

Година 2022, том 8, брой 1

ГОДИШНИК
ПО БОЛНИЧНА
ФАРМАЦИЯ

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



Официално издание на
ПРОФЕСИОНАЛНАТА ОРГАНИЗАЦИЯ
НА БОЛНИЧНИТЕ ФАРМАЦЕВТИ
В БЪЛГАРИЯ

Year 2022, volume 8, number 1

ANNUAL
FOR HOSPITAL
PHARMACY

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

ПРОФЕСИОНАЛНА
ОРГАНИЗАЦИЯ НА
БОЛНИЧНИТЕ
ФАРМАЦЕВТИ
В БЪЛГАРИЯ

Official publication of
THE PROFESSIONAL ORGANIZATION
OF HOSPITAL PHARMACISTS
IN BULGARIA

ГЛАВЕН РЕДАКТОР

доц. маг. фарм. Евгени Григоров, дм

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

проф. Златка Димитрова, дфн

проф. Илко Гетов, дф

проф. Георги Момеков, дфн

проф. Асена Сербезова, дф

проф. д-р Атанас Кундурджиев, дм

доц. маг. фарм. Крум Кафеджийски, дф

доц. маг. фарм. Калоян Георгиев, дфн

доц. маг. фарм. Христина Лебанова, дф

доц. маг. фарм. Валентина Белчева, дм

доц. д-р Антония Кишева, дм

доц. д-р Васил Михайлов, дм

маг. фарм. Велина Григорова

EDITOR IN CHIEF

assoc. prof. Evgeni Grigorov, MScPharm, PhD

EDITORIAL BOARD

prof. Zlatka Dimitrova, MScPharm, PhD, DSc

prof. Ilko Getov, MScPharm, PhD

prof. Georgi Momekov, MScPharm, PhD, DSc

prof. Assena Serbezova, MScPharm, PhD

prof. Atanas Koundurdjiev, MD, PhD

assoc. prof. Krum Kafedjiiski, MScPharm, PhD

assoc. prof. Kaloian Georgiev, MScPharm, PhD, DSc

assoc. prof. Hristina Lebanova, MScPharm, PhD

assoc. prof. Valentina Belcheva, MScPharm, PhD

assoc. prof. Antoniya Kisheva, MD, PhD

assoc. prof. Vassil Mihaylov, MD, PhD

Velina Grigorova, MScPharm

УКАЗАНИЯ ЗА АВТОРИТЕ

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

Публикациите са на български език с резюмета на английски език.

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

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

Изисквания към ръкописа:

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

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

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

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

СЪДЪРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

Enfortumab Vedotin за лечение на пациенти с уротелен карцином след неуспех с PD-1/PD-L1 инхибитор – анализ на ефективността на разходите	
<i>Тони Веков, Макрета Драганова, Надя Велева, Елена Дарачева, Валентина Белчева, Живко Колев</i>	5
Лекарствени продукти, получили отказ за разрешение за употреба от ЕМА – тенденции и новости за 2021–2022 г.	
<i>Виолета Гетова-Коларова, Илко Гетов</i>	11
Анализ на централизираното приготвяне на лекарства за системно лечение на злокачествени заболявания в 9 европейски държави	
<i>Велина Григорова, Евгени Григоров</i>	17
Антибиотична резистентност и мониториране на антибиотична консумация в болниците	
<i>Михаил М. Петров</i>	23

ОБЗОРНИ СТАТИИ

Преглед на системните подходи и адювантната терапия при лечението на резектабилен колоректален карцином при възрастни пациенти	
<i>Крум Кафеджийски</i>	31
Remdesivir – лекарството, което се доказва като успешна нова здравна технология в битката с COVID-19	
<i>Орлин Недев, Евгени Григоров</i>	38
Съвременни подходи за намаляване на консумацията на морфиномиметици след хистеректоми	
<i>Георги Пенев</i>	52
Как дигиталните технологии от ново поколение трансформират фармацевтичната индустрия?	
<i>Светослав Ценов</i>	62
Роля на ангиотензин-конвертиращите ензимни инхибитори при пациенти с аортна стеноза	
<i>Стефан Ямболов, Розен Григоров</i>	68

Адрес на редакцията:

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

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

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

Enfortumab Vedotin for the Treatment of Patients with Urothelial Cancer After Failure of the Treatment with PD-1/PD-L1 Inhibitor—Cost-Effectiveness Analysis	
<i>Toni Vekov, Makreta Draganova, Nadia Veleva, Elena Daracheva, Valentina Belcheva, Jivko Kolev</i>	5
Marketing Authorization Procedures with Negative Opinion from EMA—Tendencies and Novelties in 2021–2022	
<i>Violeta Getova-Kolarova, Ilko Getov</i>	11
Analysis of the Centralized Preparation of Medicines for Systemic Treatment of Malignant Diseases in Nine European Countries	
<i>Velina Grigorova, Evgeni Grigorov</i>	17
Antibiotic Resistance and Monitoring of Antibiotic Consumption in Hospital Setting	
<i>Michael M. Petrov</i>	23

REVIEW ARTICLES

Review of Systemic Approaches and Adjuvant Therapy in the Treatment of Resectable Colorectal Cancer in Adult Patients	
<i>Krum Kafedjiiski</i>	31
Remdesivir—the Medicine That Has Proven to Be a Successful New Health Technology in the Battle Against COVID-19	
<i>Orlin Nedev, Evgeni Grigorov</i>	38
Contemporary Opioid-Sparing Approaches After Hysterectomy	
<i>Georgi Penev</i>	52
How Next Generation Digital Technologies Are Transforming the Pharmaceutical Industry	
<i>Svetoslav Tsenov</i>	62
Role of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Patients with Aortic Stenosis	
<i>Stefan Yambolov, Rozen Grigorov</i>	68

Editorial office address:

Journal „Annual for hospital pharmacy”

Official publication of POHPB

Sofia, 1040

Interpred – WTC

"Dragan Tsankov" 36, blvd., office B 602, floor 6
evgeni.grigorov@mu-varna.bg**Varna Medical University Press**

55 Marin Drinov St, Varna 9002

phone.:+359 52 677 112

e-mail: press@mu-varna.bg

Preprint: Emilia Yordanova

Publishing Department, MU-Varna

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ ORIGINAL ARTICLES

ENFORTUMAB VEDOTIN ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С УРОТЕЛЕН КАРЦИНОМ СЛЕД НЕУСПЕХ С PD-1/PD-L1 ИНХИБИТОР – АНАЛИЗ НА ЕФЕКТИВНОСТТА НА РАЗХОДИТЕ

Тони Веков¹, Макрета Драганова², Надя Велева¹, Елена Дарачева³, Валентина Белчева⁴, Живко Колев⁴

¹Факултет по фармация, Медицински университет – Плевен

²Факултет по обществено здраве, Медицински университет – Плевен

³Факултет по обществено здраве и здравни грижи, Университет „Проф. А. Златаров“ – Бургас

⁴Факултет „Фармация“, Медицински университет – Варна

ENFORTUMAB VEDOTIN FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH UROTHELIAL CANCER AFTER FAILURE OF THE TREATMENT WITH PD-1/PD-L1 INHIBITOR—COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS

Toni Vekov¹, Makreta Draganova², Nadia Veleva¹, Elena Daracheva³, Valentina Belcheva⁴, Jivko Kolev⁴

¹Faculty of Pharmacy, Medical University–Pleven

²Faculty of Public Health, Medical University–Pleven

³Faculty of Public Health and Health Care, „Prof. A. Zlatarov” University–Burgas

⁴Faculty of Pharmacy, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Въведение: Ракът на пикочния мехур (bladder cancer, BC) е сред най-честите злокачествени заболявания в индустриално развитите страни. Заболяемостта от BC нараства с възрастта и е почти 3 пъти по-честа при мъжете, отколкото при жените. Терапията на BC при възрастни пациенти с локално авансирал или метастазирал BC, които преди това са получавали химиотерапия, съдържа платина и PD-1/PD-L1 инхибитор, изисква включване на enfortumab vedotin (EV) или химиотерапия, базирана на docetaxel или paclitaxel.

Цел: Да се извърши моделиране на локални данни за разходи и здравни ползи в дългосрочен план от приложението на алтернативните здравни технологии за лечение на пациенти с BC, за да се вземе решение коя терапия има преимущество относно съотношението на терапевтичната ефикасност и ефективността на разходите.

Материал и методи: Входните данни в използвания прогностичен модел са измерени и оценени като клинични крайни точки в многоцентровото рандомизирано клинично изпитване EV-301. Моделираните данни за бъдещи здравни ползи и разходи след края на клиничното изпитване се основават на модел на Марков с три здравни състояния, едно от които абсорбиращо.

Изводи: Въпреки терапевтичното си превъзходство, enfortumab vedotin в сравнение с химиотерапия (docetaxel, paclitaxel) не е разходно ефективен подход за лечение на пациенти с уротелен карцином след неуспех с PD-1/PD-L1 инхибитори. Единствената причина за това е твърде високата му цена. Стойността на съотношението на допълнителните разходи и здравни ползи на enfortumab vedotin е около 659 000 лв./QALY и значително надвишава прага за ефективност на разходите (ICER ≤ 50 000 лв./QALY), който се равнява на трикратно увеличаване брутен вътрешен продукт на човек от населението в България за предходната година.

Ключови думи: рак на пикочния мехур/локално авансирал или метастазирал/нови терапии, enfortumab vedotin, химиотерапия/docetaxel или paclitaxel, анализ разход/ефективност

ABSTRACT

Introduction: Bladder cancer (BC) is one of the most common malignancies in industrialized countries. The incidence of BC increases with age and is almost 3 times more common in men than in women. The therapy in adult patients with locally advanced or metastatic BC who have previously received chemotherapy containing platinum and a PD-1/PD-L1 inhibitor requires the inclusion of enfortumab vedotin (EV) or docetaxel- or paclitaxel-based chemotherapy.

Aim: The aim of the study is to model local data on long-term costs and health benefits from the application of alternative health technologies for the treatment of patients with BC to decide which therapy has an advantage in terms of the ratio of therapeutic efficacy and cost-effectiveness.

Materials and Methods: Inputs in the prognostic model used were measured and evaluated as clinical endpoints in the EV-301 multicentre randomized clinical trial. The modelled data on future health benefits and costs after the end of the clinical trial are based on Markov's model with three health conditions, one of which is absorbent.

Conclusion: Despite therapeutic superiority of enfortumab vedotin over chemotherapy (docetaxel, paclitaxel), it is not a cost-effective approach to treat patients with urothelial carcinoma after failure with PD-1/PD-L1 inhibitors. The only reason for this is its high price. The value of the cost-benefit ratio of enfortumab vedotin is around BGN 659,000/QALY and significantly exceeds the cost-effectiveness threshold (ICER \leq BGN 50,000/QALY), which is equal to three times the gross domestic product per capita of the population in Bulgaria for the previous year.

Keywords: bladder cancer/locally advanced or metastatic/new therapies, enfortumab vedotin, chemotherapy/docetaxel or paclitaxel, cost-effectiveness analysis

ВЪВЕДЕНИЕ

Ракът на пикочния мехур (bladder cancer, BC) е едно от най-често срещаните злокачествени заболявания в индустриално развитите страни. Заболяемостта от BC нараства с възрастта и е почти три пъти по-чест при мъжете, отколкото при жените (1).

Рисковите фактори за BC включват тютюнопушене, фамилна анамнеза, предишна лъчева терапия, чести инфекции на пикочния мехур, излагане на определени химически агенти, както и носителство на определени генетични вариации (2).

В Европейския съюз (ЕС) през 2020 г. при пациенти от мъжки пол BC се класира на четвърто място по честота на онкологичните диагнози, характеризирайки се със заболяемост от 58,9/100 000 мъже. При жените в ЕС BC е на десето място по честота със заболяемост: 13,4/100 000 жени. Показателите за смъртност са съответно 18,8/100 000 и 4,2/100 000 за мъжки и женски пол (3).

В България регистрираните заболяемост (43,3/100 000) и смъртност (17,8/100 000) от BC при мъжете са по-ниски от средните нива на тези показатели в ЕС. При жените също се констатира подобна тенденция – заболяемост 10,5/100 000 и смъртност 3,5/100 000 (4).

Всички представени епидемиологични данни обосновават социалната значимост на заболяването и непрекъснато увеличаващите се публични разходи за лечението му.

Цитотоксичните лекарства, които се прилагат при BC, имат специфична противотуморна активност, място на действие и токсичност. Дозата на цитостатика се изчислява спрямо телесното тегло, както и от това дали цитостатикът се прилага самостоятелно или в комбинация с други лекарства. Дозата може да бъде титрирана и приспособена към пациента в зависимост от броя на неутрофилните клетки, чернодробната и бъбречната функция, както и във връзка с данните за предварително отчетени нежелани реакции (5).

Терапията на BC при възрастни пациенти с локално авансирал или метастазирал BC, които преди това са получавали химиотерапия, съдържа платина и PD-1/PD-L1 инхибитор, изисква включване на enfortumab vedotin (EV) или химиотерапия, базирана на docetaxel (DOC) или paclitaxel (PAC).

EV е конюгатно анти тяло, насочено към адхезионен протеин nestin-4, който се намира на повърхността на уротелните ракови клетки. Състои се от изцяло човешко IgG1 капа анти тяло, конюгирано с разрушаващото микротубулите вещество monomethyl auristatin E (MMAE). MMAE протеолитично се освобождава в раковата клетка и разрушава нейната микротубулна мрежа, като предизвиква апоптоза (6).

В резултат на увеличаващите се възможности за терапевтичен избор за лечение на възрастни пациенти с локално авансирал или метастазирал BC, които преди това са имали неуспех с платина-съдържаща

химиотерапия и/или PD-1/PD-L1 инхибитор, е необходимо достъпните алтернативни здравни технологии да бъдат оценени от гледна точка на сравнителната терапевтична ефикасност и ефективността на разходите.

За целта е приложима икономическа оценка на тази здравна технология от типа разход/ефективност (cost-effectiveness analysis, CEA) (7,8). Посредством нея могат да се анализират терапии, които имат еднакъв ефект в резултат от провеждането им, но изразен с различна величина (9).

ЦЕЛ

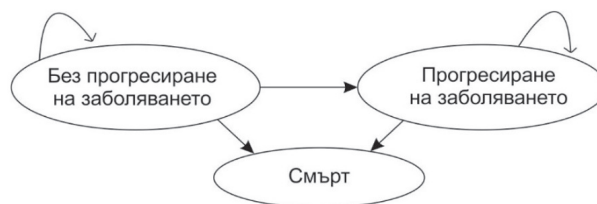
Целта на изследването е да се извърши моделиране на локални данни за разходи и здравни ползи в дългосрочен план от приложението на алтернативните здравни технологии за лечение на пациенти с ВС, за да се вземе решение коя терапия има преимущество относно съотношението на терапевтичната ефикасност и ефективността на разходите.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Входните данни в използвания прогностичен модел са измерени и оценени като клинични крайни точки в многоцентровото рандомизирано клинично изпитване EV-301 (10).

Моделите данни за бъдещи здравни ползи и разходи след края на клиничното изпитване се основават на модел на Марков с три здравни състояния, от които едно абсорбиращо (11). В теорията на вероятностите моделът на Марков е стохастичен модел, използван за моделиране на псевдослучайно променящи се системи. Предполага се, че бъдещите състояния зависят само от текущото, а не от събитията настъпили преди него.

Структурата на модела е представена на фиг. 1.



Фиг. 1. Структура на модела

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

Входните данни в модела обхващат клиничните крайни точки: обща преживяемост (overall survival, OS), преживяемост без прогресиране на заболяването (progression-free survival, PFS), честота на обективен отговор (objective response rate, ORR) и продължителност на отговора (duration of response, DoR), идентифицирани и измерени в клиничното изпитване EV-301.

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

Моделирането е извършено с помощта на софтуерен продукт Tree AgePro Healthcare (12).

Проведен е анализ разход/ефективност на алтернативните здравни технологии, предназначени за лечение на пациенти с ВС. Изчислено е инкременталното съотношение на допълнителни разходи и допълнителни здравни ползи на изследваните алтернативни терапии. За оценяване на несигурност-

Табл. 1. Елементи на икономическия анализ

Елементи на анализа	Параметри
Сравнителни алтернативи	EV, DOC, PAC
Анализ на перспективата	Перспектива на платеща
Времеви хоризонт	До живот
Метод на анализа	CEA
Ползи за здравето	QALY
Метод за личностна оценка на ползите за здравето	EQ-5D
Включване на производствени въздействия	Не са приложими с избраната перспектива
Дисконтиране	3,5% за разходите и ползите
Метод за оценка на несигурността	DSA, PSA

Използвани съкращения: EV – enfortumab vedotin, DOC – docetaxel, PAC – paclitaxel, CEA – cost-effectiveness analysis, QALY – quality-adjusted life years, EQ-5D – EuroQol-5 dimensions, DSA – deterministic sensitivity analysis, PSA – probabilistic sensitivity analysis

та са използвани детерминистичен и вероятностен анализ на чувствителността.

РЕЗУЛТАТИ

В анализа са включени възрастни пациенти с локално авансирал или метастазирал уротелен карцином, които преди това са получавали химиотерапия, съдържаща платина и/или PD-1/PD-L1 инхибитор. Други подгрупи пациенти не са включвани в анализа.

Сравнителният анализ на данните за терапевтична ефикасност и безопасност, измерени като първични и вторични крайни точки в клиничното изпитване, е представен в табл. 2.

Структурата и дизайнът на рандомизираното клинично изпитване са представени в табл. 3.

Моделираните здравни ползи чрез модела на Марков са измерени като спечелени години живот с добро качество (quality-adjusted life years, QALY).

Избраният метод за сравнителна оценка на алтернативните здравни технологии за лечение на пациенти с ВС е икономически анализ разход/ефективност (cost-effectiveness analysis, CEA).

Предпочетеният метод за оценка на терапевтичната ефикасност и ефективността на разходите е съобразен с публикуваните препоръки, указанията на EUnetHTA и е подходящ относно начина за измерване на здравните ползи в рамките на рандомизираното клинично изпитване (13).

В модела са включени разходите за алтернативните лекарствени терапии. Други болнични или извънболнични здравни разходи не са включени, защото те са идентични за сравняваните здравни технологии, поради което са пренебрегнати за нуждите на настоящия анализ. Изключени са и разходите за загубена производителност на пациентите и на членовете на техните семейства, защото тяхното идентифициране и измерване е методологично

Табл. 2. Резултати от рандомизираното клинично изпитване EV-301

Клинични крайни точки	EV-301	
	EV	СНТ
Лекарствена терапия	EV	СНТ
Брой пациенти	301	307
OS, мес., 95% CI	12,9 (10,6; 15,2)	9,0 (8,1; 10,7)
HR, 95% CI, p	0,702 (0,556; 0,886), p = 0,0042	
PFS, мес., 95% CI	5,6 (5,3; 5,8)	3,7 (3,5; 3,9)
HR, 95% CI, p	0,615 (0,505; 0,748) p < 0,0001	
ORR, %, 95% CI	40,6 (35,0; 46,5)	17,9 (13,7; 22,8)
HR, 95% CI, p	0,648 (0,513; 0,803) p < 0,001	
DoR, мес., 95% CI	7,4 (5,6; 9,5)	8,1 (5,7; 9,6)

Използвани съкращения: EV – enfortumab vedotin, СНТ – chemotherapy, OS – overall survival, PFS – progression-free survival, HR – hazard ratio, ORR – objective response rate, DOR – duration of response

Табл. 3. Структура и дизайн на клиничното изпитване

Параметър	EV-301
Цел на изпитването	Изследване на ефикасност и безопасност на EV в сравнение с СНТ за лечение на пациенти с ВС след неуспех с анти-PD-1/PD-L1 терапия
Фаза	III
Дизайн	Рандомизирано, паралелно, открито, активно контролирано, мултицентрово клинично изпитване
Целеви пациенти	Възрастни пациенти с авансирал или метастатичен ВС, преминали химиотерапия, съдържаща платина и с анти-PD-1/PD-L1 терапия
Брой пациенти	608
Терапия	I гр.: EV; II гр.: СНТ (DOC, PAC)
Първична крайна точка	OS, PFS
Вторични крайни точки	ORR, DoR, EORTC QL2 Score

несъвместимо с гледната точка и перспективата на анализа (14).

Използваният цикъл на модела е шестмесечен, като е съобразен с времето и продължителността за терапевтичен отговор. Разходите за сравняваните лекарствени алтернативи са изчислени на база регистрирани дозови режими и референтни цени в Позитивния лекарствен списък в България към март 2022 г. Данните за разходите за едногодишен терапевтичен курс са представени в табл. 4.

Табл. 4. Разходи за терапия на пациенти с ВС с алтернативни здравни продукти

Лекарствена терапия	Дозировка и начин на приложение	Количество лекарствен продукт за годишна терапия, mg	Референтна цена, лв./mg	Стойност на разхода за годишна терапия, лв.
EV	1,25 mg/kg в ден 1, 8, 15 от всеки 28-дневен цикъл	3900	140,42141	551 543,50
DOC	75 mg/m ² в ден 1 на всеки 21-дневен цикъл	2397	0,41544	995,81
PAC	175 mg/m ² в ден 1 на всеки 21-дневен цикъл	5593	0,22017	1231,41

Резултатите от икономическия анализ разход/ефективност е необходимо да бъдат представени като инкрементално съотношение (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) на допълнителни разходи (Δ costs) и допълнителни здравни ползи (Δ QALY) на алтернативните терапии.

Табл. 5. Δ QALY, Δ costs, ICER на алтернативните терапии за лечение на ВС в България, март 2022 г.

Терапевтични алтернативи	Δ QALY	Δ costs, лв.	ICER, лв./QALY
EV vs. DOC	+0,835	+550 547,69	659 330
EV vs. PAC	+0,835	+550 312,09	659 050

ОБСЪЖДАНЕ

СЕА е форма на икономически анализ, който сравнява относителните разходи и здравни ползи на алтернативните терапии за лечение на целевата група пациенти. Прилагат се често в здравния сектор, където обикновено не е подходящо да се монетаризира здравният ефект. Изразява се в съотношение, при което знаменателят отразява здравните ползи от дадена терапия (най-често като мярка се използва броят спечелени QALY), а числителят отразява разходите, свързани с получените здравни ползи, изразени в парична стойност. Концепцията за ефективността на разходите се прилага широко при планирането и управлението на разходите в здравеопазването.

Икономическият анализ на лекарствените терапии (фармакоикономически анализ) се характеризира с две основни цели. Първо, той се занимава както с ресурсите, вложени в дадена терапия, така и с резултатите от нея. Това са важни показатели, защото както пациентите, така и платците, се стремят към прогнозируемост и яснота на очакваните здравни резултати. От друга страна, дори да са ясни здравните резултати, платецът винаги иска да знае предварително каква ще бъде финансовата им стой-

ност. И в двата случая именно преценяването на съотношението между разходите и здравните ползи от лекарствената терапия е това, което позволява да се вземе решение. Второ, икономическият анализ се занимава с избора. Оскъдността на здравните ресурси и невъзможността да се реимбурсират всички

съществуващи лекарствени терапии за всички пациенти налагат необходимостта да се избере терапевтично по-ефикасната и разходно по-ефективна терапия. Следователно общоприетият методологичен подход е да бъдат идентифицирани, измерени, оценени и сравнени съотношенията на разходите и здравните ползи на анализирани терапии за лечение на целевата група пациенти с ВС.

EV не е разходно ефективна терапия за лечение на пациенти с ВС, въпреки терапевтичното си превъзходство, поради твърде високата си цена. Стойността на ICER за EV е около 659 000 лв./QALY и значително надвишава прага за ефективност на разходите ($ICER \leq 50\,000$ лв./QALY), изразяващ се в трикратно увеличаване брутен вътрешен продукт на

човек от населението в България за предходната година.

При провеждане на еднопосочен детерминистичен анализ на чувствителността с вариране на параметрите за разходи и ползи в доверителен интервал $\pm 20\%$ около средната стойност на всеки параметър, резултатите за ICER на алтернативните терапии за лечение на пациенти с ВС не се изменят със статистически значими стойности.

При провеждане на вероятностен анализ на чувствителността се установи вероятност под 1% EV да бъде разходно ефективна терапия в сравнение с алтернативната химиотерапия за лечение на целевата група пациенти с ВС.

Силните страни на използвания модел са, че входните данни са резултат от проведено многоцентрово клинично изпитване. Въпреки това моделирането на данни за здравни ползи и разходи след края на клиничното изпитване създава известна несигурност относно терапевтичната ефикасност и безопасност в дългосрочен план.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Въпреки терапевтичното си превъзходство, enfortumab vedotin в сравнение с химиотерапия (docetaxel, paclitaxel) не е разходно ефективен подход за лечение на пациенти с уротелен карцином след неуспех с PD-1/PD-L1 инхибитори. Единствената причина е твърде високата цена на enfortumab vedotin. Стойността на съотношението на допълнителните разходи и здравни ползи на enfortumab vedotin е около 659 000 лв./QALY и значително надвишава прага за ефективност на разходите (ICER \leq 50 000 лв./QALY), който се равнява на трикратно увеличаване брутен вътрешен продукт на човек от населението в България за предходната година.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонова О, Белчева В. Съвременни подходи при лечение на рак на пикочен мехур. Годишник по болнична фармация. 2015;1(1):32-39.
2. Antonova O, Toncheva D, Grigorov E. Bladder cancer risk from the perspective of genetic
3. polymorphisms in the carcinogen metabolizing enzymes. J BUON. 2015;20(6):1397-1406.
4. WHO, International Agency for Research on Cancer, Bladder Cancer Factsheet, Global Cancer Observatory, 2020.
5. Национална болница по онкология. Български национален раков регистър 2016-2017, vol. 26, 2018.
6. Караиванова М, Пейчев Л, Георгиев Ст. Лекарствен справочник 2016. ТЕА Дизайн, 2016. ISBN: 978-619-90647-3-3
7. Powles T, Rosenberg J, Sonpavde G et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2021;384(12):1125-1135.
8. Garber A, Phelps C. Economic foundations of cost-effectiveness analysis. J Health Econ. 1997;16(1):1-31.
9. Grigorov E, Vaseva V, Getov I. Applied pharmacoeconomics – methodology, structuring and conducting of pharmacoeconomical studies, Journal of International Scientific Publications: Economy & Business. 2013;7(1):540-551.
10. Shtereva D. Types of methods of economic evaluations in the healthcare sector. Journal of International Scientific Publications: Economy & Business. 2010;4(4):4-11.
11. Petrylak D, Rosenberg J, Lee J et al. EV-301: A phase III trial in progress evaluating enfortumab vedotin versus chemotherapy in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. Ann Oncol. 2019;30(9):IX75-IX76.
12. Carta A, Conversano C. On the Use of Markov Models in Pharmacoeconomics: Pros and Cons and Implications for Policy Makers. Front Public Health. 2020. doi: 10.3389/fpubh.2020.569500.
13. Gui Y, Han S, Weng H et al. Cost-effectiveness analysis based on Markov model using TreeAge Pro software. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine. 18(1):116-120.
14. European Commission, EUnetHTA. Joint Action 3, 2016-2020, https://es.europa.eu/health/technology_assessment/overview_en
15. Mitchell R, Bates P. Measuring health-related productivity loss. Popul Health Manag. 2011;14(2):93-98.



Адрес за кореспонденция:

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

ORCID: 0000-0001-5033-009X

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ ORIGINAL ARTICLES

ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, ПОЛУЧИЛИ ОТКАЗ ЗА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА ОТ ЕМА – ТЕНДЕНЦИИ И НОВОСТИ ЗА 2021–2022 Г.

Виолета Гетова-Коларова, Илко Гетов

Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София

MARKETING AUTHORIZATION PROCEDURES WITH NEGATIVE OPINION FROM EMA—TENDENCIES AND NOVELTIES IN 2021–2022

Violeta Getova-Kolarova, Ilko Getov

Faculty of Pharmacy, Medical University–Sofia

РЕЗЮМЕ

Европейската агенция по лекарствата ежегодно провежда научна оценка на десетки заявления за получаване на разрешение за употреба на нови лекарствени продукти по централизирана процедура. Всяка година относително малка част от тях завършват с отказ поради незадоволителни доказателства за качество, ефикасност или безопасност. Настоящото проучване разглежда периода м. юли 2021 г. – м. юни 2022 г., като цели да анализира най-честите причини за отхвърляне на заявленията. За периода е разгледана и динамиката в специфичните процедури за ускорен достъп до пазара, заложи в европейската регулация. Очертана е тяхната роля в посрещането на незадоволени медицински нужди и навременен отговор на заплахи пред общественото здраве.

Ключови думи: разрешение за употреба, ускорен достъп до пазара, клинична ефикасност, съотношение полза/риск

ABSTRACT

Every year the European Medicines Agency conducts scientific assessment of numerous applications for marketing authorization of new medicines via centralized procedure. Relatively few of them are being rejected yearly because of insufficient evidence of quality, efficacy or safety. The current study analyzes the period July 2021–June 2022 in terms of the most frequent reasons for rejection of marketing authorization applications. For the same period, we take a look at the specific procedures for granting accelerated market access laid in the European pharmaceutical regulation. Their role in treatment of unmet medical needs and threats to global health status is pointed out.

Keywords: marketing authorization, accelerated access, clinical efficacy, benefit/risk ratio

ВЪВЕДЕНИЕ

Централизираната процедура по разрешение за употреба на лекарствени продукти е основен път за достигане до пазара на Европейския съюз, като поради важността си е задължителна за определени групи лекарства (1). Всяка година Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) отхвърля част от постъпилите за оценка заявления, основно поради незадоволителни данни за клинична ефикасност и безопасност (2,3). Въпреки че по-голяма част от заявленията на годишна база получават положително

становище, все още са налице незадоволени медицински нужди, което налага необходимостта от търсене на алтернативни начини за достъп до терапия, като напр. схемата за ранно сътрудничество PRIME, която може да се използва доброволно от компаниите (4). Представянето на изчерпателни доказателства от клинични изпитвания е може би най-сериозното предизвикателство, особено пред малките и средните компании (5). То се счита за определящо и за продължителността на оценката и повдига въпроса както за ефективността и приложимостта на

стандартната процедура по разрешаване за употреба, така и за мястото на подходите за ускорен достъп до пазара. По-краткият срок на научна оценка и гъвкавостта по отношение на обема представени данни са важен инструмент за съксяване на пътя между производителя и пациента (6). За да се гарантира съответствие между регулаторните изисквания и реалните възможности за събиране на данни от терапевтичната практика, е необходим конструктивен диалог между регулатори и индустрия (7). Въпреки че пандемията от Covid-19 доведе до глобална здравна криза, тя също така и показва необходимостта от установяването на баланс при намирането на бърз отговор на заплахите пред общественото здраве.

ЦЕЛ

Настоящото проучване е част от вече традиционния анализ на получените негативно становище от ЕМА заявления за получаване на разрешение за употреба лекарствени продукти. Анализираният период е с обхват м. юли 2021 – м. юни 2022 г. и включва процедурите по разрешение за употреба, протекли на ниво ЕС. В настоящата статия се подчертават сходствата спрямо изминалите анализирани периоди, като в този смисъл се открояват и тенденциите в оценката на постъпилите заявления. Година по-късно търсим отговор и на въпроса в каква степен се е възстановила лекарствената регулация след пандемията от Covid-19 и какви са новите предизвикателства пред представянето и оценката на валидни данни за разрешаване за употреба на лекарствени продукти.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

За целите на проведеното проучване са анализирани заявленията за разрешение за употреба по централизирана процедура, завършили с отказ за периода м. юли 2021 г. – м. юни 2022 г. Лекарствените продукти с отхвърлени заявления са класифицирани по терапевтична област, лекарствена форма, принадлежност към специфична категория и др. Анализирани са мотивите за отказ на ЕМА и на тази основа са изведени приоритетите в оценката на данните при кандидатстване за разрешение за употреба. За същия период е направен и преглед на получените по специфични процедури разрешения за употреба (под условие, при извънредни обстоятелства и чрез ускорено разглеждане) с цел да се установи влиянието на пандемията от коронавирус върху методологията и гъвкавостта на административните процедури година по-късно.

РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ

Резултатите от анализирания в настоящото проучване период в голяма степен се доближават до тези в предходни такива, като броят на отхвърлените заявления за разрешаване за употреба за м. януари-декември 2021 г. е същият като през 2018 г. Запазва се и тенденцията за относително постоянен брой оттеглени от заявителя заявления с пик през 2020 г. На фигура 1 се вижда, че най-нисък е той през настоящата 2022 г., но тук следва да се има предвид, че това са данни само за първата половина на годината. Разрешените за употреба лекарствени продукти за 2020 г. и 2021 г. са сравними по брой – 97 и 92 (-5,15%) съответно. До момента за 2022 г. ЕМА е издала положително становище за 47 от постъпилите заявления (фиг. 1) (8).



Фиг. 1. Постъпили заявления за разрешение за употреба по централизирана процедура за периода 2018 – м. юни 2022 г. (8)

1. За периода юли–декември 2021 година

Общ преглед

До юли 2021 г. две лекарства са получили негативно становище от СНМР, а Европейската комисия все още няма финални становища относно лекарствените продукти *Flynpovi* и *Nouryant*. В крайна сметка и двата продукта са отхвърлени, заедно с още три – *Aduhelm*, *Ipique* и *Raylumis* (табл. 1). Всички продукти са предназначени за употреба от възрастни, като единият от тях има статут на лекарство-сирак.

Мотиви за отказ

Aduhelm (*aducanumab*) е моноклонално антитяло, свързващо се с амилоид-бета – протеин, отговорен за формирането на амилоидните плаки в мозъка на пациентите с болест на Алцхаймер. Въпреки че според представените от заявителя данни продуктът намалява количеството на амилоид-бета в мозъка, клиничното подобрене остава непотвърдено. Агенцията счита, че профилът на безопасност също не е

Табл. 1. Отхвърлени заявления за разрешение за употреба за 2021 г. (8)

Търговско наименование	INN	Лекарствена форма	Показания и терапевтична област	Оригинален продукт	Лекарство-сирак	Педиатрична употреба
<i>Flynpovi</i>	<i>eflornithine/sulindac</i>	Таблетки	Фамилна аденоматозна полипоза; онкология	да	да	не
<i>Nouryant</i>	<i>Istradefylline</i>	Таблетки	Болест на Паркинсон; неврология	да	не	не
<i>Aduhelm</i>	<i>aducanumab</i>	Концентрат за разтвор за инфузия	Болест на Алцхаймер; неврология	да	не	не
<i>Iriqie</i>	<i>bevacizumab</i>	Разтвор за инжекции	Възростово-обусловена влажна макулна дегенерация; офталмология	не	не	не
<i>Raylumis</i>	<i>tanezumab</i>	Разтвор за инжекции	Умерена до тежка хронична болка при възрастни пациенти с остеоартрит; ревматология	да	не	не

задоволителен поради данни от образни изследвания, показващи оток и кървене в мозъка, свързани с амилоид-бета (9). Оценка на заявлението завършва с негативно становище на ЕМА през декември 2021 г., като заявителят изисква преразглеждане. През 2022 г. заявителят оттегля своето заявление преди края на преразглеждането, като становището на ЕМА остава непроменено – потенциалните ползи от лекарствения продукт не надхвърлят рисковете.

Iriqie (bevacizumab) кандидатства за получаване на разрешение за употреба с показание възростово-обусловена влажна макулна дегенерация, като се позовава на добре установена клинична употреба и данни за ефикасност и безопасност на оригиналния продукт Avastin. В хода на оценката ЕМА счита, че са налице значими за ефикасността различия между двата продукта, още повече с оглед различния път на въвеждане (за *Iriqie* – интравитреално). Според агенцията профилът на безопасност на *bevacizumab* не може да бъде потвърден за предложеното показание, като данните от литературата и употреба извън показанията (off-label use) са недостатъчни и недобре документирани. Някои аспекти от качеството (наличие на примеси и невидими с просто око твърди частици) също имат потенциал да бъдат причина за сериозни нежелани реакции като повишена имуногенност и възпалителни реакции в око. Финалното становище на ЕМА е за негативно съотношение полза/риск и недостатъчно данни в потвърждение на клинична ефикасност на *bevacizumab* за предложените показание и път на въвеждане. (10)

Raylumis (tanezumab) е лекарствен продукт за лечение на умерена до тежка болка, асоциирана с остеоартрит при възрастни пациенти, при които употребата на кортикостероиди, нестероидни противовъзпалителни лекарства и опиоидни аналгетици е противопоказана или без ефект. Продуктът е предназначен за подкожно инжектиране. Представените клинични данни показват по-добър ефект на *Raylumis* спрямо плацебо, но съизмерим с този на нестероидни противовъзпалителни лекарства. Няма еднозначни данни за клинично превъзходство, а основните рискове, свързани с лекарството, са периферни неврологични симптоми, увреждане на ставите (включително пълна смяна на стави) и ортостатична хипотония. Въпреки че съществува непосредствена медицинска нужда при пациентите с хронична болка, асоциирана с остеоартрит, преимуществата на *Raylumis* остават ограничени. На фона на повишената честота на сериозни ставни увреждания при популацията, употребявала продукта, ЕМА счита съотношението полза/риск за негативно (11).

По отношение на получените до м. юли 2021 г. негативни становища лекарствени продукти, мотивите на ЕМА бяха подробно разгледани в предходния брой на списанието и не са обект на анализ и коментари. Крайното становище на ЕМА е, че ползите от употребата на *Flynpovi* не надхвърлят потенциалните рискове, тъй като дългосрочната безопасност и потенциалната генотоксичност на продукта не са добре проучени (12). Заключение на ЕМА за *Nouryant (istradefylline)* е, че евентуалните ползи от лекарствения продукт не надвишават рисковете,

като в хода на оценката се установяват незадоволителни данни за ефикасността му (13).

2. За периода януари – юли 2022 година

Общ преглед

От началото на 2022 г. досега ЕМА е издала 47 положителни и 2 негативни становища по постъпилите заявления за разрешение за употреба на лекарствени продукти за хуманната медицина. И двете негативни заключения са издадени след срещата на Комитета за лекарствени продукти в хуманната медицина (CHMP) през м. май и се отнасят за био-подобни лекарствени продукти с активно вещество trastuzumab (табл. 2).

Табл. 2. Отхвърлени заявления за разрешение за употреба за периода м. януари – юли 2022 г. (14)

Търговско наименование	INN	Лекарствена форма	Показания и терапевтична област	Оригинален продукт	Лекарство-сирак	Педиатрична употреба
Hervelous	trastuzumab	Прах за разтвор за инфузия	HER-2 позитивен рак на гърдата; онкология	не	не	не
Tuznue	trastuzumab	Прах за разтвор за инфузия	HER-2 позитивен рак на гърдата; онкология	не	не	не

Мотиви за отказ

Hervelous и *Tuznue* са разработени като био-подобни лекарствени продукти на оригиналния Herceptin. Макар че данните, представени от заявителите, в голяма степен дават основание за подобие на активното вещество, ЕМА счита че в производствения процес на продукта, предназначен съответно за употреба в клинични изпитвания и за европейския пазар, се наблюдават съществени различия. Въз основа на тези различия ЕМА заключава, че данните от клиничните изпитвания не представляват достатъчно доказателство за подобие между оригиналния и предназначения за пазара продукти *Hervelous* и *Tuznue*. Поради тази причина агенцията препоръчва отхвърляне на заявлението за разрешение за употреба и на двата продукта. Към момента на осъществяване на настоящето проучване Европейската комисия не е взела финално решение по препоръките на ЕМА. Заявителите за поискали преразглеждане на становището на агенцията (15,16).

3. Мястото на специфичните процедури по разрешаване за употреба извън контекста на Covid-19

В европейското лекарствено законодателство са заложили механизми, които дават възможност за по-гъвкава и ускорена процедура за научна оценка на заявленията за разрешение за употреба, с цел да

се осигури възможност за отговор на незадоволени терапевтични нужди или сериозни заплахи пред общественото здраве. На фигура 2 са представени основните видове специфични процедури по научна оценка, които дават възможност за достъп до пазара при непълнен обем от данни или за по-кратък срок.

На базата на резултатите от предишен анализ е известно, че продуктите за превенция и лечение на коронавирусно заболяване са получили „разрешение за употреба под условие“ (3). Тази процедура е вписана в Регламенти 726/2004 и 507/2006 и дава възможност за по-ранен достъп до лекарствени продукти, за които няма налична терапевтична алтерна-



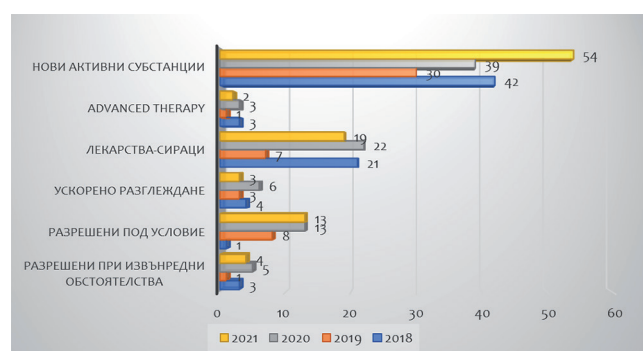
Фиг. 2. Специфични процедури за разрешение за употреба на ЕМА (17)

тива. За 2021 г. броят на разрешените под условие лекарствени продукти е същият, както през 2020 г., като това свидетелства както за персистиращия проблем с Covid-19, така и за повишената нужда от по-бърз и навременен отговор на незадоволени терапевтични нужди като цяло.

Разрешените при извънредни обстоятелства лекарства през 2021 г. са с едно по-малко спрямо 2020 г., а процедурите по ускорено разглеждане са намалели наполовина. Важно е да се отбележи, че продуктите, получили разрешение вследствие ускорено разглеждане, са в области онкология, гастроентеро-

логия и неврология, което сочи за навлизане на тези подходи в по-широк кръг от медицински области.

За анализирания период лекарствата-сираци и advanced therapy лекарствата се запазват относително постоянен брой. Значимо по-голям брой са лекарствата, получили одобрение като нови активни субстанции. Тук може в дълбочина да се проследи връзката между по-гъвкавите процедури за оценка на документацията и улеснения достъп на иновативни терапии до пазара. Някои изследвания обаче сочат за по-бавен темп на навлизане на разрешените по специфични процедури лекарствени продукти в България, където те остават познати основно в контекста на коронавируса (18).



Фиг. 3. Разрешени по централизирана процедура лекарствени продукти 2018-2021 г. (2,3)

Водещите терапевтични области с постъпили най-многобройни заявления за 2021 г. остават онкология, неврология и имунология, като е важно да отбележим, че данните биха могли да се съпоставят коректно едва след края на 2022 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разрешението за употреба на нови лекарствени продукти, освен една от най-важните задачи на Европейската агенция по лекарствата, е и от съществено значение за посрещането на актуалните медицински нужди в Европа. Макар че отхвърлянето на заявление за разрешение за употреба понастоящем е по-скоро изключение от правилото, то има и своеобразна роля на гарант за качеството на научната оценка и високите критерии към лекарствата, получаващи достъп до пазара.


Въз основа на проведения анализ и съпоставката му с резултатите от предходни такива, може да се заключи, че изчерпателните данни за клинична ефикасност остават от първостепенно значение за получаване на разрешение за употреба. Въпреки липсата на терапевтични алтернативи за някои от отхвърлените заявления, незадоволителното съот-

ношение между ползите и рисковете е пречка за получаване на разрешение за употреба. Остава важна ролята и на специфичните процедури за ускорен достъп, основаващи се на по-кратък срок за оценка и по-малък обем представени данни. Значението на тези регулаторни подходи беше фокус в оценката на лекарства за превенция и лечение на Covid-19, като занапред се очаква те да навлизат все повече в областите с най-сериозни незадоволени медицински нужди. Балансът между гъвкавост на процедурата и качество на оценката е сред бъдещите предизвикателства пред европейската лекарствена регулация.

ЛИТЕРАТУРА

1. Regulation (EC) no 726/2004 of the European parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency, <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0001:0033:en:PDF>
2. Гетова В. Негативно становище на ЕМА – поглед върху процедурите по разрешение за употреба завършили с отказ в периода 2018-2019 г. Годишник по болнична фармация, 2020; 6(1), с. 11-17. <https://doi.org/10.14748/ahp.v6i1.7157>
3. Гетова В., Гетов И. Анализ на процедурите по разрешение за употреба с негативно становище 2020-2021 г. - как ЕМА отговори на терапевтичните предизвикателства в условията на пандемия от Covid-19, Годишник по болнична фармация. 2021; 7(1):13-19. <https://doi.org/10.14748/ahp.v7i1.8068>
4. Сотирова Й., Исаев С., Григоров Е. Възможности за провеждане на лечение с неразрешени лекарствени продукти в България, Годишник по болнична фармация, 2020;6(1):49-57. <https://doi.org/10.14748/ahp.v6i1.7162>
5. Amaouche N., Salomé H. C., Collignon O., Santos M. R., Ziogas C. Marketing authorisation applications submitted to the European Medicines Agency by small and medium-sized enterprises: an analysis of major objections and their impact on outcomes, *Drug Discovery Today*. 2018;23(10):1801-1805. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.06.018>.
6. Garsen, M., Steenhof, M. & Zwieters, A. A Decade of Marketing Authorization Applications of Anticancer Drugs in the European Union: An Analysis of Procedural Timelines. *Ther Innov Regul Sci*. 2021;633-642. <https://doi.org/10.1007/s43441-021-00260-5>
7. Martinalbo J., Bowen D., Camarero J., Chapelin M., Démolis P., Foggi P., Jonsson B., Llinares J., Moreau A., O'Connor D., Oliveira J., Vamvakas S., Pignatti F. Early market access of cancer drugs in the EU. *Ann Oncol*. 2016;27(1):96-105. Epub 2015 Oct 20. PMID: 26487583. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv506>.
8. Human medicines highlights 2021, https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/human-medicines-highlights-2021_en.pdf
9. Refusal of the marketing authorisation for Aduhelm (aducanumab) EMA/112932/2022; https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-answers-refusal-marketing-authorisation-aduhelm-aducanumab_en.pdf

10. Assessment report Ipique EMA/CHMP/180855/2022; 24 February 2022; https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ipique-epar-refusal-public-assessment-report_en.pdf
11. Assessment report Raylumis EMA/CHMP/556162/2021; 16 September 2021 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/raylumis-epar-refusal-public-assessment-report_en.pdf
12. Refusal of marketing authorization for Flynpovi, EMA/350828/2021 Rev. 1, https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/questions-answers-refusal-marketing-authorisation-flynpovi-eflornithine/sulindac_en.pdf
13. Refusal of marketing authorization for Nouryant, EMA/404283/2021 Rev. 1, https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/questions-answers-refusal-marketing-authorisation-nouryant-istradefylline_en.pdf
14. CHMP meeting highlights 2022, <https://www.ema.europa.eu/en/committees/chmp/chmp-agendas-minutes-highlights>
15. Refusal of marketing authorization for Havelous; EMA 373753/2022 Rev. 1, EMA/H/C/005066 https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/questions-answers-refusal-marketing-authorisation-havelous-trastuzumab_en.pdf
16. Refusal of marketing authorization for Tuznue; EMA 366869/2022 Rev. 1, EMA/H/C/005066 https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/questions-answers-refusal-change-marketing-authorisation-tuznue-trastuzumab_en.pdf
17. Сербезова А., Маджаров В., Георгиев С. Регулаторни подходи за разрешаване на лекарства за употреба, Теа Дизайн, 2021
18. Цеков И., Роля на специфичните процедури за разрешение за употреба за ранен достъп и механизмите за ранен диалог за осигуряване на достъп до пазара, дисертационен труд за придобиване на ОНС „доктор“, МУ-София, 2022

 **Адрес за кореспонденция:**
Гл. ас. Виолета Гетова-Коларова, д.ф.
Фармацевтичен факултет, МУ-София
ул. „Дунав“ 2
1000, София
e-mail: v.getova@pharmfac.mu-sofia.bg

ORCID: 0000-0002-7103-3892

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ ORIGINAL ARTICLES

АНАЛИЗ НА ЦЕНТРАЛИЗИРАНОТО ПРИГОТВЯНЕ НА ЛЕКАРСТВА ЗА СИСТЕМНО ЛЕЧЕНИЕ НА ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ В 9 ЕВРОПЕЙСКИ ДЪРЖАВИ

Велина Григорова^{1,2}, Евгени Григоров¹

¹Факултет „Фармация“, Медицински университет – Варна

²Аджибадем Сити клиник УМБАЛ, София

ANALYSIS OF THE CENTRALIZED PREPARATION OF MEDICINES FOR SYSTEMIC TREATMENT OF MALIGNANT DISEASES IN NINE EUROPEAN COUNTRIES

Velina Grigorova^{1,2}, Evgeni Grigorov¹

¹Faculty of Pharmacy, Medical University of Varna

²Acibadem City Clinic, Sofia

РЕЗЮМЕ

Въведение: Още през 80-те години на XX век множество анализи показват, че централизираното разтваряне на цитостатици дава възможност за съкращаване на времето за тяхното приготвяне, намаляване на експозицията на персонала на токсичното им действие, минимизиране на неизбежните остатъци при приготвянето им (подлежащи на бракуване), поради което тази стратегия постепенно започва да се внедрява в различни европейски страни.

Цел: Сравнение на изискванията и дейностите по централизираното приготвяне на лекарствени продукти за системно лечение на злокачествени заболявания в няколко избрани европейски държави и България.

Методология: Проучването е проведено чрез онлайн комуникация с болнични фармацевти, пряко свързани с централизирано приготвяне на цитостатици в техните страни. Периодът на реализиране на дълбочинните интервюта с целевите респонденти е юни – август 2022 г.

Резултати: В участвалите 9 страни пациентите със злокачествени заболявания се лекуват само в болници, в които централизираното разтваряне на цитостатици се извършва основно в болничните аптеки. Макар и рядко, все още се среща практика на приготвяне в отделенията, като това се наблюдава главно в държави, започнали въвеждането му през последните години (България, Хърватия, Румъния, Литва). Характерно за Ирландия и Швеция е, че част от лечението може да се провежда и на места извън болниците (напр. в лечебни заведения за извънболнична помощ или в дома на пациента). Приготвянето на разтворите за системно лечение на злокачествените заболявания в Ирландия може да се извършва както от болничните аптеки, така и от външни изпълнители по поръчка на лечебните заведения, докато в Швеция се извършва в т.нар. централизирани болнични аптеки, където се приготвят разтвори за няколко болници. В Ирландия и Нидерландия само фармацевтични техники разтварят цитостатиците, както и в Литва, когато това се прави в аптеката. Предимно фармацевтични техники са тези, които извършват тази дейност в Португалия и Естония, докато в другите държави от проучването приготвянето се извършва и от магистър-фармацевти, и от техници/помощник-фармацевти, като в Швеция са магистър-фармацевти и бакалаври по фармация.

Преобладаващо е използването на ламинарни боксове или изолатори, като обикновено изборът за това е на лечебното заведение. Стандартите, касаещи централизираното приготвяне на цитостатици, най-често са национални, препоръчителни, като в България, Естония, Литва са основани на QUAIPOS. Задължителни стандарти има в Нидерландия, България и Швеция.

Ключови думи: цитостатици, централизирано разтваряне, системно лечение, злокачествени заболявания, болнични аптеки

ABSTRACT

Introduction: Back in the 1980s many analyses indicated that the centralized preparation of cytotoxics gave the opportunity to shorten the time for their preparation, to decrease the staff exposure to their toxic impact, to minimize the unavoidable residues (to be destroyed) after their preparation; therefore, this strategy has been getting implemented in different European countries.

Purpose: The aim of this article is to make a comparison between the requirements and activities on central preparation of drugs for systemic treatment of malignant disease in a couple of chosen European countries and Bulgaria.

Methodology: The research has been carried out via online communication with hospital pharmacists directly involved in the centralized preparation of cytotoxics in their countries. The period of making the detailed interviews with the target respondents was June–August 2022.

Results: In the 9 countries that participated in the research, patients with malignant diseases are treated only in hospitals where the centralized solution of cytotoxics are performed predominantly at hospital pharmacies. Rarely though, one can still encounter the practice of preparation of those drugs in the departments as this process has been practiced mainly in countries that have started with the centralized preparation in recent years (Bulgaria, Croatia, Romania, Lithuania).

Typically for Ireland and Sweden, the treatment can be performed in places out of the hospital, too, (e.g., at medical institutions for outpatient services or at patient's home). The solution of the drugs for systemic treatment of malignant diseases in Ireland can be achieved both at hospital pharmacies and by independent contractors upon the hospital's order; whereas in Sweden, it is done in the so-called centralized hospital pharmacies where solutions for a couple of hospitals are prepared. In Ireland and the Netherlands, only pharmacy technicians dissolve cytotoxics; it refers to Lithuania, too, as all that is performed at the pharmacy. Mostly pharmacy technicians deal with this activity in Portugal and Estonia, while in the other countries involved in the research, the preparation is done by Masters of pharmacy and by technicians/assistant pharmacists; in Sweden there are Masters of Pharmacy and Bachelors of Pharmacy.

Predominantly, safety cabinets or isolators are used and usually their choice depends on the hospital. Standards related to the centralized preparation of cytotoxics are usually at national level, they are of advisable nature as it is in Bulgaria, Estonia, Lithuania, and are based on QUAPOS.

The Netherlands, Bulgaria, and Sweden have mandatory standards.

Keywords: cytotoxics, centralized preparation/solution, systemic treatment, malignant disease, hospital pharmacies

ВЪВЕДЕНИЕ

Още през 80-те години на XX век множество проведени анализи показват, че централизираното разтваряне на цитостатици дава възможност за съкращаване на времето за тяхното приготвяне, намаляване на експозицията на персонала на действието им поради ограничението на броя на хората, заети с приготвянето им във вид за директно приложение (1,2). Чрез него се минимизират неизбежните остатъци при разтварянето им (подлежащи на бракуване) (3,4). Поради тези причини тази стратегия постепенно започва да се внедрява в различни страни (5,6). Централизирано разтваряне представлява асептично разтваряне на парентерални лекарствени продукти (прахообразни и концентрирани разтвори) във вид за директно приложение на пациента на едно място – най-често болничната аптека, независимо от броя на звената, които ги прилагат. По този начин (централизирано) могат да се приготвят антинеопластични лекарства, антибиотици, парентерални храни, лекарствени продукти за клинични

изпитвания и др. (7) Все повече расте и броят на лекарствата, които са налични на болничния пазар в България (8). Едно популярно научно проучване показва, че средното време за приготвяне на един разтвор може да намалее повече от 4 пъти при централизирано разтваряне в болничната аптека в сравнение с приготвяне от медицински сестри в отделенията (9).

При децентрализираното приготвяне на антинеопластични лекарства всяка клиника/отделение сама разтваря необходимите разтвори (10) – това води до повече лекарствени остатъци от процеса, повече контактни на цитостатици служители, повече замърсени повърхности и липса на защита на персонала поради невъзможност за осигуряване на необходимото оборудване на всички места.

Преди влизането в сила на промяната в нормативната уредба, централизирано приготвяне на цитостатици в България има само в аптеките на три лечебни заведения – една частна болница и две държавни, като в държавните тази специфична дейност е започнала през същата година (2015г.) (11).

В България централизирано разтваряне стартира при лекарствените продукти за системно лечение на злокачествени заболявания. Това регулаторно се случва през месец октомври 2015 година с приетите промени в Наредба № 28/9.12.2008 г. на Министерството на здравеопазването на Република България. Създаден е нов член:

Чл. 37а. (Нов – ДВ, бр. 81 от 2015 г. (*)) (1) Лекарствените продукти за системно лечение на злокачествени заболявания се приготвят в аптеката на съответното лечебно заведение във вид за директно приложение на пациента.

(2) При приготвяне на лекарствените продукти се спазват изискванията на Закона за здравословни и безопасни условия на труд.

Системното лечение на злокачествените заболявания през последните 20 години има все по-голямо значение благодарение на откриването и разработването на множество нови лекарствени молекули, включително и за таргетна и имунотерапия. Като иновативни технологии те са с висока цена и приложението им изисква голям финансов ресурс. Централизираното приготвяне на инжекционните разтвори съобразно утвърдени стандарти е гаранция за максималното оползотворяване на обществените средства и за защита на персонала (12,13).

МЕТОДОЛОГИЯ

Проучването е проведено чрез онлайн комуникация с болнични фармацевти, пряко свързани с централизирано приготвяне на цитостатици в страни, където практикуват. Периодът на реализиране на дълбочинните интервюта с целевите респонденти е юни–август 2022 г.

В проучването участват болнични фармацевти от 9 европейски държави (България, Естония, Ирландия, Литва, Нидерландия, Португалия, Румъния, Хърватия и Швеция). Общият брой на страните, от които бяха поканени участници, беше 12. На всички респонденти бе изпратен специално създаден за целите на проучването въпросник, като допълнително с тях бе осъществена онлайн комуникация и провеждане на дълбочинно интервю. Бяха подбрани участници, които да са представителни за всяка отделна държава, като основен критерий беше да са активни личности в ЕАНР (European Association of Hospital Pharmacy) или ESOP (European Society of Oncology Pharmacy).

Въпросите в анкетната карта засягат следните специфични данни, които бяха обект на нашето проучване:

1. Общ брой на лечебните заведения за болнична помощ в съответната страна
2. Брой болнични лечебни заведения, които работят с онкологични (ОП) и онкохематологични (ОХП) пациенти.
3. Специфики на местата, където се провежда онкологично лечение
4. Работното място, където се разтварят цитостатиците и от какъв персонал се извършва тази дейност
5. Има ли задължителни стандарти, касаещи разтварянето на антинеопластичните лекарства?
6. Изисква ли се допълнителна квалификация на персонала, който приготвя цитостатиците?
7. Какво е оборудването на сектора (мястото) за разтваряне на цитостатици.

РЕЗУЛТАТИ

От предварително подбрани 12 държави, от които да бъдат интервюирани болнични фармацевти, съгласие за участие дадоха респонденти от 9 страни. Отговорите на всички включили се в проучването бяха валидирани и обработени статистически.

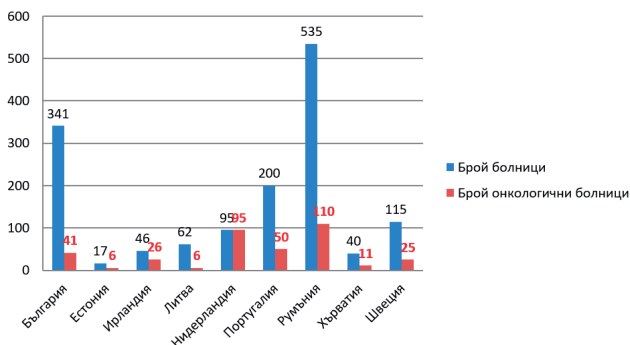
За нуждите на изследването бяха взети статистически данни за населението през 2022 г. на проучваните държави, като с цел минимизиране на евентуалните отклонения и информацията да бъде сравнима, тя е взета от един източник – интернет сайта World Population Review. Той може да бъде публично достъпен на адрес: <https://worldpopulationreview.com>.

Както се вижда от таблица 1, броят на болничните лечебни заведения за държавите, които са включени в проучването, невинаги корелира с населението на дадената страна. В България, която има по-малко население от Португалия и Нидерландия, има значително повече болници, както и най-висок коефициент на осигуреност с болници на 100 000 жители от изследваните държави. В Ирландия, която има приблизително 27% по-малко жители от нашата страна, болниците са около 86% по-малко в сравнение с тези в България. Въпреки че е с най-малък брой лечебни заведения на 100 000 жители, Нидерландия има най-ниска смъртност в резултат на лечими причини от изследваните държави (14). Причината за големия брой болници у нас е, че здравеопазването в България е прекомерно концентрирано около болничната помощ и състояния, които могат да се лекуват в доболничната помощ, у нас се контролират чрез хоспитализации (15). Пациентите със злокачествени заболявания (онкологични и онкохематологични) в България се лекуват само в

Табл. 1. Сравнение на броя на жителите и броя на болниците в изследваните държави

Държава	Население 2022 г.*	Брой болници	Коефициент на осигуреност на 100 000 жители с болници
Румъния	19 350 000	535	2,76
Нидерландия	17 564 000	95	0,54
Швеция	10 551 000	115	1,08
Португалия	10 270 000	200	1,94
България	6 847 000	341	4,98
Ирландия	5 018 000	46	0,91
Хърватия	4 060 000	40	0,98
Литва	2 749 000	62	2,25
Естония	1 322 000	17	1,28

*По данни от сайта <https://worldpopulationreview.com>



Фиг. 1. Сравнение на общия брой болници с броя на болниците за лечение на онкологични (ОП) и онкохематологични пациенти (ОХП) в изследваните държави.

болнични заведения, които могат да бъдат многопрофилни или специализирани.

От участвалите в проучването държави само в Нидерландия всяка болница лекува и пациенти със злокачествени заболявания. В другите страни това се извършва в определени лечебни заведения. Пособени са случаите в Ирландия и Швеция. В Ирландия определени, по-леки терапии могат да се провеждат извън болниците – при личния лекар или в дома на пациента с цел осигуряване на по-добър достъп. В Швеция има 25 централни болници, в които се определя и контролира лечението на злокачествените заболявания, а в болничните им аптеки се приготвят разтворите на цитостатици в тези заведения, както и за намиращи се в региона множество

по-малки лечебни заведения, в които се провежда също терапия на ОП и ОХП. В България лечението на болни със злокачествени заболявания може да се провежда само в болници, многопрофилни или специализирани, като за всяка болница трябва необходимите й разтвори да се приготвят в болничната аптека на съответното лечебно заведение (11).

От изследваните държави България, Румъния и Литва са страните с най-много лечебни заведения на 100 000 жители и едновременно с това са и с най-ниски проценти на болници, които лекуват онкологични и онкохематологични пациенти. Ако разгледаме обаче коефициента на осигуреност с такива болници на 100 000 жители, то България и Румъния са с най-високи коефициенти – съответно 0,59 и 0,56, които са по-високи дори от Нидерландия, където всички болници лекуват и пациенти със злокачествени заболявания. Това показва, че по-малкият процент на онкологични лечебни заведения невинаги означава по-ниска осигуреност на населението с този тип медицински грижи. Това важи само при Литва, а България е с най-добра осигуреност от страните, участващи в проучването, въпреки че само 12% от всички болници лекуват неопластични заболявания.

Според текстовете на Наредба 28 от 9 декември 2008 г. за устройството, реда и организацията на работата на аптеките и номенклатурата на лекарствените продукти разтворите за системно лечение на злокачествени заболявания във вид за директно

Табл. 2. Процентно сравнение на болниците за лечение на ОП и ОХП с общия брой болници

Държава	Брой болници	% болници за лечение на ОХП и ОП спрямо общия брой болници
Нидерландия	95	100%
Ирландия	46	52%
Естония	17	35%
Хърватия	40	27%
Португалия	200	25%
Швеция	115	21,70%
Румъния	535	21,00%
България	341	12%
Литва	62	10%

Забележка: Лечението на ОП и ОХП може да се извършва в многопрофилни или специализирани ЛЗ

Табл. 3. Коефициент на осигуреност с болници за лечение на ОП и ОХП на 100 000 жители за отделните държави, включени в проучването

България	Естония	Ирландия	Литва	Нидерландия	Португалия	Румъния	Хърватия	Швеция*
0,59	0,45	0,51	0,22	0,54	0,48	0,56	0,27	0,23

*Взети са предвид само централните онкологични болници

приложение на пациента се приготвят задължително в болничните аптеки. След приемането на промяната през октомври 2015 на лечебните заведения се дават шест месеца гратисен период, в който да предприемат необходимите действия, за да бъдат в съответствие със законовата уредба. Въпреки това, дори през 2022 г., в България все още има лечебни заведения, в които това се прави в отделенията, от медицински сестри, в нарушение на законодателството. Румъния, Литва и Хърватия са другите държави от нашето проучване, в които още няма 100% централизирано приготвяне на цитостатици. От проведените интервюта изследователският екип установи, че в Ирландия част от лечебните заведения приготвят сами разтворите за лечение на злокачествени заболявания, а друга част ги поръчват на друг изпълнител, а в Швеция една болнична аптека приготвя цитостатици за няколко лечебни заведения.

След обработката на резултатите от въпросниците може да се направи изводът, че разтварянето на цитостатиците се извършва само от фармацевтични техники в три страни: Ирландия, Нидерландия и Литва (когато това се прави в аптеката). В други две

респондентите споделят, че тази дейност се прави „основно“ от фарм. техници (в Естония и Португалия). Данните, които бяха събрани, показват, че помощник-фармацевти/бакалавър-фармацевти/техници и магистър-фармацевти разтварят цитостатици в България, Румъния, Хърватия и Швеция. Единствено в Нидерландия и Швеция се изисква служителите, които разтварят противотуморните лекарства, да имат допълнителна квалификация за асептично приготвяне на разтвори и работа с опасни вещества, като имат и периодични валидации на уменията. В другите изследвани страни такава не се изискват, но всички минават някакъв вид обучение на работното място.

От отговорите в проучванията може да се обобщава, че навсякъде се използват съоръжения и апаратура, отговарящи на специални изисквания за разтваряне на противотуморни лекарства, за да се осигури защита на персонала от опасни за здравето агенти, лекарствения продукт от замърсяване и околната среда от отделяне в нея на токсични вещества. Най-широко разпространени са цитостатичните ламинарни боксове и изолаторите, при които

разтварянето се извършва мануално. В Ирландия използват предимно изолатори, в Румъния, Нидерландия и Литва – ламинарни боксове, а в другите страни и двата вида съоръжения. В Нидерландия и Швеция се използват и автоматизирани системи за приготвяне (роботи). Изборът какво оборудване ще бъде закупено е на управлението на болницата. Стандартите, касаещи централизираното приготвяне на цитостатици, обикновено са национални, препоръчителни, някои са базирани на QUAPOS (Quality Standard for the Oncology Pharmacy Service – ESOP) – в България, Естония и Литва. Само в България, Швеция и Нидерландия от изброените държави изискванията са нормативно регулирани и задължителни. В Португалия и Естония има разработен стандарт, който се спазва, но не е нормативно регулиран.

В Правилата за добра фармацевтична практика, одобрени от министъра на здравеопазването на Република България през 2020 г., са регулирани устройството и организацията на работа в помещението за разтваряне на цитостатици (16), но не и процедурите на приготвяне. Те трябва да бъдат изработени от отговорния магистър-фармацевт. Това предполага значителни вариации в работата на всяка болница и на всеки фармацевт, работещ в сектора за приготвяне на разтвори, поради липса на стандарти.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Направеното проучване показва, че в изследваните 9 държави има централизирано приготвяне на противотуморни лекарства за системно лечение на злокачествени заболявания, които се прилагат интравенозно, макар че в някои от тях (включително България) то все още не се прилага във всички болници. Нашата страна е една от малкото, в която има нормативно регулирани стандарти, касаещи устройството и организацията на работа в сектора за приготвяне на цитостатици, но няма национални стандарти за обучението, което трябва да преминават работещите фармацевти там (както е в Нидерландия и Швеция), което да гарантира еднакъв начин на работа във всички болнични аптеки.

ЛИТЕРАТУРА

- Anderson M., D. Brassington, J. Bolger. Development and operation of a pharmacy-based intravenous cytotoxic reconstitution service. *BMJ*. 1983;286(6358):32–36. DOI: 10.1136/bmj.286.6358.32
- Friedman T.S., M. Triboletti, R.M. Sandusky, S. Katz. Antineoplastic admixture service in a tertiary-care hospital. *Am J Hosp Pharm*. 1984;41(10):2037–44. PMID: 6496492
- Wernli M., F. Bögli, S. Mühlebach, D. Conen. Centralized preparations of cytostatic agents: a method for quality control. *Schweiz Med Wochenschr*. 1994;124(44):1962–5. PMID: 7973528
- Legat C., S. Limat, J. Coutet, F. D'Atoma, M. Jacquet, M.-C. Woronoff-Lemsi. Economic impact of centralized preparation of cytotoxic drugs. *Journal de Pharmacie Clinique*. 2003;22(4):181–185.
- Eddlemon J.K., J.N. Hayman, B.D. Breland. Establishment and operation of an oncology satellite pharmacy. *Am J Hosp Pharm*. 1984;41(10):2045–8.
- Larrourou P., J. Huchet, M.-C. Taugourdeau. Centralized preparation of hazardous drugs. *Pharmaceutisch Weekblad*. 1992;14(3):88–92. DOI: 10.1007/BF01962692
- Lustig A. A centralized intravenous additive system in an Israeli government hospital. *Isr J Med Sci*. 1993;29(2-3):89–93. PMID: 8468177
- Веков Т., В. Белчева, Ж. Колев. Анализ на пазара на реимбурсирани лекарствени продукти за извънболнично лечение в България през 2019 г. *Обща медицина*. 2020;22(5):22–32.
- Plumridge R.J., M. Maher. Justification of a pharmacy intravenous admixture service in an Australian hospital. *Am J Hosp Pharm*. 1993;50(3):463–6. PMID: 8442462
- Димитрова З., И. Гетов, Е. Христов, С. Георгиев, К. Андреевска, В. Маджаров, С. Огнянов, Х. Бургазчиев, Ц. Делийски, К. Цолова. Болнична фармация и поява и развитие на клиничната фармация в САЩ. *Социална медицина*. 2017;25(2/3):10–13. DOI: 10.14748/sm.v0i2-3.4118
- Григорова В., Ц. Стефанова, Е. Григоров. Въвеждане на централизирано разтваряне на цитостатици в България. *Годишник по Болнична фармация*. 2019;5(1):19–23. DOI: 10.14748/ahp.v5i1.6140
- Zuziak S., R. Topor-Madry, A. Pilc, T. Bochenek. The role of the cytostatic drugs unit in rationalization of hospital drugs management—the case study and the analysis of drug utilization. *Pol Merkur Lekarski*. 2014;37(217):43–8. PMID: 25154199
- Hyeda A., E.S. Mariano da Costa. A preliminary analysis of the reduction of chemotherapy waste in the treatment of cancer with centralization of drug preparation. *Rev Assoc Med Bras*. 2015;61(4):368–74. doi: 10.1590/1806-9282.61.04.368.
- State of Health in the EU, THE NEDERLANDS – Country Health Profile 2021
- State of Health in the EU, BULGARIA – Country Health Profile 2021
- МЗ, Правила за добра фармацевтична практика, 2020г., София, БФС.



Адрес за кореспонденция:

Маг.-фарм. Велина Григорова
Факултет „Фармация“, МУ-Варна
бул. „Цар Освободител“ 84
Варна 9000
e-mail: veligrig@abv.bg

ORCID: 0000-0002-6193-0178

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ ORIGINAL ARTICLES

АНТИБИОТИЧНА РЕЗИСТЕНТНОСТ И МОНИТОРИРАНЕ НА АНТИБИОТИЧНА КОНСУМАЦИЯ В БОЛНИЦИТЕ

Михаил М. Петров^{1,2}

¹*Катедра по медицинска микробиология и имунология „Проф. д-р Елисей Янев“, Фармацевтичен факултет, Медицински университет – Пловдив*

²*Научноизследователски институт на Медицински университет – Пловдив*

ANTIBIOTIC RESISTANCE AND MONITORING OF ANTIBIOTIC CONSUMPTION IN HOSPITAL SETTINGS

Michael M. Petrov^{1,2}

¹*Department of Medical Microbiology and Immunology „Prof. Dr. Elissay Yanev“, Faculty of Pharmacy, Medical University–Plovdiv, Bulgaria*

²*Research Institute at Medical University–Plovdiv, Bulgaria*

РЕЗЮМЕ

Въведение: Антибиотиците са едно от най-ключовите открития в човешката история. За съжаление, глобалното нарастване на антимикробната лекарствена резистентност се превърна в един от най-актуалните съвременни медицински проблеми. Мониторингът на антибиотичната консумация е един от най-важните компоненти на всички програми, целящи овладяване на проблема с резистентността.

Цел: Да бъде представен безплатен и международно стандартизиран електронно-базиран метод за изчисляване консумацията на антибиотици в болниците и в обществото.

Методология: Системата за класификация на антимикробните средства ATC/DDD (Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose), която е международен стандарт за изчисление на антибиотична консумация в единна техническа мерна единица – дефинирана дневна доза (DDD).

Практически примери и препоръки: Проблемът с нарастващата антибиотична резистентност е обсъждан за първи път на официален международен форум на конференцията „Микробната заплаха“ в Копенхаген през 1998 г. Мониторингът на антибиотичната употреба е един от ключовите компоненти в „Стратегията на Европейската общност за борба с антибиотичната резистентност“ от 2001 година. За улеснение на потребителите за изчисляването на антибиотична консумация са създадени готови софтуерни програми като ABC calc и AMC Tool, които инкорпорират в себе си ATC/DDD системата и се предлагат свободно за работа без заплащане.

Дискусия: Според последния доклад на ECDC общата консумация на антибиотици в страните от ЕС бележи тенденция за намаляване след 2014 година, като данните за 2020 година показват, че антибиотичната консумация е спаднала още повече по време първата година от пандемията от COVID-19. Единственото изключение е България, където тя се е увеличила двойно.

Заклучение: Данните на ECDC показват, че страната ни изостава значително от останалите държави в ЕС и са необходими незабавни строги мерки и действия в борбата с нарастващата антибиотична резистентност. При наличието на безплатни електронно-базирани автоматизирани програми за мониториране на антибиотичната консумация много полезно би било те да се използват по-широко в българските болници, като болничните фармацевти трябва да играят ключова роля в този процес.

Ключови думи: антибиотици, антибиотична резистентност, антимикробна лекарствена резистентност, антибиотична консумация

ABSTRACT

Introduction: Antibiotics are one of the key discoveries in human history. Unfortunately, the global rise in antimicrobial drug resistance has become one of the most pressing medical problems. Monitoring of antibiotic consumption is one of the most important components of all programs aimed at controlling the problem with the rising antimicrobial resistance.

Aim: The aim of this article is to present a free and internationally standardized electronic-based method for calculating the consumption of antibiotics in hospitals and in society.

Methodology: The system for classification of antibiotic agents ATC/DDD (Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose), which is an international standard for calculation of antibiotic consumption in a universal technical unit of measurement—defined daily dose, is used.

Practical Examples and Recommendations: The problem with the increasing antibiotic resistance was first discussed internationally at The Microbial Threat conference in Copenhagen in 1998. Monitoring antibiotic consumption is one of the key components of The European Community Strategy Against Antimicrobial Resistance from 2001. For the convenience of the users, open-source free software programs, incorporating the ATC/DDD system, such as ABC Calc and AMC Tool have been created for easy calculation of antimicrobial consumption.

Discussion: According to the latest ECDC report, total antibiotic consumption in EU countries has been decreasing since 2014, with data for 2020 showing that antimicrobial consumption has decreased further during the first year of the COVID-19 pandemic. The only exception is Bulgaria, where it has doubled.

Conclusion: ECDC data show that our country lags significantly behind other EU countries and immediate strict measures and actions are needed to combat the rising tide of antimicrobial resistance. Given the availability of free open-source programs for monitoring antimicrobial consumption, it would be very helpful to use them more widely in Bulgarian hospitals, and hospital pharmacists should play a key role in this process.

Keywords: antibiotics, antimicrobial resistance, antibiotic consumption

ВЪВЕДЕНИЕ

Повечето инфекциозни заболявания и техните причинители са известни още от древността. Острите респираторни инфекции, ХИВ/СПИН, диарийните инфекции, туберкулозата и маларията и досега вземат ежедневно хиляди жертви по целия свят. С откритието на ваксините и въвеждането на широко-мощни имунизационни практики и програми някои от инфекциозните заболявания като вариолата бяха ерадикирани. Независимо че ваксинацията си остава най-надеждният метод за предпазване от заразените болести, за повечето от най-смъртоносните инфекциозни заболявания, ваксини не са разработени (1). Така като един лъч светлина, през 19-ти век в помощ на човечеството се появяват антибиотиците (АБ). Това са и двете революционни открития в инфектологията: имунопрофилактика чрез ваксини и антимикробната лекарствена терапия на инфекциите.

Като резултат от тези открития е постигнато отчетливо намаляване на смъртността от инфекциозни болести, много осезаемо повишена продължителност на живота и преживяемост след все по-сложни съвременни инвазивни медицински интервенции (2). За съжаление, паралелно с това се появи

и един от най-актуалните съвременни медицински проблеми – глобалното нарастване на антибиотичната резистентност (3).

ЦЕЛ

Целта на настоящата работа е да представи пред медицинската общественост един стандартизиран с европейските и световните изисквания, същевременно безплатен електронно-базиран автоматизиран метод, чрез който може да се изчислява консумацията на антибиотици в болниците и в обществото.

МЕТОДОЛОГИЯ

Представена е системата за класификация (Anatomical Therapeutic Chemical – АТС) на антимикробните средства АТС/DDD която е международен стандарт за изчисление на антибиотична консумация в единна техническа мерна единица, наречена дефинирана дневна доза (Defined Daily Dose – DDD).

ПРАКТИЧЕСКИ ПРИМЕРИ И ПРЕПОРЪКИ

Нарастващата антимикробна лекарствена резистентност през последните години е сред водещи-

те проблеми на световното здравеопазване и сред главните приоритети, изискващи незабавни мерки и тясно международно сътрудничество на най-високо ниво: Световната здравна организация (СЗО), Центъра за контрол и превенция на заболяванията в гр. Атланта, САЩ (CDC), Европейския център за контрол на заболяванията (ECDC) и т.н. Антибиотичната резистентност (АР) е свързана с нерационалната, прекомерната и неправилната употреба на антибиотиците. Навлизаме в ерата на полирезистентните бактерии или „Superbugs“, които са устойчиви на почти всички известни до момента антибиотици. За съжаление, отскоро, особено в болничните отделения, започнаха да се изолират дори и панрезистентни (от старогръцки *πάν* = всичко) бактерии, показващи резистентност към всички известни до момента антибиотични препарати (4).

Известно е, че АР се предизвиква от няколко взаимосвързани фактора:

- **свръхупотребата** (в хуманната медицина, ветеринарната медицина и в селското стопанство): неправилната периперативна профилактика, силният антибиотичен натиск и консумация в интензивните отделения, презастраховането и използването на дълги лекарствени курсове и ненужни антибиотични комбинации, масовата употреба на антибиотици при животните и т.н.

- **недостатъчната употреба:** липсата на придържане към предписанията (compliance) при пациентите, използването на недостатъчна доза, неправилен дозов интервал, недостатъчна продължителност на терапията и т.н.

- **неправилната употреба:** самолечението без консултация с доктор, погрешно назначение на антибиотик (за вирусни инфекции или при нетежко болни деца), съхраняването и употребата на стари и неактивни медикаменти и т.н.

Нарастващата АР и намаляването на ефективността на антибиотиците води до терапевтични проблеми в световен мащаб и в крайна сметка пациентите с инфекции, причинени от мултирезистентни и панрезистентни микроорганизми, не могат да бъдат излекувани (5). Този факт сам по себе си, освен че е причина за покачването на смъртността от инфекции за пациентите, генерира и голяма икономическа и социална тежест върху системата на здравеопазване и семейството на пациента (6). Те са свързани със продължителна загуба на работоспособност, удължен болничен престой, високи разходи за диагностика и лечение и водят до нарастващо недоверие в медицината (7,8).

Резистентността на бактериите към даден антибактериален препарат може да бъде първична (вродена) или вторична (придобита).

Първична/вродена (Intrinsic) резистентност: определя се от генетичния материал на дадения бактериален вид. Тя е видово-специфичен белег и опосредства неподатливост на целия бактериален вид към някое конкретно антибиотично средство. Например всички Грам-отрицателни бактерии са природно-резистентни към Penicillin G и към гликопептиди.

Вторична/придобита (Acquired) резистентност: микробният вид е естествено чувствителен към даден антибиотик, но някои щамове вътре във вида проявяват резистентност към него или това вече е щамово-специфичен белег. Например дивите щамове *Escherichia coli* са обичайно чувствителни към почти всички бета-лактамни антибиотици, но продуцентите на Extended spectrum beta-lactamas (ESBL) са резистентни към повечето пеницилини и цефалоспорини (9).

Вторичната резистентност на бактериите към антимикробните агенти може да бъде медирана посредством един или няколко от следните основни механизми:

- **Пермеабилитетни:** Намаляване вътреклетъчната кумулация и концентрация на антимикробния агент в резултат на затруднено навлизане и/или на увеличен ефлукс на антибиотика (напр. увеличаваният ефлукс и загубата на ключови транспортни OpgD-протеини при карбапенем-резистентните *Pseudomonas aeruginosa*)

- **Ензимна инактивация:** Ензимно унищожаване на антибактериалния агент вътре или извън клетката (напр. ESBL-продуциращите Грам-отрицателни бактерии от род *Escherichia* и род *Klebsiella*).

- **Таргетна модификация:** Промяна в мишената на действие на антимикробното средство, така че то да не може да се свързва и взаимодейства с нея (напр. метицилин-резистентните щамове *Staphylococcus aureus* – MRSA).

Световната конференция „Микробната заплаха“ по проблеми на антибиотичната резистентност в гр. Копенхаген 1998 г. е може би първият официален международен форум, на който основно и задълбочено се разглежда именно сериозността на проблема с разпространението на все повече щамове микроорганизми, показващи множествена лекарствена резистентност и необходимостта от обединени и навременни мерки за ограничаването на този повсеместно наблюдаван процес (10). Ключов елемент в обединените международни усилия в тази посока

е становището на комисията на независимите учени към ЕС от 1999 година, препоръчващо балансираното намаляване на световната консумацията на антибиотици в хуманната медицина, ветеринарната медицина и селското стопанство (11).

През юни 2001 г. специална комисия към Европейския съюз представя „Стратегия на Европейската общност за борба с антибиотичната резистентност“ (12). Стратегията се състои от петнадесет точки на действие в четирите ключови области:

- I. Надзор (Surveillance) на лекарствената резистентност и на антибиотичната консумация;
- II. Превантивни и профилактични мерки;
- III. Научноизследователска дейност и разработване на нови продукти;
- IV. Международно сътрудничество.

Важна част от Стратегията е и приетата през ноември същата година „Препоръка на Съвета по рационално използване на антибиотици в хуманната медицина“. Основен момент в нея е изискването към страните членки и кандидат-членки (каквато по това време е България) да разработят „*Национални стратегии за борба с антибиотичната резистентност*“, както и изграждането на „*Национална мрежа за надзор и контрол на заразните болести*“ (13). В последните години се приеха и имплементираха още няколко международни плана и стратегии, като последната е програмата „The EU4Health“ (2021-2027), приета в рамките на пандемията от КОВИД-19. Това е и най-мощната във финансово отношение здравна програма досега, в която са отделени 1,5 милиарда евро като средства за страните от ЕС, различни здравни и неправителствени организации, за разработването на приоритети в националното и глобално здравеопазване, целящи ограничаване и намаляване на антимикробната лекарствена резистентност (14).

Връзката между антибиотичната консумация (АК) и АР се изследва отдавна, като в голям процент от случаите е доказана неоспорима зависимост между активното използване на даден антибиотик или антибиотична група и нарастването на лекарствената резистентност към тях (15). Мониторингът на антибиотичната употреба е много важно за всяко отделение, болница, град и държава и неслучайно е един от четирите ключови компонента от „Стратегията на Европейската общност за борба с антибиотичната резистентност“ от 2001 година (12). Сферата на изследване на употребата на лекарства започва да привлича внимание още през 60-те и 70-те години на миналия век. В началото на 90-те години на 20-и век редица болници в Европа започват

усилено да публикуват данни от различни проучвания относно връзката между употребата на антимикробни средства и бактериалната резистентност (15). Използвайки главно данните от болничната аптека някои от тях отчитат антибиотичната консумация, отнесена към броя пациенти (пациентодни), други – отнесена към броя дни на антибиотична употреба (антибиотикодни), трети отбелязват антибиотичната консумация към броя на заетите болнични легла (леглодни) и т.н. (16). В резултат на това различните изследвания използват различни мерни единици и често сравнението на резултатите от проучванията е затруднено или дори невъзможно. Постепенно се налага заключението, че за целите на мониторинга на антибиотична консумация е необходимо унифицирането на методологията за събиране, обработване и представяне на данните и резултатите от системите за надзор, както и приемането на единна универсална мерна единица.

В стремежа да се елиминират несъответствията между системите за мониторинг на лекарствена употреба и използваните различни мерни единици за първи път в Норвегия е разработена нова техническа мерна единица, наречена дефинирана дневна доза (Defined Daily Dose – DDD). Дефинираната дневна доза е предполагаемата средна поддържаща дневна доза за едно лекарство, използвано за основното му показание при възрастен пациент със средно тегло 70 килограма. DDD е техническа мерна единица и не отразява непременно препоръчителната или реално предписаната дневна доза при всеки един пациент. Освен това е неприложима при деца, но позволява унифицирано събиране на данни и сравняване на резултатите от проучванията. В допълнение, нарастващият интерес в това поле на науката закономерно довежда до разработването и на единна класификационна система на лекарствата. Това е Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) – системата за класификация на отделните лекарствени вещества в йерархичен ред с пет отделни нива. Така всяко лекарствено вещество получава уникален единен международен код.

Например:

АТС кодът на азитромицин (azithromycin) е **J01FA10**, което означава, че той е в

Група: J – антиинфекциозни лекарства за системна употреба

Подгрупа: J01 – антибактериални лекарства за системна употреба

Подгрупа: J01F – макролиди, линкозамиди и стрептограмини

Подгрупа: J01FA – макролиди

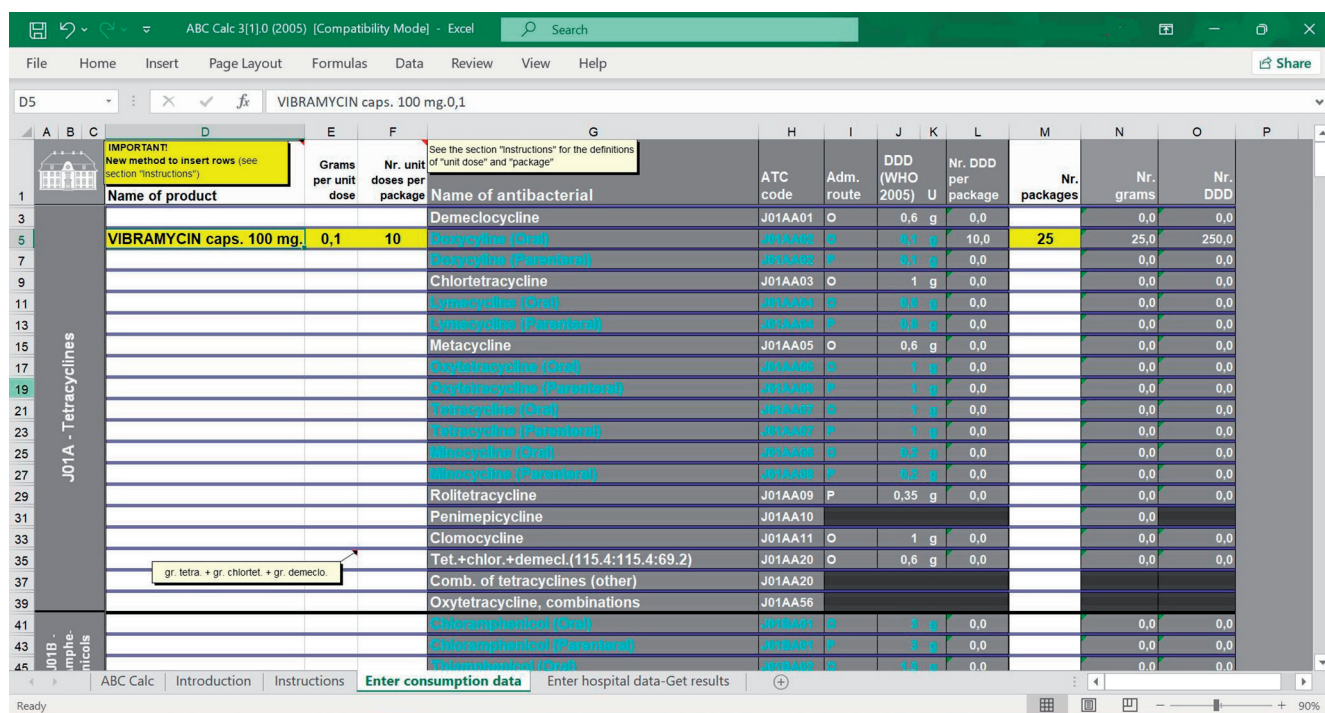
През 1981 г. системата ATC/DDD е препоръчана от СЗО като международен стандарт в изследванията на употребата на лекарства, а през 1982 г. е създаден Специализиран център за статистическа методология към СЗО (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology), на който е възложено менажирането на ATC/DDD системата (17). За улеснение на потребителите за изчисляването на АК са създадени готови софтуерни програми, които инкорпорират в себе си ATC/DDD системата и се предлагат свободно за работа без заплащане. Началото на такива програми е поставено от д-р Доминик Моне, работещ тогава в Statens Serum Institute (SSI) в гр. Копенхаген, Дания, който създава апликацията в Excel: ABC Calc (18). Антибиотичният калкулатор – ABC Calc, е програма, предназначена изключително за изчисляване на антибиотичната употреба в болниците. Тя е лесна за употреба, съдържа подробно упътване и се състои в няколко последователни стъпки.

На първия етап се попълва наименованието на съответния антибиотик, който е използван в болницата и съответства на точно определеното антибиотично вещество в системата ATC/DDD. В представения пример (Фиг. 1) ще изчислим броя употребени DDD за един антибиотик за в едно болнично отделение със 16 легла за месец юни 2022 година. В дадения пример антибиотикът е Vibramycin от 100 mg, отговарящ по системата ATC на перорален

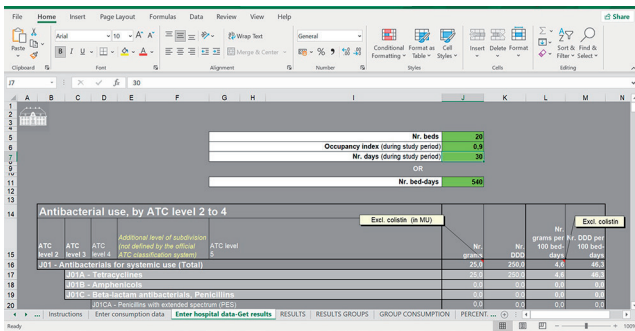
Doxycycline с код J01AA02. В първата графа вписваме името на антибиотика (VIBRAMYCIN caps 100 mg). В следващите графи се попълват грамовете (100 mg = 0,1 g) и броят на таблетките в опаковката (10 броя), които са изразходвани за периода. Следват графи с предварително зададени стойности (ATC-код, DDD, както и брой DDD в опаковка). Остава да се попълни броят на използваните опаковки за периода на проучването. В дадения пример са изразходвани 25 опаковки за един месец. В последната графа приложението автоматично изчислява броя DDD за този антибиотик (в примерния вариант консумацията е 250 DDD).

Премайнава са на следващия етап: въвеждане на знаменателя, т.е. в посочения примерен случай на броя леглодни. Този показател или се взема директно от болничната система или се изчислява по формулата: брой легла в отделението X индекса на заетост на леглата X броя дни. В дадения пример отделението е с 20 легла, от които за целия период (юни 2022 г.) 18 са били заети всеки ден (индекс на заетост = 0,9). Получава се 540 броя леглодни. Отдолу в приложението автоматично се изчисляват данните за консумацията на антибиотици като цяло и по групи (Фиг. 2).

В посочения пример се получава цялостна консумация на антибиотици от 46,3 DDD на 100 леглодни (като в този пример всичко е за сметка на Doxycyclin). Естествено при всяко проучване трябва



Фиг. 1. Въвеждане на данните за употребените таблетки и опаковки Doxycycline в едно болнично отделение за един месец в Excel-апликацията ABC Calc



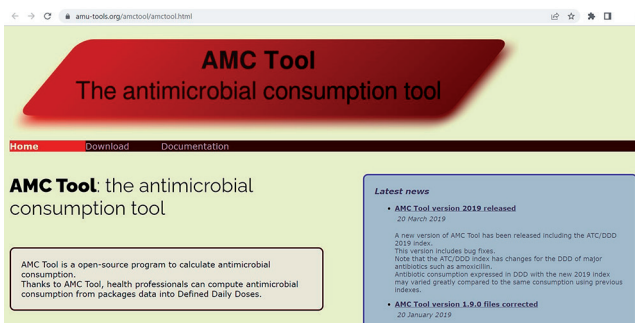
Фиг. 2. Въвеждане на данните за броя леглодни за периода на изследването в ABC Calc и автоматично изчисляване на консумацията на антибиотици

ва първо да се въведат всички употребени антибиотици за периода на проучването и след това да се разглеждат резултатите за броя изразходвани DDD на 100 леглодни, както и разпределението по антибиотични групи и подгрупи.

Програмите и приложенията за автоматично изчисляване на АК естествено еволюират, постепенно преминават под егидата на СЗО и ECDC (за Европа) и в момента официалната програма за изчисления на АК със свободен достъп е общодостъпна на сайта на European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). Наименованието и е AMC Tool (Antimicrobial Consumption Tool).

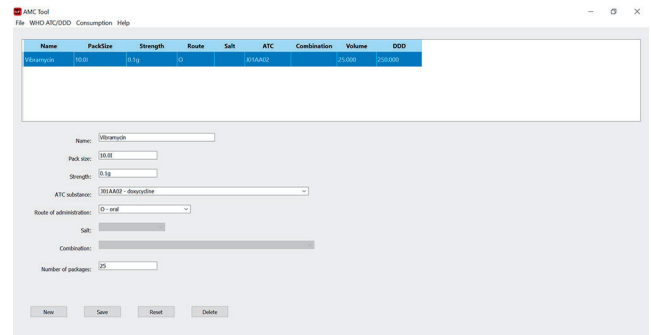
AMC Tool е наследник на създаденото от D. Monnet Excel-приложение ABC Calc. Между 2011 и 2015 г. AMC Tool е частично финансиран от Европейския център за превенция и контрол на заболяванията (ECDC) по рамковия договор ECDC/2012/042 (19). AMC Tool е официалната програма на ECDC за изчисляване на АК, предоставя се безплатно за свободно ползване и се актуализира всяка година, за да включва най-новите номенклатури, кодове и промени в системата ATC/DDD (Фиг. 3).

Демонстриран е същият пример с антибиотика Vibramycin от 100 mg. И тук на първия етап се попълва наименованието на съответния антибиотик (Vibramycin). В следващите граfi се попълват



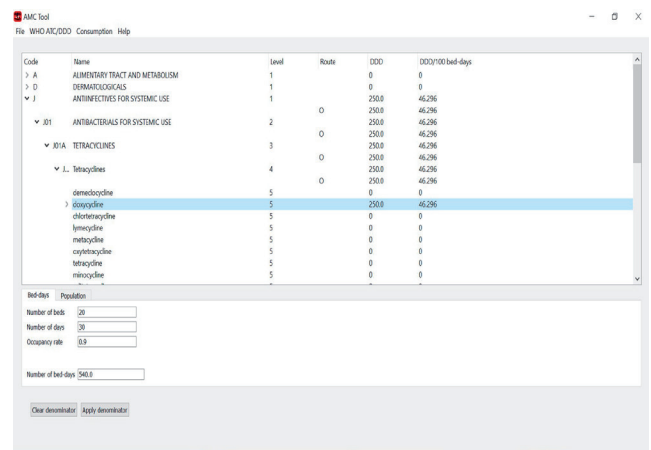
Фиг. 3. Официална програма на ECDC за изчисляване на антибиотична консумация със свободен достъп AMC Tool (Antimicrobial Consumption Tool)

броят на таблетките в опаковката – в тази апликация след бройката се добавя и буквата „i“, отговаряща на 10 items (или 10 броя таблетки в опаковка), а след това се попълва грамажа (0.1 g) на една таблетка в грамове (100 mg = 0,1 g). Избира се от системата ATC кодът, отговарящ на доксициклин (J01AA02), указва се начинът на приложение („O“ – oral или перорален) и най-долу се попълва броят на опаковките, които са изразходвани за периода (25 броя опаковки) за 30 дни (Фиг. 4).



Фиг. 4. Въвеждане на данните за употребените таблетки и опаковки Doxycycline в едно болнично отделение за един месец в програмата AMC Tool

В следващия етап аналогично се въвеждат броят леглодни, като програмата AMC Tool отново автоматично изчислява резултатите за консумацията на антибиотици като цяло и по групи (Фиг. 5).



Фиг. 5. Въвеждане на данните за броя леглодни за периода на изследването в програмата AMC Tool и автоматично изчисляване на консумацията на антибиотици

Дискусия

Excel-апликацията ABC Calc е използвана за изчисляването на първите национални данни за АК в страната през далечната 2002 г. като част от Националната програма за надзор на инфекции-

те, антибиотичната резистентност и антибиотичната консумация – Bulgarian Surveillance Tracking Antimicrobial Resistance (BulSTAR). Информацията за използваните антибиотици е получена на база продажбите в страната по данни на Intercontinental Marketing Services Health Inc. (IMS-Health). Според получените данни болничната АК за 2002 е равна на 47,4 DDD на 100 леглодни (20). Това означава, че приблизително всеки втори пациент в болницата всеки ден е на терапия с някакъв антибиотик. Обобщените национални данните за АК във всяка една страна от ЕС по настоящем се събират чрез програмата ESAC-Net на ECDC (21).

Според последния доклад на ECDC общата консумация на антибиотици в страните от ЕС показва тенденция за намаляване след 2014 г., като данните за 2020 година предполагат, че АК е спаднал още повече по време първата година от пандемията от COVID-19. Единственото изключение е България, където тя се е увеличила двойно (за сметка на увеличената употреба главно на azithromycin) и в амбулаторния, и в болничния сектор (22). Тази тенденция се потвърждава и от данните за дейността в лечебните заведения за първото тримесечие на 2022 г. (23) Недобрият контрол върху антибиотиците, липсата на национална стратегия и план за действие по проблема с нарастващата антибиотична резистентност и данните на ECDC показват, че страната ни изостава значително от останалите държави в ЕС и са необходими незабавни, категорични и строги мерки и действия в тази насока.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проследяването на консумацията на антибиотици в дадена страна е важен компонент от националната стратегия и план за действие в международната борба с нарастващата антибиотична резистентност. Количеството на потреблението може да бъде измерено на много различни нива (на ниво държава, регион, болница, болнично отделение). Това позволява да се вземат информирани решения за това къде да се съсредоточат усилията за намаляване на ненужното използване на антибиотици. При наличието на безплатни електронно-базирани автоматизирани програми за мониториране на антибиотичната консумация много полезно би било те да се използват по-широко в българските болници. Данните от подобни изследвания са полезни както за оценката на резултатите от различни инициативи и интервенции, целящи намаляване на антибиотичната резистентност, така и за целите на сравнителния анализ между отделните държави/региони/болници/болнични

отделения. Болничните фармацевти имат ключова роля и трябва много активно да се включват като задължителен участник в интердисциплинарните комисиите по антибиотична политика, борбата с антибиотичната резистентност, мониторирането на антибиотичната консумация и контрола на инфекциите свързани с медицинско обслужване (ИСМО).

ЛИТЕРАТУРА

1. Bloom DE, Cadarette D. Infectious Disease Threats in the Twenty-First Century: Strengthening the Global Response. *Front Immunol.* 2019;10:549. doi:10.3389/fimmu.2019.00549
2. Adediji WA. The treasure called antibiotics. *Ann Ib Postgrad Med.* 2016;14(2):56-57.
3. World Health Organization (2014). Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance [Online]. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564748> (Accessed: 23 June 2022).
4. Karakonstantis S, Kritsotakis EI, Gikas A. Pandrug-resistant Gram-negative bacteria: a systematic review of current epidemiology, prognosis and treatment options. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(2):271-282. doi:10.1093/jac/dkz401
5. Кирилов Б, Стоименова А, Григоров Е, Георгиев С, Петкова-Георгиева Е. Рационална употреба на лекарствата. Издател: ТЕА Дизайн ООД, ISBN 978-619-90647-9-5, София, 2019г., с.25.
6. Григоров Е, Белчева В, Салчев П. Място и роля на здравноикономическите и фармакоикономическите анализи за стабилността на здравната система. *Здравна икономика и мениджмънт.* 2014;14(3):3-10.
7. Infectious Diseases Society of America (2021). Drug-resistant Infections Led to \$1.9 Billion in Health Care Costs, More Than 10,000 Deaths Among Older Adults in One Year [Online]. Available at: [https://www.idsociety.org/news--publications-new/articles/2021/drug-resistant-infections-led-to-\\$1.9-billion-in-health-care-costs-more-than-10000-deaths-among-older-adults-in-one-year/](https://www.idsociety.org/news--publications-new/articles/2021/drug-resistant-infections-led-to-$1.9-billion-in-health-care-costs-more-than-10000-deaths-among-older-adults-in-one-year/) (Accessed: 23 June 2022).
8. Щерева-Тзуни Д, Насева Е. Същност и използване на икономически анализипри провеждане на научноизследователска разработка *Обща медицина.* 2020;22(5):100-104.
9. Reygaert WC. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiol.* 2018;4(3):482-501. doi:10.3934/microbiol.2018.3.482
10. Conclusions of the European Union Conference on 'The microbial threat', 9-10 September 1998. The Copenhagen Recommendation. Ministry of Health Ministry of Food, Agriculture and Fisheries. *Vet Res.* 1999;30(1):119-122.
11. Frimodt-Møller N. Microbial Threat--The Copenhagen Recommendations initiative of the EU. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health.* 2004;51(8-9):400-2. doi: 10.1111/j.1439-0450.2004.00786.x.
12. Bronzwaer S, Lönnroth A, Haigh R. The European Community strategy against antimicrobial resistance. *Euro Surveill.* 2004;9(1):30-4. doi: 10.2807/esm.09.01.00441-en.
13. Council of the European Union (2002). Council Recommendation of 15 November 2001 on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine (Text with EEA relevance), Official Journal L 34, 13-16 [Online].

- Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32002H0077> (Accessed: 23 June 2022).
14. European Union. European commission (2021). EU4Health programme 2021-2027 – a vision for a healthier European Union. [Online]. Available at: https://ec.europa.eu/health/funding/eu4health-programme-2021-2027-vision-healthier-european-union_en (Accessed: 23 June 2022).
 15. Monnet DL. Measuring antimicrobial use: the way forward. *Clin Infect Dis.* 2007;44(5):671-673. doi:10.1086/511649
 16. Grau S, Bou G, Fondevilla E, Nicolás J, Rodríguez-Maresca M, Martínez-Martínez L. How to measure and monitor antimicrobial consumption and resistance. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31 Suppl 4:16-24. doi:10.1016/S0213-005X(13)70128-9
 17. World Health Organization (2022). WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Norwegian Institute of Public Health. [Online]. Available at: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (Accessed: 23 June 2022).
 18. Hutchinson JM, Patrick DM, Marra F, et al. Measurement of antibiotic consumption: A practical guide to the use of the Anatomical Therapeutic Chemical classification and Defined Daily Dose system methodology in Canada. *Can J Infect Dis.* 2004;15(1):29-35. doi:10.1155/2004/389092
 19. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (2022). ABC Calc (AMC Tool). [Online]. Available at: https://www.escmid.org/research_projects/study_groups/study_groups_a_f/antimicrobial_stewardship/abc_calc_amc_tool/ (Accessed: 23 June 2022).
 20. Petrov M, Hadjieva N, Kantardjiev T, Velinov T, Bachvarova A. Surveillance of antimicrobial resistance in Bulgaria - a synopsis from BulSTAR 2003. *Euro Surveill.* 2005;10(6):7-8. doi:10.2807/esm.10.06.00548-en
 21. Robertson J, Vlahović-Palčevski V, Iwamoto K, et al. Variations in the Consumption of Antimicrobial Medicines in the European Region, 2014-2018: Findings and Implications from ESAC-Net and WHO Europe [published correction appears in *Front Pharmacol.* 2021 Sep 30;12:765748]. *Front Pharmacol.* 2021;12:639207. Published 2021 Jun 17. doi:10.3389/fphar.2021.639207
 22. Högberg LD, Vlahović-Palčevski V, Pereira C, et al. Decrease in community antibiotic consumption during the COVID-19 pandemic, EU/EEA, 2020. *Euro Surveill.* 2021;26(46):2101020. doi:10.2807/1560-7917.ES.2021.26.46.2101020
 23. Веков Т, Митев М, Колев Ж. Болничната помощ в България през първото тримесечие на 2022 г. – икономически анализ на показателите в условията на затихваща COVID-19 пандемия. *Медицински мениджмънт и здравна политика.* 2022;53(1):3-13.

**Адрес за кореспонденция:**

Доц. д-р Михаил М. Петров, д.м, м.з.м.
Катедра по медицинска микробиология и имунология
„Проф. д-р Елисей Янев“
Фармацевтичен факултет
Медицински университет – Пловдив
бул. „Васил Априлов“ 15А
Пловдив 4000
e-mail: Mihail.Petrov@mu-plovdiv.bg

ORCID: 0000-0002-6214-3408

**ОБЗОР
REVIEW**

**ПРЕГЛЕД НА СИСТЕМНИТЕ ПОДХОДИ И АДЮВАНТНАТА ТЕРАПИЯ
ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО НА РЕЗЕКТАБИЛЕН КОЛОРЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ
ПРИ ВЪЗРАСТНИ ПАЦИЕНТИ**

Крум Кафеджийски

Факултет „Фармация“, Медицински университет – Плевен

**REVIEW OF SYSTEMIC APPROACHES AND ADJUVANT THERAPY
IN THE TREATMENT OF RESECTABLE COLORECTAL CANCER
IN ADULT PATIENTS**

Krum Kafedjijski

Faculty of Pharmacy, Medical University–Pleven

РЕЗЮМЕ

Колоректалният карцином продължава да представлява сериозен проблем за съвременната медицина и в частност лечението при възрастни пациенти. Описани са и специфичните затруднения при лечението на тази популация. Също така в този литературен обзор е анализирана и адювантната химиотерапия при лечението на резектабилен колоректален карцином, стадии II и III. Разгледана е още и безопасността и ефикасността на адювантната химиотерапия, както и специфичните затруднения при лечението на тези пациенти. Оценена е продължителността на живота в години в зависимост от възрастта по време на поставяне на диагнозата, както и на броя на съпътстващите хронични заболявания. Обобщени са и последните данни, които препоръчват рутинната употреба на адювантна химиотерапия при по-здрави възрастни пациенти със стадий III, както и стадий II с по-висок риск. Отчетено е, че възрастните пациенти със значими функционални нарушения не са подходящи кандидати за адювантна химиотерапия.

Ключови думи: колоректален карцином, обща преживяемост, флуоропиримидини, адювантна химиотерапия

ABSTRACT

Colorectal cancer continues to present a serious problem for the modern medicine and in particular regarding the treatment of older patients. Specific difficulties are described for the treatment of this population. The adjuvant chemotherapy for the treatment of stage II and III resectable colorectal cancer is analyzed. The safety and efficacy of the adjuvant chemotherapy as well as the specific difficulties for the treatment of these patients are also reviewed. The life expectancy in years depending on the age during diagnosis and also the number of concurrent chronic diseases are assessed. The latest data are summarized, which recommend the routine use of adjuvant chemotherapy in more fit patients with stage III and high-risk stage II cancer. It is also outlined that older patients with significant functional impairments are not suitable candidates for adjuvant chemotherapy.

Keywords: colorectal cancer, overall survival, fluoropyrimidines, adjuvant chemotherapy

ВЪВЕДЕНИЕ

Колоректалният карцином (КРК) е социално-значимо злокачествено заболяване поради високата си честота на заболяемост и смъртност като се нарежда на трето място по честота сред онкологичните заболявания, както и на второ място като причинител на смърт от онкологични заболявания в глобален мащаб (1). През 2020 г. са регистрирани 1 931 590 нови случаи на КРК като от тях са починали 935 173, което представлява съответно 10,0% и 9,4% от общия брой на онкологични заболявания и смъртни случаи в глобален мащаб. Заболяемостта от КРК е с по-висока честота сред мъжете, като съотношението мъже-жени е 1,4/1. За страните от Европейския съюз смъртността, причинена от КРК, варира между 9–14/100 000 жени и 15–20/100 000 мъже, като 5-годишната преживяемост при тези пациенти е 30,9–60% при жените и 28,5–57% при мъжете. Регистрирани са 2531 нови случаи с КРК, от които 54,4% са при мъже. Фактичката заболяемост по пол е 41,2/100 000 мъже и 32,7/100 000 жени. Тенденциите в средногодишната заболяемост показват увеличение – при мъжете с 4,1%, а при жените с 3,0%. Заболяемостта от КРК се увеличава с напредване на възрастта, като достига своя пик при 75–85-годишните. През 2016 г. са диагностицирани в метастазирал стадий (IV) 22,0% от болните с КРК в България.

През последните години в терапията на КРК се въведе комбинирани терапии с таргетен агент, които са основното средство на избор на лечение на метастазирал КРК (2 3). Докато непрекъснато се развиват и въвеждат нови лекарствени комбинации, все още е трудно да се направи пробив при лечението на метастазирал КРК, като прогнозата остава лоша при средна обща преживяемост (mOS) между 25–30 месеца (4,5).

РИСКОВИ ФАКТОРИ

Синдром на Линч

Синдромът на Линч представлява най-честата форма на генетично детерминиран КРК, като заболяването е в резултат на наличието на герминативна мутация на гени, които са свързани с ДНК-репарацията (Mismatch Repair Genes – MMR): MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2.

Други рискови фактори за КРК

Пациенти, които са били диагностицирани с хронични възпалителни заболявания на дебелото черво, като улцерозен колит или болест на Крон, имат завишен риск от развитието на КРК. Към дру-

гите рискови фактори спадат тютюнопушенето, употребата на алкохол, консумацията на червени меса, захарен диабет, затлъстяване и други.

Роля на витамин D при КРК

Проучванията показват, че недостигът на витамин D може да доведе до развитие на КРК и че съвременното приемане на хранителни добавки, съдържащи витамин D, намаляват този риск. При пациентите с КРК ниските плазмени нива на витамин D най-общо са свързани и с по-лоша преживяемост.

Екзогенни фактори

Приемът на богата на целулоза храна в дебелото черво има свойството да абсорбира и неутрализира действието на канцерогените. От своя страна, бедната на целулоза храна намалява обема на изпражненията, като също и забавя чревния пасаж, с което удължава действието на канцерогените върху лигавицата. Други съществени фактори са тютюнопушенето и злоупотребата с алкохол.

TNM система за стадиране

Стадирането на КРК се основава на известната TNM класификация (6). Съществуват пет стадия: стадий 0 (нула) и стадии от I до IV. Стадият предоставя общ начин за описание на раковото заболяване. Според тази система буквата T плус буква или номер от 0 до 4 се използва, за да се опише до колко първичният тумор е прораснал в стената на дебелото черво. Някои стадии са съответно разделени на по-малки групи, което помага да се опише туморът с повече подробности:

T – Първичен тумор

T_x – Първичният тумор не може да бъде оценен

T₀ – Няма данни за първичен тумор

T_{is} – Карцином *in situ*: инвазия на lamina propria

T₁ – Тумор, инвазирал субмукозата

T₂ – Тумор, инвазирал *muscularis propria*

T₃ – Тумор, инвазирал субсерозата или неперицитизираните периколични или периректални тъкани

T₄ – Тумор, инвазирал директно други органи или структури и/или перфорирал висцерален перитонеум

T_{4a} – Тумор, перфорирал висцералния перитонеум

T_{4b} – Тумор, инвазирал директно други органи или структури

N – Регионални лимфни възли

N_x – Регионалните лимфни възли не могат да бъдат оценени

N₀ – Няма метастази в регионалните лимфни възли

N1 – Метастази в 1 до 3 регионални лимфни възли

N2 – Метастази в 4 или повече регионални лимфни възли

M – Далечни метастази

M0 – Няма далечни метастази

M1 – Наличие на далечни метастази

Стадии

Стадий 0	Tis	N0	M0
Стадий I	T1, T2	N0	M0
Стадий II	T3, T4	N0	M0
Стадий IIA	T3	N0	M0
Стадий IIB	T4a	N0	M0
Стадий IIC	T4b	N0	M0
Стадий III	T от всяка степен	N1, N2	M0
Стадий III A	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Стадий III B	T1, T2	N2b	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T3, T4a	N1	M0
Стадий IIIC	T3, T4a	N2b	M0
	T4a	Na	M0
	T4b	N1, N2	M0
Стадий IV	T от всяка степен	N от всяка степен	M1
Стадий IVA	T от всяка степен	N от всяка степен	M1a
Стадий IVB	T от всяка степен	N от всяка степен	M1b
Стадий IV	T от всяка степен	N от всяка степен	M1c

ководствата. Анализът на данни обхваща периода 2015–2022 г.

РЕЗУЛТАТИ

Преглед на стандартната адювантна химиотерапия при КРК

Ползите от адювантната химиотерапия са ясно показани при стадий III на заболяването, където има приблизително 30% намаление на риска от ре-

ЦЕЛ

Да се направи оценка на рутинната употреба на адювантна химиотерапия при по-здравни възрастни пациенти със стадий III, както и при стадий II КРК с по-висок риск.

МЕТОДИ И МАТЕРИАЛИ

Проведено е литературно търсене на публикувани данни от клинични проучвания относно химиотерапията при възрастни пациенти. Анализирани са също стандартната химиотерапия при възрастни пациенти със стадий II и стадий III. Също така се взети под внимание и препоръките на ESMO ръ-

цидив и на 22 до 32% намаление на леталния изход. За разлика, ползите от адювантната химиотерапия при стадий II са много по-противоречиви. Данните от рандомизирани проучвания показват, че ако има полза от адювантно базирана химиотерапия с fluogacil (FU) при пациенти с резектабилен стадий II, то тя не превишава абсолютно подобрене от 5% по време на петгодишния период на преживяване. Поради високия риск от рецидив адювантната химиотерапия често се прилага при пациенти с по-висок риск при стадий II или пък в случаите, когато съществуват два или повече от следните рискови фактори: перфорация, обструкция, лимфоваскуларна или перинеурална инвазия, въпреки че няма данни, които да поддържат мнението, че тези фак-

Табл. 1. Модифицирана FOLFOX6 химиотерапия

Дължина на цикъла: 14 дни			
Лекарство	Доза и път на прием	Администриране	Дни на администриране
Oxaliplatin	85 mg/m ² IV	Разрежда се с 500 mL 5% декстроза и се администрира за 2 часа (на Ден 1 и 15, oxaliplatin и leucovorin могат да се приемат едновременно в отделни инфузионни торби като се използва Y-конектор). По-краткотрайни режими на прием изглежда са по-безопасни	Ден 1
Leucovorin	400 mg/m ² IV	Разрежда се с 250 mL 5% декстроза и се администрира за 2 часа едновременно с Oxaliplatin	Ден 1
FU	2400 mg/m ² IV	Разрежда се с 500 до 1000 mL 5% декстроза и се администрира в рамките на 46 часа (започва се веднага след FU IV bolus)	Ден 1
Fluorouracil (FU)	400 mg/m ² IV bolus	Бавно интравенозно натискане в продължение на пет минути (прилага се незабавно след Leucovorin)	Ден 1

тори, които идентифицират тези пациенти, могат да имат сравнително по-голяма полза от адювантната химиотерапия. Всъщност някои данни от епидемиологични проучвания показват, че адювантната химиотерапия съществено не подобрява общата преживяемост при пациенти на възраст над 65 години със стадий II, със или без някои от лошите прогностични фактори (7,8). Въпреки това ръководствата за употреба на адювантна терапия при резектабилен стадий II на заболяването са подобни при по-млади и по-стари пациенти, за които се смята, че могат да я понесат. Изборът на режим се определя основно от стадия на заболяването.

При **стадий III** рандомизираните клинични проучвания установиха превъзходството на режима от oxaliplatin заедно с leucovorin и краткотрайната инфузия с fluoracil (FOLFOX режим) в сравнение с FU и leucovorin самостоятелно като адювантна терапия при пациенти с резектабилен стадий III на КРК.

Табл. 2. Краткосрочен инфузионен режим на Fluorouracil и Leucovorin (модифициран режим на de Gramont)

Дължина на цикъла: 14 дни			
Лекарство	Доза и път на прием	Администриране	Дни на администриране
Fluorouracil (FU)	400 mg/m ² IV bolus	Бавно интравенозно натискане в продължение на пет минути (прилага се незабавно след Leucovorin)	Ден 1
Leucovorin	400 mg/m ² IV	Разрежда се с 250 mL 5% декстроза и се администрира за 2 часа	Ден 1
Fluorouracil (FU)	2400 mg/m ² IV	Разрежда се с 500 до 1000 mL 5% декстроза и се администрира в рамките на 46 часа (започва се веднага след FU IV bolus)	Ден 1

Докато режими, съдържащи oxaliplatin като модифициран FOLFOX6 (Таблица 1), се предпочитат за повечето пациенти, но ако има контраиндикация към oxaliplatin (например съпътстваща невропатия), fluoracil заедно с leucovorin е една друга опция.

От своя страна, краткотрайни инфузионни режими на FU/ Leucovorin, като например режим на de Gramont, са свързани с много по-благоприятен токсичен профил в сравнение с месечен или седмичен режим, но те също изискват централен венозен достъп и амбулаторна инфузионна помпа (Таблица 2).

Друга алтернатива на FU/ Leucovorin е перорален capecitabine. В рандомизирани проучвания и двата флуоропиримидини са показали сравнима ефикасност както болусни режими на FU и leucovorin при адювантна терапия.

При **стадий II** оптималният режим за адювантна химиотерапия е все още доста противоречив.

Според резултатите от проучването MOSAIC, извършено при пациенти със стадий II и III, FOLFOX режимът е по-ефикасен в сравнение с краткотрайната инфузия от FU и leucovorin. Въпреки това общата преживяемост без прогресия е ограничена само до стадий III. В Европа и САЩ FOLFOX режимът е одобрен за адювантна терапия само при пациенти със стадий III.

Режим, съдържащ oxaliplatin, също се предпочита спрямо режима само от флуоропиримидини при пациенти със стадий II, които имат микросателитна нестабилност (dMMR). Тези тумори са относително рефракторни към употребата само на флуоропиримидини.

Докато все още няма данни, които да потвърждават ползите от употребата на capecitabine при пациенти със стадий II, монотерапията с capecitabine е една разумна алтернатива на FU и leucovorin при този стадий, при положение, че туморът няма микросателитна нестабилност.

Продължителността на тези режими в повечето случаи е стандартизирана. Ако се използват само флуоропиримидини, терапията е обикновено с продължителност шест месеца. Ако се използва режим, базиран само на oxaliplatin, оптималната продължи-

растни пациенти, включени в клинични изпитвания, предполагат, че те получават максимално същата полза от адювантна терапия както и по-младите пациенти. От друга страна, е много по-малко установено дали степента на токсичните ефекти е много по-голяма при по-възрастни пациенти. Докато много от наличните проучвания не индикират клинично значимо увеличение в тежките усложнения при по-възрастни в сравнение с по-млади възрастни пациенти, един системен анализ на 25 изпитвания относно адювантната терапия при по-възрастни пациенти (режими, включващи oxaliplatin и флуоропиримидини) заключи, че нежеланите събития като неутропения, инфекции, кардиоваскуларни увреждания, дехидратация, диария или умора със степен 3 или 4 са повече при по-възрастните пациенти.

СПЕЦИФИЧНИ ЗАТРУДНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО НА ВЪЗРАСТНИ ПАЦИЕНТИ

Възрастовите изменения, свързани с намаление на функциите на органите

Има няколко важни фактори при лечението на възрастни пациенти, лекувани с адювантна химиотерапия, които са описани в Таблица 3:

Табл. 3. Възрастови органи функционални промени, които са релевантни при лечението на КРК

Орган/Система	Възрастови изменения	Потенциално значение при лечението на КРК
Черен дроб	Намален паренхимен обем	По-малка толерантност към оксалиплатинов стеатохепатит, метастасектомия
Бъбреци	Намалена гломерулна филтрация	Увеличен риск от пререналана азотемия
Костен мозък	Намалена клетъчност и резерв	Повишен риск от левкопения: изисква се намаление на дозата и включването на растежен фактор
ЦНС	Намалена церебрална перфузия	Свързана с fluorouracil церебрална токсичност, оказваща голям ефект върху баланса и походката

телност все още не е ясна. В повечето случаи три до шест месеца химиотерапия се смята за разумно, въпреки че процентите на невротоксичност са значително по-големи при продължително лечение, като в крайна сметка решението трябва да се индивидуализира.

Безопасност и ефикасност на адювантната химиотерапия при възрастни пациенти

Проучванията върху индивидуалната адювантна химиотерапия предоставят малка информация относно нейната ефективност при възрастни пациенти, защото те се изключват или пък се предоставят резултати само върху по-млади пациенти. Въпреки това първоначалните анализи на данни от по-въз-

Чернодробна/ренална функции: Свързаните с възрастта намаления на функциите на черен дроб и бъбреци могат значително да променят лекарственния метаболизъм и елиминиране. От лекарствата, които се използват най-често при адювантна терапия за лечение на КРК, само capecitabine доминантно се екскретира от бъбреците. 25% намаление на дозата се препоръчва за пациенти, които имат индекс на гломерулна филтрация (GFR) между 30 до 50 mL/min и лекарството трябва да се избягва при GFR <30 mL/min. Също така чернодробните и бъбречните заболявания поставят такива пациенти под огромен риск от леталитет с несвързани с КРК причини.

Сърдечносъдови функции: Застаряването се свързва с повишен риск от коронарни заболявания. Сред пациентите, които се третират с адювантна химиотерапия за КРК, възможността за индуциран вазоспазъм от fluorouracil или capecitabine трябва да се има предвид при пациенти, които развиват болки в гърдите или друга необяснима декомпенсирана сърдечна недостатъчност на фона на лечение.

Костномозъчни функции: Резервът на костния мозък намалява по време на застаряване, което поставя пациентите под по-голям риск от развитие на тежки или пролонгирани хоспитализации в резултат на индуцирана от химиотерапията цитопения. Може да се наложи намаляване на дозата при химиотерапия или пък забавяне на следващия цикъл. Друга възможност е използването на хематопоеични растежни фактори по време на лечение.

Коморбидност: Пациентите на възраст над 75 години имат средно по пет съпътстващи състояния по време на поставяне на диагнозата за КРК (9,10). Най-често срещаните са анемия, хипертония, сърдечно-съдови заболявания или други гастроинтестинални диагнози. От всички тях чернодробните и бъбречните заболявания поставят тези пациенти под по-голям риск от летален изход, несвързан с КРК (11).

Сред пациентите, които са претърпели хирургична интервенция, тежката коморбидност допълнително усложнява менажирането на терапията, като се намалява общата преживяемост (Таблица 4).

За тежкоболните пациенти с множество коморбидности, които намаляват общата преживяемост,

рисковете от адювантна химиотерапия за лечение на КРК могат значително да превишават ползите. От друга страна, при пациенти с множество, но не животозастрашаващи заболявания, ползите от адювантна терапия са налице без допълнително увеличен риск от тежка токсичност, индуцирана от химиотерапията или пък хоспитализация, вследствие на адювантната терапия (13).

Проблеми, свързани с качеството на живот: Качеството на живот е важен компонент при взимане на решение, когато се третират възрастни онкоболни. Литературните данни посочват, че възрастните пациенти желаят да бъдат лекувани с химиотерапия, както е и при по-младите пациенти, но, от своя страна, имат по-малко желание да претърпяват тежки нежелани реакции, свързани с химиотерапията.

Дискусия

При относително стабилни пациенти със стадий III, които са приемливи кандидати за oxaliplatin, и които имат очаквана продължителност на живот от поне пет години, се препоръчва химиотерапия, базирана на oxaliplatin, отколкото FU/Leucovorin, или пък монотерапия с capecitabine. Въпреки това, ако се отчете несигурността относно ползата на базирани на oxaliplatin режими при по-възрастни пациенти върху общата преживяемост, една разумна алтернатива е самостоятелното използване на флуоропиримидини. За относително стабилни пациенти със стадий II КРК, които са с дефицит в механизма за възстановяване на несъответствията на ДНК (dMMR) и са също и кандидати за oxaliplatin, имащи

Табл. 4. Оценена продължителност на живота в години след поставяне на диагноза КРК, стадий III, стратифицирана по възраст по време на диагностициране и брой на хроничните заболявания (12).

Жени			Мъже		
Възраст	Хронични болести	Преживяемост (95% CI)	Възраст	Хронични болести	Преживяемост (95% CI)
67	0	8.5 (7.6-9.5)	67	0	8.4 (7.6-9.2)
	1-2	7.9 (7.0-8.9)		1-2	6.8 (6.1-7.6)
	≥3	4.7 (3.5-6.1)		≥3	4.6 (3.3-6.0)
71	0	8.3 (7.8-8.8)	71	0	7.4 (7.0-7.9)
	1-2	6.6 (6.1-7.0)		1-2	6.1 (5.7-6.5)
	≥3	3.7 (3.1-4.3)		≥3	4.4 (3.9-5.0)
76	0	7.4 (7.0-7.9)	76	0	6.3 (5.8-6.8)
	1-2	5.8 (5.5-6.2)		1-2	5.2 (4.8-5.6)
	≥3	3.8 (3.4-4.2)		≥3	3.6 (3.2-4.0)
81	0	6.4 (5.9-6.9)	81	0	5.5 (5.0-6.1)
	1-2	4.8 (4.4-5.1)		1-2	4.9 (4.5-5.3)
	≥3	2.8 (2.5-3.2)		≥3	2.9 (2.6-3.3)

очаквана продължителност на живот от поне пет години, се препоръчват химиотерапевтични режими, базирани на oxaliplatin, отколкото на монотерапия с флуоропиримидини. Относно продължителността на терапията, ако се използват самостоятелно флуоропиримидини, шестмесечната терапия се смята за стандарт. Ако се използват режими, базирани на oxaliplatin, оптималната продължителност не е ясна. Продължителността на тази химиотерапия от 3 и 6 месеца изглежда разумна, въпреки че процентът на невротоксичност е значително по-голям при дългосрочна терапия и следователно такова решение трябва да се вземе на индивидуална база (14).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ползата от FU базирана адювантна химиотерапия при по-възрастни пациенти е сходна с тази при по-млади, въпреки че нарастващата полза от oxaliplatin може да е по-малка. Последните данни препоръчват рутинната употреба на адювантна химиотерапия при по-здрави възрастни пациенти със стадий III, както и при стадий II КРК с по-висок риск. Възрастните пациенти със значими функционални нарушения не са подходящи кандидати за адювантна химиотерапия. Една по-изчерпателна гериатрична оценка може да е много полезна, за да се определи дали е подходяща адювантната терапия, както и да се формулира един подходящ и индивидуализиран план за лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Weng J, Li S, Zhu Z, Liu Q, Zhang R, Yang Y, Li X. Exploring immunotherapy in colorectal cancer. *J Hematol Oncol*. 2022;15:95.
2. The National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Rectal Cancer. Version 3.2021, <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf> (2021)
3. The National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Colon Cancer. Version 2.2021, <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf> (2021)
4. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer, <[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)34754-4/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)34754-4/pdf)> (2016)
5. Chibaudel B, Tournigand C, Bonnetain F, Richa H, Benetkiewicz M, André T, de Gramont A. Therapeutic strategy in unresectable metastatic colorectal cancer: an updated review. *CA Cancer J Clin*. 2015;7:153–69.
6. O'Sullivan B, Brierley JD, D'Cruz A, Fey M, Pollock R, Vermorken J, Huang S. UICC Manual of Clinical Oncology, Ninth Edition, 2015, ISBN: 978-1-444-33244-5
7. O'Connor ES, Greenblatt DY, LoConte NK, Gangnon RE, Liou JI, Heise CP, Smith MA. Adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer with poor prognostic features. *J Clin Oncol*. 2011;29(25):3381-88.
8. Веков Т., Лебанова Х., Григоров Е. Целеви онкологични терапии, базирани на моноклонални антитела – фармакоикономически оценки и приложението им в България. *Обща медицина*. 2015;17(3):17-26.
9. Yancik R, Wesley MN, Ries LA, Havlik RJ, Long S, Edwards BK, Yates JW. Comorbidity and age as predictors of risk for early mortality of male and female colon carcinoma patients: a population-based study. *Cancer*. 1998;82:2123-34.
10. Yancik R, Ries LA. Cancer in older persons. Magnitude of the problem--how do we apply what we know? *Cancer*. 1994;74:1995-2003.
11. Hristov E, Ognyanov S, Deliyski T, Andreevska K, Burgazliev H, Grekova D, Dimitrova Z, Yordanov E, Rashkov D. Effect of Pharmacist Involvement on Patient Reporting of Adverse Drug Reactions in Bulgaria. *J Adv Res Pharm Sci Pharmacol Interv*. 2019;2(2):1-6.
12. Gross C, McAvay G, Krumholz H, Paltiel AD, Bhasin D, Tinetti ME. The Effect of Age and Chronic Illness on Life Expectancy after a Diagnosis of Colorectal Cancer: Implications for Screening. *Ann Int Med*. 2006;145:646-53.
13. Gross CP, McAvay GJ, Guo Z, Tinetti ME. The impact of chronic illnesses on the use and effectiveness of adjuvant chemotherapy for colon cancer. *Cancer*. 2007;109(12):2410.
14. Веков Т, Колев Ж. Модел за реимбурсиране чрез реферирание на цените на целевите онкологични терапии за лечение на метастазирал колоректален карцином, основано на оценка на здравните технологии в България, 2017 г. *Медицински мениджмънт и здравна политика*. 2017;51(3):3-16.

✉ **Адрес за кореспонденция:**
Доц. Крум Кафеджийски, д.ф.
Медицински университет – Плевен
ул. „Св. Климент Охридски“ 1
5800 Плевен
e-mail: krum.kafedjijski@mu-pleven.bg

ORCID: 0000-0002-4731-9508

**ОБЗОР
REVIEW****REMDESIVIR – ЛЕКАРСТВОТО, КОЕТО СЕ ДОКАЗА КАТО УСПЕШНА НОВА
ЗДРАВНА ТЕХНОЛОГИЯ В БИТКАТА С COVID-19***Орлин Недев¹, Евгени Григоров²**¹Национален център по общественото здраве и анализи, София**²Факултет „Фармация“, Медицински университет – Варна***REMDESIVIR—THE MEDICINE THAT HAS PROVEN TO BE A SUCCESSFUL
NEW HEALTH TECHNOLOGY IN THE BATTLE AGAINST COVID-19***Orlin Nedev¹, Evgeni Grigorov²**¹National Center of Public Health and Analyses, Sofia, Bulgaria**²Faculty of Pharmacy, Medical University of Varna, Bulgaria***РЕЗЮМЕ**

Пандемията от COVID-19, придобила глобален мащаб, причинена от вирусния патоген SARS-CoV-2 подтикна биомедицинската общност към действие за разкриване и разработване на ефективни антивирусни лекарства. Един потенциален терапевтичен подход, който в момента се оценява в многобройни клинични изпитвания, е агентът Remdesivir, който през последните осем години е извървял до момента криволичещ път на своето развитие. По своята същност той е нуклеотиден аналог, пролекарство, което възпрепятства вирусната репликация. Първоначално е оценен в клинични изпитвания за предотвратяване на епидемията от ебола през 2014 г. Последваща оценка от множество вирусологични лаборатории по света демонстрира способността на Remdesivir да инхибира коронавирусната репликация, включително и на вируса SARS-CoV-2, който е причинителят на настоящата пандемия. В представената разработка авторите правят общ преглед на откритието на Remdesivir, механизма му на действие и настоящите проучвания, изследващи неговата клинична ефективност.

Ключови думи: Remdesivir, COVID-19, пандемия, лекарства

ABSTRACT

The global COVID-19 pandemic caused by the viral pathogen SARS-CoV-2 has surged the biomedical community into action to discover and develop effective antiviral drugs. One potential therapeutic approach currently being evaluated in multiple clinical trials is the medicinal product—remdesivir, which has had a tortuous development path over the past eight years. In essence, it is a nucleotide analog prodrug that inhibits viral replication. It was initially evaluated in clinical trials to prevent the Ebola outbreak in 2014. Subsequent evaluation by multiple virology laboratories around the world demonstrated remdesivir's ability to inhibit coronavirus replication, including the SARS-CoV-2 virus which is the cause of the current pandemic. In the presented paper, the authors provide an overview of the discovery of remdesivir, its mechanism of action, and current studies investigating its clinical effectiveness.

Keywords: remdesivir, COVID-19, pandemic, medicament

ВЪВЕДЕНИЕ

Здравето е един от най-важните, най-желаният и едновременно с това най-зависещият от самия него актив на всеки човек. Доброто здраве може да се постигне от човека чрез начина на му на живот, умерена физическа активност и вземане под внимание на фамилната обремененост и предразположението към дадени заболявания. За инфекциозните заболявания обаче тези твърдения не важат и те не се вписват в тях. Инфекциозните пандемии, причинени от инфекциозните заболявания, се определят като огнища на инфекциозни болести в големи площи сред всички популации. Макар че здравословното състояние на конкретния индивид може донякъде да предопредели тежестта на протичане на инфекциозното заболяване при конкретния човек, то пандемии силно засягат човешкия социум (Салчев и кол., 2020). Историята на инфекциозните пандемии по отношение на предаването на заболяването е неразривно свързана с развитието на човечеството и дейностите, които то развива, включително индустриализацията, повишената мобилност и засилената концентрация от дейности, влияещи върху околната среда (Димитров и кол., 2019). Последният допринасящ фактор е от значение, особено в настоящата ситуация на пандемия от COVID-19. Като резултат от всичко изброено дотук, може да се заключи, че инфекциозните пандемии, дори в днешния високотехнологичен свят, имат потенциала да унищожат големи човешки популации и да нанесат огромни загуби на цялото човечество.

В историята на човешкия вид до момента е имало немалък брой инфекциозни пандемии. Едрата шарка, испанският грип, чумата и азиатската холера са само част от заболяванията, донесли най-големите пандемии, погубили милиони хора. Смята се, че едрата шарка е убила между 300 и 500 милиона (Blower and Bernoulli, 2004; Krylova and Earn, 2020). От 1346 до 1353 г. бубонна чума, причинена от бактерията *Y. pestis*, е погубила 75–200 милиона души в континентите Азия, Европа и Африка (Glatter and Finkelman, 2021). Някои инфекциозни пандемии, въпреки че протичат бурно, са кратки и стихват бързо сами, докато други продължават десетилетия наред. Настоящата пандемия от ХИВ/СПИН, започнала преди четири десетилетия, до момента е убила 38 милиона души по целия свят (de Cock et al. 2021; GBD 2017; 22, 23). Сред всички познати инфекциозни патогени до момента е признато, че грипният вирус е причинил най-много пандемии през последния век. Грипната пандемия от испански грип от 1918 г. е убила 20-50 милиона души, азиат-

ският грип от 1956-1958 г. е довел до смъртта на 2 милиона души, а от грипната пандемия от 1968 г. са починали 1,4 милиона души (Jester et al. 2018; Jester et al., 2020; Johnson and Mueller, 2002; Salzberger и др., 2018).

От началото на новия век патогенните, предизвикващи глобални пандемии, се изместиха от грипните вируси към коронавируса. Пандемията от грип H1N1 от 2009 г., наричана „свински грип“, е единствената грипна пандемия през двадесет и първи век (Staniland and Smith, 2013). Тази пандемия първоначално се заражда в Мексико и убива около 300 000 души по целия свят (Staniland and Smith, 2013). Успоредно с това вече има три регистрирани пандемии, причинени от коронавируса през първите две десетилетия този век. При пандемията на SARS-CoV от 2002 г. (коронавирус, свързан с тежък остър респираторен синдром) има потвърден брой от над 8000 случая на заболели с приблизително 813 летални изхода (Anderson et al., 2004; Hui и Zumla, 2019). Пандемията MERS-CoV от 2012 г. (коронавирус на респираторния синдром на Близкия изток), макар че е с много по-малък брой потвърдени случаи (~2500), то е с подобен брой смъртни случаи (858), което представлява процент на смъртност от >35% (Azhar et al., 2019 г.). Третата регистрирана коронавирусна пандемия, тази, причинена от SARS-CoV-2 от 2019 г. (коронавирус-2, свързан с тежък остър респираторен синдром), беше съобщена първоначално през декември 2019 г. До средата на 2021 година потвърдените случаи на заболели в световен мащаб достигнаха 203 милиона, а общата смъртност, която беше отчетена, беше 4,3 милиона в световен мащаб (Ресурсен център за коронавирус на университета Джон Хопкинс, 2021 г.). С тези показатели тази пандемия се очерта като най-смъртоносната след грипната пандемия от 1918 г. (Jester et al., 2018; Jester et al., 2020; Johnson and Mueller, 2002; Salzberger et al., 2018).

Макар че всички инфекциозни пандемии през този век, с изключение на грипната пандемия от 2009 г., са свързани с коронавируса, техните характеристики като потвърдените случаи и смъртността се различават значително. Пандемията SARS-CoV-2 от 2019 г. се характеризираше с огромния брой потвърдени случаи и смъртност (Johns Hopkins University Coronavirus Resource Center, 2021), а пандемията MERS-CoV от 2012 г. се отличаваше с най-малкия брой потвърдени случаи, но с най-високата смъртност (Azhar et al., 2019).

ЦЕЛ

Целта на настоящата работа е да се направи обзор на един от терапевтичните подходи при лечението на Covid-19, като се акцентира върху лекарствения продукт Remdesivir, неговата фармакологична активност и проведените клинични проучвания, с които се доказва ефикасността на тази нова здравна технология.

МЕТОДОЛОГИЯ

Направен е преглед на данни от официални източници на медицинска и фармацевтична научна литература по предварително зададени ключови думи: ремдесивир, терапевтични подходи за лечение на коронавирусна инфекция, клинични изпитвания, възможности за лечение. Данните от откритите клинични изпитвания са систематизирани и анализирани, като са сравнени проучванията със съпоставими характеристики. Акцентирано е върху механизмите на противовирусна активност и ефективността на фармакотерапията с този антивирусен лекарствен продукт.

Епидемията от COVID-19 и терапевтичните подходи за нейното овладяване

Коронавирусите са обичайни и неизменни човешки и животински патогени. В края на 2019 г. обаче един нов вид коронавирус беше идентифициран като причина за клъстер от случаи на пневмония в град Ухан, в китайската провинция Хубей. Той се разпространи бързо, което доведе до епидемия от това заболяване в цял Китай. През януари 2020 г. се появили изолирани случаи в някои държави – членки на ЕС, а в края на февруари 2020 г. Италия докладва за рязко нарастване на случаите на COVID-19, концентрирани в северните райони на страната. Впоследствие много други държави – членки на ЕС, започнаха да съобщават за случаи на заразени от новия вирус хора. До март 2020 г. всички държави – членки на ЕС, вече бяха докладвали случаи на COVID-19. На 11 март 2020 г. Световната здравна организация (WHO) официално обяви избухването на пандемията от COVID-19. Вирусът, който причинява COVID-19, се нарича „тежък остър респираторен синдром коронавирус 2“ (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)), като първоначално беше посочен като 2019-nCoV. Още с първите идентифицирани случаи на този тип коронавирно заболяване започнаха да се търсят терапевтични подходи и лекарства, проявяващи специфично противовирусно действие спрямо новия вирус. COVID-19 се превърна в най-голяма-

та глобална здравна криза в съвременната история на човечеството (Bassetto et al., 2021; Johns Hopkins University Coronavirus Resource Center, 2021; Tabish, 2020). Тази криза се подсили от високите нива на предаване на вируса и от липсата на утвърдени специфични терапевтични подходи. Отличаващият се с високи стойности на репродуктивно число вирус (стойност R₀) SARS-CoV-2, т 1,8–3,6 (Linka et al., 2020; Liu et al., 2020; Song et al., 2020), в определени региони, където се разпространяваше, достигна стойността на R₀ до 5,0, което доведе до изключително бързо предаване на заболяването (Linka et al. 2020; Liu et al., 2020; Song et al., 2020).

Въпреки че ваксините са важна част от превантивните мерки за спиране на разпространението на епидемиите и включването на огромен научен потенциал в цял свят в тази област (Гетов и кол., 2013), коронавирусите, причиняващи заболяването, показва бърза адаптивност и диференциация, което затрудни този процес. Тъй като се идентифицират различни щамове на вируса, обусловено от способността на патогена да мутира този процес изпревари способността да се създават достатъчно ефективни ваксини. Пример за това е новият вариант делта на SARS-CoV-2, който показа пробив във ваксините на Pfizer, Moderna и Covaxin. Това естествено навежда на мисълта, че е необходимо да се търси и друг подход, основан на лечение с антивирусни средства, в допълнение към превенцията, която дават ваксините (Веков и кол., 2019). Съществуващите към момента на избухване на третата коронавирна пандемия антивирусни лекарствени продукти, насочени към подобен вид заболявания, не се оказаха ефективни, въпреки факта, че SARS-CoV-2 принадлежи към същото семейството вируси. Този факт най-вероятно е обусловен от значителната разлики в структурата на отделните членове на семейството като SARS-CoV и MERS-CoV, SARS-CoV-2 (Liya et al., 2020; Rabaan et al., 2020; Satarker and Nampoothiri, 2020). Необходимостта от спешно овладяване на пандемията при тази ситуация доведе до използване на лекарства, прилагани за SARS-CoV-2 (Chenoweth et al., 2020; Dong et al., 2020; Gao et al., 2020; Gordon et al., 2020; Gurwitz, 2020). Отличиха се обаче няколко антивирусни лекарствени продукта, насочени към фармакотерапия на заболявания, предизвикани от други вируси, показващи забележителна ефикасност и срещу този причинител. Такива са лекарственият продукт, разработван за лечение на ебола – Remdesivir, анти-HIV комбинацията лопинавир/ритонавир и антипаразитното лекарство – Ivermectin (Bixler et al., 2017; Gilead Sciences, 2020).

Remdesivir като терапевтична алтернатива

Непосредствената нужда и спешността за справяне с настоящата пандемия в терапевтичен аспект се съсредоточи до голяма степен върху оценка на ефективността на вече разработени лекарствени продукти за други заболявания върху SARS-CoV-2. В тази връзка Remdesivir, първоначално разработен за вирусно заболяване ебола, за който е доказано, че има ефект върху широк спектър от вируси, включително коронавируси (Eastman et al., 2020), се яви подходяща терапевтична алтернатива за пренасочване към COVID-19.

Химична структура и характеристики на Remdesivir

По своята структура Remdesivir (RDV) принадлежи към клас нуклеозидни лекарства. Болшинството от лекарствата от този клас имат антивирусна, противоракова или имunosупресивна активност. Структурата на молекулите на тези лекарства се характеризира с хетероцикличен пръстен, свързан с фосфорния атом, Н-Р връзката (хетероцикличен пръстен-фосфор), като той може да варира при този тип терапевтици. Основните лекарства, посочени от СЗО за лечение на ХИВ – tenofovir disoproxil и (tenofovir alafenamide fumarate), имат линкер на пропан, докато Remdesivir и sofosbuvir имат линкер на оксолан (Santander-Ballestín et al., 2021; Tao et al.,

2020). Дори между Sofosbuvir и Remdesivir линкерът варира, което обуславя и сериозните разлики във фармакологичната активност.

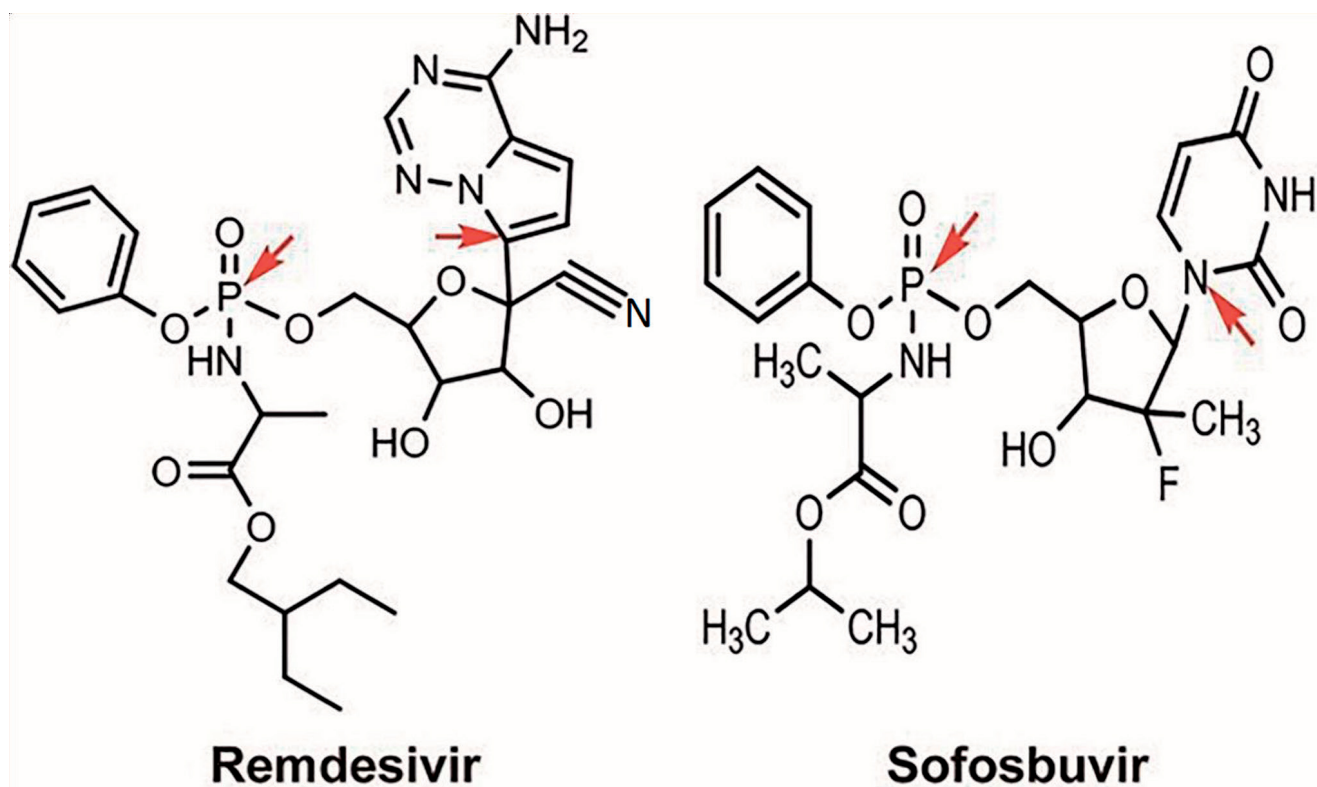
Remdesivir има циано-структура, прикрепена към оксолан. Циано-структурата има отношение към евентуална противоракова активност (Jordheim et al., 2013; Labbé et al., 2020; Liu et al., 2021; Ruchelman et al., 2011; Tretyakova et al., 2019). Remdesivir, подобно на други, е естер и естерната връзка повишава липофилността, критична за клетъчната пропускливост. Това обуславя относително слабата водоразтворимост на Remdesivir.

В човешкия организъм Remdesivir се подлага на хидролиза, последвана от етапи на фосфорилиране, като се образува нуклеозид трифосфат.

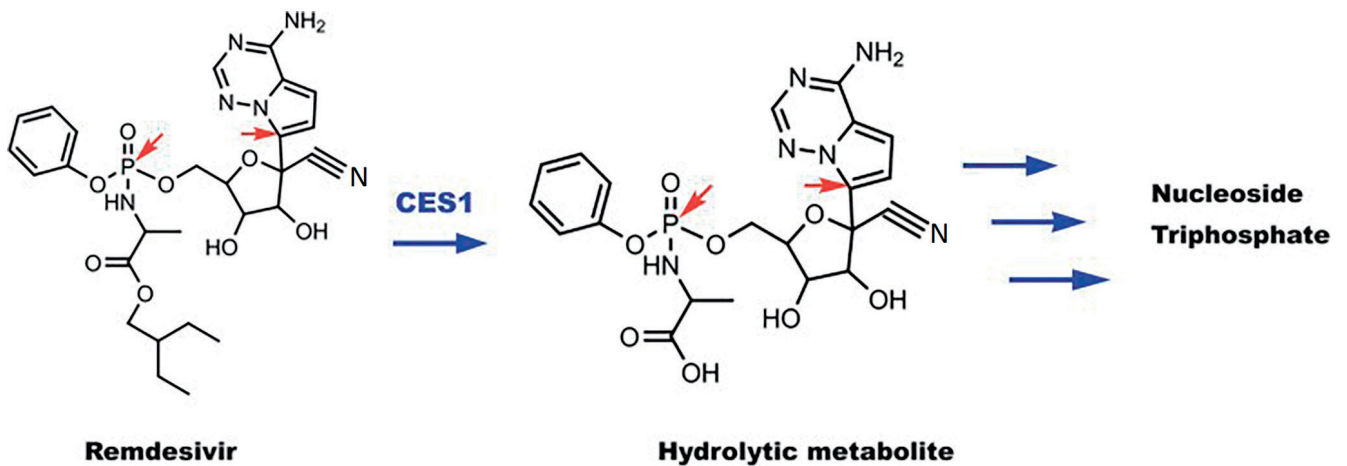
Механизъм на противовирусната активност

Образувалят се метаболит на Remdesivir притежава мощна антивирусна активност основно чрез три различни, но свързани механизми:

1. пречи на действието на вирусната РНК-зависима РНК полимераза;
2. избягване на ексорибонуклеазната корекция;
3. причинява забавено/медирано от цианогрупа верижно прекъсване на вирусния геном (Chen et



Фиг. 1. Химични структури на Remdesivir и Sofosbuvir



Фиг. 2. Хидролиза на *Remdesivir* (Източник: *Otoni et al., 2020*)

al., 2020; Malin et al., 2020; Otoni et al., 2020; Singh et al., 2020; Tchesnokov et al., 2019; Yin et al., 2020).

Доказано е, че човешкият ензим карбоксилестераза-1 (CES1) участва в хидролитичното активиране на *Remdesivir* (Shen et al., 2021a, b). Въпреки това точната идентичност на ензима за фосфорилиране все още не е определена. Що се отнася до трите механизма на антивирусната активност, посочените по-горе механизми 1 и 3 обуславят крайните резултати: забавена вирусна репликация. Механизмът на действие 2, от друга страна, може да се разглежда двустранно и положително, и отрицателно спрямо вируса. От една страна, корекцията на генетични репликации стабилизира генома на вируса, но, от друга страна, липсата на капацитет за корекция води до по-голяма от очакваната нестабилност на мутациите. Редица изследвания твърдят, че трябва да се внимава в това отношение предвид факта, че възникналите варианти на SARS-CoV-2 са с повишен капацитет на предаване, като някои от тях притежават и по-голяма клинична тежест (Dicken et al., 2021).

Спектър на противовирусната активност

Както вече беше отбелязано, *Remdesivir* първоначално е разработен срещу вирусната хеморагична треска ебола (Bixler et al., 2017; Hoenen et al., 2019; Warren et al., 2016). Доказано е, че този антивирусен агент проявява широк спектър на действие срещу цели седем вирусни семейства (Jean et al., 2020). Тези вируси, както е посочено в техния геном, варират от положителни до отрицателни и до амбисенс РНК вируси. *Remdesivir* е показал висока ефективност спрямо тези вируси с изключение на *Hantaviridae*. Членовете на семейство *Filoviridae* са силно чувствителни към *Remdesivir* със стойност на EC50 от едва 3 nM (концентрации с полумаксимално инхибиране). Известни членове на това се-

мейство са вирусът ебола и вирусът марбург, които причиняват тежки заболявания, известни като вирусни хеморагични трески (Reynolds and Marzi 2017; Shiflett and Marzi 2019). Повечето вируси от семейството на *Coronaviridae*, към което принадлежи SARS-CoV-2, също са силно чувствителни към *Remdesivir* (Jean et al., 2020; Malin et al., 2020; Pruijssers et al., 2020). С човешки белодробни клетки и първични човешки епителни култури на дихателните пътища *Remdesivir* инхибира репликацията на SARS-CoV-2 със стойност на EC50 от 0,01 μM (Prujssers et al., 2020). Въпреки това членовете на *Coronaviridae* показват големи разлики в щамовете от EC50 от 0,02 до 4,90 μM, което представлява ~500-кратна разлика.

Безопасност на *Remdesivir*

Чернодробната токсичност и възможните лекарствени взаимодействия, които са в основата на опасенията за безопасността на *Remdesivir*, насочват към метаболизма на ремдесивир в човешкия организъм. Успоредно с това пациентите с COVID-19, вероятно във всички случаи, получават повече от едно или дори повече лекарства по повод заболяването. *Remdesivir* е естерно пролекарство и поради това се предполага, че има взаимодействия, базирани на хидролиза. Дори за хидролитичните взаимодействия, основните механизми могат да се различават с две забележителни действия: регулирана експресия на ремдесивир хидролаза(и) и модулирана катализа към *Remdesivir*. Модулираната катализа към хидролизата на ремдесивир се счита за присъща, тъй като хидролизата е необходима за терапевтичната активност на лекарството. Потвърдено е, че *Remdesivir* хидролитично се активира от CES1 (Shen et al., 2021a). Въпреки това прекомерната хидролиза причинява тежка цитотоксичност предимно чрез инхибирана пролиферация и засилена

апоптоза (Shen et al., 2021a). Освен това е доказано, че той необратимо инхибира карбоксилестераза-2 (CES2) (Shen et al., 2021b). Тази карбоксилестераза е основна хидролаза с отчетлива субстратна специфичност, регулирана експресия и тъканно разпределение. Вероятно необратимото инхибиране на тази хидролаза е фактор, допринасящ за лекарствени взаимодействия с потенциално фармакологично и токсикологично значение.

Клинични проучвания

Оценката на всяка една лекарствена терапия трябва да бъде правена на базата на данните от клиничните изпитвания, проведени с нея (Веков и кол., 2015). Противовирусният ефект, клиничната ефикасност и безопасността на Remdesivir са доказани в голям брой клинични проучвания, проведени през последните две години, като кратък преглед на клиничните постановки и резултатите на някои от тях са представени по-долу.

АСТТ-1 (NCT04280705)

Клинично проучването АСТТ-1 (32) е рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване. То е проведено в 60 центъра в 10 страни за 29 дни. Обхваща 1063 пациенти на възраст 18 или повече години, хоспитализирани с потвърдена пневмония COVID-19, изискваща допълнителен кислород, които са разпределени на случаен принцип в съотношение 1:1, за да получат или натоварваща доза RDV 200 mg на ден I, последвана от 100 mg дневно за до 9 допълнителни дни (n=541) или плацебо (n=522). Първичната крайна точка първоначално е определена като разликата в клиничния статус, дефинирана по осемстепенната скала сред пациентите, лекувани с RDV, в сравнение с плацебо на 15-ия ден, но впоследствие е променена на времето до възстановяване. Промяната на обстановката на проучването е била предложена на 22 март 2020 г. Тя е предложена от статистици, участващи в изпитванията, които не са знаели за назначенията на лечение, и била направена в отговор на информация, показваща, че инфекцията с COVID-19 може да има по-продължителен ход, отколкото се оценявано по-рано.

Изключващи критерии при провеждане на клиничното проучването са следните:

- Аланин аминотрансфераза (ALT) или аспартат аминотрансфераза (AST) >5 пъти над горната граница на нормалния диапазон;
- Нарушена бъбречна функция, определена чрез изчисляване на изчислената скорост на гломерулна филтрация (eGFR), или необходимост от хемодиализа или хемофилтрация;

- Алергия към изследвания продукт;
- Бременност или кърмене;
- Очаквано изписване от болницата или преместване в друга болница в рамките на 72 часа след записването.

1059 пациенти (538 интервенция и 521 контрола) са включени в крайния анализ, 1063 които са били рандомизирани.

Вторичните крайни точки са включвали клиничния статус на пациента, оценяван по скала от осем категории, оценяван ежедневно, докато пациентът е хоспитализиран.

Осемстепенната скала е включвала следните категории:

1. нехоспитализирани, без ограничения на дейността;
2. не е хоспитализиран, ограничения на дейността;
3. хоспитализирани, без нужда от допълнителен кислород и вече неизискващи постоянни медицински грижи;
4. хоспитализирани, неизискващи допълнителен кислород, но изискващи постоянни медицински грижи;
5. хоспитализиран, изискващ допълнителен кислород;
6. хоспитализирани, изискващи неинвазивна вентилация или използване на висок поток на кислород;
7. хоспитализирани, получаващи инвазивна механична вентилация или екстракорпорална мембранна оксигенация (ЕСМО);
8. смърт.

● Първични резултати

Пациентите в групата на RDV са имали значително по-кратко време за възстановяване от пациентите в групата на плацебо, средно 11 дни срещу 15 дни; коефициент на възстановяване 1,32; 95% CI 1,12-1,55; $p < 0.001$. Общо 482 пациенти (45,5%) са се възстановили и 81 пациенти (7,6%) са починали. Възстановяването е най-изразено при 422 пациенти с изходен порядъчен резултат 5: това са пациенти, които са били хоспитализирани и са имали нужда от допълнителен кислород (коефициент на възстановяване 1,47; 95% CI 1,17-1,84). Няма разлика във времето за възстановяване при пациенти, получаващи механична вентилация или ЕСМО (коефициент на възстановяване 0,95; 95% CI 0,64-1,42).

● Вторични резултати

Шансовете за подобрене в резултата по ординалната скала, измерен на 15-ия ден, са значително по-високи в групата на RDV в сравнение с групата

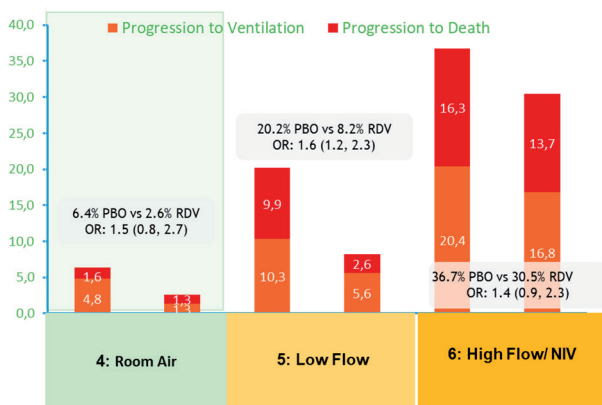
на плацебо, коефициент на шансове за подобрене, 1.50; 95% CI, 1,18 до 1,91; P=0,001. Няма значима разлика в смъртността: 32 смъртни случая в групата с RDV срещу 54 смъртни случая в групата с плацебо. Оценка на Kaplan-Meier – 7,1% (95% CI 5,0-9,9) за RDV срещу 11,9% (95% CI 9,2-15,4) за плацебо (p=0,059). Коефициент на риск от смърт 0,70 (95% CI, 0,47 до 1,04). Няма разлика в пациентите, прекъсващи лечението поради нежелано събитие между терапевтичните и контролните рамена.

ти на възраст 18 или повече години, хоспитализирани с потвърдена пневмония от COVID-19, които са разпределени на случаен принцип в съотношение 2:1, за да получат или натоварваща доза от 200 mg RDV през първия ден, последвана от 100 mg дневно в продължение на 9 допълнителни дни (n=158) или плацебо (n=79). Първичната крайна точка е времето до клинично подобрене в рамките на 28 дни. Клиничното подобрене се определя като намаление с две точки в шестстепенна скала. Вторичните край-

Табл. 1. Намалена смъртност при прилагане на Remdesivir (според тежестта на заболяването (Beigel JH, et al., N Eng J Med 2020;383:1813-1826)

Baseline ordinal scale	4 Room Air		5 Low Flow		6 High Flow/NIV		7 IMV/ECMO	
	PBO (n=63)	RDV (n=75)	PBO (n=203)	RDV (n=232)	PBO (n=98)	RDV (n=95)	PBO (n=154)	RDV (n=131)
Deaths through Day 15 HR (95% CI)	0.42 (0.04, 4.67)		0.28 (0.12, 0.66)		0.82 (0.40, 1.69)		0.76 (0.39, 1.50)	
Deaths through Day 29 HR (95% CI)	0.82 (0.17, 4.07)		0.30 (0.14, 0.64)		1.02 (0.54, 1.91)		1.13 (0.67, 1.89)	

Общата смъртност е числено по-ниска в групата на RDV в сравнение с групата на PBO със 70% значително намаление на смъртността сред пациентите, нуждаещи се от нисък поток на кислород.



Фиг. 3. Прогресия на заболяването при немеханично вентилирани пациенти до вентилация или смърт на ден 15±2 (Източник: Beigel JH, et al. N Eng J Med., 2020;383:1813-1826)

Пациентите с немеханична вентилация, лекувани с RDV, са имали по-малка прогресия до вентилация или смърт в сравнение с PBO.

Wang et al (NCT04257656)

Проучването Wang et al. е рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, което е проведено в 10 болници в Хубей, Китай, в продължение на 28 дни. Проучването включва 237 пациен-

ни точки включват съотношението на пациентите във всяка категория от шестобалната скала, смъртност по всякаква причина, честота на инвазивна механична вентилация, продължителност на кислородната терапия, продължителност на приема в болница и съотношение на пациенти с нозокомиална инфекция. Шестстепенната скала включва следните категории:

1. изписани или достигнали критерии за изписване;
2. хоспитализиран, без нужда от допълнителен кислород;
3. хоспитализиран, нуждаещ се от допълнителен кислород;
4. хоспитализирани, изискващи неинвазивна вентилация или използване на висок поток на кислород;
5. хоспитализирани, получаващи инвазивна механична вентилация или екстракорпорална мембранна оксигенация (ЕСМО);
6. смърт.

Статистическият план изчислява, че при допускане на процент на отпадане от 10%, проучването трябва да включва 453 пациенти и 325 събития в двете групи, за да осигури 80% мощност с грешка тип I от 2,5% (едностранна), ако съотношението на риска при сравняване на RDV с плацебо е 1,4. Въпреки това поради контрола на епидемията в Ухан

след 12 март не са били записани пациенти, след което Съветът за безопасност на данните и мониторинг в проучването е препоръчал проучването да бъде прекратено, когато бяха включени само 236 пациенти. Поради това проучването не е разполагало с достатъчно тежест за откриване на разлики между групите (изследването имаше тежест от 58% за първичния резултат). RDV показва по-малък от очаквания терапевтичен ефект (коефициент на риск 1,23; 95% CI 0,87 до 1,75) и нямаше статистически значима разлика във времето до клинично подобрене между терапевтичните групи. Средното време до клинично подобрене е 21 дни (95% CI 13,0 до 28) в групата на RDV и 23 дни (95% CI 15,0 до 28,0) в групата на плацебо. Трябва да се отбележи, че проучването не показва разлика между групите в ефекта на лечението върху нито един от резултатите за ефикасност. Няма разлика между групите в дела на пациентите с нежелани реакции (RDV: 66%; плацебо: 64%). Повече пациенти в групата на плацебо съобщават за сериозни нежелани събития (26% срещу 18%), а повече пациенти в групата на RDV са прекратили лечението поради нежелани събития (12% срещу 5%).

Метаанализ на Cochrane

Метаанализът на Cochrane обединява данните от клиничните проучвания ACTT-1 и Wang et al.

Двете проучвания включват само два сравними резултата: смъртност по всякаква причина и честота на ниво на прогресия на СЗО 6/7. Метаанализът не открива статистически значима разлика в смъртността по всякаква причина между групите на лечение (относителен риск 0,74; 95% CI 0,40 до 1,37). Наблюдава се статистически значимо намаление на честотата на степен на прогресия на СЗО, ниво 6/7, между RDV и плацебо (относителен риск 0,76; 95% CI 0,62 до 0,93). Ефектът от лечението върху резултатите обаче е оценен в различни времеви точки в тези проучвания. Докато проучването ACTT-1 оценява ефекта от лечението на ден 14, проучването на Wang et al. оценява ефекта от лечението на ден 28.

GS-US-540-5774 (NCT04292730)

Проучването GS-US-540-5774 е рандомизирано, отворено проучване, проведено в 105 центъра в 12 държави (Франция, Германия, Хонконг, Италия, Република Корея, Холандия, Сингапур, Испания, Швейцария, Тайван, Обединеното кралство, Съединените щати) за 28 дни. Проучването включва 596 пациенти на възраст 12 или повече години, хоспитализирани с умерена COVID-19 пневмония, определена от наличието на потвърдена пневмония от COVID-19 и кислородна сатурация >94%, които са разпределени на случаен принцип в съотношение 1:1:1:

Табл. 2. Обобщение на базовите характеристики на пациенти, включени в проучванията ACTT-1 и Wang et al на терапията на COVID-19 с Remdesivir

	Beigel 2020, ACTT-1 (NCT04280705)		Wang et al (NCT04257656)	
	RDV (n= 541)	Placebo (n= 522)	RDV (n= 158)	Placebo (n= 78)
Възраст, години (диапазон)	58,6±14,6	59,2±15,4	66 (57-73)	64 (53-70)
Мъжки пол, n (%)	352 (65,1)	332 (63,6)	89 (56)	51 (65)
Средно време от появата на симптомите (дни)	9 (6-12)	9 (7-13)	11 (9-12)	10 (9-12)
Време за проследяване, дни	14	14	28	28
Без нужда от допълнителен кислород (%)	67 (12,4)	60 (11,5)	0	3 (4,0)
Изискващ допълнителен кислород (%)	222 (41,0)	199 (38,1)	129 (82)	65 (83)
Получаване на неинвазивна вентилация или кислород с висок поток (%)	98 (18,1)	99 (19,0)	28 (18,0)	9 (12,0)
Получаване на инвазивна механична вентилация или ЕСМО (%)	125 (23,1)	147 (28,2)	1 (1%)	0
Тежест на заболяването				
Лека/умерена (%)	63 (11,6)	57 (10,9)	0	0
Тежка	478 (88,4)	465 (89,1)	158 (100)	78 (100)
Съпътстващи заболявания				
Хипертония (%)	231/469 (49,3)	229/459 (49,9)	72/158 (46)	30 (38%)
Диабет тип 2	144/470 (30,6)	131/457 (28,7)	40/158 (25)	16/78 (21)

Табл. 3. Основни резултати при проучване на терапията при тежък COVID-19 (Източник: *EUnetHTA Joint Action 3 WP4q Template version 1.0, September 2020*)

	ACTT-1 (NCT04280705)			Wang et al (NCT04257656)		
	RDV (n= 541)	Placebo (n= 522)	Rate ratio* / hazard ratio**	RDV (n= 158)	Placebo (n= 78)	Difference
Средно време до клинично подобрене, дни (95% CI)	-----	-----	21(13- 28)	23(15- 28)	1.23 (0.87-1.75)	
Средно време до възстановяване, дни (95% CI)	11(9-12)	15(13-19)	1.32 (1.12-1.55)*	-----	-----	-----
Смъртност до 14 ден (%)	32 (7.4)	54 (13.2)	0.70 (0.47-1.04)**	42 (27)	18 (23)	3.5% (-8.1 до 15.1)
Смъртност до 28 ден (%)	-----	-----	-----	103 (65)	45 (58)	7.5% (-5.7 до 20.7)
Продължителност на инвазивната механична вентилация (дни)	-----	-----	-----	7.0 (4-16)	15.5 (6- 21)	-4.0 (-14 до 2)
Продължителност на кислородната поддръжка (дни)	-----	-----	-----	19(11-30)	21(14-30.5)	-2.0 (-6 до 1)
Продължителност на болничния престой, (дни)	-----	-----	-----	25(16-38)	24(18- 36)	0.0 (-4 до 4)

● I група: RDV 200 mg натоварваща доза на ден 1, последвана от 100 mg дневно за до 5 допълнителни дни (n= 199),

● II група: RDV 200 mg натоварваща доза на ден 1, последвана от 100 mg дневно за до 10 допълнителни дни (n=197),

● III група: стандартните грижи (n=200).

Пациентите са рандомизирани чрез интерактивна уеб система за отговор. Пациентите са включени между 15 март 2020 г. и 18 април 2020 г. Първичната крайна точка първоначално е дефинирана като дял на пациентите, изписани до 14-ия ден, но впоследствие е променена на оценка на клиничния статус по 7-точкова скала до ден 11. Промяната на първичната крайна точка е направена на 15 март 2020 г. въз основа на нововъзникващите състояния на клиничната картина и оценка на COVID-19. Промяната включва и намаляване на възрастовата граница за допустимост от 18 на 12 години, като и изискването за минимална телесна температура за включване е премахнато. Авторският екип не е успял да определи мотивите зад промяната и е счел, че обосновката за промяната в първичната крайна точка не е достатъчно аргументирано. Делът на пациентите, изписани на 14-ия ден (първоначалната първична крайна точка), е бил 76% (146/193) в 10-дневния прием на RDV групата, 76% (146/191) в групата с 5-дневен прием на RDV и 67% (134/200) в групата със стан-

дартни грижи, но статистическата значимост на разликите не е оценена.

Вторичната крайна точка е делът на пациентите с нежелани събития по време на проучването. Проучвателните крайни точки включват време до възстановяване, определено като подобрене от изходен резултат от 2 до 5 до резултат 6 или 7 или от изходен резултат от 6 до резултат 7, време до модифицирано възстановяване, време до клинично подобрене, определено като подобрене от изходното ниво от най-малко 2 точки по 7-точковата ординална скала, време до поне 1-точково подобрене и време до прекратяване на кислородната поддръжка. Проучването включва други проучвателни крайни точки като продължителността на хоспитализацията, продължителността на различните режими на дихателна поддръжка и смъртността от всякаква причина:

1. смърт;
2. хоспитализирани, на инвазивна механична вентилация или екстракорпорална мембранна оксигенация (ЕСМО);
3. хоспитализирани, на неинвазивна вентилация или използване на кислород с висок поток;
4. хоспитализирани, на нисък поток на допълнителен кислород;
5. хоспитализирани, които не се нуждаят от допълнителен кислород, но се нуждаят от продължаващи медицински грижи;

6. хоспитализирани, които не се нуждаят от допълнителен кислород и вече не изискват текущи медицински грижи;

7. нехоспитализирани.

Ако, по мнението на изследователя, пациентите са се подобрили достатъчно, те могат да бъдат изписани от болницата, преди да завършат експерименталното си лечение. Ако болницата е използвала други лечения за COVID-19, включени в националния стандарт за терапия, едновременната им употреба е разрешена. Въпреки че последващо изменение на клиничния протокол е забранил тази практика, някои пациенти вече са били получили тези лечения. Въпреки това делът на пациентите, които са получили тези терапии във всяка група на лечение по време на периода на проучването, както и потенциалното въздействие на тези лечения върху резултатите, не са докладвани. Проучването е с отворен дизайн, тъй като спонсорът не е разполагал с достатъчен брой флакони с плацебо. Не са положени и достатъчно усилия за минимизиране на пристрастността. Размерът на ефекта за първичната крайна точка е изчислен като съотношение на шансовете, където съотношението на шансовете, по-голямо от 1, показва промени в клиничния статус във всички категории към категория 7 (нехоспитализирани) в полза на RDV. Вторичните и проучвателните анализи не са коригирани за множественост и следователно резултатите не могат да бъдат използвани за извеждане на ефектите от лечението за тези крайни точки.

На изходно ниво се наблюдават леки разлики в дела на пациентите, нуждаещи се от допълнителен кислород с нисък поток, с по-голям дял в групата със стандартни грижи, изискващи тази терапия (стандартни грижи – 18%; RDV 5 дни – 15%; RDV 10 дни – 12%). В началото има разлики между групите в нивото на съпътстваща употреба на лекарства. Повече пациенти в групата със стандартни грижи са получавали стероиди (стандартни грижи – 19%; RDV 5 дни – 17%; RDV 10 дни – 15%), хидроксихлорохин/хлорохин (стандартни грижи – 45%; RDV 5 дни – 8%; RDV 10 дни – 11%), лопинавир-ритонавир (стандартни грижи – 22%; RDV 5 дни – 5%; RDV 10 дни – 6%) и азитромицин (стандартни грижи – 31%; RDV 5 дни – 18%; RDV 10 дни – 21%). Важно е да се знае, че делът на пациентите, които са продължили да получават съпътстващи терапии за COVID-19 по време на проучването, не е докладван. От 199 пациенти, рандомизирани да получават RDV за 5 дни, 191 пациенти (96%) са получили лекарството и са включени в първичния анализ, а 145

(72,9%) са завършили продължителността на лечението. Причините за прекратяване са изписване от болница (18%), оттегляне на съгласие (3%) и нежелани събития (2%). От 197 пациенти, рандомизирани да получават RDV за 10 дни, 193 пациенти (98%) са получили изследваното лекарство и са включени в първичния анализ, а 73 пациенти (37,1%) са завършили продължителността на лечението. Причините за преустановяване включват изписване от болница (51%), нежелани събития (4%) и оттегляне на съгласието (3%). От 200 пациенти, рандомизирани да продължат стандартното лечение, 200 пациенти (100%) са получили този режим на лечение и са включени в първичния анализ. Следователно основната причина за незавършване на лечението е изписването от болницата (18% за 5-дневен RDV, 51% за 10-дневен RDV и 0% за стандартно лечение), които биха могли да бъдат повлияни от отворения дизайн на проучването.

CARAVAN (pediatric) study

COVID-19 обикновено е леко заболяване при деца и кърмачета. Малка част обаче развиват тежко заболяване, което изисква интензивно лечение и вентилационна поддръжка. Доказано при предходни проучвания е, че RDV(RDV) съкращава времето за възстановяване при възрастни с тежка форма на COVID-19. Целта на това проучване е да се оцени безопасността и ефикасността на RDV при педиатрични пациенти.

CARAVAN (NCT04431453) е текущо отворено проучване на RDV при хоспитализирани педиатрични пациенти с PCR потвърден COVID-19. IV RDV се прилага за до 10 дни 200 mg на ден 1, последвано от 100 mg дневно в кохорта 1 (12 до <18 години, тегло ≥ 40 kg) или 5 mg/kg на ден 1, последвано от 2,5 mg/kg дневно в кохорта 2-4 (28 дни до <18 години, стратифицирани по тегло). Безопасността се установява чрез нежелани събития (AE) и лабораторни тестове. Оценките за ефикасност включват промяна в нуждите от кислород и клиничния статус по 7-точкова ординална скала до ден 10. Представени са предварителните резултати за първите 27 пациенти. Средната (диапазон) възраст и тегло са:

- Кохорта 1, 15 (12-17) г. и 84 (47-192) кг;
- Кохорта 2, 8 (4-16) г. и 27 (25-39) кг;
- Кохорта 3, 3 (2-5) г. и 16 (12-18) кг;
- Кохорта 4, 6 (2-11) мес. и 7 (3-10) кг.

Като цяло 52% са били <12 години, 56% са били жени и 96% са имали ≥ 1 съпътстващо заболяване. Средният брой дози на RDV е 5; повечето прекъсвания на RDV се дължат на клинично подобрение. На изходно ниво 67% се нуждаят от допълнителен

кислород, включително 22% от инвазивна вентилация; на ден 10 стойностите са съответно 26% и 15%. Общо 70% са показали клинично подобрене по 7-точковата скала на ден 10. Повечето (78%) са имали ≥ 1 нежелана лекарствена реакция, включително 17% с нежелани реакции, свързани с проучваното лекарство; 7% са прекратили приема на проучваното лекарство поради нежелана лекарствена реакция. Сериозни нежелани реакции са съобщени за 33% от пациентите; няма фатални, свързани с проучваното лекарство. Двама пациенти са починали в рамките на 30 дни след завършване на лечението. Лабораторни аномалии степен 3 или 4 са съобщени при 52%; тези, съобщени при ≥ 1 пациенти, са понижен хемоглобин ($n=5$) и хипогликемия, глюкозурия и повишен РТТ ($n=2$ всеки). Не са очевидни тенденции в безопасността, свързани с RDV.

Като заключение от проучването може да се каже, че сред педиатричните пациенти на възраст от 2 месеца до 17 години, лекувани с RDV за COVID-19, 70% са имали клинично подобрене. Предстои определяне на дозата, която трябва да се оцени, за включване на доносни и недоносни новородени.

PINETREE (NCT04501952)

Клиничното проучване PINERREE е относно ранното приложение RDV за предотвратяване на прогресията до тежък Covid-19 при амбулаторни пациенти. То е рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, включващо нехоспитализирани пациенти с Covid-19, при които симптомите са се появили през предходните 7 дни и които са имали поне един рисков фактор за прогресия на заболяването (възраст ≥ 60 години, затлъстяване или определени съпътстващи медицински състояния). Пациентите, участващи в проучването, са били на възраст 12 или повече години и са имали поне един съществуващ рисков фактор за прогресиране до тежка форма на Covid-19 или са били на възраст 60 години или повече, независимо дали са имали други рискови фактори. Рисковите фактори включват хипертония, сърдечно-съдови или мозъчносъдови заболявания, захарен диабет, затлъстяване (индекс на телесна маса (BMI; теглото в килограми, разделено на квадрата на височината в метри) от ≥ 30), имунон компромат, хронична лека или умерена бъбречна недостатъчност, хронично чернодробно заболяване, хронично белодробно заболяване, настоящ рак или сърповидно-клетъчна анемия. Отговарящите на условията пациенти са имали поне един продължаващ симптом, съответстващ на Covid-19, с поява на първия симптом в рамките на 7 дни преди рандо-

мизирането (като се има предвид, че хоспитализацията обикновено се извършва на или след 7 дни от симптомите). Отговарящите на условията пациенти са имали SARS-CoV-2 инфекция, потвърдена чрез молекулярно диагностичен анализ в рамките на 4 дни преди скрининга (което съответства на периода, характеризиращ се с най-висок вирусен товар). Пациентите са разпределени на случаен принцип да получават интравенозен RDV (200 mg през първия и 100 mg на ден 2 и 3) или плацебо.

Първичната крайна точка за ефикасност е съвкупност от хоспитализация, свързана с Covid-19 (както е определено от изследователите на обекта, които не са знаели за разпределението на опитните групи, и дефинирана като ≥ 24 часа грижа) или смърт от каквато и да е причина до 28-ия ден. Първичната крайна точка за ефикасност първоначално е комбинация от хоспитализация по каквато и да е причина или смърт по каквато и да е причина до 14-ия ден, като впоследствие е променена на 14 януари 2021 г. в отговор на коментари от FDA (Администрацията по храните и лекарствата).

Първичната крайна точка за безопасност е всяко нежелано събитие. Вторичната крайна точка е комбинация от свързано с Covid-19 медицинско посещение или смърт от каквато и да е причина до 28-ия ден.

От 562 пациенти, които са били подложени на рандомизация и са включени в анализите, са получили поне една доза RDV или плацебо. От тях 279 пациенти са в групата на RDV и 283 в групата на плацебо. Средната възраст е 50 години, 47,9% от пациентите са жени, а 41,8% са испанци или латиноамериканци. Най-честите съпътстващи състояния са захарен диабет (61,6%), затлъстяване (55,2%) и хипертония (47,7%). Свързана с Covid-19 хоспитализация или смърт по каквато и да е причина е настъпила при 2 пациенти (0,7%) в групата на RDV и при 15 (5,3%) в групата на плацебо (коефициент на риск 0,13; 95% доверителен интервал [CI], 0,03 до 0,59; $P=0,008$). Четири от 246 пациенти (1,6%) в групата на RDV и 21 от 252 (8,3%) в групата на плацебо са имали медицинско посещение, свързано с Covid-19, до 28-ия ден (коефициент на риск 0,19; 95% CI, 0,07 до 0,56). Нито един пациент не е починал до 28-ия ден. Нежелани реакции са настъпили при 42,3% от пациентите в групата на RDV и при 46,3% от тези в групата на плацебо.

Може да се заключи, че сред нехоспитализирани пациенти, които са били изложени на висок риск от прогресиране на Covid-19, след 3-дневен курс RDV е имал приемлив профил на безопасност и е довел

до 87% по-нисък риск от хоспитализация или смърт в сравнение с плацебо.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемията от COVID-19 подложи на изпитание цялото човечество. Докато правителства и организации изработваха и въвеждаха мерки за ограничаване на пандемията, целият научен свят и научната общност от академичните и правителствени лаборатории, от малките биотехнологични компании и глобалните мултинационални фармацевтични корпорации, се мобилизираха в разработването и оценка на потенциални лекарства и ваксини. Тези лекарства имат потенциала да се превърнат в най-обещаващото и най-бързото средство за справяне с пандемията. Сред разработваните терапии и терапевтични подходи Remdesivir показва ефикасност както при *in vitro*, така и при *in vivo* модели срещу коронавируси. Въз основа на тези констатации Администрацията по храните и лекарствата на САЩ издаде разрешение за спешна употреба на Remdesivir за лечение на хоспитализирани пациенти с COVID-19. Тъй като до тогавашния момент нямаше лекарство, одобрено от регулаторен орган за пускане на пазара като лечение на SARS-CoV-2, Remdesivir се яви като първият разрешен за употреба лекарствен продукт с индикация за лечение на SARS-CoV-2.

Постепенно с натрупването на клиничните данни от употребата на тази нова здравна технология и в резултат на многобройните проучвания относно неговата ефективност и безопасност приложението му се разшири и обхвана нови групи пациенти в различен стадий от развитието на заболяването.


Понастоящем клиничните изпитвания с Remdesivir продължават, като се очаква да разкрият още нови възможности както за прецизиране на таргетната група пациенти, при които прилагането на продукта носи както максимални терапевтични ползи, така и намаляване на нежеланите лекарствени реакции и токсичността.

ЛИТЕРАТУРА

1. Веков, Т., П. Салчев, С. Джамбазов, П. Димитров. Добри практики за оценка на здравни технологии, БКИ, София, 2019г
2. Веков, Т., Е. Григоров, Н. Велева, С. Джамбазов, Оценка на лекарствени терапии. Теория и практика, Учебник, МУ - Плевен 2015 г.
3. Гетов, И., Е. Насева, Х. Лебанова, Е. Григоров, Фармако-епидемиология, Учебник, Екопринт, С.2013г.
4. Димитров, П., Джамбазов С., Салчев П., Веков Т., Мекон Е., Славчев Г. Практическа епидемиология. ЦМБ, София, 2019г.
5. Салчев, П., Веков Т., Джамбазов С., Димитров П. Социална медицина, БКИ, София, 2020г.
6. Anderson, R.M., C. Fraser, A.C. Ghanim, C.A. Donnelly, S. Riley, N.M. Ferguson, G.M. Leung, T.H. Lam, A.J. Hedley. (2004) Epidemiology, transmission dynamics and control of SARS: The 2002-2003 epidemic. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 359: 1091–1105.
7. Azhar, E.I., D.S.C. Hui, Z.A. Memish, C. Drosten, A. Zumla. (2019) The Middle East respiratory syndrome (MERS). *Infectious Disease Clinics of North America* 33: 891–905.
8. Bao, L., W. Deng, B. Huang, H. Gao, J. Liu, L. Ren, Q. Wei, P. Yu, Y. Xu, F. Qi, et al. (2020) The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice. *Nature*. 583:830–83.
9. Bassetto, F., P. Marchica, G.P. Azzena, T. Brambullo, F. Facchin, G. Masciopinto, L. Pandis, and V. Vindigni. (2021) Brief history in the time of SARS-CoV-2 pandemic in Italy. A close look on a plastic surgery unit and plastic surgeons efforts during the COVID-19 outbreak. *Annali Italiani di Chirurgia*. 10:S0003469X21034886.
10. Bixler, S.L., A.J. Duplantier, S. Bavari. (2017) Discovering drugs for the treatment of Ebola virus. *Current Treatment Options in Infectious Diseases*. 9:299–317.
11. Blower, S., D. Bernoulli. (2004) An attempt at a new analysis of the mortality caused by smallpox and of the advantages of inoculation to prevent it. *Reviews in Medical Virology*. 14:275–288.
12. Chenoweth, A.M., B.D. Wines, J.C. Anania, P. Mark-Hogarth. (2020) Harnessing the immune system via FcγR function in immune therapy: A pathway to next-gen mAbs. *Immunology and Cell Biology*. 98:287–304.
13. de Cock, K.M., H.W. Jaffe, J.W. Curran. (2021) Reflections on 40 years of AIDS. *Emerging Infectious Diseases*. 27:1553–1560.
14. Dicken, S.J., Murray, M.J., Thorne, L.G., Reuschl, A.K., Forrest, C., Ganeshalingham, M., Muir, L., Kalemera, M.D., Palor, M., McCoy, L.E et al. (2021) Characterisation of B.1.1.7 and pangolin coronavirus spike provides insights on the evolutionary trajectory of SARS-CoV-2. *bioRxiv*. 03.22.436468.
15. Eastman, R.T., J.S. Roth, K.R. Brimacombe, A. Simeonov, M. Shen, S. Patnaik, M.D. Hall. (2020) Remdesivir: A review of its discovery and development leading to emergency use authorization for treatment of COVID-19. *ACS Central Science*. 6: 672–683.
16. GBD. HIV collaborators. (2017) Global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980-2017, and forecasts to 2030, for 195 countries and territories: A systematic analysis for the global burden of diseases, injuries, and risk factors study 2017. *Lancet HIV*. 6: e831–e859.
17. Gilead Sciences Initiates Two Phase 3 Studies of Investigational Antiviral Remdesivir for the Treatment of COVID-19, U.S. FDA Grants Investigational New Drug Authorization to Study Remdesivir for the Treatment of COVID-19, 2020.
18. Glatter, K.A., P. Finkelman. (2021) History of the plague: An ancient pandemic for the age of COVID-19. *The American Journal of Medicine*. 134:176–181.
19. Gurwitz, D. (2020) Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Development Research*. 81:537–540.

20. Hoenen, T., A. Groseth, H. Feldmann. (2019) Therapeutic strategies to target the Ebola virus life cycle. *Nature Reviews. Microbiology*. 17:593–606.
21. Hui, D.S.C., A. Zumla. (2019) Severe acute respiratory syndrome: Historical, epidemiologic, and clinical features. *Infectious Disease Clinics of North America*. 33:869–889.
22. Jean, S.S., P.I. Lee, P.R. Hsueh. (2020) Treatment options for COVID-19: The reality and challenges. *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection*. 53:436–443.
23. Jester, B., T. Uyeki, D. Jernigan. (2018) Readiness for responding to a severe pandemic 100 years after 1918. *American Journal of Epidemiology*. 187:2596–2602.
24. Jester, B.J., T.M. Uyeki, D.B. Jernigan. (2020) Fifty years of influenza a(H3N2) following the pandemic of 1968. *American Journal of Public Health*. 110:669–676.
25. Johns Hopkins University Coronavirus Resource Center, (2021). <https://coronavirus.jhu.edu/>.
26. Johnson, N.P., J. Mueller. (2002) Updating the accounts: Global mortality of the 1918-1920 “Spanish” influenza pandemic. *Bulletin of the History of Medicine*. 76:105–115.
27. Jordheim, L.P., D. Durantel, F. Zoulim, C. Dumontet. (2013) Advances in the development of nucleoside and nucleotide analogues for cancer and viral diseases. *Nature Reviews. Drug Discovery*. 12:447–464.
28. Krylova, O., D.J.D. Earn. (2020) Patterns of smallpox mortality in London, England, over three centuries. *PLoS Biology*. 18:e3000506.
29. Labbé, M.O., L. Collins, C.A. Lefebvre, W. Maharsy, J. Beauregard, S. Dostie, M. Prévost, M. Nemer, Y. Guindon. (2020) Identification of a C3'-nitrile nucleoside analogue inhibitor of pancreatic cancer cell line growth. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 30:126983.
30. Linka, K., M. Peirlinck, E. Kuhl. (2020) The reproduction number of COVID-19 and its correlation with public health interventions. *Computational Mechanics*. 28:1–16.
31. Liu, Y., A.A. Gayle, A. Wilder-Smith, J. Rocklöv. (2020) The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *Journal of Travel Medicine*. 27:taaa021.
32. Liya, G., W. Yuguang, L. Jian, Y. Huaiping, H. Xue, H. Jianwei, M. Jiaju, L. Youran, M. Chen, J. Yiqing. (2020) Studies on viral pneumonia related to novel coronavirus SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: A literature review. *APMIS*. 128:423–432.
33. Malin, J.J., I. Suárez, V. Priesner, G. Fätkenheuer, and J. Rybniker. (2020) Remdesivir against COVID-19 and other viral diseases. *Clinical Microbiology Reviews*. 34:e00162–e00120.
34. Ottoni, M.P., J.D. Ricciardone, A. Nadimpalli, S. Singh, A.M. Katsomya, L.M. Pokoso, R. Petrucci. (2020) Ebola-negative neonates born to Ebola-infected mothers after monoclonal antibody therapy: A case series. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 4:884–888.
35. Pruijssers, A.J., A.S. George, A. Schäfer, S.R. Leist, L.E. Gralinski, K.H. Dinnon 3rd., B.L. Yount, M.L. Agostini, L.J. Stevens, J.D. Chappell, et al. (2020) Remdesivir inhibits SARS-CoV-2 in human lung cells and chimeric SARS-CoV expressing the SARS-CoV-2 RNA polymerase in mice. *Cell Reports*. 32:107940.
36. Rabaan, A.A., S.H. Al-Ahmed, S. Haque, R. Sah, R. Tiwari, Y.S. Malik, K. Dhama, M.I. Yattoo, D.K. Bonilla-Aldana, A.J. Rodriguez-Morales. (2020) SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A comparative overview. *Le Infezioni in Medicina*. 28:174–184.
37. Reynolds, P., and A. Marzi. 2017. Ebola and Marburg virus vaccines. *Virus Genes* 53: 501–515.
38. Ruchelman, A.L., H.W. Man, R. Chen, W. Liu, L. Lu, D. Cedzik, L. Zhang, J. Leisten, A. Collette, R.K. Narla, et al. (2011) 1,1-Diarylethenes as anticancer agents: Dual inhibitors of tubulin polymerization and phosphodiesterase 4. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 19:6356–6374.
39. Salzberger, B., A. Mohr, and F. Hitzenbichler. 2018. Die influenza 1918 [the pandemic influenza 1918]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 143:1858–1863.
40. Santander-Ballestín, S., D. Gómez-Martín, S. Lorente-Pérez, M.J. Luesma-Bartolomé. (2021) Hepatitis C: A pharmacological therapeutic update. *Journal of Clinical Medicine* 10: 1568.
41. Satarker, S., M. Nampoothiri. (2020) Structural proteins in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2. *Archives of Medical Research*. 51:482–491.
42. Shen, Y., W. Eades, B. Yan. (2021) The COVID-19 medicine remdesivir is activated by carboxylesterase-1 and excessive hydrolysis increases cytotoxicity. *Hepatology Communications*. 5(9):1622-23.
43. Shen, Y., W. Eades, B. Yan. (2021) Remdesivir potently inhibits carboxylesterase-2 through covalent modifications: Signifying strong drug-drug interactions. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 35:432–434.
44. Shifflett, K., A. Marzi. (2019) Marburg virus pathogenesis - differences and similarities in humans and animal models. *Virology Journal*. 16:165.
45. Singh, A.K., A. Singh, R. Singh, A. Misra. (2020) Remdesivir in COVID-19: A critical review of pharmacology, pre-clinical and clinical studies. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 14:641–648.
46. Song, Y., M. Zhang, L. Yin, K. Wang, Y. Zhou, M. Zhou, Y. Lu. (2020) COVID-19 treatment: Close to a cure? A rapid review of pharmacotherapies for the novel coronavirus (SARS-CoV-2). *International Journal of Antimicrobial Agents*. 56:106080.
47. Staniland, K., G. Smith. (2013) Flu frames. *Sociology of Health & Illness*. 35:309–324.
48. Tabish, S.A. (2020) COVID-19 pandemic: Emerging perspectives and future trends. *Journal of Public Health Research*. 9:1786.
49. Tao, X., Y. Lu, Y. Zhou, L. Zhang, Y. Chen. (2020) Efficacy and safety of the regimens containing tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in fixed-dose single-tablet regimens for initial treatment of HIV-1 infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Infectious Diseases*. 93:108–117.
50. Tchesnokov, E.P., J.Y. Feng, D.P. Porter, M. Götte. (2019) Mechanism of inhibition of Ebola virus RNA-dependent RNA polymerase by Remdesivir. *Viruses*. 11:326.
51. Tretyakova, E.V., E.V. Salimova, L.V. Parfenova, M.M. Yunusbaeva, L.U. Dzhemileva, V.A. D'yakonov, U.M. Dzhemilev. (2019) Synthesis of new dihydroquinopimaric acid analogs with nitrile groups as apoptosis-inducing anticancer agents. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 19:1172–1183.
52. Warren, T.K., R. Jordan, M.K. Lo, A.S. Ray, R.L. Mackman, V. Soloveva, D. Siegel, M. Perron, R. Bannister, H.C. Hui, et al. (2016) Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature*. 531:381–385.

-
53. Yao, X., F. Ye, M. Zhang, C. Cui, B. Huang, P. Niu, X. Liu, L. Zhao, E. Dong, C. Song, et al. (2020) In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical Infectious Diseases*. 71:732–739.
 54. Yin, W., C. Mao, X. Luan, D.D. Shen, Q. Shen, H. Su, X. Wang, F. Zhou, W. Zhao, M. Gao, et al. (2020) Structural basis for inhibition of the RNA-dependent RNA polymerase from SARS-CoV-2 by remdesivir. *Science*. 368:1499–1504.

 **Адрес за кореспонденция:**
Маг.-фарм. Орлин Недев
Докторант в Дирекция „КССИ“
бул. „Иван Евст. Гешев“ 15
София 1431
e-mail: orlin.v.nedev@gmail.com

ORCID: 0000-0003-1414-4390

**ОБЗОР
REVIEW****СЪВРЕМЕННИ ПОДХОДИ ЗА НАМАЛЯВАНЕ НА КОНСУМАЦИЯТА
НА МОРФИНОМИМЕТИЦИ СЛЕД ХИСТЕРЕКТОМИЯ***Георги Пенев^{1,2}**¹Клиника по анестезиология и интензивно лечение при Специализирана болница за активно лечение по акушерство и гинекология „Майчин дом“ ЕАД – София**²Медицински факултет, Медицински университет – София***CONTEMPORARY OPIOID-SPARING APPROACHES AFTER HYSTERECTOMY***Georgi Penev^{1,2}**¹Department of Anesthesiology and Intensive care,
University Hospital for Obstetrics and Gynecology “Maichin Dom”, Sofia**²Faculty of Medicine, Medical University–Sofia***РЕЗЮМЕ**

Хистеректомията е една от най-честите интервенции в оперативната гинекология. Начините за отстраняване на маточното тяло са най-разнообразни. Без значение на използваната хирургична техника, интервенцията причинява средна до силна следоперативна болкова симптоматика с висцерален и соматичен произход. Качественото обезболяване след хистеректомия е основна предпоставка за постигане на бърза реконвалесценция и дехоспитализация в условията на максимален психоемоционален комфорт. Добрата аналгезия свежда до минимум риска от проява на хронични персистиращи невропатични болкови синдроми. Морфиномиметиците са най-често употребяваните медикаменти за купиране на болката след хистеректомия. Те се произвеждат под формата на различни лекарствени средства, а начинът им на апликиране е разнообразен. Мощният им аналгетичен ефект, за съжаление, е придружен от редица нежелани реакции като гадене, повръщане, нарушения в съзнанието и други. Това налага търсенето на нови стратегии в следоперативното обезболяване, целящи да понижат употребата на морфиномиметици при купирането на острата следоперативна болка. Комбинираното приложение на различни по начин на действие и място на приложение обезболяващи средства и техники представлява основният съвременен подход за редуциране на консумацията на опиоиди. Настоящата статия прави кратък обзор на съвременните възможности за осъществяване на мултимодална аналгезия в непосредствения период след отстраняване на маточното тяло. Представени са основните групи обезболяващи медикаменти, техният аналгетичен потенциал, странични реакции и препоръчителни дозировки. Разгледани са техниките на регионално обезболяване, приложими при хистеректомия и локалните анестетици, необходими за тяхното осъществяване.

Ключови думи: отстраняване на матката, опиоид-редуциращи стратегии, мултимодална аналгезия

ABSTRACT

Hysterectomy is one of the most common interventions in the field of operative gynecology that can be done in various surgical ways. Regardless of the operative technique, the uterine ablation causes moderate to severe postoperative pain. The pain has both visceral and somatic origins. High-quality analgesia after hysterectomy is an important precondition for obtaining rapid convalescence and dehospitalization in the conditions of a psychoemotional comfort. Good analgesia decreases the risk of developing chronic neuropathic pain syndromes. Morphine mimetics are the most commonly used analgesics for obtaining a pain relief after hysterectomy. Their powerful analgesic effect, unfortunately, is related to a number of side effects such as nausea, vomiting, alteration of consciousness, and others. This evokes the research of new analgesic strategies in postoperative pain relief that are able to reduce the use of opioids for acute pain relief. The simultaneous use of different analgesic medicaments and techniques, with various modes of action and site of application, constitutes the modern approach in the aim of reducing opioid consumption. This article provides a brief overview of the modern possibilities for the implementation of multimodal analgesia in the postoperative period after hysterectomy. The main

groups of different analgesics, their potential, side effects and recommended dosages are discussed. We have made a brief presentation of the regional anesthesia techniques and local anesthetic agents that have a potential to provide pain relief after hysterectomy.

Keywords: hysterectomy, opioid consumption lowering strategies, multimodal analgesia

ВЪВЕДЕНИЕ

Хистеректомията (ХЕ) е една от най-честите интервенции в оперативната гинекология. Изразява се в оперативно отстраняване на матката със или без съседни анатомични структури като маточна шийка, аднекси, яйчници, оментум, лимфни възли и други (1). Основните индикации за извършването на хистеректомия са следните патологични състояния: маточна миома, аденомиоза, дисфункционални маточни кръвотечения, злокачествени заболявания, ендометриална хиперплазия, ендометриоза, пролапс на тазовите органи и други (2).

Основните типове хистеректомия, според оперативния подход, са абдоминална хистеректомия, лапароскопска хистеректомия и роботизирана хистеректомия. Съществуват още вагинална хистеректомия, лапароскопски асистирана вагинална и трансвагинална лапароскопска хистеректомия. Изборът на хирургична техника зависи от множество фактори и условия (3). Абдоминалната хистеректомия се извършва посредством лапаротомия. Срезът на коремната стена може да бъде напречен по Pfannestiel или вертикален по срединната абдоминална линия. При лапароскопската хистеректомия матката се отстранява посредством инструменти и оптична система, които проникват през четири малки отвора на коремната стена в абдоминалното пространство. Оптичното увеличение представя в детайли анатомията, кръвоносните съдове и аваскуларните пространства, като създава предпоставка за добри оперативни резултати (4). Роботизираната хистеректомия е метод на оперативно отстраняване на матката посредством високотехнологична роботизирана система Da Vinci Surgical System®. При този оперативен подход операторът няма пряк контакт с пациентката. След свързването на „робота“ с болната контролът се извършва чрез специални ръкохватки от конзола. Триизмерна камера предава изображение на оперативното поле с висока резолюция и възможност за десетократно увеличение на стереоскопичния образ (5).

Болка след хистеректомия

Болката след оперативно отстраняване на маточното тяло притежава соматична и висцерална компонента. Соматичната е вследствие на инцизията на предната коремна стена. Провежда се по rami

anteriores на Th7-L1 гръбначномозъчни нерви и притежава ясна локализация. Висцералната компонента се дължи на манипулацията върху вътрешните органи структури. Провежда се по nn. splanchnici pelvici и притежава дифузен характер (6).

Адекватното обезболяване след хистеректомия е от изключително значение. То намалява субективните периоперативни болкови страдания на пациентката, ускорява рековалесценцията, спомага ранното раздвижване, скъсява болничния престой, подобрява удовлетвореността от качеството на медицинските грижи. Последното е важен социално-икономически показател за качествено здравеопазване. Добрата аналгезия понижава риска и честотата на възникване на хронични, персистиращи болкови синдроми след хистеректомия. Проучвания в САЩ посочват хистеректомията като една от най-честите причини за следоперативни страдания и нарушения в обичайния начин на живот (7).

ЦЕЛ

Настоящата обзорна статия представя съвременните способности за понижаване на консумацията на морфиномиметици в следоперативния период след хистеректомия. Предложена е схема на най-популярните медикаменти и техники, притежаващи потенциал да редуцират опиоидната употреба.

МЕТОДОЛОГИЯ

Аналитичен преглед на съвременни учебни помагала по фармакология и анестезиология. Систематично проучване на пълнотекстови научни публикации и статии по темата. Литературните източници са подбирани от базата данни на PubMed и Google Scholar.

АНАЛГЕТИЦИ,

ПРИЛАГАНИ В ОПЕРАТИВНАТА ГИНЕКОЛОГИЯ

Подходът към обезболяването при хистеректомия е многостранен и разнообразен. Той се базира на адаптиране на оперативната техника, отлична комуникация в операционния екип, качествена премедикация, приложение на многокомпонентна

балансирана анестезия, употреба на локорегионални аналгетични техники, „pre-emptive¹ & preventive analgesia²“ и изготвяне на мултимодална³ следоперативна обезболяваща стратегия (8). Некачественят болков контрол в периоперативния период при хистеректомия създава предпоставки за развитието неприятни последствия както в краткосрочен (остри следоперативни болкови синдроми), така и в дългосрочен план (хронична невропатична болка) (9).

Основно средство за периоперативна аналгезия при хистеректомия (без значение на оперативния подход) са Morphine и неговите производни (8). Техният аналгетичен потенциал е един от най-мощните. Упражняват действието си върху специфичните опиоидни рецептори, разположени на различни места в централната нервна система. Четирите основни класа опиоидни рецептори са:

1. Ми (μ) – разположени във външната ламина на дорзалните рога на гръбначния мозък (ГМ).
2. Delta (δ) – дифузно разпределени в дорзалните рога на ГМ.
3. Капа (κ) – разположени във външната ламина на дорзалните рога на лумбосакралния отдел на ГМ.
4. Рецептори ORL1 (opioid receptor-like protein), които са разположени в мозъчния кортекс, амигдалата, хипокампуса, септални ядра и гръбначния мозък.

Начинът на апликация на морфиномиметиците е разнообразен. Те могат да се прилагат орално, подкожно, венозно, невроаксиално (спинално/епидурално). Могат да се използват под формата на контролирана (в определени граници) от пациента

аналгезия (Patient Controlled Analgesia – PCA) или на титрационен принцип (10).

В университетска болница на СБАЛАГ „Майчин дом“ ЕАД – София са на разположение следните опиоидни аналгетици: Morphine, Fentanyl, Remifentanyl и Tramadol hydrochloride.

Morphine е един от най-употребяваните от нашия екип аналгетици за следоперативно обезболяване. Вътреболничните протоколи за различните варианти на неговото приложение за следоперативна аналгезия са представени на табл. 1.

Fentanyl притежава около 100 пъти по-мощен аналгетичен ефект от Morphine. Сравнително краткото време за полуразпад на Fentanyl (около 30 мин), сравнено с Morphine, прави Fentanyl предпочитан медикамент за интраоперативно обезболяване. За тази цел се прилага в дози от 2 до 20 mcg/kg при увода в обща анестезия и 1-2 mcg/kg/h по време на интервенцията. За нуждите на следоперативната аналгезия се прилага във венозни болусни дози от 1-2 mcg/kg или като продължителна инфузия със скорост от 1-2 mcg/kg/h. Подобно на Morphine, Fentanyl може да се използва за осъществяване на контролирана от пациента аналгезия със следните предварително зададени параметри на помпата: доза на поискване 20 mcg, рефрактерен период 5-10 мин и максимална доза от 50 mcg/h (11).

Remifentanyl е мощен синтетичен опиоиден аналгетик с кратко действие. Основното му приложение е за постигане на интраоперативен болков контрол като част от балансирана многокомпонентна анестезия. Препоръчителните дози са: 0.5-1 mcg/kg/min при увода в обща анестезия и последващо 0.25-0.5 mcg/kg/min интравенозно. Поради изклю-

Табл. 1. Приети и утвърдени начини и дози на приложение на Morphine в СБАЛАГ „Майчин дом“ ЕАД – София

ПОДКОЖНО – 5-10 mg/6 ч
ИНТРАВЕНОЗНО титриране на болус дози от 1-3 mg/10 min до постигане на ефект контролирана от пациента аналгезия с параметри: доза на поставяне 1 mg, рефракт. период 10 мин, без лимит за 24 ч.
НЕВРОАКСИАЛНО Спинално – 0.1-0.2 mg еднократно Епидурално – 2-6 mg/12 ч.

¹Pre-emptive на английски език означава „предварителен“ (Dict.land 2019)

²Preventive на английски език означава „предпазен“ (Dict.land 2019)

³Терминът произлиза от английската дума *multimodal*. Характеризира дейност или процес, който може да се осъществи по различни начини и с различни способности (превод на автора)

чително краткия си ефект не е подходящ за следоперативно обезболяване (12).

Tramadol hydrochloride е опиоид с умерено силно действие. Аналгетичният му потенциал е около десет пъти по-слаб от този на Morphine. След хистеректомия се прилага бавно венозно 50-100 mg/4-

6 часа или на перфузор със скорост 0.25 mg/kg/h. Може да се използва и като контролирана от пациента аналгезия (13).

Независимо от силното обезболяващо действие на опиоидите, употребата им се свързва с редица нежелани въздействия. Техните най-често срещани странични ефекти в следоперативния период са гаденето и повръщането, появата на пруритус, различна степен на нарушение на съзнанието, респираторна депресия, потискане на чревния мотилитет. Към специфичните нежелани реакции на морфиномиметиците се отнасят опиоид-индуцираната хипералгезия⁴ и опиоидният толеранс⁵. Принципната разлика между двата процеса е, че покачването на дозата на морфиномиметика при опиоид-индуцираната хипералгезия не води до поява на аналгетичен ефект, докато при опиоидния толеранс болката намалява (14). Опиоидните аналгетици притежават потенциал да предизвикват „еуфоричен“ ефект, придружен с чувство за блаженство. Употребата им може да предизвика пристрастяване и развитие на абстинентни синдроми. Дългогодишно проучване показва, че повече от половината пациенти, хоспитализирани за лечение на интоксикация от психотропни вещества са привикнали към морфиномиметици (15).

Компликациите, свързани с употребата на морфинови аналгетици, налагат търсенето и приложението на средства и техники, които са в състояние да намалят опиоидната консумация при оперативно отстраняване на маточното тяло. Наричат се „опиоид-редуциращи“ стратегии (16).

Мултимодалната аналгезия (МА) притежава потенциал да понижи консумацията на морфиномиметици след хистеректомия. Концепцията на този обезболяващ подход се заражда през последното десетилетие на миналия век. В основата на мултимодалната аналгезия стои постигането на синергичен ефект от употребата на няколко, различни по начин и/или място на действие, обезболяващи медикамента и техники, приложени системно или локално (17). Научни проучвания доказват, че МА намалява опиоидната консумация, респ. честотата на проява на странични морфинови ефекти, съкращава болничния престой, понижава вероятността от възникване

⁴Опиоид-индуцираната хипералгезия представлява поява на хипералгезия и алодиния в резултат на парадоксална централна и периферна сензибилизация към опиатите.

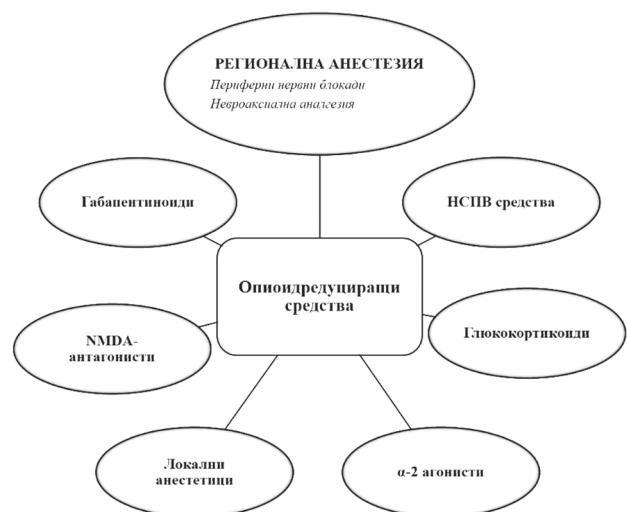
⁵Опиоидният толеранс представлява фармакологично понятие на състояние, при което приложението на морфиномиметици се съпровожда с прогресивно намаляване на ефектите им. За постигането на аналгетичен ефект е необходимо непрекъснато повишаване на дозата им.

на компликации, повишава индивидуалния комфорт на пациентките, подложени на хистеректомия (18).

Основните компоненти на мултимодалната опиоид-редуцираща следоперативна аналгезия в оперативната гинекология са следните (вж. фиг. 1) (19):

- НСПВ средства (20);
- антиконвулсанти (21);
- N-метил-D-аспартат-рецепторни антагонисти (22);
- локални анестетици (18);
- антидепресанти/анксиолитици (23);
- кортикостероиди (24).

Основните начини на приложение, аналгетичен потенциал, странични ефекти и особености на лекарствата, използвани за МА при хистеректомия, с изключение на локалните анестетици, са обобщени в таблица 1. Локалните анестетични техники, приложими при отстраняване на маточното тяло, са представени подробно в следващата точка.



Фиг. 1. На фигурата е представена схема на съвременните възможности за понижаване на консумацията на опиоидни аналгетици в периперативния период. Комбинацията от различни средства за купиране на болката стои в основата на мултимодалната аналгезия

НСПВ средства

Фармакодинамичният ефект на НСПВ средства се състои в инхибиране на ензима циклооксигеназа и потискане на синтеза на простагландини. Простагландините са основните медиатори на патофизиологичния процес на периферна нервна сензибилизация⁶ и поява на хипералгезия. Клиничните

⁶Периферната сензибилизация представлява патологично изменена чувствителност на ноцицептора. Манифестира се както като усилен отговор на неврона към болкова стимулация, така и като патологично модифицирана реакция към неболкови стимули.

проучвания, изследващи потенциала на НСПВ средства за следоперативно обезболяване при хистеректомия, са хетерогенни и показват двусмислени резултати. Основните странични ефекти са на тази група медикаменти – нарушена тромбоцитна функция, кървене, стомашни улцерации, забавяне на тъканните оздравителни процеси, бронхоспазм и др.

Най-често прилаганите венозни НСПВ средства на територията на СБАЛАГ „Майчин дом“ ЕАД за аналгезия в непосредствения следоперативен период при хистеректомия са Parecoxib (обичайна доза 2x40 mg/24 ч), Ketoprofen (обичайна доза 2x100 mg/24 ч), Ketorolac trometamol (обичайна доза 3x30 mg/24 ч), Paracetamol (обичайна доза 3x1000 mg/24 ч).

NMDA-рецепторни антагонисти

NMDA (N-methyl-D-aspartate) рецепторът играе ключова роля в процесите на невромодулация на второразрядните болкови неврони. Най-популярният фармацевтичен препарат от групата на NMDA рецепторните антагонисти е Ketamine. Той блокира и инхибира глутамат-зависимата възбудна рецепторна част. По този начин се редуцира интензитетът на директната соматична болка в резултат от тъканна увреда. Така се понижава както централната, така и периферната NMDA рецептор-зависима ноцицепция. Ketamine също така повлияват главно мозъчните структури, свързани с болковата перцепция, болковата памет и функция. Тези характеристики определят потенциала му да осъществява протекция на нервната система от възникване на патофизиологичния процес на централна болкова сензибилизация⁷ (25). В субанестетични дози (0,25-0,5 mg/kg) Ketamine проявява доказан антихипералгичен и антиалодиничен ефект. Метаанализи показват значително намаляване на пост- и интраоперативна консумация на опиоиди при пациенти с приложена мултимодална кетаминова аналгезия (26).

Антиконвулсанти

Към тази група медикаменти принадлежат габапентиноидите (Gabapentin и Pregabalin). По структура те наподобяват на GABA. Притежават антиконвулсивни и седативни свойства. Фармакодинамичният им ефект се дължи на блокиране на $\alpha_2\delta$ -единицата на VDCC (voltage dependent calcium channel). Това инхибира потока от калциеви йони и освобождаването на възбудни болкови невротран-

смитери като субстанция P, глутамат, норепинефрин и др. Приложимостта на тази група медикаменти за обезболяване в оперативната гинекология е все още обект на изследване. Клиничните проучвания и метаанализи демонстрират опиод-редуциращ потенциал на антиконвулсантите. Намират широко приложение в лечението на хроничната невропатична болка (27).

Глюкокортикоиди

Фармакодинамичният аналгетичен ефект на глюкокортикоидите се изразява в потискане на възпалителната неврогенна реакция в резултат на тъканната лезия след отстраняване на маточното тяло. Антиинфламаторното действие на тази група медикаменти води до понижено отделяне на медиатори на възпалението като субстанция P, хистамин, брадикинин, АТФ, простагландини и др. Глюкокортикоидите трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с нарушен глюкозен толеранс, диабет и подтисната функция на имунната система. Често прилаган глюкокортикоид, като част от арсенала за осъществяване на мултимодалната аналгезия, е Dexamethasone. Прилага се в дози от 4-8 mg/24 ч мускулно или венозно в следоперативния период (28).

α_2 -агонисти

Активацията на α_2 -адренергичните рецептори, разположени в централната нервна система, модулира болковото възприятие, като го потиска. В това се изразява фармакодинамичното аналгетично действие на тази група медикаменти. Такива са Clonidine и Dexmedetomidine. Поради тежките им странични ефекти като хипотензия, брадикардия, циркулаторен колапс, нарушения на съзнанието и др. приложението им в системната циркулация не е препоръчително. Основно се употребяват адюванти при невроаксиалните техники на локорегионална анестезия (26).

Антидепресанти/анксиолитици

Тази група медикаменти е представена от селективните инхибитори на норепинефриновото и серотониновото обратно захващане – SNRIs и SSRIs (Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitors and Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors). Притежават теоретичен фармакодинамичен потенциал да влияят на болковата перцепция. Ефикасността на аналгетичните възможности на тази група медикаменти е все още обект на проучване (29).

Локални анестетици

Локалните анестетици (ЛА) представляват медикаменти със сходна молекулна структура. Притежават хидрофилна и хидрофобна част. В зависимост

⁷Централната сензибилизация представлява сложно, дългодействащо функционално разстройство на нервната система, дължащо се на нейната физиологична пластичност. Тя възниква вследствие на патологично увеличена и продължителна ноцицепторна аферентна стимулация, причинена от тъканна увреда или възпаление.

Табл. 2. Обобщен вид на най-разпространените възможности за постигане на многокомпонентно обезболяване

Лекарство	Начин на приложение	Предел на аналгезията	Странични ефекти	Особености
Опиоидни аналгетици	- p.o. - i.m. - s.c. - PCA - невроаксиално	дозозависимо проявяват страничните си ефекти	- пруритус - гадене - повръщане - седация - респ. депресия - ретенция на урина - забавен чревен мотилитет - ОТ - ОИХ	Страничните ефекти на опиоидите силно компрометират аналгетичния им потенциал
Paracetamol	- p.o. - i.v. - per rectum	Доза 15 mg/kg (макс.1000 mg)	Хепатотоксичност	Приложението на Paracetamol с опиоиди, като МА, редуцира тяхната консумация
НСПВ средства	- p.o. - i.v. - i.m. - per rectum	дозозависим предел, поради тежки странични ефекти	- бъбречна недостатъчност - нарушена тромбоцитна ф-я - нарушена остеогенеза - улцерации и хеморагии по ГИТ - астма и др.	Приложението на НСПВ с опиоиди редуцира тяхната консумация. Възможни тежки странични реакции.
NMDA рецепторни антагонисти Ketamine	- i.m. - i.v.	0.25-0.5 mg/kg	дисоциативни, психомиметични ефекти	Блокирайки NMDA-рецептора, Ketamine оказва фармакодинамична протекция на ЦНС от възникване на ЦС
Gabapentin и Pregabalin (аналози на GABA)	p.o.	не са известни	- замаяност, - сомнолентност, - атаксия, - амнезия	Подходящи за остра и хронична следопер. болка. Притежават потенциал за фармакодинамична протекция на ЦНС от възникване на ЦС

Използвани съкращения: ОТ – опиоиден толеранс, ОИХ – опиоид-индуцирана хипералгезия, МА – мултимодална аналгезия, ЦС – централна сензибилизация

от интермедиерната връзка между двете части те се разделят на естери и амиди (вж. табл. 3). Осъществяват своя ефект като модифицират йонния пермеабилитет на мембранните натриеви каналчета на невроните. По този начин се намалява скоростта на деполяризация и амплитудата на акционния потенциал. Предизвиква се обратима, временна блокада на невралната аксонална трансмисия.

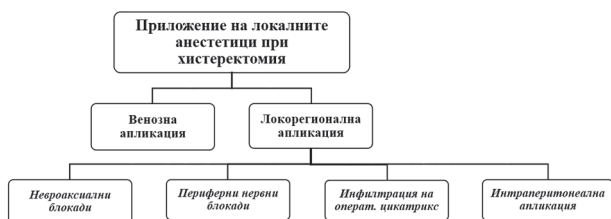
При оперативно отстраняване на маточното тяло се предпочитат локални анестетици с възможно най-дълга продължителност на ефекта. Например амидните ЛА като Lidocaine, Bupivacaine, Levobupivacaine и Ropivacaine. Прецизната индивидуална адаптация на дозата (обем и концентрация)

на медикамента е ключова за постигане на безопасна и качествена аналгезия (30).

Пътищата на приложение на локалните анестетици за целите на обезболяването при хистеректомия са няколко. Освен чрез инжектиране около централни и периферни нервни структури, локалните анестетици могат да се прилагат топикално (директно върху перитонеума) и интравенозно (вж. фиг. 2). Венозната апликация на Lidocaine в доза 1-1,5 mg/kg инхибира G-протеин-свързаните и N-метил-D-аспартат рецептори, проявявайки аналгетично действие. При варианта на директно интраперитонеално топикално приложение на ЛА се цели блокиране на висцералната ноцицепция. Резултатите от проучванията относно клиничната ефективност на топи-

Табл. 3. Най-популярните локорегионални фармацевтични агенти, заедно със специфичните им начини на приложение и максимално допустими дози

Медикамент	Начин на приложение	Налични концентрации	Макс допустима доза	Продълж. на действие
ЕСТЕРНА ИНТЕРМЕДИЕРНА ЧАСТ				
Benzocaine	топикално	20%		къса
Chloroprocaine	епидурално, спинално, периф. нервни блокади	1%, 2%, 3%	12 мг/кг	къса
Cocaine	топикално	4%, 10%	3 мг/кг	къса
Procaine	спинално, локална инфилтрация	1%, 2%, 10%	12 мг/кг	къса
Tetracaine	спинално, топикално	0.2%, 0.3%, 0.5%, 1%, 2%	3 мг/кг	дълга
АМИДНА ИНТЕРМЕДИЕРНА ЧАСТ				
Bupivacaine	епидурално, спинално, инфилтративно, периф. нервни блокади	0.25%, 0.5%, 0,75%	3 мг/кг	дълга
Levobupivacaine	епидурално, спинално, инфилтративно, периф. нервни блокади	0.25%, 0.5%, 0,75%	3 мг/кг	дълга
Lidocaine	епидурално, спинално, инфилтративно, периф. нервни блокади, тотална интравенозна анестезия (ТИВА) топикално	0.5%, 1%, 1.5%, 2%, 4%, 5%	4.5 мг/кг 7,5 мг/кг с епинефрин	средна
Mepivacaine	епидурално, спинално, инфилтративно, периф. нервни блокади	1%, 1.5%, 2%, 3%	4.5 мг/кг 7,5 мг/кг с епинефрин	средна
Prilocaine	епидурално, спинално, EMLA	0.5%, 2%, 3%, 4%	8 мг/кг	средна
Ropivacaine	епидурално, спинално, инфилтративно, периф. нервни блокади	0.2%, 0.5%, 0.75%, 1%	3 мг/кг	дълга



Фиг. 2. Представени са двата основни начина за употреба на локалните анестетици, използвани като компонент за мултимодална опиоид-редуцираща аналгезия при хистеректомия

калното и венозното приложение на ЛА са противоречиви. Трябва да се отбележи, че при тези два пътя на апликация се наблюдава бърза резорбция на ЛА в системната циркулация и повишаване на плазмената му концентрация. Това увеличава риска от прояви на реакции на системна токсичност на ЛА (31).

При прояви на такива реакции с тежка клинична симптоматика като поява на гърчова активност,

сърдечни аритмии, кардиак арест и други, редом с мероприятията по базова поддръжка на виталните функции (BLS-basic life support), се препоръчва приложението на липидни емулсии с концентрация от 20% (32).

Локорегионални аналгетични техники, приложими при хистеректомия

Локалните анестетични техники при отстраняване на маточното тяло могат да бъдат невроаксиални, периферни нервни блокове и инфилтрация на оперативния цикатрикс (вж. фиг. 2). Употребата им, като част от мултимодална аналгетична стратегия, е силно препоръчвана от Американското анестезиологично общество (ASA) (33).

Невроаксиална аналгезия – спинална, епидурална

Спиналната аналгезия и епидуралната аналгезия притежават отлични обезболяващи качества и

се прилагат като част от МА при хистеректомия с абдоминален достъп (34). Невроксиалните техники обаче не са лишени от недостатъци. Техническото им изпълнение е свързано с редица условия и с риск за възникване на тежки усложнения (35). Специфичните особености на болката при хирургичните техники, свързани с инсуфлация на CO₂ в абдоминалното пространство (лапароскопска хистеректомия и роботизирана хистеректомия), ограничават приложението на невроксиалните техники за следоперативна аналгезия (30).

Локална инфилтрация на оперативния цикатрикс

Инфилтрацията с локален анестетик на оперативния цикатрикс се извършва от оперативния екип. Прилага се в края на интервенцията. Проучванията относно качеството на следоперативния аналгетичен ефект при локална инфилтрация са противоречиви. Според някои автори тя намалява опиоидната консумация и подобрява комфорта на пациента (36).

Периферна нервна блокада в равнината на трансверзалния кореман мускул – ТАП блок

Периферните нервни блокади представляват инжектиране на локален анестетик около аферентни нервни структури. Периферна нервна блокада, приложима за обезболяване в оперативната гинекология, е блокадата в равнината на трансверзалния кореман мускул (ТАП блок от англ. ез. TAP block – transversal abdominal plane block). За разлика от локалната инфилтрация, въздействаща единствено на терминалните кожни нервни окончания, при ТАП блок се прекъсва трансмисията на сигнала от ноцицепторите, разположени по преднолатералната коремна стена, до второразрядните болкови неврони в задните гръбначномозъчни рогца. Осъществява се, като медицински стандарт, под ултразвуков контрол в реално време (37). Може да се използва при абдоминална хистеректомия (38), лапароскопска хистеректомия (39) и роботизирана хистеректомия (40).

ТАП блокът оказва благоприятен ефект в редуцирането на консумацията на морфиномиметици след отстраняване на маточното тяло. Понижава честотата на проява на странични опиоидни ефекти и клинично подобрява субективните показатели на пациентките за статична и динамична болка (41).

Блокадата в равнината на трансверзалния кореман мускул се явява алтернатива на невроксиалните аналгетични техники, когато те са неприложими поради ред причини (напр. анатомични особености на пациента, отказ от страна на болния, наличие на контраиндикации, спешни ситуации и др.). За разлика от спиналната и епидуралната аналгезия, ТАП

блокът е лишен от компликации като хипотензия, ретенция на урина и отпадна моторна симптоматика. Това позволява скъсяване на болничния престой. При изпълнението на ТАП блок се избягват манипулации в епидуралното пространство и съпроводените с това усложнения (епидурален хематом, пункция на dura mater spinalis и др.). Съществено преимущество на ТАП блока пред невроксиалните техники е, че той се извършва под обща анестезия. Пациентът не чувства дискомфорт и притеснение от процедурата (42). За осъществяването му се използват локални анестетици с амидна връзка и дълго действие. Подходящи са Ropivacaine и Bupivacaine. Прилагат се в дози от 2-3 mg/kg. Изключително подходящ за ТАП блок, според някои автори, е фармацевтичният препарат Exparel®. При него молекулите Bupivacaine са инкапсулирани в множество неконцентрични, микроскопични липозоми, разположени под формата на медена пита. След апликация липидните капсулки се дезинтегрират постепенно. По този начин се осигурява бавно и равномерно освобождаване на Bupivacaine и продължаваща до 72 ч аналгезия (43). У нас към този момент Exparel® не е одобрен от Изпълнителната агенция по лекарствата към Министерството на здравеопазването на Република България и не е наличен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описаните в настоящата обзорна статия медикаменти и техники представят в обобщен вид съвременните възможности за третиране на болката след отстраняване на маточното тяло. Увеличаващите се изисквания на пациентите за комфортен болничен престой стимулират фармацевтичната индустрия непрестанно да разработва и предлага нови разнообразни възможности на лекарите клиницисти за постигане на качествен следоперативен болков контрол. Проблемите, свързани с обезболяването след отстраняване на матката, се разглеждат като фундаментален фактор от клинична, медикоестична и не на последна позиция по важност – финансова гледна точка. Към настоящия момент на медицината не е познат универсален аналгетик, приложим във всяка клинична ситуация, лишен от странични реакции. Единствена възможност за постигане на качествено обезболяване в условията на максимална сигурност се явява балансирано комбиниране на различните аналгетични медикаменти и техники, индивидуално адаптирани за всеки болен.

ЛИТЕРАТУРА

- Orhan A, Ozerkan K, Kasapoglu I, Ocakoglu G, Cetinkaya Demir B, Gunaydin T, et al. Laparoscopic hysterectomy trends in challenging cases (1995–2018). *J Gynecol Obstet Hum Reprod* . 2019;48(10):791–8. DOI:10.1016/j.jogoh.2019.06.007.
- Desforges JF, Carlson KJ, Nichols DH, Schiff I. Indications for Hysterectomy. *N Engl J Med*. 1993 Mar 25;328(12):856–60 DOI: 10.1056/NEJM199303253281207.
- Melis A, Buisson S, Lutz J-M, Salvat J. Facteurs du choix de la voie d'abord des hystérectomies pour lésions utérines bénignes (prolapsus et indications obstétricales exclus). *J Gynécologie Obs Biol la Reprod*. 2005 May;34(3):241–51. DOI:10.1016/S0368-2315(05)82742-5
- Reich H, DeCaprio J, McGlynn F. Laparoscopic Hysterectomy. *J Gynecol Surg* . 1989 Jan;5(2):213–6. DOI: 10.1089/gyn.1989.5.213. DOI: 10.1089/gyn.1989.5.213
- Kho RM, Hilger WS, Hentz JG, Magtibay PM, Magrina JF. Robotic hysterectomy: technique and initial outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Jul;197(1):113.e1-113.e4. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.05.005.
- Brennan TJ, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Mechanisms of Incisional Pain. *Anesthesiol Clin North America*. 2005 Mar;23(1):1–20. DOI: 10.1016/j.atc.2004.11.009
- Wright JD, Herzog TJ, Tsui J, Ananth C V., Lewin SN, Lu Y-S, et al. Nationwide Trends in the Performance of Inpatient Hysterectomy in the United States. *Obstet Gynecol*. 2013 Aug;122(2, PART 1):233–41. DOI: 10.1097/aog.0b013e318299a6cf
- Munro A, Sjaus A, George RB. Anesthesia and analgesia for gynecological surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2018 Jun;31(3):274–9. DOI:10.1097/ACO.0000000000000584
- Brandsborg B, Nikolajsen L. Chronic pain after hysterectomy. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2018;31(3):268–73 DOI: 10.1097/ACO.0000000000000586.
- McQuay H. Opioids in pain management. *Lancet*. 1999 Jun;353(9171):2229–32. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)03528-X.
- Holley FO, Van Steennis C. Postoperative analgesia with fentanyl: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of constant-rate i.v. and transdermal delivery †. *Br J Anaesth*. 1988 May;60(6):608–13. DOI: 10.1093/bja/60.6.608
- Rosow CE. An Overview of Remifentanyl. *Anesth Analg*. 1999 Oct;89(4S):1. DOI: 10.1097/00000539-199910001-00001
- Subedi M, Bajaj S, Kumar MS, YC M. An overview of tramadol and its usage in pain management and future perspective. *Biomed Pharmacother*. 2019 Mar;111:443–51. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.12.085
- Белитова, М., Д. Карадимов. Опиат индуцираната хипералгезия / опиатен толеранс – двете страни на една и съща монета. *Анестезиология и интензивно лечение*. 2011;3:9–14
- Marinov P, Zlateva S, Bonchev G, Ivanov D, Georgiev K, Sabeva Y, et al. Acute narcotic drug intoxications: etiology, sex/age distribution and clinical outcome. *J IMAB - Annu Proceeding Scientific Pap*. 2017 Jan 26;23(1):1444–6. DOI: 10.5272/jimab.2017231.1444
- Lavand'homme P, Steyaert A. Opioid-free anesthesia opioid side effects: Tolerance and hyperalgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017;31(4):487–98. DOI: 10.1016/j.bpa.2017.05.003
- Helander EM, Menard BL, Harmon CM, Homra BK, Allain A V, Bordelon GJ, et al. Multimodal Analgesia, Current Concepts, and Acute Pain Considerations. *Curr Pain Headache Rep*. 2017 Jan;21(1):3. DOI:10.1007/s11916-017-0607-y.
- Bauchat JR, Habib AS. Evidence-Based Anesthesia for Major Gynecologic Surgery. *Anesthesiol Clin* . 2015 Mar;33(1):173–207. DOI: 10.1016/j.anclin.2014.11.011
- Wick EC, Grant MC, Wu CL. Postoperative Multimodal Analgesia Pain Management With Nonopioid Analgesics and Techniques. *JAMA Surg* . 2017 Jul 1;152(7):691. DOI:10.1001/jamasurg.2017.0898.
- Maund E, McDaid C, Rice S, Wright K, Jenkins B, Woolacott N. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review. *Br J Anaesth* . 2011 Mar;106(3):292–7. DOI: 10.1093/bja/aeq406
- Turan A, Karamanlio B, Memi D, Usar P, Pamuku Z., The Analgesic Effects of Gabapentin After Total Abdominal Hysterectomy. *Anesth Analg* . 2004 May;1370–3. DOI: 10.1213/01.ANE.0000108964.70485.B2
- Jouguet-Lacoste J, La Colla L, Schilling D, Chelly JE. The Use of Intravenous Infusion or Single Dose of Low-Dose Ketamine for Postoperative Analgesia: A Review of the Current Literature. *Pain Med*. 2015 Feb 1;16(2):383–403. DOI:10.1111/pme.12619.
- Castro-Alves LJ, Oliveira de Medeiros ACP, Neves SP, Carneiro de Albuquerque CL, Modolo NS, De Azevedo VL, et al. Perioperative Duloxetine to Improve Postoperative Recovery After Abdominal Hysterectomy. *Anesth Analg* 2016 Jan;122(1):98–104. DOI:10.1213/ANE.0000000000000971
- Moore SG. Intravenous Dexamethasone as an Analgesic: A Literature Review, *AANA Journal*, December 2018. *AANA J* . 2018;86(6):488–93. www.aana.com
- Атанасова, М., Й. Борисов, С.Хинев. Lidocaine в инфузия интраоперативно средство за намаляване на следоперативната болка при колектомии. *Анестезиология и интензивно лечение*. 2012;2:17–9.
- Buvanendran A, Kroin JS. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009 Oct;22(5):588–93. DOI: 10.1097/ACO.0b013e328330373a
- Clarke H, Bonin RP, Orser BA, Englesakis M, Wijeyesundara DN, Katz J. The Prevention of Chronic Postsurgical Pain Using Gabapentin and Pregabalin. *Anesth Analg*. 2012 Aug;115(2):428–42. DOI: 10.1213/ANE.0b013e318249d36e.
- G. Morgan Edward J, Mikhail MS, Murray MJ. *Clinical Anesthesiology*. 4th edit. Lange Medical Books/McGraw Hill; 2006. 361–375 p.
- Amr YM, Yousef AAA-M. Evaluation of Efficacy of the Perioperative Administration of Venlafaxine or Gabapentin on Acute and Chronic Postmastectomy Pain. *Clin J Pain*. 2010 Jun;26(5):381–5. DOI: 10.1097/AJP.0b013e3181cb406e
- Collins SA, Joshi G, Quiroz LH, Steinberg AC, Nihira MA. Pain Management Strategies for Urogynecologic Surgery. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2014;20(6):310–5. DOI: 10.1097/SPV.0000000000000134.
- Foo I, Macfarlane AJR, Srivastava D, Bhaskar A, Barker H, Knaggs R, et al. The use of intravenous lidocaine for postoperative pain and recovery: international consensus statement on efficacy and safety. *Anaesthesia*. 2021 Feb 3;76(2):238–50. DOI:10.1111/anae.15270
- Цонева, Д. Системна токсичност на локалните анестетици: превенция, диагностика и лечение. *Анестезиология и интензивно лечение*. 2014;43(4):41–3

33. Practice Guidelines for Acute Pain Management in the Perioperative Setting. *Anesthesiology*. 2012 Feb 1;116(2):248–73.
34. Raghvendra K, Thapa D, Mitra S, Ahuja V, Gombar S, Huria A. Postoperative pain relief following hysterectomy: A randomized controlled trial. *J Midlife Health* . 2016;7(2):65. DOI: 10.4103/0976-7800.185327
35. Horlocker T. Complications of Spinal and Epidural Anesthesia. *Anesthesiol Clin North America*. 2000 Jun;18(2):461–85. DOI:10.1016/S0889-8537(05)70172-3
36. Tam T, Harkins G, Wegrzyniak L, Ehrgood S, Kunselman A, Davies M. Infiltration of Bupivacaine Local Anesthetic to Trocar Insertion Sites After Laparoscopy: A Randomized, Double-blind, Stratified, and Controlled Trial. *J Minim Invasive Gynecol* . 2014 Nov;21(6):1015–21. DOI: 10.1016/j.jmig.2014.04.013
37. ПЕНЕВ Г., Григиров Е, Георгиев С. Съвременни принципи и класификация на локалната проводна анестезия. *Медицински преглед*. 2022;58(1):11–20.
38. Marais A, Porrill O, James MF, Dyer RA. The use of ultrasound-guided transversus abdominis plane blocks for total abdominal hysterectomy: A double-blind, controlled trial. *South African J Anaesth Analg*. 2014;20(2):117–21.
39. De Oliveira GS, Castro-Alves LJ, Nader A, Kendall MC, McCarthy RJ. Transversus abdominis plane block to ameliorate postoperative pain outcomes after laparoscopic surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg*. 2014;118(2):454–63. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000066
40. Hutchins J, Delaney D, Isaksson R, Ghebre RG, Downs LS, Carson L, et al. Gynecologic Oncology, Ultrasound guided subcostal transversus abdominis plane (TAP) infiltration with liposomal bupivacaine for patients undergoing robotic assisted hysterectomy : A prospective randomized controlled study. *Gynecol Oncol* . 2015;138(3):609–13. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.06.008
41. Tran DQ, Bravo D, Leurcharusmee P, Neal JM. Transversus Abdominis Plane Block. *Anesthesiology* . 2019 Nov 1;131(5):1166–90. DOI:10.1097/ALN.0000000000002842
42. Baeriswyl M, Zeiter F, Piubellini D, Kirkham KR, Albrecht E. The analgesic efficacy of transverse abdominis plane block versus epidural analgesia. *Med (United States)*. 2018;97(26):95. DOI: 10.1097/MD.00000000000011261.
43. FDA Advisory Committee Meeting Briefing Document Meeting of the Anesthetic and Analgesic drug. 2018;(February):14–5

✉ **Адрес за кореспонденция:**
Д-р Георги Пенев
СБАЛАГ „Майчин дом“ ЕАД – София
ул. „Здраве“ 2
София, 1000
e-mail: g.penev@medfac.mu-sofia.bg

ORCID: 0000-0001-5190-6716

**ОБЗОР
REVIEW****КАК ДИГИТАЛНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ ОТ НОВО ПОКОЛЕНИЕ
ТРАНСФОРМИРАТ ФАРМАЦЕВТИЧНАТА ИНДУСТРИЯ?***Светослав Ценов**Факултет за обществено здраве, Медицински университет – София***HOW NEXT GENERATION DIGITAL TECHNOLOGIES ARE TRANSFORMING
THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY***Svetoslav Tsenov**Faculty of Public Health, Medical University–Sofia***РЕЗЮМЕ**

Навлизането на новите дигитални технологии в различни бизнес отрасли води до множество промени в бизнес средата. Една от най-осезаемите такива промени е трансформацията във фармацевтичната индустрия, продиктувана от разширеното приложение на облачните системи, изкуствения интелект и машинното обучение.

Използването на автономни устройства и системи е от жизненоважно значение при производството на лекарства с високо качество срещу по-малко разходи и време. Фазата на научноизследователска и развойна дейност за разработване на нов фармацевтичен продукт е много дълга и скъпа в сравнение с конвенционалните продукти, а използването на съвременни технологии в този процес може да донесе огромни ползи за фармацевтичната индустрия, като същевременно се предоставя възможност на регулаторните органи за проследяване на всички етапи от процеса с по-голяма прозрачност и по-малко усилия.

Ключови думи: дигитални технологии, изкуствен интелект, фармацевтична индустрия

ABSTRACT

The introduction of new digital technologies in various business sectors leads to numerous changes in the business environment. One of the most tangible such changes is the transformation in the pharmaceutical industry produced by the expanded application of cloud systems, artificial intelligence, and machine learning.

The use of autonomous devices and systems is vital in producing high-quality medicines at lower cost and in less time. The research and development phase for developing a new pharmaceutical product is very long and expensive compared to conventional products, and the use of advanced technologies in this process can bring huge benefits to the pharmaceutical industry, while providing an opportunity for regulatory authorities to track all stages of the process with greater transparency and less effort.

Keywords: digital technologies, artificial intelligence, pharmaceutical industry

ВЪВЕДЕНИЕ

Новите дигитални технологии във фармацевтичната индустрия намират проявление в използването на медицинските киберфизически системи (MCPS) във всеки етап от жизнения цикъл на разработване на лекарства. MCPS се състоят от критични за живота, съобразени с контекста, мрежови системи от медицински инструменти и устройства, които колективно участват в протоколите за лечение на пациент. Основната цел е да се намалят разходите за разработка и времето на цикъла, а също и да се подобри качеството на лекарствените продукти чрез повишаване на интелигентността на участниците (хора, инструменти и устройства) тяхното свързване и интегриране и предоставяне на информация в реално време на заинтересованите страни и регулаторните органи. MCPS използват технологията на киберфизичните системи (CPS), за да осигурят висококачествени непрекъснати грижи за пациентите в сложни медицински сценарии, като например клинични изпитвания. Киберфизичните системи, от своя страна, представляват интеграция на изчисления, работа в мрежа и физически процеси, проявяващи се в технологии като: Интернет на нещата (IoT), изкуствен интелект (AI), облачни изчисления (CC), интелигентни вградени устройства и др. (1,2,3,4).

ЦЕЛ

Да се оцени ефектът от приложението на съвременните дигитални технологии като облачните системи, машинно обучение и изкуствен интелект върху различните фази от разработването, производствения процес и приложението на нови лекарствени продукти.

Методология

Търсене в бази данни по ключови думи – дигитални технологии, изкуствен интелект, облачни системи и фармацевтична индустрия, разработване на нови молекули

РЕЗУЛТАТИ

Данни и тяхната интеграция

Пред фармацевтичните компании днес стои нелеката задача да комбинират правилно, анализират и интерпретират огромни количества структурирани и неструктурирани данни и информация в различни формати с цел генериране на надеждна и приложима информация. Това е жизненоважно от гледна точка на бизнеса, тъй като води до ускорено

разработване на лекарства с оптимално съотношение цена-ефективност. Чрез технологии като компютърни изчисления, изкуствен интелект, машинно обучение и облачни системи могат да се изследват механизмите на дадено заболяване, да се оптимизират клиничните изпитвания, да се повиши производствената ефективност и прецизността в целия процес.

С нарастването на участниците в процеса на научноизследователска и развойна дейност управлението на централизирана база данни, която да има достъп до множество източници и различни бази данни, изглежда е от решаващо значение. Способността за управление и интегриране на данни, генерирани на всички етапи от процеса – от дизайна до крайния потребител, би следвало да е основен приоритет за всяка съвременна фармацевтична компания (5).

Изкуствен интелект

Изкуственият интелект (ИИ) най-общо представлява използването на различен софтуер и сложни алгоритми за симулиране на човешкия интелект и създаване на когнитивни способности за анализране и интерпретиране на цялостни сложни здравни и медицински данни. Има различни подходи и техники за използване на ИИ в различни области на медицината, особено в протоколите за диагностика и лечение (6).

Изкуственият интелект във фармацията се изразява в използването на автоматизирани алгоритми за изпълнение на задачи, които традиционно разчитат на човешкия интелект.

През последните няколко години използването на изкуствен интелект във фармацевтичната индустрия предефинира начина, по който учените разработват нови лекарства, справят се с болести и други, откривайки иновативни начини да използват тази мощна технология, за да помогнат за решаването на някои от най-големите проблеми, пред които сме изправени днес (7).

Изкуственият интелект може да извършва контрол на качеството, да намалява отпадъците, да оптимизира производството и да извършва предиктивни анализи. Технологията може да помогне още за прогнозиране и предотвратяване на свръхтърсене или пък недостатъчно търсене, както и да коригира проблеми с веригата за доставки и повреди в производствената линия.

ИИ може също така да помогне за оптимизиране на процеса на лечение чрез мобилни приложения с възможности за проследяване на определени здравни показатели и дистанционно наблюдение. Персо-

нализирани данни от приложенията могат да помогнат за подобряване на научните изследвания и разработки, както и ефикасността на лечението (8).

Някои фармацевтични компании използват автоматизирано събиране и анализ на данни, за да се справят с основните проблеми при разработването на нови продукти, прилагайки алгоритмичен подход, за да начертаят стотици гени, които играят сложни роли в отделни заболявания. ИИ може да се използва, за да се наблюдава въздействието, което специфичните лекарствени лечения оказват върху човешкия организъм, като се започне от предклиничната фаза. В резултат на това производителите на лекарства могат да получат по-добра представа на ранен етап за ефективността на лекарството върху човешките клетки.

Друго приложение на ИИ във фармацевтичната индустрия е чрез алгоритъм за разпознаване на лица и образи с наблюдаване придържането към дадена терапия или за оптимизиране на резултатите от лечение чрез промяна на дозировката. В допълнение на това, изкуственият интелект може да се използва и за да се откриват потенциални странични ефекти много по-рано.

Набирането на правилните пациенти за участие в клинични изпитвания е труден процес за големите фармацевтични компании, което може да ги удължи и оскъпи изключително много. Извличането на полезни данни от досиетата на пациентите е може би най-голямото предизвикателство. За щастие, с помощта на изкуствения интелект, и в частност машинното обучение, тази задача вече далеч не изглежда толкова сложна.

Повишената активност при внедряване на способностите на изкуствения интелект във фармацевтичната индустрия не показва признаци на забавяне. Проучване на USM Systems от 2020 г. сочи, че около 50% от компаниите, опериращи в сферата на здравеопазването в световен мащаб, планират да възприемат стратегии за изкуствен интелект и да внедрят широко технологията до 2025 г. (9).

Резултатите от скорошно проучване на Gartner пък показват очаквания световните приходи от ИИ софтуер да достигнат 62,5 милиарда долара през 2022 г. Това е 21,3% увеличение в сравнение с 2021 г. – още едно потвърждение, че компаниите и индустриите прилагат ИИ в голям мащаб (10).

Машинно обучение

Разработването на лекарствени продукти често отнема много време. Намирането на съединения, които са биологично активни и заслужават по-нататъшно изследване, изисква допълнителни анализи.

Машинното обучение е приложим инструмент за разработване на лекарства със значителни биологични и химични свойства, тъй като чрез него се извлича химическа и биологична информация от големи бази данни. Авторите на „ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN PHARMA INDUSTRY – A Review“, публикувана през 2020 г., споделят, че за да ускорят процеса, изследователските екипи все по-често използват изображения от алгоритми за машинно обучение, за да предвидят кои нетествани съединения си струва да бъдат проучени по-подробно. Тъй като компютрите са много по-бързи в сравнение с традиционните човешки анализи и лабораторни експерименти при разкриването на нови масиви от данни, нови и ефективни лекарства могат да бъдат предоставени по-рано, като същевременно се намалят оперативните разходи, свързани с мануалното изследване на всяко съединение (11,12).

Осъзнаването на експлоатационните връзки между химическите структури и техните биологични дейности е една от основните области на приложение на машинното обучение при разработването на лекарства. Съвременните техники за машинно обучение могат да се използват за моделиране на QSAR или количествени връзки на структурата и свойствата и разработване на програми за изкуствен интелект, които точно предсказват *in silico* как химичните модификации могат да повлияят на биологичното поведение.

Като част от изследователската и развойна дейност, машинното обучение помага на изследователите да подобрят фармакокинетиката и фармакодинамичната информация като абсорбция, разпределение, метаболизъм, екскреция, механизми на действие, начин на приложение, странични ефекти и токсичност, демографски вариации и взаимодействия с други лекарства (13).

В свой доклад от 2013 г. McKinsey съобщават, че машинното обучение може да спести на фармацията и медицината около 100 милиарда долара годишно поради по-висока ефективност в клиничните изпитвания, по-добра възможност за вземане на решения и иновативни инструменти, които могат да помогнат на потребителите, лекарите, регулаторните органи и застрахователите да вземат информирани решения (14).

Компютърни изчисления

Според авторите на статията „From Industry 4.0 to Pharma 4.0“, публикувана през 2021 г. в „Handbook of Smart Materials, Technologies, and Devices“, компютърните изчисления играят все по-важна роля в процеса на разработване на фармацевтични про-

дукти и постепенно се превръщат в удобен инструмент за целта, позволяващ анализ на възможностите за откриване на биологичните взаимосвързки и терапевтичният потенциал. В същото време компютърните изчисления за удобен начин за бърз и детайлен преглед на съществуващите библиотеки от многобройни съединения, за да се намери търсената структура. С времето дори са въведени някои специфични изчислителни техники като виртуален скрининг, *de novo* дизайн и разработване на лекарства на базата на фрагменти (FBDD) (15).

Компютърните изчисления намират място и в предклиничните проучвания като едно от основните средства за управление и анализ на данни в процеса, което води до увеличаване на производителността и оптимизиране на продължителността на времето (16,17).

В рамките на клиничните изпитвания пък, компютърните изчисления опосредстват по-бързата и точна комуникация между отделните екипи, работещи по даденото изпитване. Обемът от информация, която се генерира в рамките на едно клинично изпитване, е огромен. Все повече фармацевтични компании преминават от хартиен носител към електронен. В помощ на този процес идват множество софтуери, специално разработени за управление на клинични изпитвания, категоризирани спрямо функцията, която изпълняват: системи за управление на клинични изпитвания (CTMS), системи за управление на клинични данни (CDMS), системи за фармакологична бдителност/лекарствена безопасност и инструменти за електронно събиране на данни (EDCT) (18).

Чрез подобни системи достъпът до различни бази данни е улеснен, създавайки условия за комуникация и споделяне на информация между отделните системи и екипи, както и възможност за анализ и експорт на данните и част от тях в различни модели и формати с цел изготвяне на отчет или бъдещо планиране.

Комбинацията от интелигентни устройства и системи за споделяне и обмен на данни помага за подобряване на дизайна и резултатите от клиничното изпитване, като същевременно повишава ефективността. Има различни начини за интегриране на данни – софтуер, инструменти, услуги и др. Сред тях са и облачните изчислителни услуги, които се оказват особено привлекателни за фармацевтичните компании, тъй като дават възможност на техните партньори за достъп, споделяне и управление на данни по-лесно с висока изчислителна мощност (19).

Облачни услуги

В своя труд „From Industry 4.0 to Pharma 4.0“ авторите обръщат специално внимание на облачните услуги като най-добрата алтернатива на хартиените системи за запис, тъй като са ефективни и надеждни и същевременно повишават качеството на здравните услуги. Това е изключително важно при внедряването на телемедицина, мобилни здравни приложения, инструменти за дистанционно наблюдение и други.

Reza Ebrahimi Hariry, Reza Barenji и Anant Paradkar допълват още, че облачните изчисления не са просто онлайн хранилище, а представляват мрежа, чрез която много други технологии (като ИИ, интелигентни вградени устройства и бази данни) могат да се свързват в реално време и с различна цел – например за интеграция на данни, телемедицина, роботизирана хирургия и др. (15).

Сред другите предимства на тази технология е, че създава намалена зависимост от вътрешни инфраструктури и е способна да рационализира процесите в дадена компания на глобално ниво. Тя намира широко приложение в целия жизнен цикъл на продукта. Така например в предклиничния етап генерираните данни от различни източници могат да бъдат събрани и съхранени в облака по силно защитен и ефективен начин. В клиничните изпитвания пък, спомага за увеличаване на прозрачността и видимостта в реално време на операциите и данните.

Предизвикателства пред навлизането на новите дигитални решения във фармацевтичната индустрия

Въпреки че дигиталните технологии имат огромен потенциал да трансформират фармацевтичната индустрия, тази трансформация не е лесен процес. Предизвикателства, пред които са изправени фармацевтичните компании, не са никак малко. Най-често те са свързани с неизвестността на технологиите; липсата на достатъчно опит и информация; липсата на подходяща ИТ инфраструктура, налагаща вложенията на много средства в ъпгрейд на цялостната система.

В допълнение към това, за да може да се използва пълният потенциал на тези технологии, трябва да има наличие и стройна организация в рамките на електронно здравеопазване (включително електронните досиета); трябва да има достатъчно голям набор от вече натрупани данни; трябва да има по-голяма прозрачност между отделните процеси в здравеопазването; трябва да се решат множество въпроси, свързани с киберсигурността и с достъпа и разпространението на лични данни.

Трябва също така да се има предвид, че възможността за работа в реално време и засилена комуникация и колаборация между много заинтересовани страни в отделните процеси допълнително усложнява интегрирането на данните, а същевременно рисковете за сигурността нарастват драстично (20,21).

Същевременно се наблюдава тенденция големите технологични фирми с широка гама от облачни решения и такива, свързани с изкуствен интелект, да се превръщат в ценни партньори за фарма индустрията, като все повече фармацевтични гиганти инвестират в технологични компании (22,23).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Колкото по-голям става фармацевтичният сектор, от толкова по-сложна и по-технологично напреднала инфраструктура ще има нужда.

Многобройните приложения на дигиталните технологии в жизнения цикъл на лекарствените продукти определено имат потенциала да променят системите за контрол и управление на фармацевтичните компании, което може да се определи като трансформация. Технологични решения като изкуствен интелект, машинно обучение, компютърни изчисления и облачни услуги отдавна демонстрират заслужено място в ключови процеси от дейността на всяка съвременна фармацевтична компания.

Основната цел на тази трансформация е да се намалят разходите за разработка и времето за цикъл и също така да се подобри качеството на лекарствените продукти чрез подобряване на интелигентността на участниците в процеса, тяхното свързване и интегриране на данните на всеки етап от цикъла с предоставяне на информация за състоянието и осведомеността в реално време за целите на регулаторното одобрение, анализи и стратегическо планиране. Този модел позволява на фармацевтичните компании да променят своите процеси в посока по-висока ефективност и производителност.

Предизвикателствата все още са значителни, тъй като производствените процеси във фармацията трябва да следват строги правила, за да спазват изискванията за безопасност и надеждност. Самите технологични решения също носят със себе си съответните инфраструктурни и познавателни изисквания, които нерядко се явяват препъникамък пред тяхното успешно интегриране. Тези предизвикателства обаче едва ли ще обърнат тенденцията към нарастващо внедряване на подобни технологични решения във всички отрасли.

ЛИТЕРАТУРА

- Ding B (2018) Pharma industry 4.0: literature review and research opportunities in sustainable pharmaceutical supply chains. *Process Saf Environ Prot* 119:115–130. DOI: 10.1016/j.psep.2018.06.031
- Jankowski A (2017) The concept of complex system. In: *Interactive granular computations in networks and systems engineering: a practical perspective*. Springer, Cham, pp 55–62. DOI: 10.1007/978-3-319-57627-5
- Ratasich D, Khalid F, Geissler F, et al. (2019) A roadmap toward the resilient internet of things for cyber-physical systems. *IEEE Access* 7:13260–13283. DOI: 10.1109/ACCESS.2019.2891969
- Chaâri R, Ellouze F, Koubâa A, et al. (2016) Cyber-physical systems clouds: a survey. *Comput Netw* 108:260–278. DOI: 10.1016/j.comnet.2016.08.017
- Reinhardt IC, Oliveira JC, Ring DT (2020) Current perspectives on the development of industry 4.0 in the pharmaceutical sector. *J Ind Inf Integr* 18:100131 DOI: 10.1016/j.jii.2020.100131
- Erlanson DA, Davis BJ, Jahnke W (2019) Fragment-based drug discovery: advancing fragments in the absence of crystal structures. *Cell Chem Biol* 26(1):9–15. DOI: 10.1016/j.chembiol.2018.10.001
- Ríache Brazil, *The Pharmaceutical Journal*, Dec 2007; Available at: <https://pharmaceutical-journal.com/>
- AI in the Pharma Industry: Current Uses, Best Cases, Digital Future, 2021; Available at: <https://pharmanewsintel.com/news/ai-in-the-pharma-industry-current-uses-best-cases-digital-future>
- Top AI Use Cases In Pharma and Bio medicine, 2020; Available at: <https://usmsystems.com/ai-in-pharma-and-biomedicine/>
10. Gartner Forecasts Worldwide Artificial Intelligence Software Market to Reach \$62 Billion in 2022, 2021; Available at: <https://www.gartner.com/en/newsroom/press-releases/2021-11-22-gartner-forecasts-worldwide-artificial-intelligence-software-market-to-reach-62-billion-in-2022#:~:text=Gartner%20Forecasts%20Worldwide%20Artificial%20Intelligence%20Software%20Market%20to%20Reach%20%246%20Billion%20in%202022,-Market%20Growth%20Will>
- Laman F (2021) *Pharmaceuticals Data Analysis by Machine Learning*. 10. ISSN: 2319-7463.
- Jang HY, Song J, Kim J, et al. (2022) Machine learning-based quantitative prediction of drug exposure in drug-drug interactions using drug label information. *npj Digital Medicine*. 5. DOI: 10.1038/s41746-022-00639-0.
- Lo YC, Rensi SE, Torng W, Altman RB (2018) Machine learning in chemoinformatics and drug discovery. *Drug Discov Today* 23(8):1538–1546. DOI: 10.1016/j.drudis.2018.05.010
- How big data can revolutionize pharmaceutical R&D, 2013; Available at: <https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/how-big-data-can-revolutionize-pharmaceutical-r-and-d>
- Reza EH, Reza B, Anant P (2021) From Industry 4.0 to Pharma 4.0. DOI: 10.1007/978-3-030-58675-1_4-1.
- Samsa G, Samsa L (2019) A guide to reproducibility in preclinical research. *Acad Med* 94(1):47-52. DOI: 10.1097/ACM.0000000000002351
- Lapinlampi N, Melin E, Aronica E, et al. (2017) Common data elements and data management: remedy to cure underpowered

- preclinical studies. *Epilepsy Res* 129:87–90. DOI: 10.1016/j.eplesyres.2016.11.010
18. Computers in Preclinical development, 2018; Available at: <https://www.clinskill.com/computers-in-preclinical-development/>
 19. Reinhardt IC, Oliveira JC, Ring DT (2020) Current perspectives on the development of industry 4.0 in the pharmaceutical sector. *J Ind Inf Integr* 18:100131. DOI: 10.1016/j.jii.2020.100131
 20. Jarada TN, Rokne JG, Alhajj R (2020) A review of computational drug repositioning: strategies, approaches, opportunities, challenges, and directions. *J Chem* 12(1):1–23. DOI: 10.1186/s13321-020-00450-7
 21. The Increasing Use Of AI In The Pharmaceutical Industry, 2020; Available at: <https://www.forbes.com/sites/cognitiveworld/2020/12/26/the-increasing-use-of-ai-in-the-pharmaceutical-industry/?sh=72b132fd4c01>
 22. Big pharma is using AI and machine learning in drug discovery and development to save lives, 2022; Available at: <https://www.insiderintelligence.com/insights/ai-machine-learning-in-drug-discovery-development/>
 23. Georgiev S, Priftis S, Grigorov E. (2021) Blockchain in the Logistics of Health Technologies. *Proceedings of the Information Systems and Grid Technologies* 2933:189-202. DOI:<https://doi.org/10.6084/m9.figshare.16540020.v1>

✉ **Адрес за кореспонденция:**
Д-р Светослав Ценов
Факултет по обществено здраве, МУ-София
ул. „Бяло море“ 8, София 1527
e-mail: svetoslav.tsenov@shbg.com

ORCID: 0000-0001-6563-3157

**ОБЗОР
REVIEW****РОЛЯ НА АНГИОТЕНЗИН-КОНВЕРТИРАЩИТЕ ЕНЗИМНИ ИНХИБИТОРИ
ПРИ ПАЦИЕНТИ С АОРТНА СТЕНОЗА***Стефан Ямболов¹, Розен Григоров^{2,3}**¹Факултет „Медицина“, Медицински университет – Варна**²Първа катедра по вътрешни болести**³Втора кардиологична клиника – инвазивна, УМБАЛ „Света Марина“ – Варна***ROLE OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS
IN PATIENTS WITH AORTIC STENOSIS***Stefan Yambolov¹, Rozen Grigorov^{2,3}**¹Student, Faculty of Medicine, Medical University of Varna**²First Department of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Medical University of Varna**³Second Cardiology Clinic–Interventional,**St. Marina University Hospital, Medical University of Varna***РЕЗЮМЕ**

АЦЕ инхибиторите и ангиотензин-2 рецепторните блокери намират широка употреба в лечението на артериалната хипертония. Съществува общоприето мнение, че тези медикаменти са контраиндицирани при пациенти с подлежаща аортна стеноза поради техния вазодилатативен ефект, който би могъл да доведе до хипотония и синкоп.

Въпреки това тези лекарства могат значително да подпомогнат такива пациенти чрез своите доказани кардиопротективни действия и положителни ефекти върху левокамерното ремоделиране. Въпреки притесненията за тяхната безопасност, наличните към момента клинични проучвания не откриват значителни странични реакции, а напротив, наблюдават се подобрена преживяемост, понижение на сърдечно-съдовите инциденти и облекчаване на симптомите.

Основната цел на бъдещите клинични проучвания е да се дооцени безопасността на АЦЕ инхибиторите при пациенти с хипертония и подлежаща аортна стеноза и техните ефекти върху сърдечната функция и преживяемост.

Ключови думи: АЦЕ инхибитори, аортна стеноза, антихипертензивна терапия

ABSTRACT

Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin-2 receptor blockers (ARBs) are used extensively in the treatment of arterial hypertension. There is a widespread belief that these drugs are contraindicated in patients with underlying aortic stenosis due to their vasodilatory effect, which could result in hypotension and syncope. Nonetheless, these drugs may significantly benefit such patients with their proven cardioprotective benefits and positive effects on left ventricular remodelling. Despite widespread concerns about their safety, the currently available studies do not report any significant side effects, on the contrary, they find improved survival rates, a reduction in adverse cardiovascular events, and a reduction in symptoms.

Further clinical studies and trials are necessary to assess the safety of ACEIs in patients with hypertension and underlying aortic stenosis and their effects on cardiac function and survivability.

Keywords: ACE inhibitors, aortic stenosis, antihypertensive treatment

ВЪВЕДЕНИЕ

Аортната стеноза е заболяване, което води до повишено следнатоварване, левокамерна хипертрофия, а впоследствие и прояви на застойна сърдечна недостатъчност. Честотата на тежка аортна стеноза сред хора над 75-годишна възраст е между 2% и 9% (18). Според различни източници (4) в 30% до 68% от случаите аортната стеноза се съпътства от артериална хипертония (4). АЦЕ инхибиторите са едни от най-честите медикаменти, използвани за лечение на артериална хипертония (10). Те блокират превръщането на ангиотензин I в ангиотензин II, което води до повишена натриуреза, понижаване на артериалното налягане и намаляване на камерното ремоделиране. Също така водят до вазодилатация, която понижава пред- и следнатоварването на сърцето (10). Именно заради ефекта на понижено следнатоварване, тези лекарства се приемат за контраиндицирани при пациенти с хипертония и съпътстваща аортна стеноза поради предполагаем риск от хипотония, миокардна хипоперфузия и синкоп (12).

Ефекти на АЦЕ инхибиторите върху сърдечната функция

Основният биоактивен пептид от системата ренин-ангиотензин, ангиотензин 2, предизвиква вазоконстрикция на прекапилярните артериоли и посткапилярните венули, стимулира секрецията на катехоламини и алдостерон, понижава уринарната екскреция на натрий и вода и стимулира хипертрофията на съдовата гладка мускулатура и кардиомиоцитите. Тези неблагоприятни ефекти значително утежняват сърдечно-съдовата функция чрез развитие на хипертония и сърдечна дисфункция. С помощта на животински модели други автори доказват приноса на ангиотензин 2 в развитието на атеросклероза и аневризми на торакалната и абдоминална аорта (24).

АЦЕ инхибиторите блокират превръщането на ангиотензин I в ангиотензин II и по този начин предпазват сърдечно-съдовата система. При пациенти със сърдечна недостатъчност и хипертония АЦЕ инхибиторите доказано водят до регресия на левокамерната хипертрофия и миокардна фиброза, което води до подобрена диастолна функция на лявата камера (10). В допълнение, те намаляват смъртността и прогресията до резистентна на лечение сърдечна недостатъчност при пациенти, преживявали миокарден инфаркт (5).

Използване на АЦЕ инхибитори при пациенти с аортна стеноза

При аортната стеноза промените в структурата на лявата камера прогресивно преминават през ком-

пенсирана левокамерна хипертрофия до дисфункция на лявата камера, понижена миокардна перфузия и интерстициална фиброза. Впоследствие се наблюдават потисната систолна и диастолна функция и последваща сърдечна недостатъчност (12). Апоптозата и последващата фиброза на кардиомиоцитите играят ключова роля в тази прогресия. Чрез повлияване съставките на екстрацелуларния матрикс и колагеновата мрежа АЦЕ инхибиторите забавят и дори регресират процеса на левомерно ремоделиране. По този начин се наблюдават понижен телесистолен обем на лявата камера (ТСО), подобрена систолна и диастолна функция и по-ниски нива на натриуретичен пептид (12).

Проучването RIAS изследва влиянието на АЦЕ инхибитора ramipril върху степента на редукия на левокамерната маса, ефекта върху систолната и диастолна функция, регресията на миокардната фиброза и прогресията на аортната стеноза. RIAS е двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, включващо 100 пациенти с умерена до тежка асимптоматична аортна стеноза, като половината (n=50) приемат 10 mg ramipril дневно, а другата половина (n=50) плацебо. След едногодишно проследяване и провеждане на сърдечен магнитен резонанс, ехокардиография и тестове с физическо натоварване те откриват, че спрямо плацебо, ramipril води до умерена, но прогресивна редукия на масата на лявата камера (-3.9 г. спрямо + 4.5 г.) с тенденция за подобряване на миокардната физиология и забавяне прогресията на клапната стеноза (valve area 0.0 cm² срещу -0.2 cm²) (2).

Dalsgaard и сътр. изследват ефекта наtrandolapril 22 mg OD върху 44-ма пациенти с тежка аортна стеноза и го сравняват с плацебо. След среден период на проследяване 49 дни, промените в нивата на телесистолния обем на лява камера са съответно (-8±9 срещу -3±11 mL, P=.17) (7).

Дефинитивното лечение на аортната стеноза е оперативното аортно клапно протезиране или интервенционалното – транскатетърна аортна клапна имплантация (TAVI) при високорискови пациенти. Въпреки това много пациенти спадат в графата контраиндицирани. АЦЕ инхибиторите биха могли да повлияят благоприятно върху отрицателните ефекти на аортната стеноза върху лявата камера. Медикаментозното лечение пре- и постоперативно също може значително да подпомогне състоянието. В дългосрочен план преживяемостта след аортно-клапно протезиране в голяма степен зависи от състоянието на сърдечната функция, в т.ч. размерите на сърдечните кухини, систолната и диастолна функ-

Табл. 1. Проучвания върху употребата на АЦЕ инхибитори при пациенти с аортна стеноза

Автор, година	Брой участници	Симптоми	Критерии за участие	Резултати
Martinez Sanchez, 1996 (14)	22	да	Критична аортна стеноза	25 мг captopril TID подобрява сърдечното пълнене и хемодинамика
O'Brien, 2004 (26)	13	не	Лека до умерена аортна стеноза	Добър толеранс на ramipril 7.5 мг BID и липса на странични ефекти
Chockalingam, 2004 (27)	56	да	Тежка аортна стеноза	Подобряване на левокамерната дисфункция и понижаване на АН. Подобен 6-минутен тест за ходене с enalapril 10 mg BID
Jiménez-Candil, 2004 (28)	20	не	Лека до умерена аортна стеноза; хипертония; Пациенти, вече приемащи АЦЕ инх.	Без данни за синкоп. Подобрена хемодинамика по време на натоварване

ция. Изследване върху 51 пациенти, починали до 14 години след аортно-клапно протезиране, показва, че регресията на сърдечните размери и дебелина на левокамерните стени е непълна след операцията (17). От наличните проучвания върху преживяемостта и смъртността след аортно-клапно протезиране по повод на калцификационна аортна стеноза откриваме, че изследваните групи болни са хетерогенни по отношение на своя клиничен, хемодинамичен и оперативен профил поради придружаващи заболявания като ИБС, наличие на друга клапна лезия или ритъмни нарушения като перманентно предсърдно мъждене. Всеки от тези фактори би могъл да повлияе както краткосрочната, така и дългосрочната следоперативна прогноза (25).

Въпреки това въпросът за възможността за прилагане на АЦЕ инхибитори както предоперативно за забавяне прогресията на левокамерното ремоделиране, така и постоперативно за подпомагане регресията на хипертрофията, остава отворен.

Роля на АЦЕ инхибиторите след аортно-клапно протезиране

Dahl и сътрудници показват, че употребата на candesartan 32 mg OD, иницииран веднага след аортно-клапно протезиране, води до подобрен LV mass index (103 ± 29 vs 119 ± 31 g/m²), $p=0.01$), т.е. ускорена регресия на ремоделирането на лявата камера и лявото предсърдие спрямо пациенти, които не приемат ангиотензин-рецепторен блокер (6). За високорискови или неоперируеми пациенти конвенционалното аортно-клапно протезиране се асоциира с висока честота на оперативни усложнения. Именно за тези случаи е въведена технологията за транскатетърна аортна клапна имплантация. Процедурата се асоциира със значително по-нисък риск

за усложнения и предоставя опция за лечение при пациенти, контраиндицирани за конвенционално аортно клапно протезиране (22). В друго изследване Ochiai и сътр. изследват 1215 пациенти след прилагане на TAVI, като блокират ренин-ангиотензин системата и проследяват пациентите на 6-ия месец. Пациентите, подложени на ренин-ангиотензин блокада, имат значително понижаване на LV mass index в сравнение с контролната група ($-9 \pm 24\%$ vs $-2 \pm 25\%$, $p=0.024$) (16).

Rodriguez-Gabella и сътр. изследват 2785 пациенти след TAVI и също достигат до обнадеждаващи резултати. Откриват понижаване на левокамерните обеми и хипертрофия и подобрени нива на 3-годишна сърдечно-съдова смъртност. В допълнение, блокадата на ренин-ангиотензин системата демонстрира значително по-ниски нива на новопоявило се предсърдно мъждене, мозъчно-съдови инциденти и рехоспитализация (19).

Безопасност на АЦЕ инхибиторите при пациенти с аортна стеноза

Към момента няма публикувани клинични проучвания, демонстриращи остри епизоди на хипотония, дължащи се на употреба на АЦЕ инхибитори при пациенти с аортна стеноза (20).

От малкото налични проучвания върху безопасността на АЦЕ инхибиторите при пациенти с аортна стеноза откриваме значителни подобрения в хемодинамичните параметри. Мексиканско проучване прилага captopril 12.5 mg и впоследствие 8 mg TID и изследва основните хемодинамични показатели на всеки 1, 2, 4, 6 и 8 часа за 48 часа с помощта на Swan-Ganz катетър. Наблюдава се понижаване на системното съдово съпротивление, повишен сърдечен дебит (2.8 l/min до 4.1 (P-0.04), повишен уда-

рен обем (46 ml спрямо 64 (P=0.03) и понижение на систолното налягане на пулмоналната артерия (63 mmHg спрямо 42 (P=0.009) (14).

В друго проучване Friedrich и сътр. въвеждат enalaprilat (0.05 mg/min) за 15 минути в лявата коронарна артерия на 20 пациенти с левокамерна хипертрофия, получила се вследствие на аортна стеноза. Изследването демонстрира подобрена релаксация, напълване и разтегливост на лявата камера, както и намаление на теледиастолния обем на лявата камера (22 ±2 до 18 ±2 mmHg (P<.05) (8).

Наличната литература изглежда подкрепя становището, че АЦЕ инхибиторите са безопасни за употреба при пациенти с аортна стеноза и съпътстваща хипертония.

До момента наличните данни показват, че АЦЕ инхибиторите могат да имат благоприятна роля в лечението на аортната стеноза (20). Проучванията демонстрират техните ползи при пациенти с вече настъпило ремоделиране на сърдечния мускул чрез забавяне и дори регресия на неблагоприятните промени и подобряване систолната и диастолната функция. В допълнение, АЦЕ инхибиторите имат значителни ползи, приложени както преди аортно-клапно протезиране за повлияване ремоделирането на сърцето, така и постоперативно за ускоряване регресията на сърдечните обеми и хипертрофия на стените (20).

Основното опасение за тяхната безопасност при пациенти с аортна стеноза, а именно, повишения риск от миокардна хипоперфузия, остра хипотония и синкоп, до момента бива неоправдано. Наличната литература не документира такива странични ефекти, а напротив, наблюдава се подобрена хемодинамична стабилност чрез подобряване на сърдечните обеми, маса и помпена функция.

Изводи

Към момента няма данни, подкрепящи становището, че АЦЕ инхибиторите повишават смъртността при пациенти с аортна стеноза. Наличните проучвания сочат точно обратното.

В заключение, АЦЕ инхибиторите изглежда успешно се намесват в сложното взаимодействие между физиологията на лявата камера, аортната клапа и съдова система, като крайният резултат е подобрена сърдечна функция.

Въпреки обнадеждаващите данни, необходими са допълнителни проспективни рандомизирани проучвания, които да изучат в детайли евентуалното приложение и ефекти на АЦЕ инхибиторите при пациенти с аортна стеноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barry AR, Wang EH. Therapeutic Controversies in the Medical Management of Valvular Heart Disease. *Annals of Pharmacotherapy*. 2021;55(11):1379-1385. doi:10.1177/1060028021992329
2. Bull, S, Loudon M, Francis J. A prospective, double-blind, randomized controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor Ramipril In Aortic Stenosis (RIAS trial) - *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*, March 21, 2015, doi:10.1093/ehjci/jev043
3. Brilla CG, Funck RC, Rupp H. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation*. 2000 Sep 19;102(12):1388-93. doi: 10.1161/01.cir.102.12.1388. PMID: 10993857.
4. Charalampos I. Liakos, Charalampos A. Grassos, Dimitrios P. Papadopoulos, Kyriakos S. Dimitriadis, Constantinos P. Tsioufis, Dimitrios Tousoulis, Arterial hypertension and aortic valve stenosis: Shedding light on a common “liaison”, *Hellenic Journal of Cardiology*, Volume 58, Issue 4, 2017, Pages 261-266,
5. Cleland JG, Erhardt L, Murray G, Hall AS, Ball SG. Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. A report from the AIRE Study Investigators. *Eur Heart J*. 1997 Jan;18(1):41-51. PMID: 9049514.
6. Dahl JS, Videback L, Poulsen MK, Pellikka PA, Veien K, Andersen LI, Haghfelt T, Møller JE. Effect of candesartan treatment on left ventricular remodeling after aortic valve replacement for aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2010 Sep 1;106(5):713-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.04.028. Epub 2010 Jul 23. PMID: 20723651.
7. Dalsgaard M, Iversen K, Kjaergaard J, Grande P, Goetze JP, Clemmensen P, Hassager C. Short-term hemodynamic effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with severe aortic stenosis: a placebo-controlled, randomized study. *Am Heart J*. 2014 Feb;167(2):226-34. doi: 10.1016/j.ahj.2013.11.002. Epub 2013 Nov 9. PMID: 24439984.
8. Friedrich SP, Lorell BH, Rousseau MF, Hayashida W, Hess OM, Douglas PS, Gordon S, Keighley CS, Benedict C, Kraysenbuehl HP, et al. Intracardiac angiotensin-converting enzyme inhibition improves diastolic function in patients with left ventricular hypertrophy due to aortic stenosis. *Circulation*. 1994 Dec;90(6):2761-71. doi: 10.1161/01.cir.90.6.2761. PMID: 7994819.
9. Goel SS, Kleiman NS, Zoghbi WA, Reardon MJ, Kapadia SR. Renin-Angiotensin System Blockade in Aortic Stenosis: Implications Before and After Aortic Valve Replacement. *J Am Heart Assoc*. 2020 Sep 15;9(18):e016911. doi: 10.1161/JAHA.120.016911. Epub 2020 Sep 6. PMID: 32893727; PMCID: PMC7727008.
10. Herman LL, Padala SA, Ahmed I, et al. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEI) [Updated 2022 Jul 1]. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431051/>
11. Kang TS, Park S. Antihypertensive Treatment in Severe Aortic Stenosis. *J Cardiovasc Imaging*. 2018 Jun;26(2):45-53. doi: 10.4250/jcvi.2018.26.e9. Epub 2018 Jun 22. PMID: 29971263; PMCID: PMC6024830.

12. Laurent D, ACE inhibitors in aortic stenosis: no fear just hope, *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, Volume 16, Issue 8, August 2015, Pages 828–830,
13. M. Adnan Nadir. Impact of Renin-Angiotensin System Blockade Therapy on Outcome in Aortic Stenosis, *Journal of the American College of Cardiology*, Volume 58, Issue 6, 2011, Pages 570-576
14. Martínez Sánchez C, Henne O, Arceo A, Peña M, González H, Chuquiure E, Lupi E. Efectos hemodinámicos del captopril oral en pacientes con estenosis aórtica crítica [Hemodynamic effects of oral captopril in patients with critical aortic stenosis]. *Arch Inst Cardiol Mex*. 1996 Jul-Aug;66(4):322-30. Spanish. PMID: 8984953.
15. Milen Slavov, Daniela Panayotova, Yavor Peychev, Vladimir Kornovski, Georgi Bachvarov, Plamen Panayotov. Three-year results from the surgical treatment of diseases of the aortic valve and aortic root. *Scripta Scientifica Medica* 2013; 45(4): 50-55.
16. Ochiai T, Saito S, Yamanaka F, Shishido K, Tanaka Y, Yamabe T, Shirai S, Tada N, Araki M, Naganuma T, Watanabe Y, Yamamoto M, Hayashida K. Renin-angiotensin system blockade therapy after transcatheter aortic valve implantation. *Heart*. 2018 Apr;104(8):644-651. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311738. Epub 2017 Oct 6. PMID: 28986405.
17. Ole Lund & Knud E. Cardiac Pathology After Isolated Valve Replacement for Aortic Stenosis in Relation to Preoperative Patient Status: Early and Late Autopsy Findings. *Larsen Pages* 263-270 | 18 Jan 1989 <https://doi.org/10.3109/14017438909106006>
18. Pujari SH, Agasthi P. Aortic Stenosis. [Updated 2022 Apr 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557628/>
19. Rodriguez-Gabella T, Catalá P, Muñoz-García AJ, Nombela-Franco L, Del Valle R, Gutiérrez E, Regueiro A, Jimenez-Diaz VA, Ribeiro HB, Rivero F, Fernandez-Diaz JA, Pibarot P, Alonso-Briales JH, Tirado-Conte G, Moris C, Diez Del Hoyo F, Jiménez-Britez G, Zaderenko
20. Routledge H. ACE inhibition in aortic stenosis: Dangerous medicine or golden opportunity? November 2001 *Journal of Human Hypertension* 15(10):659-67 DOI:10.1038/sj.jhh.1001260
21. Shavelle DM. Are angiotensin converting enzyme inhibitors beneficial in patients with aortic stenosis? *Heart*. 2005 Oct;91(10):1257-9. doi: 10.1136/hrt.2004.056614. PMID: 16162605; PMCID: PMC1769118.
22. Valkov V, Kalchev D, Kostadinov A, Kashlov Y, Kanazirev B. Durability of biological prostheses used for management of degenerative aortic stenosis – TAVR vs. SAVR. *J of IMAB*. 2018 Apr-Jun;24(2):2055-2057. DOI: 10.5272/jimab.2018242.2055
23. Wu CH, Mohammadmoradi S, Chen JZ, Sawada H, Daugherty A, Lu HS. Renin-Angiotensin System and Cardiovascular Functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018 Jul;38(7):e108-e116. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311282. PMID: 29950386; PMCID: PMC6039412.
24. Xu, Chengsheng MM*; Xu, Juanjuan MM; Safety and efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors in aortic stenosis: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine*: April 16, 2021 - Volume 100 - Issue 15 - p e25537 doi: 10.1097/MD.00000000000025537
25. Ya. Peychev, Sv. Georgiev, P. Panayotov, E. Raycheva-Moutafova, D. Panayotova, T. Tzvetkov, St. Monev. Preoperative permanent atrial fibrillation and late survival after surgical, primary aortic valve replacement in patients with isolated, hemodynamically significant, calcified, pure aortic valve stenosis, without coronary artery disease. *Bulgarian Cardiology* tome XXI, 2015, № 3
26. O'Brien KD, Zhao XQ, Shavelle DM, Caulfield MT, Letterer RA, Kapadia SR, Probstfield JL, Otto CM. Hemodynamic effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with mild to moderate aortic stenosis and preserved left ventricular function. *J Investig Med*. 2004 Apr;52(3):185-91. doi: 10.1136/jim-52-03-33. PMID: 15222408.
27. Chockalingam A, Venkatesan S, Subramaniam T, Jagannathan V, Elangovan S, Alagesan R, Gnanavelu G, Dorairajan S, Krishna BP, Chockalingam V; Symptomatic Cardiac Obstruction-Pilot Study of Enalapril in Aortic Stenosis. Safety and efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors in symptomatic severe aortic stenosis: Symptomatic Cardiac Obstruction-Pilot Study of Enalapril in Aortic Stenosis (SCOPE-AS). *Am Heart J*. 2004 Apr;147(4):E19. doi: 10.1016/j.ahj.2003.10.017. PMID: 15077102.
28. Jiménez-Candil J, Bermejo J, Yotti R, Cortina C, Moreno M, Cantalapiedra JL, García-Fernández MA. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors in hypertensive patients with aortic valve stenosis: a drug withdrawal study. *Heart*. 2005 Oct;91(10):1311-8. doi: 10.1136/hrt.2004.047233. PMID: 16162624; PMCID: PMC1769141.



Адрес за кореспонденция:
 Розен Григоров
 УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна
 бул. “Христо Смирненски” №1
 Варна, 9010
 e-mail: rozengrigorov96@abv.bg

ORCID: 0000-0003-0109-1525