на неспецифичен локален възпалителен процес, т.к. изисква присъствие на CD8 цитотоксични и CD4 хелперни лимфоцити. Доказано е, че след директен контакт на микобактериите със стената на пикочния мехур се развива възпалителен отговор, като свързването на BCG със стената на пикочния мехур се потенцира от фибронектина [46-48].

Профилактични режими на 6 – седмични вливания, подобни на тези, използвани при химиотерапията, водят до пълна степен на повлияване на заболяването в 60% до 100% от пациентите за 1 година и 55% до 75% за 2 години [49]. Отговорът към BCG не е дългосрочен, но времето без рецидиви е по-дълго от това, постигнато с помощта на повечето химиотерапевтични агенти. При сравнителни изследвания между BCG и антрациклиновите средства адриамицин и епирубицин, се установява, че BCG има по-голямо предимство, поради намаление на честота на рецидивите с около 30% [50]. Предполага се, че лечението с BCG може да забави прогресията на туморния стадий или да забави необходимостта от радикална интервенция (цистектомия или лъчетерапия) при високо-рискови тумори [51].

Въпреки че мета-анализът на сравнителни проучвания между Mitomycin-C и BCG показва леко превъзходството на BCG с 2-годишна средна честота на рецидивирание от 46,4% и 38,6%, съответно [52], американската асоциация на уролозите (AUA) препоръчва използването на MMC или BCG за профилактика на pT1 и pTa тумори от висок грейд [53].

BCG е избор и за лечение на CIS (Carcinoma in situ), тъй като резултатите, постигнати с цитостатиците антрациклин и ММС, са ограничени във времето, с над 80% рецидиви за 5 годишен период [54]. Тази химиорезистентност отразява високия грейд на CIS (G3), като се предполага, че тумори с по-висок грейд експресират повече антигени и са по-чувствителни към терапия с BCG. 60% до 70% от пациентите, подложени на интравезикална имунотерапия с *Bacille Calmette-Guérin*, показват пълен отговор към терапията за срок от над 3 години, а 45% от пациентите – за над 5 години. 30% до 40% от пациентите с CIS не реагират на единичен курс на лечение с BCG [54], но степента и трайността на терапевтичния отговор се подобряват след провеждането на няколко поддържащи курса [55, 56]. Според Европейската асоциация на уролозите (EAU), пациентите, които не се повлияват от два последователни цикъла на имунотерапия, се насочват към цистектомия [57].

Други имуномодулатори, използвани при лечението на туморите на пикочния мехур, са интерферони (IFNs) и Keyhole limpet Hemocyanin (KLH).

Интерфероните (IFNs) са група от сигнални протеини, активиращи имунния отговор и освобождавани от клетките на гостоприемника в отговор на вируси, бактерии, паразити и туморни клетки. Висока активност срещу рака на пикочния мехур се постига при интравезикалното приложение на IFN- $\alpha$ 2b [58-60], като *in vitro* проучвания сочат, че комбинацията от IFN- $\alpha$  и стандартните интравезикални средства епирубидин, ММС и BCG имат синергичен ефект [60-63]. Комбинацията от имуностимулантите BCG и IFN- $\alpha$  повлиява пациенти, нечувствителни само към BCG [50].

KLH се прилага при имунотерапия на неинвазивен рак на пикочен мехур (Ta, T1 и CIS) [64]. KLH представлява кислород-пренасяща металопротеиназа, изолирана от хемолимфата на калифорнийската мида *Megatura crenulata* [65]. Първата клинична употреба на KLH за имунотерапия на рака на пикочния мехур се съобщава от Olsson през 1974 г. [66].

KLH се характеризира със силни антигенни свойства. Предполагаемият му механизъм на действие е активиране на имунния отговор от епитопи с кръстосана реактивност като Thomson–Friederich антиген (Gal( $\beta$ 1–3)-N-acetyl epitope), еквивалентен на епитоп от повърхността на туморите на пикочния мехур [67] и на въглехидратни епитопи от повърхността на ларвите на *Schistosoma mansoni* [68]. *In vivo* KLH индуцира производството на за-

щитни антитела срещу тези антигени и повишава T1 хелперния имунитет [69].

KLH първоначално се прилага като подкожна инжекция за предизвикването на имунен отговор, последвана от 18-месечни интравезикални вливания. След имунизацията, пациентите генерират IgG антитела срещу KLH [70, 71] и развиват отговор на свръхчувствителност от забавен тип (DTH) [72]. Jurincic и съавт. съобщават, че 95% от пациентите, лекувани с KLH, са имали пълен отговор към терапията, в сравнение с 69% от пациентите лекувани с Mitomycin C. Този клиничен отговор на KLH е сравним с клиничния отговор към BCG, макар и с по-малко странични ефекти [73, 74]. В проучване, което включва 101 пациенти, само трима са имали леко повишаване на температурата след началното интрадермално инжектиране, като не е наблюдавана системна токсичност или други неблагоприятни странични ефекти [65]. При друго сравнително проучване между KLH и Mitomycin C се установява, че KLH е по-ниско ефективен от Mitomycin C в предотвратяването на рецидивите на неинвазивния рак на пикочния мехур, но е по-ефективен в забавянето на прогресията на заболяването [75]. И тук както и при терапията с BCG, най-добри терапевтични резултати се постигат при пациенти с CIS, като обемистите тумори се повлияват трудно чрез имунотерапия [65, 76].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечението на рака на пикочния мехур зависи главно от хистологичната характеристика на тумора, дълбочина на инвазия (например неинвазивен или мускул-инвазивен) и наличието на рецидиви. При част от пациентите за подобряване на резултатите от оперативното лечение, локално или системно се прилагат терапевтични схеми, включващи химиотерапевтици или имуностимулатори. Оптимизирането на лечението с оглед на по-добрата поносимост за пациента води до намаляване на инвалидизацията в следствие терапевтична цистектомия, времето на вътреболничен престой на пациента, количеството хоспитализации и като цяло спомага за подобряване на качеството на живот на пациента.

## Библиография

1. Ferlay J SI, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. GLOBOCAN 2012 v1.0 2013 [cited 2014 november]; Available from: <http://globocan.iarc.fr>

2. Ploeg M et al. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World journal of urology* 2009; 27(3): 289-93.
3. van Tilborg AA et al. Selection of microsatellite markers for bladder cancer diagnosis without the need for corresponding blood. *PLoS one* 2012; 7(8): e43345.
4. di Martino E et al. An integrated genomic, transcriptional and protein investigation of FGFR1 as a putative 4p16.3 deletion target in bladder cancer. *Genes, chromosomes & cancer* 2013; 52(9): 860-71.
5. Lopez-Beltran A et al. Loss of heterozygosity at 9q32-33 (DBC1 locus) in primary non-invasive papillary urothelial neoplasm of low malignant potential and low-grade urothelial carcinoma of the bladder and their associated normal urothelium. *The Journal of pathology* 2008; 215(3): 263-72.
6. Ploussard G et al. Prognostic value of loss of heterozygosity at chromosome 9p in non-muscle-invasive bladder cancer. *Urology* 2010; 76(2): 513 e13-8.
7. Lopez-Beltran A et al. Urothelial carcinoma of the bladder, lipid cell variant: clinicopathologic findings and LOH analysis. *The American journal of surgical pathology* 2010; 34(3): 371-6.
8. Szarvas T. [The diagnostic value of microsatellite LOH analysis and the prognostic relevance of angiogenic gene expression in urinary bladder cancer]. *Magyar onkologia* 2009; 53(4): 385-9.
9. Zieger K et al. Consistent genomic alterations in carcinoma in situ of the urinary bladder confirm the presence of two major pathways in bladder cancer development. *International journal of cancer. Journal international du cancer* 2009; 125(9): 2095-103.
10. Grigorov E et al. Applied pharmacoeconomics – methodology, structuring and conducting of pharmacoeconomical studies. *Journal of International Scientific Publications: Economy & Business* 2013; 7(1): 540-551.
11. Bouffouix C et al. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of 2 European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and short-term versus long-term treatment. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. The Journal of urology* 1995; 153(3 Pt 2): 934-41.
12. Kaasinen E et al. Factors explaining recurrence in patients undergoing chemoimmunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma. *European urology* 2002; 42(2): 167-74.
13. Tolley DA et al. The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of follow up. *The Journal of urology* 1996; 155(4): 1233-8.
14. Brocks CP et al. Inhibition of tumor implantation by intravesical gemcitabine in a murine model of superficial bladder cancer. *The Journal of urology* 2005; 174(3): 1115-8.
15. Pan JS et al. Inhibition of implantation of murine bladder tumor by thiotepa in cauterized bladder. *The Journal of urology* 1989; 142(6): 1589-93.
16. Pode D et al. The mechanism of human bladder tumor implantation in an in vitro model. *The Journal of urology* 1986; 136(2): 482-6.
17. Gunther JH et al. Optimizing syngeneic orthotopic murine bladder cancer (MB49). *Cancer research* 1999; 59(12): 2834-7.
18. Bohle A et al. Inhibition of bladder carcinoma cell adhesion by oligopeptide combinations in vitro and in vivo. *The Journal of urology* 2002; 167(1): 357-63.
19. Oddens JR et al. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? *European urology* 2004; 46(3): 336-8.
20. Чакъров С. Рак на пикочния мехур. *Health.bg – нефрология, урология, андрология* 2013; 6: 34-37.
21. Shelley MD et al. Intravesical therapy for superficial bladder cancer: a systematic review of randomised trials and meta-analyses. *Cancer treatment reviews* 2010; 36(3): 195-205.
22. Sylvester RJ et al. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *The Journal of urology* 2004; 171(6 Pt 1): 2186-90, quiz 2435.
23. Volpe A et al. Mitomycin C for the treatment of bladder cancer. *Minerva urologica e nefrologica = The Italian journal of urology and nephrology* 2010; 62(2): 133-44.
24. Grossman HB et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *The New England journal of medicine* 2003; 349(9): 859-66.
25. Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. *International collaboration of trialists. Lancet* 1999; 354(9178): 533-40.
26. Kachnic LA et al. Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1997; 15(3): 1022-9.
27. Bajorin DF et al. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1999; 17(10): 3173-81.
28. Sternberg CN et al. M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *The Journal of urology* 1988; 139(3): 461-9.
29. Logothetis CJ et al. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1990; 8(6): 1050-5.
30. Loehrer PJ, Sr. et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1992; 10(7): 1066-73.
31. Kaufman D et al. Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic urothelial cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2000; 18(9): 1921-7.
32. Moore MJ et al. Gemcitabine plus cisplatin, an active regimen in advanced urothelial cancer: a phase II trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1999; 17(9): 2876-81.
33. von der Maase H et al. Weekly gemcitabine and cisplatin combination therapy in patients with transitional cell carcinoma of the urothelium: a phase II clinical trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 1999; 10(12): 1461-5.
34. Weight CJ et al. Lack of pathologic down-staging with neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive urothelial car-

- cinoma of the bladder: a contemporary series. *Cancer* 2009; 115(4): 792-9.
35. Sternberg CN et al. Can patient selection for bladder preservation be based on response to chemotherapy? *Cancer* 2003; 97(7): 1644-52.
  36. Caffo O et al. Gemcitabine and radiotherapy plus cisplatin after transurethral resection as conservative treatment for infiltrating bladder cancer: Long-term cumulative results of 2 prospective single-institution studies. *Cancer* 2011; 117(6): 1190-6.
  37. Skinner DG et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. *The Journal of urology* 1991; 145(3): 459-64; discussion 464-7.
  38. von der Maase H et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(21): 4602-8.
  39. Sternberg CN. Perioperative chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer to enhance survival and/or as a strategy for bladder preservation. *Seminars in oncology* 2007; 34(2): 122-8.
  40. Stadler WM et al. Long-term survival in phase II trials of gemcitabine plus cisplatin for advanced transitional cell cancer. *Urologic oncology* 2002; 7(4): 153-7.
  41. Lehmann J et al. Adjuvant cisplatin plus methotrexate versus methotrexate, vinblastine, epirubicin, and cisplatin in locally advanced bladder cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial (AUO-AB 05/95). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(22): 4963-74.
  42. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology:Bladder Cancer. v.1.2013. 2013 [cited 2015 08.02.2015]; Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/bladder.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf).
  43. Waxman J et al. New combination chemotherapy programme for bladder cancer. *British journal of urology* 1989; 63(1): 68-71.
  44. Bellmunt J et al. Carboplatin-based versus cisplatin-based chemotherapy in the treatment of surgically incurable advanced bladder carcinoma. *Cancer* 1997; 80(10): 1966-72.
  45. Morales A et al. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *The Journal of urology* 1976; 116(2): 180-3.
  46. Kavoussi LR et al. Fibronectin-mediated Calmette-Guerin bacillus attachment to murine bladder mucosa. Requirement for the expression of an antitumor response. *The Journal of clinical investigation* 1990; 85(1): 62-7.
  47. Ratliff TL et al. Requirement of a thymus dependent immune response for BCG-mediated antitumor activity. *The Journal of urology* 1987; 137(1): 155-8.
  48. Ratliff TL et al. Role of fibronectin in intravesical BCG therapy for superficial bladder cancer. *The Journal of urology* 1988; 139(2): 410-4.
  49. Mungan NA et al. Bacille Calmette-Guerin in superficial transitional cell carcinoma. *British journal of urology* 1998; 82(2): 213-23.
  50. O'Donnell MA et al. Salvage intravesical therapy with interferon-alpha 2b plus low dose bacillus Calmette-Guerin is effective in patients with superficial bladder cancer in whom bacillus Calmette-Guerin alone previously failed. *The Journal of urology* 2001; 166(4): 1300-4, discussion 1304-5.
  51. Knight-Shapiro C et al. The relationship between delayed type hypersensitivity and acquired cellular resistance in experimental airborne tuberculosis. *Journal of hygiene, epidemiology, microbiology, and immunology* 1975; 19(4): 421-4.
  52. Bohle A et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *The Journal of urology* 2003; 169(1): 90-5.
  53. Smith JA, Jr. et al. Bladder cancer clinical guidelines panel summary report on the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1 and T1S). *The American Urological Association. The Journal of urology* 1999; 162(5): 1697-701.
  54. Lamm DL. BCG immunotherapy for transitional-cell carcinoma in situ of the bladder. *Oncology (Williston Park)* 1995; 9(10): 947-52, 955, discussion 955-65.
  55. Sylvester RJ et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *The Journal of urology* 2002; 168(5): 1964-70.
  56. Lamm DL et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *The Journal of urology* 2000; 163(4): 1124-9.
  57. Oosterlinck W et al. [EAU Recommendations 2001. „Guidelines on bladder cancer“]. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie* 2002; 12(5): 1161-3.
  58. Glashan RW. A randomized controlled study of intravesical alpha-2b-interferon in carcinoma in situ of the bladder. *The Journal of urology* 1990; 144(3): 658-61.
  59. Boccardo F et al. Prophylaxis of superficial bladder cancer with mitomycin or interferon alfa-2b: results of a multicentric Italian study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1994; 12(1): 7-13.
  60. Belldgrun AS et al. Superficial bladder cancer: the role of interferon-alpha. *The Journal of urology* 1998; 159(6): 1793-801.
  61. Ferrari P et al. Chemoimmunotherapy for prophylaxis of recurrence in superficial bladder cancer: interferon-alpha 2b versus interferon-alpha 2b with epirubicin. *Anti-cancer drugs* 1992; 3 Suppl 1: 25-7.
  62. Engelmann U et al. Interferon-alpha 2b instillation prophylaxis in superficial bladder cancer--a prospective, controlled three-armed trial. *Project Group Bochum-Interferon and Superficial Bladder Cancer. Anti-cancer drugs* 1992; 3 Suppl 1: 33-7.
  63. Stricker P et al. Bacillus Calmette-Guerin plus intravesical interferon alpha-2b in patients with superficial bladder cancer. *Urology* 1996; 48(6): 957-61; discussion 961-2.
  64. Linn JF et al. Keyhole limpet haemocyanin in experimental bladder cancer: literature review and own results. *European urology* 2000; 37 Suppl 3: 34-40.
  65. Jurincic CD et al. Immunotherapy in bladder cancer with keyhole-limpet hemocyanin: a randomized study. *The Journal of urology* 1988; 139(4): 723-6.
  66. Olsson CA et al. Immunologic reduction of bladder cancer recurrence rate. *The Journal of urology* 1974; 111(2): 173-6.
  67. Wirguin I et al. Axonal degeneration accompanied by conduction block induced by toxin mediated immune reactivity to GM1 ganglioside in rat nerves. *Journal of the neurological sciences* 1995; 130(1): 17-21.

68. Li Y et al. The serological differentiation of acute and chronic *Schistosoma japonicum* infection by ELISA using keyhole limpet haemocyanin as antigen. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1994; 88(2): 249-51.
69. Moltedo B et al. Immunotherapeutic Effect of Concholepas Hemocyanin in the Murine Bladder Cancer Model: Evidence for Conserved Antitumor Properties Among Hemocyanins. *THE JOURNAL OF UROLOGY*® 2006; 176: 2690-2695.
70. Moroz LA et al. Normal human IgG with antibody activity for keyhole limpet haemocyanin. *Immunology* 1973; 25(3): 441-9.
71. Burke GP et al. Anti-keyhole limpet hemocyanin antibody in normal unsensitized individuals. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1977; 59(4): 309-13.
72. Hortobagyi GN et al. Prognostic value of prechemotherapy skin tests in patients with metastatic breast carcinoma. *Cancer* 1981; 47(6): 1369-76.
73. Flamm J et al. Recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: adjuvant topical chemotherapy versus immunotherapy. A prospective randomized trial. *The Journal of urology* 1990; 144(2 Pt 1): 260-3.
74. Schenkman E et al. Superficial bladder cancer therapy. *The-ScientificWorldJournal* 2004; 4 Suppl 1: 387-99.
75. Lammers RJ et al. Intracutaneous and intravesical immunotherapy with keyhole limpet hemocyanin compared with intravesical mitomycin in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: results from a prospective randomized phase III trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012; 30(18): 2273-9.
76. Lamm DL et al. Keyhole limpet hemocyanin immunotherapy of bladder cancer: laboratory and clinical studies. *European urology* 2000; 37 Suppl 3: 41-4.

✉ Адрес за кореспонденция:  
Асистент д-р Олга Антонова, дб  
Катедра по медицинска генетика  
МУ – София  
ул. Здраве 2, 1431 София, България  
Тел.: + 359 884209250,  
e-mail: [olga.boyanova@gmail.com](mailto:olga.boyanova@gmail.com)

Преводна статия от Европейското списание по болнична фармация, публикувана след разрешение на Европейската асоциация на болничните фармацевти

## EVERYDAY PAIN, ANALGESIC BELIEFS AND ANALGESIC BEHAVIOURS IN EUROPE AND RUSSIA: AN EPIDEMIOLOGICAL SURVEY AND ANALYSIS

**K. E. Vowles<sup>1</sup>, B. Rosser<sup>2</sup>, P. Januszewicz<sup>3</sup>, B. Morlion<sup>4</sup>, S. Evers<sup>5</sup> and Ch. Eccleston<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Department of Psychology, University of New Mexico, Albuquerque, New Mexico, USA

<sup>2</sup>Centre for Pain Research, School for Health, University of Bath, Bath, UK

<sup>3</sup>Department of Medicine, National Medicines Institute, Warsaw, Rzeszów University, Rzeszów, Poland

<sup>4</sup>The Leuven Centre of Algology & Pain Management, University Hospitals, Leuven, Belgium

<sup>5</sup>Department of Neurology, University of Münster, Münster, Germany

## БОЛКАТА В ЕЖЕДНЕВИЕТО, СХВАЩАНИЯ ОТНОСНО АНАЛГЕТИЦИТЕ И МОДЕЛИ НА ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПОЛЗВАНЕТО ИМ В ЕВРОПА И РУСИЯ: ЕПИДЕМИОЛОГИЧНО ПРОУЧВАНЕ И АНАЛИЗ

**К. И. Ваулъс<sup>1</sup>, Б. Росър<sup>2</sup>, П. Янушевич<sup>3</sup>, Б. Морлиън<sup>4</sup>, С. Еверс<sup>5</sup> и К. Екълстоун<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Факултет по психология, Университет Ню Мексико, Албакърки, САЩ

<sup>2</sup>Център за изследване на болката, Здравен институт, Университет Бат, Бат, Великобритания

<sup>3</sup>Медицински факултет, Национален институт по медицина, Варшава, Университет Ржежов, Полша

<sup>4</sup>Център за алгология и управление на болката Льовен, Университетски болници, Льовен, Белгия

<sup>5</sup>Факултет по неврология, Университет Мюнстер, Мюнстер, Германия

**Резюме.** Беше проведено анкетно проучване в осем държави, в т.ч. Белгия, Германия, Великобритания, Италия, Полша, Русия и Испания. Оценена беше честотата на оплакване от болка при 8 506 души (52% жени), както и използването на аналгетици и нагласите спрямо тях. Предварителните анализи потвърждават високата честота на оплаквания от болка, като 70% от анкетираните посочват, че поне веднъж в месеца изпитват такава. Най-често се съобщава за главоболие и болки в гърба, а болшинството анкетирани лица – 77%, споделят, че използват аналгетични средства, когато страдат от болка. Предмет на по-нататъшните анализи бяха различията по пол, статус на заетост, държава по местоживееене и възраст. В сравнение с мъжете, жените по-често изпитват болка, употребата на аналгетици сред тях е по-голяма, както и притесненията им във връзка с тази употреба, като проявяват склонност да базират употребата върху своите познания относно лекарствените продукти. Безработните също съобщават за по-голямо използване на аналгетици и повече притеснения във връзка с това, сравнено със заетите лица. Като цяло при хората, живеещи в Русия и Полша, се отчита по-рядко болка и по-малко използване на обезболяващи средства в сравнение с останалата част на Европа. Те също така се тревожат повече във връзка с аналгетиците и по отношение на това, че използването на аналгетици от тяхна страна е слабо свързано с познания относно лекарствата. Отчитането на фактора „възраст“ показва, че при по-младите епизодите на болка са по-малко, употребата на аналгетици – по-честа, а притесненията относно аналгетиците са по-слаби в сравнение с по-възрастните. Също така, по-младите са по-склонни да използват аналгетици въз основа на своите познания за продукта. Тези резултати повтарят съществуващи констатации във връзка с честотата на болката. Дават и нови сведения за различията при изпитването на болка, използването на аналгетици и нагласите към аналгетиците в Европа и Русия.



## ВЪВЕДЕНИЕ

Много заболявания включват болка като изявен симптом, а тя е най-честата причина да се търси медицинска помощ [1, 2]. Епидемиологични проучвания са установили честотата на хроничната и острата болка сред общото население, като се наблюдава повече или по-малко последователност при резултатите. Оценките на честотата на острата и хроничната болка в момента са от порядъка на 25% до 49% [3, 4] като процентите за хронична болка отделно са 19%-22%. [5, 6]. Тези проучвания описват характеристиките на манифестираната болка, в т.ч. нарасналият дял на жените сред съобщаващите за такава [5, 6] връзката между болката и някакъв елемент на неравностойност като например липса на заетост, [7] както и местоположение на болката, като най-чести са оплакванията от главоболие и болки в кръста, [8] особено при хората в напреднала възраст [9, 10].

При все че разглеждането на демографските характеристики е полезно, честотата на използване на аналгетици и психологическите фактори, влияещи върху практиките на приемане са особено интересни, но сравнително слабо проучени. На пръсти се броят изследванията, като прегледът на употребата на опиоидни наркотици в Европа на Namunen et al's; [11] сведенията обаче за употребата на аналгетици като цяло в общността са оскъдни. Също така липсва информация от проучвания, базирани на извадки, за начина, по който познанията и нагласите за аналгетиците, в това число и притесненията, влияят върху приема на болкоуспокояващи средства.

Целта на настоящото проучване е да оцени честотата на оплаквания от болка сред населението като цяло в седем държави в Европа и Русия и да анализира моделите на употреба и нагласите спрямо лекарствата за обезболяване. С цел обхващане на възможно най-широк спектър от констатации, ние се съсредоточихме върху оплакването от „ежедневна“ болка, без разграничение между хронична и остра болка или диференциране на нейната сила или естество.

## Методи

Материалът за проучването беше разработен от група експерти от няколко области, свързани с болката, в т.ч. обща практика, специалисти от клиники за болка, спортна медицина, неврология и фармакология, от осемте държави, включени в изследването. То се преведе на местните езици от преводачи на свободна практика или местни агенции. След

това се извърши обратен превод за гарантиране на вътрешна последователност.

## Участници

Събирането на данни се извърши от професионални изпълнители, предлагащи достъп до широк и разнообразен контингент от възрастни лица, предварително заявили съгласие да участват в анкетата. В повечето държави от изследването (т.е. Белгия, Франция, Германия, Великобритания, Италия и Испания) беше изпратен по електронна поща въпросник до произволна извадка от лица от местните контингенти. В Полша и Русия се проведеха лични интервюта, с помощта на компютър, в дома на анкетираните, поради допускането, че в тези страни нивото на достъп до интернет е по-ниско. [12] За последните две държави анкетаторът изчиташе въпросника на глас, показваше на респондента екран със съответните възможни отговори, след което отговорите се записваха със съответния код.

Като цяло 57% от лицата, към които се отправи молба за участие, отказаха, а 8% от лицата, започнали участие в анкетата, отпаднаха преждевременно. Няма данни относно лицата, отказали или преустановили участие. След приключване на проучването се направи дарение в полза на благотворителна дейност, избрана от анкетираните.

Общо 8 506 анкетираните (51.5% жени) приключиха проучването, като от всяка държава имаше поне 1 000 души (от 1 004 човека в Полша до 1 121 в Италия). Възрастта на анкетираните към момента на проучването се записваше и отнасяше към съответните обособени групи както следва: 16-24 (n = 1 407), 25-34 (n = 1 872), 35-44 (n = 1 965), 45-54 (n = 1 762), 55-64 (n = 1 081) и 65+ (n = 419). Отбелязваше се и статусът на заетост, като 62.0% от анкетираните са посочили, че са заети (напр. работа срещу възнаграждение, следване, грижа за дома и семейството).

## Измервани показатели

Проучването беше организирано в три основни области на интерес: (1) оплаквания от болка, (2) прием на аналгетици и (3) схващания и нагласи спрямо обезболяващите. По-нататък е представено описание на всяка от тези области.

## Оплаквания от болка

На всички анкетираните беше зададен въпрос относно оплаквания от седем често срещани типове болка: леко/умерено главоболие, силно/мигренозно главоболие, „махмурлук“, болка вследствие на спортна травма/мускулна болка, заболяване (напр. настинка/грип/възпалено гърло) и зъбобол. Също

така за жените ( $n = 4\ 381$ ) имаше и въпрос дали имат менструални болки. Видовете болка бяха подбрани чрез консенсус от международен състав от експерти. Честотата на болката се оценяваше по петстепенна категорийна система; категориите отговори бяха: „никога“, „веднъж в годината или по-рядко“, „веднъж на три месеца“, „веднъж до два пъти в месеца“ и „три и повече пъти в месеца“. Тези отговори съответно бяха с кодове 0, 1, 2, 3 и 4.

#### **Честота на употребата на аналгетици и дозировка**

За всяко оплакване от даден вид болка анкетираните трябваше да определят честотата и дозировката на приема на обезболяващи (както лекарства без рецепта, така и по лекарско предписание) съобразно указанията към лекарствения продукт. Честотата и дозировката трябваше да бъдат отнесени към три възможни категории. За честотата на употреба тези категории бяха: „приемам лекарството по-рядко от указаното на опаковката“, „приемам лекарството точно толкова често, колкото е указано на опаковката“ и „приемам лекарството по-често от указаното на опаковката“. Възможните отговори относно дозировката се състояха от следните възможности: „приемам лекарството в доза, по-малка от посочената на опаковката“, „приемам лекарството в доза, точно съответстваща на посочената на опаковката“ и „приемам лекарството в доза, по-голяма от посочената на опаковката“. Тези отговори съответно бяха с кодове 0, 1 или 2.

Първоначалното намерение на анализа беше да се проучат променливите за честотата и дозировката на аналгетици отделно във всички главни анализи. Установи се обаче, че измерваните елементи бяха в силна зависимост ( $r = 0.89$ ,  $p < 0.001$ ), а моделът на резултатите беше еднакъв, поради което те бяха обединени в един-единствен измерван показател, който ние нарекохме просто „Употреба на аналгетици“ в останалата част от настоящата статия. Също така, всички анализи, включващи променливата „Употреба на аналгетици“ използваха данни от участници, които съобщават за поне един случай на оплакване от болка месечно ( $n = 5\ 552$ ). Изходните стойности (raw score) бяха преобразувани в стандартизирани променливи (z-scores).

#### **Схващания и нагласи за аналгетиците**

В заключителните раздели на въпросника на анкетираните се предлагаша няколко твърдения относно обезболяващите лекарства, като следваше да се посочи съгласие или несъгласие с тях. Те са представени в Таблица 1.

Факторни тегла за твърдения относно обезболяващите лекарства

За да се намали броят на променливите за анализиране, бяха използвани методи за факторен анализ от по-висок порядък за извличане на факторите от отговорите на анкетираните.

Тези методи от по-висок порядък подсилват надеждността на факторната структура при наличие на противоречиви данни и включват извършването на два факторни анализа. Първоначалният се състои от противоречиви отговори за определяне на факторите от по-висок порядък, а вторият се състои от факторите от по-нисък порядък за установяване на фактори, които са от по-висок порядък и са доминиращи [13].

При първоначалния факторен анализ на дихотомните елементи (вж. Таблица 1) се използва методът на най-голямата вероятност за екстракция с промакс ротация, за да се позволи взаимозависимост между факторите. В началото четири елемента бяха с факторно тегло под определените гранични стойности (cut-offs) (т.е. 0.32)<sup>14</sup>; тези елементи се изключиха от по-нататъшен анализ. Последващият факторен анализ показва целесъобразността на седемфакторна структура, въз основа на преглед на факторните тегла, собствените стойности (eigenvalues) (всички  $> 1.0$ ) и разчетните дисперсионни стойности. Общата дисперсия, обусловена от факторите, беше 48%. Факторните тегла бяха опростени и тълкуваеми без индикация за наличие на значителни допълнителни крътосани тегла. Наименованията на факторите бяха следните: „Притеснение във връзка с аналгетиците“, „Схващане, че аналгетиците са безопасни и ефикасни“, „Обезболяващи свойства: Настъпване [на ефект] и продължителност“, „Прием на аналгетик в момента на поява на болката“, „Познаване на механизма на действие на аналгетика“, „Съвети за безопасност от здравни експерти“ и „Практики на дозиране: титриране на дозата“. В дясната част на Таблица 1 са показани теглата и наименованията на факторите.

Беше извършен факторен анализ от по-висок порядък с използване на тези резултати за седемте фактора, който установи наличие на два доминиращи фактора. Всички факторни тегла бяха приемливи. Също така собствените стойности бяха 3.41 и 1.56, като факторите съответно обуславяха 49% и 22% от дисперсията. Първият фактор от по-висок порядък беше наречен „Познания и схващания, свързани с употребата на обезболяващи“ и включваше пет от факторите от по-нисък порядък („Схващане, че аналгетиците са безопасни и ефикасни“, „Обезболяващи свойства: Настъпване [на ефект] и продължителност“, „Познаване на механизма на

действие на аналгетика“, „Съвети за безопасност от здравни специалисти“ и „Практики на дозиране: титриране на дозата“. Вторият фактор от по-висок порядък беше наречен „Притеснения относно упо-

ребата на аналгетици“ и включваше останалите фактори от по-нисък порядък („Притеснение във връзка с аналгетиците“, „Прием на аналгетик в момента на поява на болката“ (отрицателно тегло)).

Таблица 1. Контролна карта за оценка при избор на генерични продукти

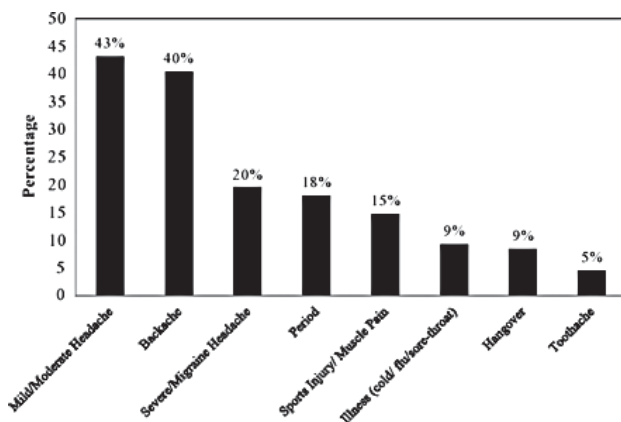
Медикамент, начин на приложение (приложения), милиграми strengths	Номер на артикул			
	Настоящ продукт	Алтернативен продукт 1	Алтернативен продукт 2	Алтернативен продукт 3
Производител:				
Регистрационен номер:				
Цена				
Изискване				
Наименование и обозначение, първична опаковка				
Наименование и обозначение, вторична опаковка				
Етикет с добра четимост	Да/не	Да/не	Да/не	Да/не
Опаковка	Единична опаковка/блистер/флакон ...	Единична опаковка/блистер/ флакон ...	Единична опаковка/блистер/ флакон ...	Единична опаковка/блистер/ флакон ...
Листовка към опаковката на местния език	Да/няма/друг език: ...	Да/няма/друг език: ...	Да/няма/друг език: ...	Да/няма/друг език: ...
Условия на съхранение	15-25°C/2-8°C/друго: ...°C	15-25°C/2-8°C/друго: ...°C	15-25°C/2-8°C/друго: ...°C	15-25°C/2-8°C/друго: ...°C
Срок на годност	... дни/месеци/години	... дни/месеци/години	... дни/месеци/години	... дни/месеци/години
Прикачен етикет	Да/не	Да/не	Да/не	Да/не
Баркод на първична опаковка	Линии/матрица/няма	Линии/матрица/няма	Линии/матрица/няма	Линии/матрица/няма
Баркод на вторична опаковка	Линии/матрица/няма	Линии/матрица/няма	Линии/матрица/няма	Линии/матрица/няма
Ексципиенти:				
глютен	Да/не	Да/не	Да/не	Да/не
бензилов алкохол	Да/не	Да/не	Да/не	Да/не
пропилен гликол	Да/не	Да/не	Да/не	Да/не
етанол	Да/не	Да/не	Да/не	Да/не
парабен (E214-E219)	Да/не	Да/не	Да/не	Да/не
сулфит (E220-E228, метабисулфит)	Да/не	Да/не	Да/не	Да/не
пшенично нишесте	Да/не	Да/не	Да/не	Да/не
други отклоняващи се ексципиенти				
Да се сравнят двете опаковки (размер, четимост на текста, риск от диференциация на различни милиграми strengths)				
Да се провери сходността с опаковките, които вече се използват в клиниката (риск от объркване)				
Съвместимост с изделията (спринцовки за орално приложение, спейсър, маншет за вливане под налягане и др.)	Изделие:	Изделие:	Изделие:	Изделие:
Консултация с лекари	Да/не, с:	Да/не, с:	Да/не, с:	Да/не, с:
Делима ли е таблетката?	Да/не	Да/не	Да/не	Да/не
Вкус (за течности за орално приложение)	Няма данни/а именно:	Няма данни/а именно:	Няма данни/а именно:	Няма данни/а именно:
За парентерални препарати:				
Позволен път на приложение:	ИВ болус/ИВ вливане/ИМ/ ПК/ИТ/ ...	ИВ болус/ИВ вливане/ИМ/ ПК/ИТ/ ...	ИВ болус/ИВ вливане/ИМ/ ПК/ИТ/ ...	ИВ болус/ИВ вливане/ИМ/ ПК/ИТ/ ...
Опаковка				
Фармацевтична форма	Прах/концентрат/течност/ ...	Прах/концентрат/течност/ ...	Прах/концентрат/течност/ ...	Прах/концентрат/течност/ ...
Да се сравнят начините, по които парентералните препарати трябва да се приготвят				
Използван разтворител	ВИ/NaCl 0.9%/Глюкоза 5%/ включен разтворител/...	ВИ/NaCl 0.9%/Глюкоза 5%/ включен разтворител/...	ВИ/NaCl 0.9%/Глюкоза 5%/ включен разтворител/...	ВИ/NaCl 0.9%/Глюкоза 5%/ включен разтворител/...
Обем след добавяне на разтворител	..... ml	..... ml	..... ml	..... ml
Обем, концентрация след добавяне на разтворител (собствен тест)	..... ml/..... mg=..... Ml	..... ml/..... mg=..... Ml	..... ml/..... mg=..... Ml	..... ml/..... mg=..... Ml
осмолалитет	mOsmol/kg	mOsmol/kg	mOsmol/kg	mOsmol/kg
Забележки				
Извършил оценката:		Извършил оценката:		
		Замяната одобрена: да/не		
		Одобрено от:		

ИМ - интрамускулно; ИТ - интратекално; ИВ - интравенозно; ПД - подкожно; ВИ - вода за инжектиране; няма други данни.

## РЕЗУЛТАТИ

### Брой случаи на оплакване от болка на месец

Описателно, болшинството анкетирани (70%;  $n = 5\,983$ ) посочват поне един случай на оплакване от болка в месеца. Повечето от тези хора са имали между един и три такива епизода на месец ( $n = 4\,999$ ; 59% от общата извадка), като едва малък брой анкетирани посочват четири или повече случаи ( $n = 984$ ; 12% от общата извадка). Средно броят на епизоди на болка беше 1.58 (SD = 1.46; медиана = 1.0; граница: 0-8). Най-честите оплаквания са леко/умерено главоболие и болки в гърба, посочени съответно от 43% и 40% в извадката. Фигура 1 показва честотата в проценти на оплаквания от различни видове болка сред анкетираните.



Вертикална ос: проценти

Хоризонтална ос: Слабо/умерено главоболие, Болки в гърба, Силно/мигренозно главоболие, Менструални болки, Болка от спортна травма/мускулна болка, Заболяване (настинка/грип/възпалено гърло), Махмурлук, Зъбобол.

Фиг. 1.

Честота на оплаквания от болка за извадката ( $n = 8\,506$ ;  $n = 4\,381$  за менструални болки при жени).

Искахме главно да установим дали има различия при оплакванията от болка на месечна база за различните полове, според статус на заетост, страна по местоживеење или възраст. За всички анализи основното тълкуване беше въз основа на ключовите ефекти. При все че се наблюдаваха взаимодействия между променливите, моделът като цяло беше изключително сложен, без да се открояват доминиращи модели. Всички взаимодействия са описани подробно в допълнителното онлайн приложение.

### Различия между жените и мъжете

Относно различията между полове, общият брой епизоди на болка за месец са изчислени след изключване на случаите на менструални болки, поради факта че последните са само при жените.

Резултатите показаха значително различие,  $F(1, 8\,506) = 571.6$ ,  $p < 0.001$ , между полове, като при жените ( $M = 1.6$ ;  $SD = 1.3$ ) оплакванията от болка са съществено повече за месец, отколкото при мъжете ( $M = 1.2$ ;  $SD = 1.3$ ).

### Различия, свързани със статуса на заетост

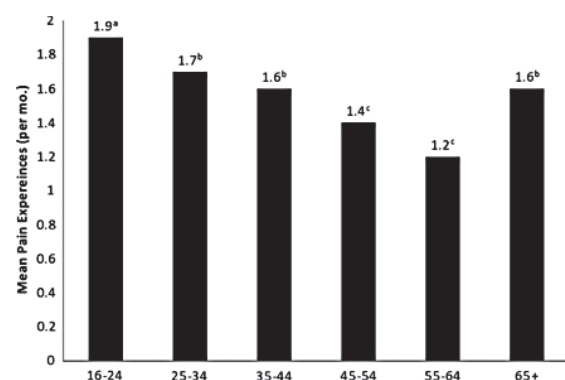
По отношение на признака заетост, при безработните оплакванията от болка за месец са по-чести,  $F(1, 8\,506) = 571.6$ ,  $p < 0.001$ . Сред заетите средният брой епизоди на болка за месец е 1.5 (SD = 1.4), докато броят средно при безработните е 1.7 на месец (SD = 1.5).

### Различия, свързани с държавата по местоживеење

Откриха се и различия в различните държави,  $F(7, 8\,506) = 10.2$ ,  $p < 0.001$ . Лицата, живеещи в Полша, съобщават за по-малко оплаквания от болка на месец ( $M = 1.2$ ;  $SD = 1.3$ ) отколкото във всички други държави (Обща  $M = 1.6$ ;  $SD = 1.5$ ). Не се установиха други различия между страните.

### Различия при възрастовите групи

Накрая, сред отделните възрастови групи се наблюдаваше сложен модел на различия,  $F(5, 8\,506) = 42.5$ ,  $p < 0.001$ . Общият модел, показан във Фигура 2, се характеризираше с по-чести оплаквания от болка в по-млада възраст (16-24 г., 25-34 г.), които постепенно намаляват като честота в средната възраст (35-44 г., 45-54 г., 55-64 г.), след което нарастват в групата на най-възрастните (над 65 г.). Статистически при най-младата възрастова група, 16-24 г., оплакванията от болка за месец са значително по-чести, отколкото при всички други възрастови групи, докато групите 25-34 г., 35-44 г. и над 65 г. съобщават за значително по-чести епизоди на болка за месец в сравнение с групите 45-54 г. и 55-64 г. Не се откриха други значими сравнения между групи.



Вертикална ос: Среден брой оплаквания от болка (за месец)

Хоризонтална ос: Възрастови групи

Фиг. 2.

Среден брой оплаквания от болка за месец по възрастови групи. Различните горни индекси обозначават статистически значими различия при  $\alpha$  с корекция на Бонферони (*Bonferroni-controlled  $\alpha$* ).

#### Употреба на аналгетици, познания, схващания и притеснения

Като цяло използването на аналгетици е стандартно, като средно 77% от лицата посочват, че използват обезболяващи средства при различните видове болка (граница: от 61% за болки в гърба до 93% за силно/мигренозно главоболие; медиана: 76%). В съответствие с анализите на честотата на оплаквания от болка, основната цел на тези анализи беше да се установят различия при използването на обезболяващи, при познанията и схващанията за обезболяващите и при притесненията относно обезболяващи по пол, статус на заетост, страна по местоживеене и възраст. Не се установиха ефекти от взаимодействия за тези променливи, поради което анализите се състояха само от тълкуване на главните ефекти. Таблица 2 представя описателна и статистическа информация за всички аналгетични променливи.

Таблица 2. Средни стойности на стандартизирани променливи (*Z-score means*) (стандартни девиации) за аналгетични променливи

Променлива	Употреба на аналгетици	Знания и схващания свързани с аналгетичната употреба	Притеснения относно употребата на аналгетици
Пол			
Мъж	-0.09 (1.00)a	-0.10 (0.98)a	-0.10 (0.84)a
Жена	0.06 (1.00)b	0.10 (0.94)b	0.11 (0.88)b
Работен статут			
Работещ	-0.04 (1.0)a	-0.01 (0.9)a	-0.02 (0.83)a
Безработен	0.07 (1.0)b	0.01 (1.0)a	0.04 (0.84)b
Страна			
Белгия	-0.22 (0.93)a	0.11 (0.95)a,d	-0.18 (0.78)a
Франция	0.10 (0.99)b	0.22 (0.95)b,d	0.02 (0.81)b
Германия	-0.02 (1.04)b,c	0.24 (1.00)b	-0.33 (0.80)c
Великобритания	0.28 (1.10)d	0.19 (0.95)b,d	-0.04 (0.82)b,d
Италия	-0.08 (0.95)c	0.001 (0.90)c,d	-0.04 (0.84)b
Полша	-0.28 (0.90)a	-0.56 (0.83)c	0.14 (0.84)d
Русия	0.07 (0.99)b,c	-0.43 (0.73)c	0.27 (0.93)e
Испания	0.08 (0.98)b,c	0.24 (0.93)b	0.12 (0.92)b,d
Възрастова група			
16-24	-0.10 (1.00)a,c	0.05 (1.00)a,b	-0.09 (0.84)a,b
25-34	0.04 (1.04)b	0.01 (0.97)a	0.001 (0.86)c
35-44	0.13 (1.02)b	0.10 (0.96)b	0.04 (0.87)c,d
45-54	0.01 (0.99)c	0.06 (0.94)a,b	0.01 (0.86)c
55-64	-0.11 (0.91)a,c	-0.15 (0.94)c	0.17 (0.87)b
65+	-0.20 (0.87)a	-0.54 (0.79)d	0.17 (0.87)d

Различни суперскриптове показват статистически значими разлики между групите в Bonferroni-контролираната  $\alpha$

#### Различия по пол

При жените използването на обезболяващи е значително по-голямо, отколкото при мъжете,  $F(1, 5551) = 29.7$ ,  $p < 0.001$ , като в същото време жените се тревожат повече във връзка с употребата на аналгетици,  $F(1, 8505) = 58.0$ ,  $p < 0.001$ . Жените в по-голяма степен мотивират използването на аналгетици с познания и схващанията относно същите, в сравнение с мъжете,  $F(1, 8505) = 13.4$ ,  $p < 0.001$ .

#### Различия, свързани със статуса на заетост

Заетите използват по-малко аналгетици в сравнение с безработните,  $F(1, 5551) = 16.9$ ,  $p < 0.001$ , и се тревожат по-малко във връзка с употребата им,  $F(1, 8505) = 10.5$ ,  $p < 0.001$ . Не се установиха значителни различия между двете групи по отношение на влиянието на познанията или схващанията за употребата,  $F(1, 8505) = 0.7$ ,  $p < 0.39$ .

#### Различия, свързани с държава по местоживеене

По отношение на държавата по местоживеене се наблюдаваха значителни различия и за трите променливи, касаещи аналгетичните, всички  $F > 22.6$ , всички  $P < 0.001$ . Употребата на аналгетици сред анкетираните, живеещи във Великобритания, е по-честа отколкото при анкетираните във всички други страни, докато при хората, живеещи в Белгия и Полша, използването е по-малко, в сравнение с всички други страни. Не се откриха други значими сравнения между групи.

Очерта се сложен модел на различия по отношение на влиянието на познанията и схващанията за аналгетичните върху употребата. По-специално за лица, живеещи в Италия, Полша и Русия употребата на аналгетици е в по-малка степен въз основа на познания и схващания за лекарството, в сравнение с лица от Франция, Германия, Великобритания и Испания. Хората, живеещи в Белгия, се намират по средата между тези две групи, като резултатите по този измерван показател са значително по-високи от тези за жителите на Полша и Русия, и значително по-ниски от тези при жителите на Германия и Испания. Всички други различия не бяха значими.

Накрая, по отношение на притесненията относно използването на аналгетици, при анкетираните от Русия загрижеността е значително по-висока, отколкото за другите разглеждани страни, докато анкетираните в Белгия и Германия се тревожат по-малко във връзка с обезболяващите в сравнение с всички други разглеждани държави, като първите споделят за значително по-малка степен на притеснение, отколкото вторите. Живеещите в Полша

споделят за повече тревоги, отколкото анкетираните в Белгия, Франция, Германия и Италия. Други значителни различия не бяха отчетени.

#### Различия по възраст

И за трите променливи, свързани с аналгетиците, се очертаха значителни различия между възрастовите групи, всички  $F > 10.6$ , всички  $P < 0.001$ . В оценката на употребата на обезболяващи лица във възрастови групи 25-34 г. и 35-44 г. посочват по-голяма употреба на аналгетици в сравнение с лицата от всички други възрастови групи. Имаше и различие между лицата на възраст над 65 г. и лицата на възраст 45-54 г., като при втората група употребата е по-голяма. Не бяха наблюдавани други значими различия между групи.

По отношение на ефекта на „познания и схващания върху употребата“, общата тенденция е следната: лицата в групата на най-напреднала възраст са склонни в по-малка степен да използват аналгетици на база познания и схващания за лекарствата. По-специално, лицата от двете групи на най-напреднала възраст (т.е. 55-64 г. и над 65 г.) посочват, че се водят по-малко от познания и схващания за лекарства при употребата им, за разлика от лицата в първите четири възрастови групи. Също при така хората над 65 г. резултатите по този измерван показател бяха значително по-ниски в сравнение с анкетираните във възрастовата група 55-64 г. Единственото друго съществено различие се наблюдаваше между групите 25-34 г. и 35-44 г., като за втората резултатите по този измерван показател бяха значително по-високи.

И накрая, за „Притеснения относно аналгетиците“, като цяло най-младата възрастова група посочва най-ниска степен на тревоги, групата на най-напредналата възраст – най-висока степен, като бяха отчетени малко на брой различия между групите на средната възраст. По-конкретно, лицата на възраст 16-24 г. посочват, че се притесняват по-малко във връзка с аналгетиците в сравнение с всички останали възрастови групи, с единствено изключение групата 55-64 г., за която не се установиха съществени различия. Лицата над 65 г. се тревожат повече в сравнение с всички други възрастови групи, като единственото изключение е групата на хора между 35 и 44 г. Единственото друго съществено различие се наблюдава при групите 35-44 г. и 55-64 г., като при втората притесненията са значително по-големи в сравнение с първата.

#### Дискусия

Дискусията на настоящото проучване сочи, че оплакванията от болка в Европа и Русия са изключително често срещани, като 70% от участниците в тази международна извадка съобщават за поне един епизод на болка за месец. Средностатистическото лице е изпитвало между един и два епизода на болка, като едва малцина (12%) споделят за четири и повече оплаквания на месец. Най-честите оплаквания от болка са слабо/мигренозно главоболие (43%) и болка в гърба (40%); най-рядко се посочва зъбоболът (5%). Също така преобладаващото мнозинство (80%) отговаря, че приема обезболяващи срещу болката.

В Полша и Русия посочват по-малко оплаквания от болка в сравнение с останалата част на Европа, използват по-малко аналгетици, основават употребата в по-малка степен на познания и схващания за аналгетиците и повече се тревожат във връзка с използването на обезболяващи. Жалко е, че методът за събиране на данни, използван за тези две страни беше различен от метода при останалите държави, тъй като той представя алтернативно обяснение на картината на констатациите. Тези опасения донякъде се отслабват от проучвания, сочещи, че методът на събиране на данни (т.е. компютъризиран, лице в лице, на хартия, по телефон) не засяга предоставянето на данни относно физическо състояние и изпитване на болка; 15 16 независимо от това напълно да се отхвърлят тези съображения е невъзможно.

В цяла Европа по-младите хора са склонни да имат по-малко оплаквания от болка в сравнение с по-възрастните. Отново тази констатация съответства на изводите от предходни изследвания. [8, 9]. Следва да се отбележи обаче, че независимо от това различие при оплакванията от болка, по-младите хора посочват по-голяма употреба на аналгетици срещу болка, отколкото по-възрастните. Също така по-младите анкетираните споделят, че ползването е въз основа на познанията им за лекарствата. По-младите и по-малко се тревожат във връзка с обезболяващите в сравнение с по-възрастните, въпреки че техните критерии за избор на обезболяващо средство може да са различни. [17]. В допълнение, неотдавнашно изследване върху придържането към медикаментозно лечение на лица, страдащи от хронична болка, показва, че по-младата възраст може да е детерминанта за лошо спазване на предписани режими и е свързана с прекалена употреба и недос-

татъчна употреба на лекарствени продукти. [18]. Възможно е да има редица обяснения на тази констатация, всички от които са хипотетични на този етап. Например би могло по-младите хора да познават по-добре лекарствата, защото са израснали в общество, в което аналгетиците обикновено се считат за безопасни и ефикасни; нещо повече: те често са свободно достъпни. Иначе казано, различията във възрастовата група могат да са в резултат от нагрупани преживявания през целия жизнен път.

Наблюдаваха се и различия между половете и статуса на заетост, което по същество повтаря констатациите от предходни научни публикации [5-7]. Накратко, жените по-често се оплакват от болка, както и по-често използват аналгетици и се притесняват за тях в сравнение с мъжете. Подобен модел се наблюдаваше и при различията между групите на заетите и безработните, като вторите по-често съобщават за болка, използване на аналгетици и притеснения.

Важно е да се отбележи, че в настоящото изследване не беше заложен обективен измерител на придържането към указанията за прием на обезболяващи. Поради това ние можем единствено да коментираме различията в моделите на употреба между използваните зависими променливи, а не да тълкуваме дали тези различия представляват прекалена или недостатъчна употреба на тези лекарства.

Следва да бъдат отбелязани и други ограничения. Първо, докато проучвания с данни за моментното състояние са полезни, давайки общи сведения в широк разрез на изследвания контингент, те в същото време не позволяват извеждането на изводи за причините или подробен анализ на ниво изпитване на болка от отделния индивид или неговото поведение в отговор на болката. Например ние не правихме диференциране между различни поведения или средства за обезболяване, нито пък отчитахме интензитета или естеството на болката. Също така нямаше информация за лицата, отказали или прекратили участие в анкетата. Тези въпроси ни ограничават да посочваме възможността резултатите да могат да бъдат генерализирани. Второ, всички данни бяха получени под формата на сведения от самите анкетиращи и няма как да се определи влиянието на неточностите при припомняне, необективните елементи в отговорите или възприятието на различни форми на натиск от обществото върху събраните сведения. Трето, както беше отбелязано, разликата в методите за събиране на данни за Пол-

ша и Русия от една страна и останалите държави от друга, при все че беше наложителна, въздейства върху това колко уверени сме по отношение на наблюденията при сравняване на Източна и Западна Европа. И накрая, фактът че повечето данни бяха събрани с помощта на компютър, означава евентуална недостатъчна представителност спрямо по-възрастните хора, тъй като е по-малко вероятно те да имат достъп до подобна технология или да могат да боравят с нея, за да участват в проучването.

Настоящото изследване може да положи основите за бъдещо планиране в областта на аналгетиците във връзка с проблема за обезболяване във водещите европейски икономики. В частност европейските държави традиционно са с много разнородни нагласи спрямо оценяването на обезболяващите лекарства и са с различна степен на излагане на информацията относно аналгетичните средства и оптималното управление на болката. Като откриваме как хората преживяват болката и как реагират на нея, а също как взимат решения какво да сторят, когато ги боли, ние можем по-добре да разберем болката и така да допринесем за подобрения в областта на контрола на болката в ежедневието в цяла Европа.

### Основни послания

#### Какво е вече известно по тази тема

- Изпитването на болка е обичайно явление сред хората.
- Аналгетиците са обичайно средство срещу болка.
- Не е ясно с каква честота се използват обезболяващи в общността, нито по какъв начин подобна употреба се влияе от психологически фактори.

#### Какво добавя настоящото изследване

- Болката и последващото използване на аналгетици са обичайни в страните в Европа и Русия.
- Болката и приемът на обезболяващи се различават за различните полове, държави по местоживееене, статус на заетост и възраст и също така са свързани с познанията и притесненията относно аналгетиците.

### Благодарност

Настоящото проучване възникна от идеи, обсъждани на Европейски форум за болката с участници: Dr Anita Biswas, CE, SE, PJ, Dr Dipak Kanabar, Dr Rosemary Leonard, BM, Professor Sharov Mikhail

Nicolaevich, Dr Denis Pouchain, Dr Ricardo Ruiz-López, Professor Francesco Scaglione, Professor Alain Serrie.

Също така авторите биха желали за изкажат благодарност на следните лица за техния принос и коментари по предходни варианти на ръкописа: Professor Witold Gumulka, Dr Agata Maciejczyk, и Dr Eva Cyhlarova.

#### Пояснителни бележки

● **Финансиране:** Настоящото изследване частично беше финансирано от неограничен образователен грант от Reckitt Benkiser.

● **Конкуриращи се интереси:** Няма.

● **Гарантиране на етичност:** Участниците даваха своето съгласие пряко на фирмата за проучвания, която събираще и въвеждаше данните. Данните, предоставени на изследователския екип, не съдържаха информация, позволяваща лична идентификация.

● **Валидиране и рецензия:** Не е възлагано; извършена е вътрешна рецензия.

#### Библиография

1. Kerns RD, Otis J, Rosenberg R, et al. Veterans' reports of pain and associations with ratings of health, health-risk behaviors, affective distress, and use of the healthcare system. *J Rehabil Res Dev* 2003;40:371–9.
2. Koleva D, Krulichova I, Bertolin G, et al. Pain in primary care: an Italian survey. *Eur J Public Health* 2005;15:475–9.
3. Portenoy RK, Ugarte C, Fuller I, et al. Population-based survey of pain in the United States: differences among White, African American, and Hispanic subjects. *J Pain* 2004;5:317–28.
4. Schmidt CO, Raspe H, Pflingsten M, et al. Backpain in the German adult population – prevalence, severity, and sociodemographic correlates in a multiregional survey. *Spine* 2007;32:2005–11.
5. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006;10:287–333.
6. Gureje O, Von Korff M, Simon GE, et al. Persistent pain and well-being: a World Health Organization study in primary care. *JAMA* 1998;280:147–51.
7. Gerdle B, Björk J, Henriksson C, et al. Prevalence of current and chronic pain and their influences upon work and healthcare-seeking: a population study. *J Rheumatol* 2004;31:1399–406.
8. Watkins EA, Wollan PC, Melton J, et al. A population in pain: report from the Olmsted Country Health Study. *Pain Med* 2008;9:166–74.
9. Cassidy JD, Côté P, Carroll LJ, et al. Incidence and course of low back pain episodes in the general population. *Spine* 2005;30:2817–23.
10. Parsons S, Breen A, Foster NE, et al. Prevalence and comparative troublesomeness by age of musculoskeletal pain in different body locations. *Fam Pract* 2007;24:308–16.
11. Hamunen K, Laitinen-Parkkonen P, Paakkari P, et al. What do different databases tell about the use of opioids in seven European countries in 2002? *Eur J Pain* 2008;12:705–15.
12. Wallstein S. Regulation and internet use in developing countries. *Econ Dev Cultural Change* 2005;53:501–23.
13. Baldwin KA, Grinslade MS, Baer LC, et al. Higher-order factor analysis of an instrument with dichotomous data. *Res Nursing Health* 2005;28:431–40.
14. Tabachnick BG, Fidell LS. *Using multivariate statistics*. 4th edn. New York: Harper-Collins, 2001.
15. Cook AJ, Roberts DA, Henderson MD, et al. Electronic pain questionnaires: a randomized, crossover comparison with paper questionnaires for chronic pain assessment. *Pain* 2004;110:310–17.
16. Lungenhausen M, Lange S, Maier C, et al. Randomised controlled comparison of the Health Survey Short Form (SF-12) and the Graded Chronic Pain Scale (GCPS) in telephone interviews versus self-administered questionnaires. Are the results equivalent? *BMC Med Res Methodol* 2007;7:50.
17. Nowakowska-Zajdel E, Kokot T, Pogwizd M, et al. Taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs by teenagers from Zawiercie. *Ann Acad Med Siles* 2007;61:372–5.
18. Broekmans S, Dobbels F, Milisen K, et al. Medication adherence in patients with chronic non-malignant pain: is there a problem? *Eur J Pain* 2009;13:115–23.

✉ Адрес за кореспонденция:

Dr Kevin E Vowles  
 Department of Psychology  
 University of New Mexico  
 Logan Hall MSC03 2220  
 1 University of New Mexico  
 Albuquerque, NM 87131, USA  
 k.e.vowles@gmail.com



*Преводна статия от Европейското списание по болнична фармация, публикувана след разрешение на Европейската асоциация на болничните фармацевти*

## SWITCHING TO DIFFERENT GENERIC MEDICINES: A CHECKLIST FOR SAFETY ISSUES

*M. Becker, A. F. Y. Al Hadithy, P. M. L. A. van den Bemt and N. G. Hunfeld*

*Department of Hospital Pharmacy, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands*

## ПРЕМИНАВАНЕТО КЪМ УПОТРЕБА НА ГЕНЕРИЧНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ: КОНТРОЛНА ПРОВЕРКА НА ВЪПРОСИТЕ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

*М. Бекер, А. Ф. Й. Ал Хадити, П. М. Л. А. ван ден Бемт и Н. Г. М. Хунфелд*

*Катедра по болнична фармация, Медицински център към университет „Еразъм“, Ротердам, Нидерландия*

**Резюме.** Конкуренцията между предлаганите на пазара генерични лекарствени продукти води до по-ниски цени и намалени разходи за здравеопазване. Въвеждането на нов генеричен продукт обаче би могло да доведе до проблеми с прилагането му в клиничната практика. Ние изготвихме контролна карта със списък въпроси, с помощта на която да се изследват различията между продуктите. Нашата цел с този списък е да установим свойства на алтернативните генерични лекарства, които биха могли да са проблематични при клинична употреба. Навременното предсказване на евентуални проблеми подпомага внимателния подбор и обуславя въвеждането на подходящото генерично лекарство в клиничната практика. В настоящата статия разглеждаме различните позиции в нашата карта и споменаваме за някои от проблемите, които сме срещали през последните няколко години. Вярваме, че с използването на контролната карта болничните фармацевти ще могат по-добре да правят оптималния избор на генерично лекарство, съответстващо на конкретните изисквания на дадена болница.

За повечето лекарства с изтекъл патент, се произвеждат и предлагат в мрежата техни генерични версии. Конкуренцията между предлаганите в снабдителната мрежа генерици води до по-ниски цени и намаляване на разходите за здравеопазване. В нашата болница периодично се подбират доставчици на генерични лекарствени продукти и се сключват договори с тях. В края на всяка година проверяваме договорите, изтичащи следващата година и отправяме искане до производителите за нови оферти за техните продукти за предстоящия период. От тези тържни предложения избираме лекарствата с най-ниска цена и най-добро качество.

В процеса на лицензиране и регистриране на генерични лекарствени продукти се прави оценка на еквивалентността на генеричното лекарство

с иновативния (оригиналния) продукт, като тази оценка се извършва от съвета за оценка на лекарствата (СНМР). Генериците трябва да отговарят на разпоредбите в Директива 2001/83/ЕО „Кодекс на Общността относно лекарствени продукти за хуманна употреба“ [1]. За небиологични продукти в повечето случаи изпитванията за доказване на биоеквивалентността обикновено са с положителен изход.<sup>2</sup> Положението при биологичните продукти е много по-сложно. Въпреки че предлаганите на пазара генерици отговарят на законоустановените критерии, съществуват различия, отделно от разликите в биоеквивалентността, между отделните генерици и иновативните (оригиналните) продукти. Условието на съхранение, ексципиентите и начинът, по който се приготвят парентералните пре-

парати може да са различни при различните продукти. Понякога тези разлики са едва доловими, но може да са с възможни сериозни последствия за клиничната практика.

В нашата болница имахме няколко случая, при които въвеждането на нов генеричен продукт доведе до проблеми при прилагането в клиничната практика. Лекарите и сестри се обърнаха към болничната аптека във връзка с проблемите, които не бяха предвидени преди въвеждането на лекарството. Усилията за разрешаване на тези проблеми са често големи и понякога единственото решение е връщането на продукта, използван преди.

За промяна на тази политика, изразяваща се в действията пост-фактум, ние направихме контролен списък за изучаване на разликите между продуктите. Позициите в този списък са опаковка, етикетирание, съдържание на ексципиенти и въпроси, свързани с приготвянето и прилагането. С помощта на този контролен списък целим да открием характеристики на алтернативните генерици, които потенциално са проблемни при клинична употреба. Идеята е контролният списък да се използва на етап подбор на алтернативен лекарствен продукт. С попълването на списъка може да се предвидят въпроси, които биха могли да предизвикат проблеми при клинична употреба. Тези съображения могат да се вземат предвид в процеса на подбор за предотвратяване на неочаквани проблеми след въвеждането на продукта. Навременното прогнозиране на евентуални проблеми способства внимателния подбор и въвеждането на подходящия генеричен продукт в клиниката. В настоящата статия разглеждаме различните позиции в нашия списък и визираме някои от проблемите, с които сме се сблъскали през последните няколко години.

### ЕТИКЕТИРАНЕ И ОПАКОВКА

Коректното етикетирание е съществен фактор за правилна употреба на един лекарствен продукт [3]. Мястото, свободно за поставяне на етикети например върху ампули, често е ограничено и понякога текстът е трудно четим. С вносно лекарство имахме следния проблем: само наименованието на лекарството, използвано в другата държава, фигурираше на ампулите. Нещо повече: концентрацията беше посочена единствено върху кутията, а не и на самите ампули. Наименованието на лекарството не се използваше в нашата страна и лекарите и се-

стрите не можеха да разпознаят лекарството или да разберат неговата концентрация.

Друг проблем възникна при въвеждането на дексаметазон ампули. Преди това използвахме ампули, изготвени в болничната аптека, но преминахме към промишлено произведен продукт, предлаган в мрежата. На парентералния дексаметазон ампули, изготвени от болничната аптека, беше посочено количеството дексаметазон като дексаметазон динатриев фосфат, а върху нововъведените ампули от мрежата количеството дексаметазон беше посочено като дексаметазон база. За лекарите и сестрите е трудно да се ориентират, че 3.8 mg дексаметазон база е еквивалентно количество на същото използвано като 5 mg дексаметазон динатриев фосфат. Въвеждането на дексаметазон, обозначен като дексаметазон база, няколко пъти доведе до погрешно прилагане на 5 mg дексаметазон база, отговарящ на 6.6 mg дексаметазон динатриев фосфат.

Сходството при етикетиранието и опаковките между продуктите на един и същ производител носи риск от объркване на милиграмите или на различните лекарствени продукти на производителя. Тези лекарствени грешки могат да се предотвратят, като се избягват продукти, които си приличат с продукти, вече използвани в клиниката.

### УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Стандартните условия на съхранение са на стайна температура (15-25°C), в хладилник (2-8°C) или в условия на замразяване (-15 до -25°C). Лекарства, които изискват съхранение при различни от изброените условия, са трудни за употреба. Имахме случай с ампули лидокаин-епинефрин, които трябваше да се съхраняват при температура под 15°C. Възможностите в нашата болнична аптека бяха ампулите да се съхраняват или в хладилник, или на стайна температура. След като получихме допълнителна информация относно стабилността, решихме да съхраняваме ампулите на стайна температура за по-кратък срок на годност.

Сблъскахме се с проблеми, свързани с условията на съхранение и когато сменихме производителя на епинефрин ампули. Преди смяната условията на съхранение на ампулите бяха на стайна температура. Новопоръчаните ампули обаче трябваше да се държат в хладилник. Тъй като епинефринът фигурира и в наборите за спешна помощ, съхранение в условия, различни от стайна температура, беше неподходящо, дори изключено. След като получи-

хме информация за стабилността от производителя, решихме да държим ампулите за наборите за спешна помощ на стайна температура, след като намалихме срока им на годност. Наложихме се на ръка да се сменят датите на изтичане на срока на годност върху ампулите.

### ЕКСЦИПИЕНТИ/ПОМОЩНИ ВЕЩЕСТВА

За повечето продукти използваните помощни вещества/ексципиентите не играят важна роля и често биват пренебрегвани. В някои случаи обаче различията при ексципиентите могат да имат сериозно значение. През 2010 г. направихме замяна на гемцитабинови продукти. Едно от предимствата беше, че преминахме от „прах за инжекционен разтвор“ към „инфузионен концентрат“, което улесни процедурата за приготвяне на гемцитабин за директно приложение. Скоро след въвеждането на новия продукт получихме оплаквания от пациенти, че се чувствали пияни след приемане на гемцитабин. Новият продукт съдържа етанол като разтворител. С всеки грам гемцитабин са били давани и 11 g етилов алкохол. За човек с тегло 70 kg, приемащ 1 000 mg/m<sup>2</sup> гемцитабин, приетият алкохол отговаря на две чаши бира. Преценихме, че това количество алкохол е неприемливо и заменихме продукта с друг.

Други проблеми възникват с продукти, съдържащи бензилов алкохол като консервант. При малките деца бензиловият алкохол не се метаболизира и ако приетото количество е твърде голямо, се натрупва бензоена киселина. Тъй като метаболитът е невротоксичен, прилагането на този консервант на деца до тригодишна възраст е противопоказно. Също така често се използва пропилен гликол за разтворител и при възрастни рискът от интоксикация е ограничен. Малките деца обаче метаболизират пропилен гликола по-бързо, което носи риск от настъпване на метаболитна ацидоза. Поради тази причина дневна доза над 200 mg/kg е противопоказна при деца.

### СЪВМЕСТИМОСТ

За прилагане на лекарствата се използват най-различни системи, като набори за вливания за парентерални разтвори и инхалаторни системи за лекарства за дихателната система. Очевидно е, че тези системи следва да са съвместими с новия генеричен продукт. Срещали сме обаче трудности след

въвеждането на флакони човешки имуноглобулини. Отворчето на флакона беше толкова малко, че след вкарване на спайка, не остава място за игла с клапа. Наложихме се да въведеме нова инфузионна система, окомплектована със спайк и игла с клапа, за прилагането на нововъведените имуноглобулини.

### ПРИГОТВЯНЕ НА ЛЕКАРСТВА ЗА ПАРЕНТЕРАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ

Други важни въпроси касаят различията в начина на приготвяне на парентерални лекарства. Например различия в концентрацията на дадено лекарство могат да доведат до предозиране или недостатъчно дозиране. При лекарства с малък терапевтичен прозорец, като например онкопродуктите, последствията могат да бъдат много сериозни. С въвеждането на друга генерична версия е задължително да се направи своевременно преглед и актуализиране на всички протоколи винаги, когато заменящият препарат изисква промени. Въвеждането на нов генеричен продукт неотменно трябва да се съпътства от едновременно изтегляне на варианта, използван преди. В нашата болница винаги сме проверявали тези въпроси обстойно преди съответното въвеждане и не са се случвали подобни грешки.

### БИОПОДОБНИ ЛЕКАРСТВА

С помощта на нашата контролна карта е възможно да се предвидят болшинството проблеми, които биха могли да настъпят след въвеждането на нов генеричен продукт. Елементите в нашия контролен списък са замислени специално за генерици с малки молекули. Обаче поради факта, че много фини и малки различия при генеричните макромолекулярни биологични (биоподобни) лекарствени продукти могат да имат сериозни евентуални последствия, е възможно да възникнат други въпроси, непосочени в този списък. Затова сравняването на един биоподобен продукт с друг такъв или със съответните патентовани продукти трябва да е обстойно, както е онагледено с казуса с интравенозните имуноглобулини (ИВИГ).

### КАЗУСЪТ С ИВИГ

ИВИГ са силно пречистени антитела, срещащи се в природата, които са получени от човешка плазма.<sup>3</sup> Изолирането и пречистването на ИВИГ от човешка плазма представлява сложен и изменчив процес, при който се наблюдават значителни

вариации както между различните ИВИГ, така и между отделните партии. По-долу се разглеждат два ключови въпроса, свързани с безопасността. Тези въпроси показват, че сравняването между биоподобни лекарствени продукти е много по-сложно и включва аспекти, характерни за конкретния продукт, които не могат да бъдат обхванати в един универсален списък.

### ЗАМЪРСЯВАНЕ С ИНФЕКЦИОЗНИ АГЕНТИ

Бивайки по същество продукт от сборна плазма, получена от хиляди пациенти, ИВИГ могат да пренасят инфекциозни болести. Задължително се прави подбор на донорите, скрининг на събрания материал, пречистване и вирусна инактивация за елиминиране на риска от възможно замърсяване [4]. За допълнително гарантиране на максимална безопасност на продукта ИВИГ се извличат от сборна плазма от хиляди донори (плазменният пул може да включва от 1 000 до 60 000 души) [5]. Въпреки че големият брой донори увеличава вероятността от предаване на инфекция, той в същото време намалява дозата на който и да било инфекциозен агент, неотстранен в процесите на подбор на донорите и на пречистване. Прилаганите в момента процедури за отстраняване на вируси (напр. студово фракционирание на етанол, инкубация при ниски стойности на рН и нанопилтрация) се различават в своята ефективност срещу капсулирани (напр. HIV, вируси на хепатит В и С) и некапсулирани вируси (напр. хепатит А и паровирус В19). За подбора на безопасни ИВИГ болничните фармацевти трябва да извършват верификация на ефективността на прилаганите в хода на производството процедури по пречистване и отстраняване на вируси, тъй като тези стъпки може да са различни при различните ИВИГ, предлагани на пазара. Значимостта на този въпрос беше демонстрирана през 1994 г., когато Центърът за контрол на заболяванията на САЩ (the US Center for Disease Control) документира повече от 100 докладвани случая, касаещи предаване на хепатит С посредством прилагане на ИВИГ, довели до изтегляне на някои продукти ИВИГ от пазара [3].

### РИСКЪТ ОТ СЛУЧАИ НА ТРОМБОЕМБОЛИЯ

Връзката между ИВИГ и случаи на тромбоемболия (СТЕ) е наблюдавана преди повече от

25 години [3]. Смъртността при СТЕ е 20%, най-често са с артериален произход и може да включват инсулт, инфаркт на миокарда и белодробна емболия. Честота на СТЕ е 0.6-3% (пациент или 0.2-1.2%) курс на лечение. Един от предложените преди механизми е рязкото увеличение на вискозитета на плазмата поради голямото белтъчно натоварване от ИВИГ. Внезапното повишение на вискозитета може да увеличи съсирването, да предизвика вазоспазм или да наруши съдовото саморегулиране така, че е възможно да настъпи артериална тромбоза. Скорошни открития обаче дават основание да се счита, че евентуалният механизъм е друг: замърсяване със съсирващи фактори. Фактически германските и шведските власти отмениха разрешението за употреба за един от продуктите ИВИГ поради неприемливо висока честота на СТЕ [6, 7]. Проблемът на СТЕ беше отдаден на възможно ненадлежно пречистване в производствения процес, довело до замърсяване с фактор XIa при някои партии [6, 7]. При все че рискът от замърсяване с фактори, увеличаващи съсирването, привлече интерес напоследък, [7, 8] следва да се отбележи, че този проблем е установен десетилетия преди този случай [9, 10]. Поради това е възможно да се очакват различия между разнообразните продукти ИВИГ, когато един продукт се заменя с друг.

### ЗАКЛЮЧЕНИЯ

Преминаването към генерични лекарствени продукти с най-ниска цена намалява разходите за лекарства в болниците. Ако обаче замената не се извърши правилно, може да възникнат проблеми или рискове в клиничното им прилагане. Ние създадохме контролна карта със списък за установяване и предотвратяване на възможни проблеми, които биха могли да настъпят при замени с генерични лекарствени продукти. Както обаче се опитахме да покажем с ИВИГ, при макромолекулярни биологични продукти може да има специфични въпроси (напр. свързани с пречистеността и безопасността), които правят предложението списък по-малко приложим при подбор на такива продукти. Вярваме, че с помощта на този контролен списък болничните фармацевти ще могат по-добре да правят най-удачния избор на генеричен лекарствен продукт съобразно изискванията на конкретното лечебно заведение.

**Благодарности:** Бихме желали да благодарим на проф. А Г Вулто (Professor AG Vulto) за това, че предложи тематиката на настоящата статия и за неговата помощ при написването ѝ.

**Принос:** Всички автори допринесоха в еднаква степен за разработването на настоящата статия.

**Конкуриращи се интереси:** Няма.

#### БИБЛИОГРАФИЯ

1. Directive 2001/83/EC. Community code relating to medicinal products for human use, March 2010. [http://europa.eu/legislation\\_summaries/internal\\_market/single\\_market\\_for\\_goods/pharmaceutical\\_and\\_cosmetic\\_products/121230\\_en.htm](http://europa.eu/legislation_summaries/internal_market/single_market_for_goods/pharmaceutical_and_cosmetic_products/121230_en.htm) (accessed 6 sep 2012)
2. European Medicines Agency. Guideline on the investigation of bioequivalence, March 2010. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/01/WC500070039.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf) (accessed 6 sep 2012)
3. Caress JB, Kennedy BL, Eickman KD. Safety of intravenous immunoglobulin treatment. *Expert Opin Drug Saf* 2010;9:971–9.
4. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg), (March 2010). [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/03/WC500078472.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/03/WC500078472.pdf) (accessed 6 sep 2012)
5. Gürcan HM, Keskin DB, Ahmed AR. Information for health-care providers on general features of IGIV with emphasis on differences between commercially available products. *Autoimmun Rev* 2010;9:553–9.
6. European Medicines Agency. Questions and answers on the recommendation to lift the suspension of Octagam (human normal immunoglobulin 5% and 10%), March 2010. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referals\\_document/Octagam\\_31/WC500105245.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referals_document/Octagam_31/WC500105245.pdf) (accessed 6 sep 2012)
7. Roemisch JR, Kaar W, Zoechling A, et al. Identification of activated FXI as the major biochemical root cause in IVIG batches associated with thromboembolic events. Analytical and experimental approaches resulting in corrective and preventive measures implemented into the Octagam manufacturing process. *Webmed Cent Immunother* 2011;2:WMC002002.
8. Etscheid M, Breitner-Ruddock S, Gross S, et al. Identification of kallikrein and FXIa as impurities in therapeutic immunoglobulins: implications for the safety and control of intravenous blood products. *Vox Sang* 2012;102:40–6.
9. Alving BM, Tankersley DL, Mason BL, et al. Contact-activated factors: contaminants of immunoglobulins preparations with coagulant and vasoactive properties. *J Lab Clin Med* 1980;96:334–46.
10. Wolberg AS, Kon RH, Monroe DM, et al. Coagulation factor XI is a contaminant in intravenous immunoglobulin preparations. *Am J Hematol* 2000;65:30–4.

✉ Адрес за кореспонденция:  
Dr Matthijs L Becker  
Department of Hospital Pharmacy  
Erasmus MC  
PO Box 2040  
Rotterdam 3000CA  
The Netherlands  
[m.becker@erasmusmc.nlm.becker@erasmusmc.nl](mailto:m.becker@erasmusmc.nlm.becker@erasmusmc.nl)

Преводна статия от Европейското списание по болнична фармация, публикувана след разрешение на Европейската асоциация на болничните фармацевти

## ESTIMATING THE REQUIREMENT FOR MANIPULATION OF MEDICINES TO PROVIDE ACCURATE DOSES FOR CHILDREN

A. Nunn<sup>1</sup>, R. Richey<sup>1</sup>, U. Shah<sup>2,3</sup>, C. Barker<sup>3,4</sup>, J. Craig<sup>5</sup>, M. Peak<sup>1,3</sup>, J. Ford<sup>2</sup> and M. Turner<sup>6,7</sup>

<sup>1</sup>Research and Development, Alder Hey Children's NHS Foundation Trust, Liverpool, UK; <sup>2</sup>School of Pharmacy and Biomedical Sciences, Liverpool John Moores University, Liverpool, UK; <sup>3</sup>Cheshire and Merseyside Medicines for Children Research Network, Alder Hey Children's NHS Trust, Liverpool, UK; <sup>4</sup>Department of Pharmacy, Alder Hey Children's NHS Foundation Trust, Liverpool, UK; <sup>5</sup>School of Medicine, Health Policy and Practice, University of East Anglia, Norwich, UK; <sup>6</sup>Division of Perinatal and Reproductive Medicine, University of Liverpool, Liverpool, UK; <sup>7</sup>NIHR Medicines for Children Research Network, NIHR Medicines for Children Research Network, University of Liverpool, Liverpool, UK

## ОЦЕНЯВАНЕ НА НЕОБХОДИМОСТТА ЗА КОРЕКЦИЯ НА КОЛИЧЕСТВОТО НА ЛЕКАРСТВАТА ЗА ПОСТИГАНЕ НА ТОЧНА ДОЗИРОВКА ЗА ДЕЦА

A. Нън<sup>1</sup>, Р. Ричи<sup>1</sup>, У. Шах<sup>2,3</sup>, К. Баркър<sup>3,4</sup>, Д. Крейс<sup>5</sup>, М. Пийк<sup>1,3</sup>, Д. Форд<sup>2</sup> и М. Търнър<sup>6,7</sup>

Изследователска и развойна дейност, Тръст „Детска фондация на Националната здравна служба, Ливърпул, Великобритания, Британски институт за фармация и медицински науки, Ливърпулски университет „Джон Мурс“, Ливърпул, Великобритания, Изследователска мрежа за детска медицина Чешър и Мърсайд, Великобритания, Тръст „Детска фондация на Националната здравна служба „Алдр Хей“, Ливърпул, Великобритания, Катедра „Фармация“, Тръст „Детска фондация на Националната здравна служба „Алдр Хей“, Ливърпул, Великобритания, Институт по медицина, здравна политика и практика, Университет Ййст Англия, Норич, Великобритания, сектор „Перинатална и репродуктивна медицина“, Университет Ливърпул, Ливърпул, Великобритания, Изследователска мрежа „Лекарства за деца“, Национален институт за здравни изследвания, Изследователска мрежа „Лекарства за деца“, Национален институт за здравни изследвания, Университет Ливърпул, Ливърпул, Великобритания

### ЦЕЛ

Определяне на вида и честотата на корекция на дозовите форми за даване на по-малки дози на деца и съответните лекарства, предмет на контролирано приложение.

### МЕТОДИ

Опитен педиатричен клиничен фармацевт оцени необходимостта за корекция на лекарства за даване на прецизна дозировка въз основа на данни от рецепти за всички хоспитализирани пациенти в отделения „Неонатология“ и „Детско“, събрани за периоди от пет дни и информация за наличието на дозови форми в районна детска болница (РДБ) и районен педиатричен корпус за интензивна терапия (РПКИТ), регионален неонатологичен корпус за интензивна терапия (РНКИТ) и детски и неонатоло-

гични отделения в окръжни многопрофилни болници (ОМБ), използващи системи за предписване на лекарства на хартиен носител. Беше предоставена наличност от готови за приложение интравенозни лекарства в отделенията. Главните изходящи измерени показатели бяха оценената необходимост за корекция на лекарствената форма, видът корекция и наименованието на лекарствения продукт.

### РЕЗУЛТАТИ

От 5 375 оценени предписания на лекарства, при 542 (10.1%) беше преценено, че е необходима корекция или отмерване на малък обем (< 0.2 ml). Най-честата корекция беше отмерване на доза за орално приложение в обеми от 0.1 до < 0.2 ml в ОМБ. 25.2% от всички корекции бяха заради необходимост от отмерване на дози по-малки от 0.1 ml (за орално и интравенозно

приложение), като необходимостта от отмерване на дози за интравенозно приложение в обем по-малък от 0.1 ml бяха най-чести в РНКИТ и РПКИТ (съответно 60.4% и 31.9% от корекциите). Лекарственият продукт, за който се установи, че най-често е необходима корекция, беше хидрокортизонът, както за измерване на малки обеми за интравенозно инжектиране (РПКИТ и РНКИТ), така и за разделяне на таблетки (РДБ).

### Изводи

Корекцията на дозата на лекарства (в т.ч. отмерване на много малки обеми) за осигуряване на прецизни малки дозировки за деца е често срещано явление в болнични условия.

### ВЪВЕДЕНИЕ

Много от лекарствата, използвани за бебета и деца, все още не са лицензирани за тази цел и тяхната употреба се счита за приложение на лекарствения продукт извън кратката характеристика (off-label) [1]. Лекарствената форма (напр. таблетка, капсула, инжекция) обикновено е предназначена за използване при възрастни хора и може да не е „подходяща предвид възрастта“ за дете. Например дозата, необходима за дете, може да се съдържа в една част от таблетката или високата концентрация на лекарството в инжекцията може да означава, че педиатричната дозировка не може да бъде прецизно отмерена без предварително разреждане [2]. Дори когато едно лекарство е разрешено за употреба при бебета и деца, лекарствения форма може да не е съобразена с възрастта [3]. Така коригирането на дозовата форма например чрез разделяне на таблетки или разреждане на инжекции може да се предприема с цел прецизно приложение на предписаната дозировка на дете. Има риск приложената доза да не бъде прецизна и да се появят лекарствени грешки при изчисляването и приготвянето на дозировката [4]. Данните относно степента на корекция на дозите в педиатричната практика, точността, с която лекарственияте форми могат да бъдат коригирани или лекарствата, които най-често са предмет на това, са оскъдни [5, 6].

Замисълът при създаването на набора проекти, обединени под заглавие MODRIC (Manipulation of Drugs Required in Children – „Корекция на дозите на лекарства, необходими за деца“) [2] беше осигуряване на систематичен преглед на приложимата литература, наблюдение и изследване на практиката, оценяване на риска и разработване на указания. Настоящото проучване е част от изследването MODRIC и цели оценяването на вида и честотата на корекциите, както и съответните лекарства, предмет

на корекции, в районна детска болница (РДБ), районен неонатологичен корпус за интензивна терапия (РНКИТ) и в детски и неонатологични отделения в околна многопрофилна болница (ОМБ).

### МЕТОДИ

В настоящото изследване „корекция“ се дефинира като физическото променяне на дозовата форма в момента на приложението на лекарството за целите на осигуряване и прилагане на част от дозата, оригинално съдържаща в дозовата форма. Таблица 1 представя описание на най-често срещаните корекции.

Коригирането на дозовите форми единствено за удобство при прилагането (напр. стравяне на цяла таблетка, разтваряне във вода или смесване с храна и прилагане орално) не е предмет на настоящата студия. Изготвянето на магистрални или фармакопейни лекарства в болнична аптека (често за избягване на коригиране в момента на приложението) просто не се счита за корекция.

Отмерването на много малки обеми за инжектиране или орално приложение на течности (класифицирани в граници < 0.1 ml и от 0.1 до < 2.0 ml) също са включени, тъй като дозовата форма (течност за инжекционно или орално приложение) често бива разреждана за постигането на прецизно отмерване на обема.

Бяха проучени всички рецепти на хоспитализирани пациенти, издадени чрез система за рецепти на хартия, в продължение на три петдневни периода в РДБ (309 легла, в т.ч. 15 легла от интензивен сектор), ОМБ с детски отделения (26 легла) и отделение „Неонатология“ (16 креватчета, вкл. 3 за интензивна терапия) и в РНКИТ (48 креватчета, в т.ч. 18 за интензивна терапия) в периода февруари – юни 2011 г. Използвани бяха модели за доставка на лекарства, налични в отделението, като за отделни пациенти се доставяха лекарства извън наличностите на отделението от аптеката. Някои инжекционни лекарства (напр. антибиотици в РДБ) и инфузии (напр. допамин, добутамин в РПКИТ) бяха изготвяни във вид готов за приложение от аптеката. Фармацевти с изследователски функции и сестри записваха данните за предписваните и прилаганите лекарства, в т.ч. наименование на лекарството, дозировка, начин и честота на приложението. Опитен клиничен фармацевт в областта на педиатрията определяше дали е необходимо коригиране, за да се даде предписаната доза от дозовите форми и концентрации, за които беше известно, че са налични в болниците. В случай че се знаеше, че има лекарствения продукт, подходящ за възрастта (в т.ч. магистрални или фармакопейни лекарства), се приемаше, че именно той е използван.

Данните за РПКИТ (ниво на медицински грижи 4, 23 легла) в РДБ бяха записвани и анализирани отделно.

В случай на недостатъчна информация, за да се определи дали е необходима корекция, прилагането на съответното лекарство се отбелязваше като неподлежащо на оценяване. Всички данни бяха анонимизирани.

### РЕЗУЛТАТИ

Бяха записани общо 5 495 прилагания на лекарства в рамките на петдневните периоди; 120 от прилаганията (2.2%) бяха неподлежащи на оценяване, с което се получиха 5 375 за оценяване. За 542 (10.1%) от тях се прецени, че е необходима корекция съгласно определението.

Броят корекции във всеки отделен вид обект за медицински грижи е показан в Таблица 2. В РДБ (РДБ + РПКИТ) корекциите бяха 339 с 3 633 дозирания, подлежащи на оценяване (9.3%). Установи се, че най-големият дял корекции беше необходим в ОМБ. Един вид приложение (доза за орален прием 0.1 до < 2.0 ml домперидон, ранитидин и токоферол) възлезе на 107 бр. (71%) от корекциите, извършени в тези условия.

Видовете корекции, за които беше преценено, че са необходими в различните условия на болнична грижа – неонатология и педиатрия, са показани в Таблица 3. Като цяло най-честата корекция беше за отмерване на доза за орално приложение в обеми от 0.1 до под 0.2 ml, като най-много това се налагаше в ОМБ. Необходимостта за отмерване на дози по-мал-

ки от 0.1 ml (за орално и интравенозно приложение) съставляваха 25.2% от всички корекции, като необходимостта за отмерване на дозировки за интравенозен път по-малки от 0.1 ml бяха най-често срещани в РНКИТ и РПКИТ (съответно 60.4% и 31.9%). Също така често беше наложително да се отмерват обеми за интравенозно инжектиране от 0.1 ml до под 0.2 ml за тези два типа условия (съответно 34.0% и 40.4%).

По време на петдневните периоди за събиране на данни не се наложи разрязване на трансдермални пластири.

Таблица 4 показва лекарствата, за които най-често се налага корекция и нейния вид. Дадено лекарство се включваше в таблицата само ако в съответния вид обект са отчетени повече от четири корекции (от всички видове) с него. В следствие 20 различни лекарства, участвали в 54 корекции от пет различни вида, бяха изключени от Таблица 4. Лекарственият продукт, за който се установи, че най-често се налага да бъде коригиран, е хидрокортизон, както за отмерване на малки обеми за интравенозно инжектиране (РПКИТ и РНКИТ), така и за разделяне на таблетки (РДБ).

Най-често отчитаната корекция в РДБ беше разтварянето на диклофенак диспергиращи се таблетки и приложението на пропорция от получената дисперсия. В РПКИТ най-често се налагаше отмерване на интравенозен фентанил под 0.1 ml, в РПКИТ – интравенозен фенобарбитал под 0.1 ml, а в ОМБ – отмерването на малки обеми (< 0.2 ml) домперидон за орално приложение.

Таблица 1. Описание на корекциите на дозови форми за осигуряване на прецизно прилагане на по-малки дози на деца

Дозова форма	Корекцията на дозата за прецизност включва:	
Таблетка	A.	Разделяне/разчупване/разрязване и даване на парченце; или
	B.	Стриване и даване на част от таблетката на прах; или
	C.	Разтваряне във вода и даване на част от дисперсията.
Капсула	A.	Отваряне, разтваряне във вода и даване на част от дисперсията; или
	B.	Отваряне и даване на част от веществото на прах.
Саше (прахообразна форма)	A.	Отваряне, разтваряне във вода и даване на част от дисперсията; или
	B.	Отваряне и даване на част от веществото на прах.
Течна форма за орална употреба	A.	Разреждане и даване на част от течността (за по-лесно отмерване на дозировка в по-малък обем)
	B.	Опити за прилагане на много малки дози (0.1 ml и 0.1 ml до < 0.2 ml) също бяха отчетени
Разтвор за небулизатор	A.	Даване на част; или
	B.	Разреждане и даване на част.
Промивка за клизма/мехур	A.	Даване на част от сашето/единичната доза (като остатъкът се изхвърля след това); или
	B.	Отстраняване на част от съдържанието и даване на останалото.
Трансдермален пластир	A.	Разрязване на пластира и поставяне на част от него; или
	B.	Отваряне на част от пластира и поставянето му.
Интравенозно инжектиране	A.	Допълнително разреждане на приготвения разтвор или разтвор в готова форма за отмерване на по-малка доза; или
	B.	Отстраняване на част от течността от контейнера за интравенозно приложение, добавяне на медикамент (за получаване на прецизна концентрация за вливане).
	C.	Добавяне на медикамент към сака за инфузия, отстраняване на пропорция с по-малка доза и вливане.
	D.	Бяха отчетени и опити за администриране на много малки обеми (0.1 ml и 0.1 ml до < 0.2 ml).



Таблица 2. Брой и дял на корекциите в условия на педиатрична/неонатологична болнична грижа (петдневни периоди)

Болнични условия	Общо записани дозирания	Общо дозирания, подлежащи на оценяване*	Общо корекции	% корекции
РНКИТ	825	820	53	6.5
ОМБ	922	922	150	16.3
РПКИТ	1 761	1 689	213	12.6
РДБ	1 987	1 944	126	6.5
Общо	5 495	5 375	542	10.1

\*120 (2.2%) от отчетените дозирания не можеха да бъдат оценени.

ОМБ – окръжна многопрофилна болница; РДБ – районна детска болница; РПКИТ – районен педиатричен корпус за интензивна терапия; РНКИТ – районен неонатологичен корпус за интензивна терапия.

## Дискусия

Резултатите от проучването сочат, че коригирането на дозови форми за прилагане на прецизни дози на деца е често срещано явление в различни условия на педиатрична медицинска грижа. В малко наблюдателно проучване Skwierczynski и Congro [7] демонстрират, че в 10% от приложението на лекарства са се налагали корекции, но те са включвали дейности като стриване на таблетки и даване на цялата дозова форма, без да се обхващат детски КИТ, неонатологични КИТ или ОМБ.

За много видове корекции отсъстват публикувани научни доказателства в подкрепа на процеса. Наличните доказателствени данни като цяло насочват към потенциала за значителни вариации в приложените дози при коригиране на лекарствени продукти, но подкрепящите данни относно последствията при децата са оскъдни [9]. Според фармакопеята и други регулаторни изисквания дозовата форма следва неизменно да осигурява между 85 и 115% от посочената доза, но при повечето видове корекции приложената доза не е била изследвана и в случаите, при които има информация (най-вече при разделяне на таблетки), има основания да се смята, че този стандарт не се постига и зависи от много различни фактори, в това число марката на таблетката, пособиято, използвано за разделянето и опита на извършващите корекцията [10, 11].

Broadhurst et al са изследвали разтварянето на таблетки аспирин във вода и са показали, че аликвотите съдържат между 23 и 147% от търсената доза [12]. В това проучване най-честата корекция на лекарство в таблетна форма беше разтваряне на диклофенак за получаване на по-малки дози чрез отмерване на аликвоти. Диклофенак диспергиращи се таблетки (Волтарол диспергиращи се таблетки от 50 mg; Новартис, Великобритания) са разрешени във Великобритания, но не и за деца и липсва информация в литературата за продукта от-

носно точността при корекция или обема вода, в който диклофенак би се разтворил напълно.

Разделянето на таблетки на половинки или четвъртинки може да доведе до отклонение със стойност до 86% от търсената доза, като със сегменти от таблетки, които фабрично са или не са предназначени за делене, отрязани с патентован инструмент за делене се постига по-голяма прецизност в сравнение с разчупването или рязането ръчно с ножица [13].

Парацетамол супозитории от 80, 120 и 325 mg осигуряваха 69-195% от търсената половин доза при разделяне от анестезиолози. 14 Едва четири корекции на супозитории се наложиха за периода на изследването. В болниците, включени в проучването, имаше парацетамол супозитории от различни милиграми, някои от които неразрешени за употреба, с което се намаляваше необходимостта от корекция.

В настоящото изследване 25% от коригираните лекарства изискваха отмерване < 0.1 ml или разреждане (обикновено в съотношение 1:10), за да се отмери по-голям обем. Повечето от тези отмервания бяха за лекарства за интравенозно приложение с нисък терапевтичен индекс като фентанил и фенобарбитал в неонатологични КИТ и педиатрични КИТ. Трудно е да се отмерват прецизно обеми по-малки от 0.1 ml с помощта на стандартни спринцовки от 1 ml. Погрешно тълкуване или погрешно изчисляване при отмерването или разреждането може да доведе до десетократно по-високи дози [15]. Мъртвото пространство в крайника на спринцовката представлява голям обем спрямо дозата, който при промиване и инжектиране или включване в разреден разтвор може да представлява сериозна грешка. Възможно е да има подобни проблеми при отмерване на обеми между 0.1 и 0.2 ml, като непознаването на обозначенията за стотни от 1 ml също е свързано с лекарствени грешки.

Много от лекарствата в течна форма (за интравенозно и орално приложение) се произвеждат в концентрации, позволяващи лесно изчисляване и отмерване за по-големи деца и възрастни. При употреба за новородени и бебета необходимите дози се съдържат в много малки обеми, което налага и дозови форми от по-малко милиграми или по-малко количество във флакон (за лекарства за интравенозно приложение), за да се предотвратява отмерването на доза, десетократно по-висока от нужната [16, 17]. Регулаторната агенция на Великобритания издаде специално предупреждение относно парацетамол за интравенозно приложение [18].

При предписването на лекарства лекарите успешно са били убедени да използват дозите, посочени в рецептурни справочници като Британския национален рецептурен справочник за деца (British National Formulary for Children) [19]. Предписването обаче на прецизни дози въз основа  $\text{mg/kg}$  или  $\text{mg/m}^2$  без познаване на предлаганите лекарствени форми може да доведе до опити за корекция на дозовите форми за получаване на предписаната доза. Разумно закръгляване на дозата може да означава, че една цяла дозова форма може да бъде приложена безопасно или че обемът, който трябва да се приложи, може лесно да бъде изчислен и измерен, само ако терапевтичният индекс на лекарството е нисък [20]. Би могло да е по-безопасно да се използват препоръчани дозировъчни граници (dosage bands), съответстващи на подходящите дозови форми или лесно измерими обеми за висок терапевтичен индекс и за целите на кампании за обществено здраве [21].

За бебета и деца следва да има достъп до дозови форми, позволяващи прецизно прилагане на необходимата доза във форма, приемлива за детето. Излъчени наскоро европейски регламенти относно „по-добри лекарства за деца“ [22] задължават производителите да изследват нови лекарства при деца и да осигуряват дозови форми, съобразени с възрастта, при наличие на възможни терапевтични ползи. С това обаче се е постигнало малко за увеличение на съобразените с възрастта дозови форми на съществуващи лекарствени продукти, използвани при бебета и деца по начин, който не е посочен в кратката характеристика. Изглежда коригирането на дозови форми за осигуряване на прецизни по-малки дози неминуемо ще продължи. При някои обстоятелства няма да се предлагат съобразени с възрастта дозови форми, а при други децата ще се избират корекции пред съответната съобразена с

възрастта алтернатива (напр. биха предпочели да преглътнат половин таблетка пред вкуса на лекарството в течна форма). Възможно е предписващият специалист да не се тревожи от евентуално неточна дозировка, воден от прагматичното схващане „по-добре една по-малко прецизна доза отколкото никаква доза“. Нашият опит показва, че много медицински специалисти споделят това виждане, когато намират основание за практическите трудности при даването на лекарства на деца, които не съдействат. Понастоящем обаче има съвсем малко информация, която да дава насоки на извършващите корекции на дозови форми, като програмата MODRIC ще предостави указания, основани на доказателства, оценка на риска и прагматизъм. Ясно е, че наличието на повече доказателствени материали въз основа на изследвания относно прецизността на дозирането би помогнало да се установи кои лекарства, дозови форми и видове корекции следва да се поддържат и кои биха могли да нанесат вреда.

Следва да се отчетат ограниченията на настоящото изследване. В тази част на проучването не беше наблюдавано действително коригиране на дозови форми, а бяха направени заключения от един-единствен опитен оценяващ въз основа на предписана доза и дозови форми, за които се знае, че са налични. При все че прякото наблюдение следва да се счита за „златен стандарт“ за определяне на корекция на дозови форми, организирането на подобно проучване за голям брой пациенти е трудно и би изисквало много наблюдатели (лична кореспонденция, R Richey). На практика е възможно извършването на допълнителни корекции, било поради неналичие на подходяща дозова форма за осигуряване на дозата в момента на прилагането, било заради избор на пациента или защото е имало екстемпорален препарат, изготвен от фармацевта, но незаписан в рецептата и съответно не е било наложително коригирането му.

## Изводи

Коригирането на дозови форми (в т.ч. отмерването на много малки обеми) за осигуряване на прецизни дозировки за бебета и деца е често срещано в първичната и вторичната медицинска практика. Малко са публикуваните доказателства, касаещи прецизността на дозата, които да служат за обосновка на практиките, но понастоящем непредлагането на специфични педиатрични лекарства и прагматичният подход на медицинските специали-

сти налагат практиката на коригиране да продължи. Необходими са по-нататъшни изследвания за определяне на видовете корекции и лекарствата, които да бъдат подкрепяни и които потенциално могат да нанесат вреда на децата.

### ОСНОВНИ ПОСЛАНИЯ

Коригирането на дозови форми за получаване на прецизни по-малки дози за бебета и деца се извършва често в болниците във Великобритания.

Доказателствата в подкрепа на прецизността на дозирането при коригирането на дозовите форми са оскъдни.

Правят се опити за отмерване на много малки обеми при даването на дози на новородени и в педиатричните КИТ. Това би могло да е неточно и да доведе до погрешни изчисления.

Концентрацията на лекарствата и обемът на инжекционните ампули и флакони може да доведе до неоткрита лекарствена грешка, защото погрешно изчислени дози могат да бъдат дадени от единични опаковки, обикновено предназначени за по-големи деца или възрастни.

**Благодарности:** Авторите благодарят за съдействието на Кристин Донъл (Christine Donnell) и изследователския екип за „Нежелани лекарствени реакции при деца“ (ADRIC – Adverse Drug Reactions in Children) при събирането на данни за предписани лекарства и тяхното прилагане.

**Принос:** Идеята и структурирането на проучването беше на AN, RR, US, CB, JC, MP и MT. RR организира и събра данните. AN извърши тълкуването на данните и изготви статията. RR, JF и MT съдействаха при тълкуването на данните. Всички автори дадоха своя принос за критичната редакция на статията и съгласуването на окончателната версия.

**Финансиране:** Финансирането за възнаграждения на изследователите и режийни разходи беше предоставено от НИЗИ по негова програма „Изследвания в полза на пациентите“ (Research for Patient Benefit – RfPB) (реф. № на гранта RB-PG-0807-13260).

**Отказ от отговорност:** Настоящото проучване представлява независимо изследване, възложено от НИЗИ. Изразените виждания са на авторите, без да е задължително тези виждания да се споделят от

Националната здравна служба, НИЗИ или Министерството на здравеопазването.

**Конкуриращи се интереси:** Няма.

**Гарантиране на етичност:** Всички изследвания MODRIC бяха предмет на преглед от местната етична комисия и се прецени, че не се изисква официално одобрение или информирано съгласие. По места, където беше необходимо, се получаваше съгласие по научноизследователската част.

**Валидиране и рецензия:** Не е възлагано; извършена е външна рецензия.

**Декларация за споделяне на данни:** Възможно е предоставянето на допълнителни данни относно по-рядко коригирани лекарства, видове корекции и възраст на пациентите на изследователи при заявка, отправена до съответния автор.

### БИБЛИОГРАФИЯ

1. Waller DG Off-label and unlicensed prescribing for children: have we made any progress? *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:1–2. doi:10.1111/j.1365-2125.2007.02987.x
2. Richey RH, Donnell C, Shah UU, et al. An investigation of drug manipulation for dose accuracy in paediatric practice: the MODRIC study. *Arch Dis Child* 2011;96:e1. doi:10.1136/adc.2011.211243.20
3. Tan E, Cranswick NE, Rayner CR, et al. Dosing information for paediatric patients: are they really “therapeutic orphans”? *Med J Aust* 2003;179:195–8.
4. Paparella S Identified safety risks with splitting and crushing oral medications. *J Emerg Nurs* 2010;36:156–7.
5. Prot S, Fontan JE, Alberti C, et al. Drug administration errors and their determinants in pediatric in-patients. *Int J Qual Health Care* 2005;17:381–9.
6. Uppal N, Yasseen B, Seto W, et al. Drug formulations that require less than 0.1 mL of stock solution to prepare doses for infants and children. *CMAJ* 2011;183: E246–8.
7. Skwierczynski C, Conroy S How long does it take to administer oral medicines to children? *Paediatr Perinat Drug Ther* 2008;8:145–9.
8. Richey RH, Craig JV, Shah UU, et al. The manipulation of drugs to obtain the required dose: systematic review protocol. *J Adv Nurs* 2011;68:2103–12.
9. Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A, et al. Long-term bosentan treatment in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1915.
10. Horn L, Kuhn RJ, Kanga JF Evaluation of the reproducibility of tablet splitting to provide accurate doses for the pediatric population. *J Pediatr Pharm Pract* 1999;4:38–42.
11. Shah RB, Collier JS, Sayeed VA, et al. Tablet splitting of a narrow therapeutic index drug: a case with levothyroxine sodium. *AAPS PharmSciTech* 2010;11:1359–67.
12. Broadhurst EC, Ford JL, Nunn AJ, et al. Dose uniformity of samples prepared from dispersible aspirin tablets for paediatric use. *Eur J Hosp Pharm Sci* 2008;14:27–31.
13. Verrue C, Mehuys E, Boussery K, et al. Tablet-splitting: a common yet not so innocent practice. *J Adv Nurs* 2011;67:26–32.

14. Kim TW, Rognerud CL, Ou C-N Accuracy in the alteration of acetaminophen suppositories. *Anesth Analg* 2005;100:1303–5.
15. Beringer RM, Thompson JP, Parry S, et al. Intravenous paracetamol overdose: two case reports and a change to national treatment guidelines. *Arch Dis Child* 2011;96:307–8.
16. Chappell K, Newnam C Potential tenfold drug overdoses on a neonatal unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F483–4.
17. Allegaert K, Anderson BJ, Vrancken M, et al. Impact of a paediatric vial on the magnitude of systematic medication errors in neonates. *Paed Perinat Drug Ther* 2006;7:59–63.
18. Anon Intravenous paracetamol (Perfalgan): risk of accidental overdose, especially in infants and neonates. *Drug Saf Update* 2010;3:2. <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON088171> (accessed 4 Aug 2012).
19. British National Formulary for Children 2010–2011. London: BMJ Group, Pharmaceutical Press, RCPCH Publications, 2010.
20. Caldwell N, Rackham O Children's doses should be measurable (letter). *Arch Dis Child* 2010;95:313.
21. World Health Organization (WHO). Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: towards universal access. Recommendations for a public health approach: 2010 revision. Geneva: WHO, 2010. <http://www.who.int/hiv/pub/paediatric/infants2010/en/index.html> (accessed 6 Oct 2011).
22. European Parliament. Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use. Official Journal of the European Union 27/12/2006:L378/1-19. [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2006\\_1901/reg\\_2006\\_1901\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_en.pdf) (accessed 6 Oct 2011).

✉ Адрес за кореспонденция:  
Professor Anthony Nunn  
Research and Development  
Alder Hey Children's  
NHS Foundation Trust  
Eaton Road, Liverpool  
L12 2AP, UK; A.J.  
Nunn@liverpool.ac.uk