

Година 2024, том 10, брой 1

ГОДИШНИК
ПО БОЛНИЧНА
ФАРМАЦИЯ

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

Year 2024, volume 10, number 1

ANNUAL
FOR HOSPITAL
PHARMACY

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



ПРОФЕСИОНАЛНА
ОРГАНИЗАЦИЯ НА
БОЛНИЧНИТЕ
ФАРМАЦЕВТИ
В БЪЛГАРИЯ

Официално издание на
ПРОФЕСИОНАЛНАТА ОРГАНИЗАЦИЯ
НА БОЛНИЧНИТЕ ФАРМАЦЕВТИ
В БЪЛГАРИЯ

Official publication of
THE PROFESSIONAL ORGANIZATION
OF HOSPITAL PHARMACISTS
IN BULGARIA

ГЛАВЕН РЕДАКТОР

проф. маг. фарм. Евгени Григоров, дм

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

проф. Златка Димитрова, дфн

проф. Илко Гетов, дф

проф. Георги Момеков, дфн

проф. Асена Сербезова, дф, дмн

доц. д-р Недялко Григоров, дм

проф. Крум Кафеджийски, дф

проф. 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

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, Dsc

assoc. prof. Nedialko Grigorov, MD, PhD

prof. Krum Kafedjiiski, MScPharm, PhD

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

Изисквания към ръкописа:

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

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

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

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

СЪДЪРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

Разширяване на терапевтичните показания и отказ на разрешение за употреба - акценти от процедурите в ЕМА през периода 2022–2024 г. <i>Виолета Гетова-Коларова, Инес Хабаба-Иванова, Антонио Иванов, Илко Гетов</i>	5
Реимбурсация на биомаркери в онкологията: предимства и икономически анализ на приложението им за диагностика като част от подхода на персонализираната медицина <i>Венета Тодорова, Емилия Кръпчева, Георги Славчев, Славейко Джамбазов, Тони Веков</i>	12
Ролята на системите за класификация на лекарствени продукти и медицинските изделия в управлението на терапията на пациентите в болниците <i>Анита Неева, Паола Петкова-Славчева, Евгени Григоров</i>	23
Преглед на историческото развитие и анализ на етапите на въвеждане на клиничната фармация в България <i>Савина Елитова, Илко Гетов</i>	30

ОБЗОРНИ СТАТИИ

Ролята на болничния фармацевт в оптимизиране на терапията при пациенти с хронична миелоидна левкемия <i>Наталия Кокудева, Виолета Гетова-Коларова, Емил Алексов, Мария Камушева, Илко Гетов</i>	38
Преглед на основните принципи за рационална фармакотерапия при болни с бъбречна и сърдечна недостатъчност - гледната точка на болничния фармацевт <i>Светослав Стоев, Христина Лебанова</i>	47
Основни подходи за системно лечение на неоперабилен малигнен плеврален мезотелиом <i>Крум Кафеджийски</i>	56
Преглед на икономическата тежест на метастатичния простатен карцином <i>Константин Иванов, Христина Лебанова</i>	65
Фармакотерапия на недребноклетъчен рак на белия дроб с EGFR активиращи мутации с тирозин-киназни инхибитори - роля на болничните фармацевти за предотвратяване на лекарствени взаимодействия при този клас лекарства <i>Иванка Мутафова</i>	72
Фармакотерапия на напредналата сърдечна недостатъчност <i>Антония Кишева, Месут Рушид, Таня Иванова, Татяна Чалъкова, Айлин Хадживели</i>	90

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

Extension of Therapeutic Indication and Marketing Authorization Refusal – Key Aspects in EMA Procedures during the Period 2022-2024 <i>Violeta Getova-Kolarova, Ines Hababa-Ivanova, Antonio Ivanov, Ilko Getov</i>	5
Reimbursement of biomarkers in oncology: advantages and economic analysis of their application for diagnostics as part of the personalized medicine approach <i>Veneta Todorova, Emilia Krapcheva, Georgi Slavchev, Slaveyko Dzhambazov, Toni Vekov</i>	12
The Role of Medicinal Products and Medical Devices Classification Systems in Patient Therapy Management in Hospitals <i>Anita Neeva, Paola Petkova-Slavcheva, Evgeni Grigorov</i>	23
Overview of the Historical Development and Analysis of the Stages of Introduction of Clinical Pharmacy in Bulgaria <i>Savina Elitova, Ilko Getov</i>	30

REVIEW ARTICLES

The Role of the Hospital Pharmacist in Optimizing Therapy in Patients with Chronic Myeloid Leukemia <i>Natalia Kokudeva, Violeta Getova-Kolarova, Emil Aleksov, Maria Kamusheva, Ilko Getov</i>	38
A Review of the Fundamental Principles for Personalized Pharmacotherapy Prescribing for Patients with Concurrent Renal and Cardiac Failure: The Hospital Pharmacist's Perspective <i>Svetoslav Stoev, Hristina Lebanova</i>	47
Main Approaches for Systemic Treatment of Unresectable Malignant Pleural Mesothelioma <i>Krum Kafedjiiski</i>	56
Review of the Economic Burden of Metastatic Prostate Cancer <i>Konstantin Ivanov, Hristina Lebanova</i>	65
Pharmacotherapy of Non-Small Cell Lung Cancer with EGFR Activating Mutations Using Tyrosine Kinase Inhibitors: The Role of Hospital Pharmacists in Preventing Drug-Drug Interactions in This Class of Medicines <i>Ivanka Mutafova</i>	72
Pharmacological Treatment Options for Advanced Heart Failure: A Review <i>Antoniya Kischeva, Mesut Rushid, Tanya Ivanova, Tatyana Chalykova, Aylin Hadjiveli</i>	90

Editorial office address:

Journal „Annual for hospital pharmacy”
Official publication of POHPB
Sofia, 1040
Interpred – WTC
36 Dragan Tsankov 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

РАЗШИРЯВАНЕ НА ТЕРАПЕВТИЧНИТЕ ПОКАЗАНИЯ И ОТКАЗ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА - АКЦЕНТИ ОТ ПРОЦЕДУРИТЕ В ЕМА ПРЕЗ ПЕРИОДА 2022–2024 Г.

Виолета Гетова-Коларова¹, Инес Хабаба-Иванова, Антонио Иванов, Илко Гетов¹

¹Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София

EXTENSION OF THERAPEUTIC INDICATION AND MARKETING AUTHORIZATION REFUSAL – KEY ASPECTS IN EMA PROCEDURES DURING THE PERIOD 2022-2024

Violeta Getova-Kolarova¹, Ines Hababa-Ivanova, Antonio Ivanov, Ilko Getov¹

¹Faculty of Pharmacy, Medical University of Sofia

РЕЗЮМЕ

Европейската фармацевтична регулация включва оценка на основните параметри за качество, ефикасност и безопасност по време на срещите на CHMP. Отказите на разрешение за употреба са важен елемент от работата на комитета и анализът им за периода 2022–2024 г. ясно показва като основна причина недостатъците в дизайна и провеждането на клиничните изпитвания. Ниският дял на отказите (4%) спрямо положителните становища свидетелства за добрата комуникация между агенцията и заявителите, както и за ефективно имплементиране на различни инициативи като научен съвет и други. Разширяването на терапевтичните показания като подход на CHMP за навременен достъп на пациенти до лечение благоприятства процеса на лекарствено репозициониране. Проучването на препоръките за разширяване за същия период отчита доминиращ брой спрямо положителните становища за РУ за нови лекарствени молекули, които не са разрешавани до момента на територията на ЕС. Това цялостно води до множество предимства, като за основни се смятат намаляването на времето и разходите за лекарствено разработване.

Ключови думи: разрешение за употреба, клинична ефикасност, терапевтични индикации, репозициониране

ABSTRACT

European pharmaceutical legislation includes the assessment of key quality, efficacy, and safety parameters during CHMP meetings. Marketing authorization refusals are an important element of the Committee's work, and an analysis of these refusals for the period 2022-2024 clearly shows deficiencies in the design and conduct of clinical trials as a major cause. The low proportion of refusals (4%) compared to positive opinions testifies to the good communication between the Agency and the applicants, as well as to the effective implementation of various initiatives such as scientific advice and others. The extension of therapeutic indications, as an approach of the CHMP for timely patient access to treatment, supports the process of drug repositioning. The study on extension recommendations for the same period reports a dominant number versus positive opinions for new drug molecules not yet authorized in the EU. This overall leads to several advantages, with the main ones being the reduction of drug development time and costs.

Keywords: marketing authorization, clinical efficacy, therapeutic indications, repurposing

ВЪВЕДЕНИЕ

Едно от достиженията на европейската хармонизация в контекста на фармацевтичната регулация е възможността за получаване на разрешение за употреба на лекарствен продукт, валидно в целия Европейски съюз. Чрез централизираната процедура заявителят кандидатства еднократно пред Европейската агенция по лекарствата (ЕМА), а предоставените данни се оценяват от научните комитети и накрая Комитетът за лекарствени продукти в хуманната медицина (CHMP) приема финалното становище (1,2). По-голямата част от процедурите за разрешение за употреба завършват с положително становище, но и приблизително еднакъв процент се отхвърлят ежегодно. Най-честата причина е незадоволителни доказателства за ефикасност и безопасност. Прегледите на мотивите за отказ от разрешение за употреба подчертават значението на дизайна на клиничната програма и крайните точки, заложили в изпитванията (3–6).

Въпреки че първичната цел в разработването на лекарствени продукти е набирането на данни за кандидатстване за разрешение за употреба, генерирането на сериозни доказателства е предизвикателство пред фармацевтичната индустрия (7,8). Критични за валидността на резултатите са продължителността, контролната група, крайните точки и статистическият анализ в клиничните изпитвания. Често набирането на участници също забавя прогреса на проучванията (9,10). Предвид големите разходи, с които се свързва разработването на лекарства, а също и под влияние на пандемията от COVID-19, европейският лекарствен регулатор прибегва до по-гъвкави процедури за получаване на разрешение за употреба, като разрешение под условие, ускорено разглеждане и др. (2,11). Не на последно място прави впечатление броят на препоръките за разширяване на терапевтичните индикации на вече разрешени лекарствени продукти. Този регулаторен подход се основава на продължаващите и след разрешаване за употреба проучвания на продукта и събиране на данни, като се спазват изискванията на добрата клинична практика и необходимостта от положително съотношение полза/риск (12). За тази цел е важно да се вземат предвид докладваните нежелани лекарствени реакции, както и евентуални усложнения от използването на препарата, особено при промяна в бъбречната функция, пряко касаеща елиминирането на лекарствения продукт от организма (13). Репозиционирането на лекарствени продукти, дефинирано като използването им за индикации различни от оригинално одобрените, е една от посоките за бъдещо развитие на регулаторната рамка в ЕС и САЩ,

като за това свидетелстват данни от редица проучвания (14). Използването на вече натрупани данни за ефикасност и безопасност ускорява достигането на лекарството до пациентите, което е от съществена важност за удовлетворяване на непосредствати медицински нужди (15,16).

ЦЕЛ

Настоящото проучване е с фокус качествен и количествен анализ на получилите негативно становище от ЕМА заявления по процедура за разрешение за употреба на лекарствени продукти. Анализираният период обхваща 2022 г., 2023 г. и първата половина на 2024 г. и включва заявленията за разрешение за употреба само по централизирана процедура. Акцент е поставен върху препоръките за разширяване на индикациите на вече разрешени за употреба продукти и съответните терапевтични области. В допълнение е оценено влиянието на препоръките в жизнения цикъл на лекарствените продукти с насоченост към репозиционирането.

МЕТОДОЛОГИЯ

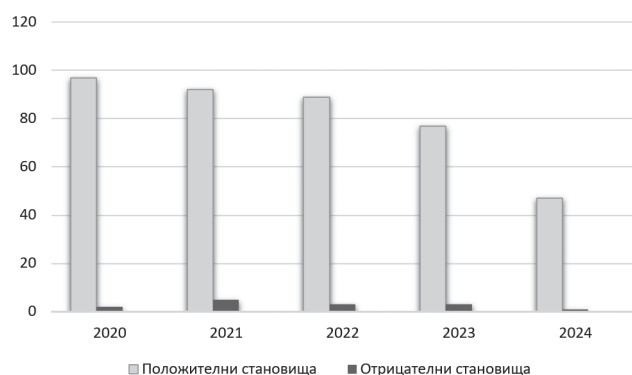
За целите на проведеното проучване са анализирани заявленията за разрешение за употреба по централизирана процедура, завършили с отказ за периода 2022 г. - май 2024 г. Лекарствените продукти с отхвърлени заявления са класифицирани според характеристиките им: терапевтична област, лекарствена форма, принадлежност към специфична категория и др. Анализирани са приоритетите в оценката на данните и значението на клиничната програма за натрупване на данни за получаване на разрешение за употреба по централизирана процедура. Открити са основните тенденции на разширяването на терапевтичните индикации като регулаторен подход за навременен и адекватен отговор на непосредствати медицински нужди.

РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ

Резултатите от анализа в настоящото проучване показва, че броят на отхвърлените заявления за разрешаване за употреба за 2022 и 2023 г. е еднакъв (17,18). До момента за 2024 г. ЕМА е издала едно окончателно отрицателно становище по заявление за разрешение за употреба (19) (фиг. 1).

Общ преглед

През 2022 г. ЕМА е издала 89 положителни и 3 негативни становища по постъпилите заявления за



Фиг. 1. Положителни и отрицателни становища по заявления за разрешение за употреба и препоръки за разширяване на терапевтични индикации, издадени от ЕМА за периода 2022 г. - май 2024 г. (17–19)

разрешение за употреба на лекарствени продукти за хуманната медицина. Две от негативните заключения се отнасят за биоподобни лекарствени продукти с активно вещество trastuzumab, а третото - за лекарство сирак (17). През 2023 г. ЕМА е издала 77 положителни становища за разрешение за употреба и 3 негативни. Трите продукта, получили отказ, са съответно за лечение на амиотрофична латерална склероза, COVID-19 при възрастни и fibrodysplasia ossificans progressiva (18). През периода януари-май

2024 г. ЕМА препоръчва отказ на разрешение за употреба на два продукта, като по молба на заявителите и двете процедури са преразгледани. Към момента на изготвяне на настоящия анализ ЕМА потвърждава първоначалния си отказ за Nezglyal и връща на ден 180 процедурата за Syfovre (19) (табл. 1).

Мотиви за отказ

Продуктите *Hervelous* и *Tuznie* са разработени като биоподобни лекарствени продукти на оригиналния *Herceptin*. Към момента на оценка на заявленията данните, представени от заявителите, в голяма степен дават основание за подобие на активното вещество. Въпреки това ЕМА има резерви, касаещи производствения процес на продуктите, където се наблюдават съществени различия с изискванията на европейския пазар. Финалното заключение е, че **данните от клиничните изпитвания не представляват достатъчно доказателство за подобие** между оригиналния и предназначенията за пазара продукти *Hervelous* и *Tuznie*. Поради тази причина агенцията препоръчва отхвърляне на заявлението за разрешение за употреба и на двата продукта (5,20,21). Що се отнася до лекарството сирак *Omblastys*, в хода на процедурата заявителят предоставя данни от клинично изпитване с участие

Табл. 1. Отхвърлени заявления за разрешение за употреба през 2022 г., 2023 г. и януари-май 2024 г. (17–19)

Търговско наименование	INN	Лекарствена форма	Показания и терапевтична област	Оригинален продукт	Лекарство сирак	Педиатрична употреба
2022 г.						
<i>Hervelous</i>	trastuzumab	Прах за разтвор за инфузия	HER-2 позитивен рак на гърдата; онкология	не	не	не
<i>Tuznie</i>	trastuzumab	Прах за разтвор за инфузия	HER-2 позитивен рак на гърдата; онкология	не	не	не
<i>Omblastys</i>	iodine (131I) omburtamab	Разтвор за инфузия	Невробластома; онкология	да	да	да
2023 г.						
<i>Albrioza</i>	sodium phenylbutyrate/ ursodoxicoltaurine	Прах за перорален разтвор	Амиотрофична латерална склероза; неврология	да	да	не
<i>Lagevrio</i>	molnupiravir	Капсули	COVID-19; инфекциозни заболявания	да	не	не
<i>Sohonos</i>	palovarotene	Капсули	fibrodysplasia ossificans progressiva;	да	да	да
2024 г.						
<i>Nezglyal</i>	leriglitazone	Орална суспензия	Церебрална адренолевкодистрофия	да	да	да
<i>Syfovre*</i>	pegcetacoplan	Инжекционен разтвор	Географска атрофия вторична на възрастово обусловена макулна дегенерация	да	не	не

на 109 педиатрични пациенти. Основната причина за отказ на разрешение за употреба е, че **в изпитването липсва сравнителна терапия**. Използвана е външна контролна група с пациенти извън изпитването, за чиято прогноза за изход от заболяването няма ясни данни. По тази причина ЕМА смята, че на база на предоставените данни не може да се даде задоволителна оценка на ефикасността и баланса полза/риск на продукта (22).

Лекарственият продукт *Albrioza* съдържа комбинация от две активни вещества (*sodium phenylbutyrate* и *ursodoxicoltaurine*) и е разработен за лечение на амиотрофична латерална склероза. В подкрепа на заявлението са предоставени данни от едно клинично изпитване с участието на 137 пациенти, получавали *Albrioza* или плацебо в добавка към стандартната си терапия. Първоначалният отказ от одобрение е издаден през юни 2023 г. въз основа на заключение от СНМР, че данните относно подобрена преживяемост и забавяне прогресията на заболяването в резултат на терапия с *Albrioza* не са достатъчно убедителни. Заявителят иска преразглеждане на решението, което отново завършва с отказ от страна на регулатора. Важно е да се има предвид, че по време на двете оценки ЕМА взема под внимание мненията на експерти, неврологични асоциации и пациентски организации (23). Лекарственият продукт *Sohonos* е със статут на лекарство сирак и е показан за лечение на рядко срещано заболяване, свързано с абнормно формиране на стави, мускули и сухожилия при възрастни и деца над 8 години. Заявителят предоставя данни от основно изпитване със 107 участници (възрастни и деца), в което всички приемат *Sohonos*, а резултатите се съпоставят с тези на участници от друго изпитване, които не получават терапия. Първоначалният отказ на ЕМА е с мотив, че наличните данни не представляват достатъчно доказателство за ефикасността на продукта. Основната причина е използването на *post-hoc* анализ, както и неизпълнение на първичните крайни точки, заложили в изпитването. Данните за дългосрочните ефекти на продукта също не са достатъчни, за да подкрепят ефикасността. От друга страна, риск-минимизиращите мерки, предложени от заявителя, не са достатъчни за постигане на адекватен контрол на риска от преждевременно физикално затваряне в подрастващи пациенти. Въпреки повторното разглеждане на заявлението заключението на ЕМА е препотвърдено (24). *Lagevrio* е лекарствен продукт, разработен за лечение на COVID-19 при възрастни високорискови за развитие на тежко заболяване пациенти, които не се нуждаят от кислород.

Заявителят предоставя данни от клинично изпитване с включени 1400 нехоспитализирани, неваксинирани възрастни пациенти с поне едно придружаващо заболяване, което ги излага на риск от развитие на тежка COVID-19 инфекция. Сравнителната терапия е плацебо. Заключението на ЕМА е, че данните не позволяват еднозначно да се заключи, че продуктът намалява риска от хоспитализация, смърт или съкращаване продължителността на заболяването и времето за възстановяване. Освен това не е идентифицирана специфична група пациенти, при която да се наблюдава значимо клинично преимущество. По време на поисканото от заявителя преразглеждане на оценката компанията оттегля заявлението си (25).

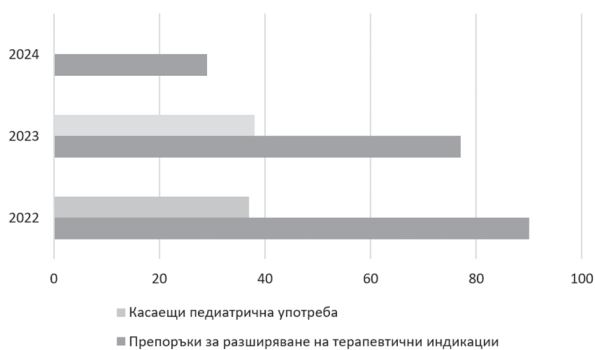
Лекарственият продукт *Nezglyal* е лекарство сирак, разработен за лечение на наследственото заболяване церебрална адренолевкодистрофия при възрастни и деца над 2 години с мозъчни лезии. В подкрепа на заявлението са предоставени данни от едно основно клинично изпитване със 116 доброволци, които са получавали *leriglitazone* или плацебо. От тях към момента на започване на проучването 27% са били диагностицирани с адренолевкодистрофия. В допълнение са предоставени данни от употребата на продукта *Nezglyal* по програми за състрадателна употреба, както и от текущо проучване с деца между 2 и 12-годишна възраст. След първоначалния си отказ ЕМА преразглежда предоставената от заявителя информация и провежда консултации с експерти по неврология. Финалното заключение е, че не са налице достатъчно доказателства за ефикасността на продукта, нито е възможна оценката на ползите от употребата на *Nezglyal*. ЕМА смята, че връзката между механизма на действие на продукта и ефекта върху прогресията на заболяването не може да бъде потвърдена. Европейският регулатор отказва и издаването на разрешение под условие за продукта въз основа на съотношението полза/риск, което се смята за негативно (26). Към момента на изготвяне на настоящия анализ ЕМА е в процес на преразглеждане на заявлението за разрешение за употреба на продукта *Syfovre*, предназначен за лечение на географска атрофия, вторична на възрастово обусловена макулна дегенерация. За целта на оценката е формирана и нова *ad-hoc* експертна група (19,27).

При съпоставка с Американската агенция за храна и лекарства (FDA) се отчита, че част от продуктите с отхвърлено заявление за РУ от ЕМА са одобрени на територията на САЩ, като примери за това са *Syfovre*, *Sohonos* и *Albrioza/Relyvrio* (28–30). Отбелязването на този факт допълнително затвърждава нуждата от хармонизация между лекарствени-

те регулатори в различните страни и региони. Това се налага, от една страна, поради нуждата от равен достъп на пациентите до качествени, ефикасни и безопасни лекарствени продукти. От друга страна, още през 1998 г. David Mechanic поставя въпроса за доверието на пациентите в системата на здравеопазването, който е на дневен ред и в наши дни. В труда си авторът посочва, че именно регулацията и контролът са едни от най-важните аспекти за осигуряване на пациентското доверие (31).

Препоръки за разширяване на терапевтични индикации

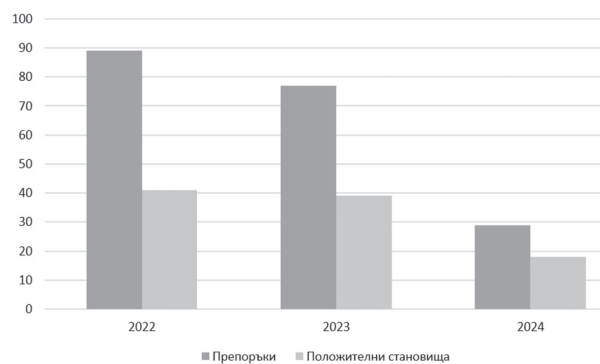
Разширяването на терапевтичните индикации е съществен елемент от дейността на СНМР, за което свидетелстват годишните доклади и резюметата (minutes) от срещите на комитета. Броят на издадените препоръки е голям и относително постоянен, като за 2022 г. те са 90, за 2023 г. - 77, и 29 за първата половина на 2024 г. Важно е да се отбележи, че през 2022 г. и 2023 г. над 30% от препоръките касаят педиатрични показания (фиг. 2). Новите индикации на одобрени лекарствени продукти включват областите онкология, сърдечносъдовите заболявания, имунология и инфекциозни заболявания (17–19).



Фиг. 2. Препоръки за разширяване на терапевтични индикации, вкл. за педиатрична употреба, издадени от ЕМА за периода 2022 г. - май 2024 г. (17–19)

Интересно наблюдение е голямото преимущество като брой на тези препоръки спрямо положителните становища за РУ за нови лекарствени молекули, които не са разрешавани до момента на територията на ЕС (фиг. 3).

Препоръките за разширяване на терапевтични индикации могат да се представят като основен инструмент в работата на СНМР за подпомагане и развитие на лекарственото репозициониране. Доминиращият брой на препоръките пряко свидетелства за важността и обхвата на репозиционирането в жизнения цикъл на един лекарствен продукт. При тежателите на разрешение за употреба осъществя-



Фиг. 3. Сравнително представяне на броя препоръки за разширяване на терапевтични индикации и положителни становища за РУ (17–19)

ват разширяването на терапевтични индикации най-често чрез подаване на заявление за промени тип-2. Благодарение на този механизъм ПРУ могат да се възползват от основните предимства на репозиционирането - намаляване на цената и времето за достигане на пазара. От една страна, съществува разлика в дължимата такса за вариация тип-2 (€107,300) в сравнение със заявление за РУ на нов продукт, при което подателят трябва да заплати не по-малко от €357,600 (32). Макар и сравнително малък дял от разхода за цялостния процес на лекарствено разработване е важно да се посочи намаляването от над три пъти в дължимата сума за тази стъпка. От друга страна, се наблюдава значителна разлика в продължителността (броя дни) за издаване на становище от страна на СНМР при двете различни процедури - до 30/60/90 дни при различните видове вариации тип-2 и до 210 дни при стандартното разрешаване за употреба (33). Изпълняването на тези процедури в максималните им срокове може да доведе до разлика от 120 дни, което оказва влияние върху достъпа до пазара на един лекарствен продукт. В допълнение, според Genane и колеги може да се смята, че разширяването на терапевтичните индикации на един лекарствен продукт няма пряко отражение върху досегашната му цена (34). Това предоставя възможност както за по-ефективен процес на ценообразуване, т.к. се работи с вече познат ЛП, така и за добро планиране на разходите за здравноосигурителните системи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резултатите от проучването показват, че не се наблюдава тенденция за отхвърляне на конкретен тип продукти, но при разглеждането и оценката на заявленията подчертано значение имат данните от

КИ, адекватният дизайн и правилно подбрани крайни точки.

При приложения анализ на работата на СНМР се наблюдава минимален брой на отхвърлените заявления за разрешение за употреба спрямо общия брой разгледани. Данните от срещите показват, че основна причина за отхвърлянето са недостатъци в клиничната програма при разработването на лекарствени продукти. Ниският дял отхвърлени заявления за РУ (4%) може да се обясни и с по-гъвкавите процедури за получаване на разрешение за употреба, както и наличните инициативи като научен съвет/консултация и други. Друг механизъм на ЕМА за подобряване на достъпа до пазара на лекарствени продукти е издаването на препоръки за разширяване на терапевтичните индикации. Този механизъм представлява директна подкрепа на процеса на лекарствено репозициониране, което носи множество предимства като намалено време и разходи за разработване в сравнение с класическия подход.

ЛИТЕРАТУРА

- 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 [Internet]. [cited 2024 Jun 19]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0001:0033:en:PDF>
- European Medicines Agency pre-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure.
- Getova V. Negative Opinion Of The EMA – Overview On Marketing Authorization Procedures Concluded With Rejection In 2018-2019. *Annual for Hospital Pharmacy*. 2020 Oct 1;6(1):11–7.
- Getova V, Getov I. Analysis of marketing authorization procedures with negative opinion 2020-2021 – how EMA handled challenges in drug therapy during Covid-19 pandemic. *Annual for Hospital Pharmacy*. 2021 Oct 14;7(1):13–9.
- Getova-Kolarova V, Getov I. Marketing authorization procedures with negative opinion from EMA—tendencies and novelties in 2021–2022. *Annual for Hospital Pharmacy*. 2022 Oct 4;8(1):11–6.
- Naci H, Davis C, Savović J, Higgins JPT, Sterne JAC, Gyawali B, et al. Design characteristics, risk of bias, and reporting of randomised controlled trials supporting approvals of cancer drugs by European Medicines Agency, 2014-16: cross sectional analysis. *BMJ*. 2019 Sep 18;366:l5221.
- Morant AV, Vestergaard HT. European Marketing Authorizations Granted Based on a Single Pivotal Clinical Trial: The Rule or the Exception? *Clin Pharmacol Ther*. 2018 Jul;104(1):169–77.
- Iglesias-Lopez C, Agustí A, Vallano A, Obach M. Methodological Characteristics of Clinical Trials Supporting the Marketing Authorisation of Advanced Therapies in the European Union. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2021;12. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2021.773712>
- Briel M, Elger BS, McLennan S, Schandelmaier S, von Elm E, Satalkar P. Exploring reasons for recruitment failure in clinical trials: a qualitative study with clinical trial stakeholders in Switzerland, Germany, and Canada. *Trials*. 2021 Nov 25;22(1):844.
- An MW, Duong Q, Le-Rademacher J, Mandrekar SJ. Principles of Good Clinical Trial Design. *J Thorac Oncol*. 2020 Aug;15(8):1277–80.
- Kandi V, Vadakedath S. *Clinical Trials and Clinical Research: A Comprehensive Review*. *Cureus*. 2023 Feb;15(2):e35077.
- Mulder J, Verjans R, Verbaanderd C, Pean E, Weemers J, Leufkens HGM, et al. Extension of Indication for Authorised Oncology Products in the European Union: A Joint Effort of Multiple Stakeholders. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:790782.
- Grigorov M GB. *General Medicine*, 2023, 25(1), pp. 45–48. 2023. METFORMIN INTOXICATION – THREE CLINICAL CASES WITH LETHAL OUTCOMES. RECOMMENDATIONS TO THE GENERAL PRACTITIONER.
- Ivanov A, Getova-Kolarova V, Belcheva V, Grigorov E, Getov I. Research and pilot analysis of bevacizumab repurposing potential and its impact in clinical practice. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2024 Dec 31;38(1):2357191.
- Jourdan JP, Bureau R, Rochais C, Dallemagne P. Drug repositioning: a brief overview. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2020 Sep;72(9):1145.
- Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, Escott KJ, Hopper S, Wells A, et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat Rev Drug Discov*. 2019 Jan;18(1):41–58.
- EMA Annual report 2022 [Internet]. [cited 2024 Jun 19]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/2022-annual-report-european-medicines-agency_en.pdf
- Human medicines: highlights of 2023 | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2024 Jun 19]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/human-medicines-highlights-2023>
- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2024 Jun 19]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-medicinal-products-human-use-chmp>
- Refusal of marketing authorization for Havelous; EMA 373753/2022 Rev. 1, EMA/H/C/005066 [Internet]. [cited 2024 Jun 19]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/questions-and-answers-refusal-marketing-authorisation-havelous-trastuzumab_en.pdf
- Refusal of marketing authorization for Tuznue; EMA 366869/2022 Rev. 1, EMA/H/C/005066 [Internet]. [cited 2024 Jun 19]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/questions-and-answers-refusal-change-marketing-authorisation-tuznue-trastuzumab_en.pdf
- Assessment report Omblastys, EMA/CHMP/3393/2023 [Internet]. [cited 2024 Jun 19]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/omblastys-epar-refusal-public-assessment-report_en.pdf
- Assessment report Albriozia, EMA/CHMP/487533/2023 [Internet]. [cited 2024 Jun 19]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/albriozia-epar-refusal-public-assessment-report_en.pdf

24. Assessment report Sohonos, EMA/267060/2023 [Internet]. [cited 2024 Jun 19]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sohonos-epar-refusal-public-assessment-report_en.pdf
25. Withdrawal assessment report Lagevrio, EMA/116128/2023 [Internet]. [cited 2024 Jun 19]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-report/withdrawal-assessment-report-lagevrio_en.pdf
26. Refusal of the marketing authorisation for Nezglyal (leriglitazone), EMA/251627/2024, EMEA/H/C/005757 [Internet]. [cited 2024 Jun 19]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/questions-answers-refusal-marketing-authorisation-nezglyal-leriglitazone_en.pdf
27. Syfovre | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2024 Jun 19]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/syfovre#overview>
28. FDA, Highlights of prescribing information Sohonos. pdf [Internet]. [cited 2024 Jul 9]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/215559s000lbl.pdf
29. FDA, Highlights of prescribing information Syfovre. pdf [Internet]. [cited 2024 Jul 9]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/217171s000lbl.pdf
30. FDA, Highlights of prescribing information Relyvrio. pdf [Internet]. [cited 2024 Jul 9]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/216660s000bledt.pdf
31. Mechanic D. The Functions and Limitations of Trust in the Provision of Medical Care. *Journal of Health Politics, Policy and Law*. 1998 Aug 1;23(4):661–86.
32. Fees payable to the European Medicines Agency | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2024 Jul 9]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/fees-payable-european-medicines-agency#fees-for-marketing-authorisations-12930>
33. European medicines agency post-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure.pdf [Internet]. [cited 2024 Jul 9]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-post-authorisation-procedural-advice-users-centralised-procedure_en.pdf
34. Genane C, Marinoni G, Ando G, Reinaud F. The Impact of Indication Extensions on Pharmaceutical Prices. *Value in Health*. 2013 Nov;16(7):A455.

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

ORCID: 0000-0002-7103-3892

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ
ORIGINAL ARTICLES**РЕИМБУРСАЦИЯ НА БИОМАРКЕРИ В ОНКОЛОГИЯТА: ПРЕДИМСТВА И ИКОНОМИЧЕСКИ АНАЛИЗ НА ПРИЛОЖЕНИЕТО ИМ ЗА ДИАГНОСТИКА КАТО ЧАСТ ОТ ПОДХОДА НА ПЕРСОНАЛИЗИРАНАТА МЕДИЦИНА***Венета Тодорова¹, Емилия Кръпчева¹, Георги Славчев¹, Славейко Джамбазов¹, Тони Веков²*¹„НТА“ ООД, София²УМБАЛ „Сърце и мозък“**REIMBURSEMENT OF BIOMARKERS IN ONCOLOGY: ADVANTAGES AND ECONOMIC ANALYSIS OF THEIR APPLICATION FOR DIAGNOSTICS AS PART OF THE PERSONALIZED MEDICINE APPROACH***Veneta Todorova¹, Emilia Krupcheva¹, Georgi Slavchev¹, Slaveyko Dzhabazov¹, Toni Vekov²*¹HTA Ltd., Sofia, Bulgaria²University Hospital for Active Treatment „Heart and Brain“**РЕЗЮМЕ**

Биомаркерите са основни инструменти за определяне на оптималната терапевтична стратегия за всеки пациент с рак, максимизирайки терапевтичния отговор и минимизирайки токсичността, свързана с лечението. Раковите клетки демонстрират разнообразни генетични и протеинови вариации дори в рамките на един и същи вид рак, което оказва влияние върху отговора на лечението. Включването на изследването на биомаркери в диагностичния процес позволява по-точно разбиране на молекулярния профил на тумора, което дава възможност на онкологите да адаптират и персонализират плановете за лечение въз основа на специфичните биомаркери при всеки пациент. Този подход на персонализираната медицина не само повишава ефикасността на лечението, но и свежда до минимум ненужното излагане на терапии, които може да не са ефективни за конкретния пациент. Целта на настоящия анализ е да се направи икономическа оценка на разходите и ползите от изследването на биомаркери в лечението на онкоболните пациенти в България, както и да се оцени очаквано бюджетно въздействие при реимбурсация на биомаркерната диагностика от НЗОК. При заплащането на прогнозираните брой тестове по прогнозираната цена на биомаркерната диагностика общите разходи, които НЗОК ще заплати, са на стойност от 10 885 100,00 лв. Ползите, които са обвързани с този увеличен разход, са представени в две групи: здравни и икономически ползи. В рамките на анализа здравните ползи са представени като добавени години живот (LY) и добавени години живот с добро качество (QALY) при използване на таргетни терапии на базата на биомаркери. Стойностите за увеличенията в LY и QALY са базирани на резултати от публикувани проучвания и представят средните увеличения в LY и QALY за всеки вид рак и всеки биомаркер. Според анализа използването на биомаркерни изследвания би довело до средно увеличение в LY от 1,18 LY и от 0,93 QALY на пациент (средни стойности за всички видове онкологични заболявания в анализа). При изчисляване на общите здравни ползи за всички включени пациенти (и всички диагнози) в анализа се достига до обща стойност за здравни ползи от +21 035,35 LY и +16 617,33 QALY (кумулятивни стойности за всички разглеждани пациенти в анализа). Освен добавените здравни ползи изследването на биомаркери и съответно приложението на таргетна онкологична терапия биха довели до добавени ползи към брутният вътрешен продукт (БВП) на България, които възлизат на 151 046 275,62 лв. (обща стойност за всички разглеждани пациенти в анализа). В заключение, включването на биомаркерната диагностика в грижата за пациенти с онкологични заболявания би довело до добавен разход, но и до значителни здравни и икономически ползи. Здравните ползи за пациентите са под формата на добавени години живот и добавени години живот с добро качество, а икономическите ползи за обществото са под формата на добавен принос към БВП на България поради увеличена трудоспособност.



Ключови думи: биомаркери, онкология, QALY, LY, персонализирана медицина

ABSTRACT

Biomarkers are essential tools for determining the optimal therapeutic strategy for each cancer patient, maximizing therapeutic response, and minimizing treatment-related toxicities. Cancer cells exhibit a variety of genetic and protein variations, even within the same cancer type, impacting treatment response. Incorporating biomarker testing into the diagnostic process allows for a more accurate understanding of a tumor's molecular profile, enabling oncologists to tailor and personalize treatment plans based on each patient's specific biomarkers. This personalized medicine approach not only increases treatment efficacy but also minimizes unnecessary exposure to therapies that may not be effective for the individual patient. The purpose of this analysis is to provide an economic assessment of the costs and benefits of biomarker testing in cancer patient care in Bulgaria, as well as the expected budgetary impact of incorporating reimbursement of biomarker diagnostics by the NHIF. If the estimated number of tests is paid for at the estimated cost of biomarker diagnostics, the total cost to the NHIF is estimated at BGN 10,885,100.00. The benefits linked to this increased cost are presented in two groups: health and economic benefits. Within the analysis, the health benefits are presented in terms of life years gained (LY) and quality-adjusted life years gained (QALY) when using biomarker-based targeted therapies. The data for LY and QALY are based on results from published studies and represent average increases in LY and QALY for each type of cancer and each biomarker. According to the analysis, the use of biomarker assays would result in an average increase in LY of 1.18 LY and 0.93 QALY per patient (average values for all cancer types in the analysis). Calculating the total health benefits for all patients included (and all diagnoses) in the analysis yields a total health benefit of +21,035.35 LY and +16,617.33 QALY (cumulative values for all patients considered in the analysis). In addition to the added health benefits, biomarker testing and the application of targeted cancer therapy, respectively, would result in added benefits to the GDP of Bulgaria, which amount to BGN 151,046,275.62 (cumulative value for all patients considered in the analysis). In conclusion, incorporating biomarker diagnostics into cancer patient care would add cost but also provide significant health and economic benefits. The health benefits to the patients are in the form of added life years and added quality-adjusted life years, and the economic benefits to society are in the form of added contribution to GDP in Bulgaria due to increased labor force participation.

Keywords: biomarkers, oncology, QALY, LY, personalized medicine

ВЪВЕДЕНИЕ

Биомаркерът е специфична биомолекула, която отразява здравето на организма и може да се използва както за оценка на здравословния или патологичния процес, така и за реакцията на организма на лекарствени средства. Тези молекули са важен инструмент за диагноза, прогноза и мониторинг на здравословното състояние.

Биомаркерите са важен елемент от разработването и прилагането на прецизната медицина. Пример за това е имунотерапията при ракови заболявания. Внедряването на биомаркери в рутинните онкологични грижи води до персонализирано здравеопазване и подобряване на клиничните резултати на пациентите (1). Онкологичните биомаркери са специфични характеристики на туморните клетки, които могат да бъдат открити в тъканни биопсии, кръвни проби или други течности от пациента и могат да бъдат използвани:

- за подпомагане на диагностицирането на тумора (или неговия рецидив);
- за определяне на прогнозата на заболяването;
- за прогнозиране на терапевтичния отговор на пациента към специфични лекарства или към по-

тенциалната токсичност на терапевтичните интервенции.

Биомаркерите са основни инструменти за определяне на оптималната терапевтична стратегия за всеки пациент с рак, максимизирайки терапевтичния отговор и минимизирайки токсичността, свързана с лечението (1).

ЦЕЛ

Целта на настоящия анализ е да се представят предимствата на биомаркерната диагностика в онкологията, както и да се оцени разходната ѝ ефективност и бюджетно въздействие от гледна точка на платеща (Националната здравноосигурителна каса) и обществото в България.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Методологията включва проучване на публично достъпни бази данни и медицински списания (PubMed, Embase, ScienceDirect, Cochrane Library, Value in Health), както и анализ на извлечените данни за здравни ползи.

Като включващи критерии са използвани ключови думи за всяко търсене, включващи името на

биомаркера, името на молекулите, показани за лечение при наличния биомаркер и QALY, LY.

Исключващите критерии са неотговарящи на оценяваните показания, липса на информация относно тестване на биомаркера или липса на информация относно здравните ползи под форма на QALY или LY.

При наличие на повече от един лекарствен продукт, използван при пациенти със съответния биомаркер, се използва средна стойност за здравни ползи между различните лекарствени продукти. Важно е да се отбележи, че в анализа са използвани само лекарствени продукти, които са налични в България и се заплащат от НЗОК за съответната индикация. Увеличенията в здравните ползи са изчислени при сравнението между таргетна терапия и лечение с химиотерапия.

Всички изчисления в анализа са извършени в рамките на софтуера Microsoft Excel 365.

РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ

Предимства на тестването на онкологични биомаркери

Прецизен избор на лечение/персонализирана медицина, водещи до повишена ефективност

Персонализираното лечение, ръководено от биомаркерни изследвания, води до по-прецизни, ефективни и целенасочени интервенции. Това се изразява в подобрение на клиничните здравни резултати, както и на качеството на живота, свързано със здравето (1).

Пример за това е изследването за мутации на EGFR, което насочва използването на целеви терапии като gefitinib, erlotinib, afatinib и osimertinib основно за лечение на недребноклетъчен рак на белия дроб (NSCLC) и cetuximab и panitumumab за лечение на колоректален карцином (CRC) и рак на глава и шия. Изпитването IPASS показва подобрена преживяемост без прогресия (PFS) с gefitinib при EGFR мутирал недребноклетъчен рак на белия дроб (NSCLC) (Mok *et al.* 2009) (2). Изследването на мутацията BRAF V600E е от съществено значение за избора на инхибитори на BRAF като vemurafenib и dabrafenib. При пациентите с BRAF V600E-мутирал предходно нелекуван меланом се наблюдава значително по-добра обща преживяемост (OS) и PFS с целевата терапия vemurafenib в сравнение с конвенционалната химиотерапия (dacarbazine) (3).

През 2023 г. е публикуван метаанализ на фаза I и фаза II клинични проучвания на онкологични имунотерапии, който изследва корелацията между тестването за биомаркери и подобрението в клинич-

ните резултати. Оценени са 123, 46 и 30 кохорти (лекарства, видове тумори или биомаркери съответно) с 11 692 резултати за обективна честота на отговор (ORR), 3065 резултати за PFS и 2256 резултати за OS при пациенти, анализирани в корелация с изследванията за биомаркери. Според метаанализа имунотерапията при пациенти, позитивни за съответния биомаркер, води до значимо по-високи стойности на ORR (съотношение на шансовете (OR) 2,15 [95% CI, 1,79-2,58], $p < 0,0001$), както и до значимо по-високи стойности на PFS (коефициент на опасност (HR) 0,55 [95% CI, 0,45-0,67], $p < 0,0001$) и OS (HR 0,65 [95% CI, 0,53-0,80], $p < 0,0001$). Данните сочат, че изследването за биомаркери е препоръчително при селектиране на пациенти за имунотерапия с цел по-висока ефективност на лечението (4).

Намаляване на нежеланите събития

Лечението на базата на биомаркери има за цел да сведе до минимум нежеланите ефекти чрез селективно насочване на терапията към раковите клетки със специфични молекулярни характеристики, намалявайки вредата за нормалните тъкани (1). Trastuzumab, анти-HER2 моноклонално антитяло не само показва по-добра ефикасност, но и по-ниска честота на остри токсични ефекти, кардиотоксичност и левкемия при пациенти с HER2+ рак на гърдата в сравнение с традиционната химиотерапия (5). Тестването за мутации на EGFR също помага за използването на целеви терапии с повишена ефикасност и намалена хематологична и неврологична токсичност в сравнение с традиционната химиотерапия, което води до по-добра поносимост и общо здравословно състояние на пациентите (6). Пациенти с NSCLC с пренареждане на ALK реагират добре на ALK инхибитори като crizotinib. Според прочуване на Shaw *et al.* (2013) тази целева терапия е по-ефективна и с по-малко странични ефекти в сравнение с традиционната химиотерапия. В допълнение, пациентите с ALK пренареждане, лекувани с crizotinib, докладват по-добри резултати за качеството си на живот, свързано със здравето (7).

Оптимизирано разпределение на ресурсите

Тестването на биомаркери оптимизира разпределението на ресурсите, като предотвратява използването на неефективни лечения и гарантира, че здравните ресурси се насочват към терапии с най-голяма вероятност за успех. Ефикасността и безопасността на imatinib при хроничната миелоидна левкемия (CML), определени чрез тестване на BCR-ABL, са пример за оптимизиране на резултатите от лечението и използването на ресурсите при персонализирано лечение на рака (8). При рака на гърдата

статусът на хормоналните рецептори (естрогенни и прогестеронови рецептори) е водещ при вземането на решение за използване на ендокринни терапии като *tamoxifen* или ароматазни инхибитори. Изследването на биомаркери оптимизира разпределението на ресурсите, като гарантира, че пациентите с хормонално-рецепторно позитивни тумори получават най-ефективните таргетни хормонални терапии (9).

Дългосрочна разходна ефективност

Първоначалните инвестиции за тестване на биомаркери в онкологията се оправдават чрез дългосрочните икономически и клинични ползи. Както е описано по-горе, изследването за биомаркери спомага за повишената ефикасност и безопасност на лечението, както и за оптимизацията в използването на здравните ресурси.

Според систематичен литературен преглед (SLR), включващ 60 статии, разглеждащи тестването на различни онкологични биомаркери, повече от половината (65%) от включените икономически анализи показват разходна ефективност (10). Друг SLR установява, че 66% от анализите показват разходна ефективност на тестването за RAS при пациенти с метастатичен колоректален карцином (CRC) (11). Сходни резултати са показани и от Seo et al. за същата пациентска популация (12). Koldehoff et al. публикуват SLR с данни в подкрепа на разходната ефективност на тестването на BRCA1 и BRCA2 при пациенти с рак на гърдата и яйчниците (13). Според резултатите от аналитичния модел за вземане на решения, разработен от Aguiar et al. и включващ 4 рандомизирани клинични проучвания (2 с *nivolumab*, 1 с *rembrolizumab* и 1 с *atezolizumab*), използването на PD-L1 като биомаркер повишава разходната ефективност на анти-PD-L1 имунотерапията (14). PD-L1 експресията е важен предиктор за отговора на имунотерапията и може да бъде използвана за оптимизиране на лечението при различни солидни тумори (15).

Ранно откриване и адресиране на резистентност

Развитието на резистентност представлява сериозно предизвикателство в таргетната терапия, тъй като раковите клетки могат да бъдат изключително адаптивни и да намират алтернативни механизми за избягване на ефектите на лечението (16). Въпреки това редовното проследяване на биомаркерите позволява ранно откриване на тези резистентни механизми, което предоставя възможност за своевременно коригиране на терапията и адаптиране към специфичните нужди на пациента. При NSCLC изследването за мутация EGFR T790M помага за

идентифициране на резистентността към инхибитори на EGFR. Изпитването AURA3 показва, че ранното откриване на мутацията T790M допринася за ефективността на лечението, като удължава PFS и подобрява дългосрочните резултати за пациентите (17). При CML изследването на BCR-ABL не само насочва избора на първоначалния тирозин киназен инхибитор, но и помага за откриване на появата на резистентни мутации. Ранното идентифициране на резистентността позволява своевременно преминаване към алтернативни терапии, като се запазва дългосрочната ефективност на лечението (18).

Възможности за включване в клинични проучвания

Въвеждането на диагностични тестове за онкологични биомаркери в стандартната клинична практика би позволило на по-голям брой пациенти да участват в клинични изпитвания за изследване на нови и потенциално по-ефикасни терапии. За пациенти с конкретен профил изследваните таргетни лекарства биха били по-ефективни и по-безопасни. Освен това участието в клинични изпитвания насърчава научните открития и разширява знанията за рака и неговите механизми. Тези изследвания допринасят за разработването на нови стандарти за грижа, които могат да подобрят преживяемостта, качеството на живот и дългосрочните изходи за бъдещи пациенти.

Преминаване към превантивни стратегии

Идентификацията на наследствени биомаркери като BRCA1 и BRCA2 представлява фундаментален аспект в прецизната онкология, улеснявайки проактивната превенция и персонализирано управление на раковите заболявания във високорискови популации. При наследяването на тези мутации, ключови за поддръжката на геномната цялостност, значително се увеличава рискът от развитие на специфични ракови форми. Профилактични интервенции, интензивно наблюдение и генетично консултиране са сред превантивните стратегии, които могат да се приложат. По този начин се идентифицират носителите на тези мутации и потенциално се намалява инцидентността и разходите за лечение на рак.

Грижа, ориентирана към пациента

Изследването на онкологичните биомаркери е ключов механизъм за подобряването на качеството на живот на пациентите, предоставяйки точна диагностика и персонализирани терапевтични стратегии. Те улесняват своевременното лечение, намаляват нежеланите реакции и увеличават ефикасността на терапията. Биомаркерите също подкрепят пациент-центричния подход, давайки възможност на ле-

карите да разработват индивидуализирани планове за лечение и позволявайки на пациентите да участват активно в управлението на своето здраве. Това води до по-добри клинични резултати, намален стрес и повишена удовлетвореност на пациентите, като същевременно допринася за икономическа ефективност и устойчивост на здравните системи.

ИКОНОМИЧЕСКА ОЦЕНКА

Изследването на онкологичните биомаркери е ключов механизъм за подобряването на качеството на живот на пациентите, предоставяйки точна диагностика и персонализирани терапевтични стратегии. Улесняват своевременното лечение, намаляват

жени с карцином на гърдата. Според представените данни от GLOBOCAN България броят на заболялите от различни онкологични заболявания в страната през 2020 г. надхвърля 30 хиляди души. Голяма част от пациентите няма да бъдат профилирани с биомаркерен тест поради факта, че сами трябва да осигурят заплащането му.

Чрез включването на заплащането на биомаркерната диагностика НЗОК осигурява достъп до персонализирано диагностициране и навременно лечение на онкологичните пациенти. При реимбурсирането на биомаркерната диагностика в България през 2024 г. се очакват следните разходи към НЗОК (табл. 1).

Табл. 1. Очаквани разходи при включването на биомаркерната диагностика в България

Изследване	Избрана методология/ техника на изследването	Брой пациенти	Ориентировъчна цена на изследването	Разход за всички пациенти в лв.
KRAS/NRAS	PCR	1 900	350	665 000
EGFR, ALK, ROS1, BRAF V600, RET, NTRK, KRAS G12C	NGS	2 550	1 500	3 825 000
EGFR	PCR	500	450	225 000
gBRCA1/2	NGS	2 200	800	1 760 000
HRD	NGS	500	2 100	1 050 000
PD-L1	IHC	5 620	330	1 854 600
MMR	IHC	1 900	300	570 000
BRAF	PCR, NGS	450	350	157 500
PIK3CA	PCR	1 100	350	385 000
ALK	IHC	500	270	135 000
HER2	ISH	1 200	200	240 000
ISH (при HER2+)	ISH	60	300	18 000
Общ очакван разход при реимбурсиране на биомаркерната диагностика в лв.				10 885 100

нежеланите реакции и увеличават ефикасността на терапията. Биомаркерите също подкрепят пациентцентричния подход, давайки възможност на лекарите да разработват индивидуализирани планове за лечение и позволявайки на пациентите да участват активно в управлението на своето здраве. Това води до по-добри клинични резултати, намален стрес и повишена удовлетвореност на пациентите, като същевременно допринася за икономическа ефективност и устойчивост на здравните системи.

Въпреки огромните ползи при диагностицирането на онкологични заболявания с биомаркери Националната здравноосигурителна каса (НЗОК) заплаща само един биомаркерен тест (HER-2), чрез което покрива нуждата само на 10% от заболялите

При заплащането на прогнозираните обеми с прогнозираната цена на изследванията (всички горепосочени биомаркерни тестове) общите разходи за НЗОК възлизат на 10 885 100,00 лв.

Очакват се и добавени ползи при реимбурсирането на биомаркерните тестове от НЗОК, които са описани в следващия текст.

Здравни ползи от биомаркерната диагностика

За да се направи анализ на здравните ползи на таргетните терапии на базата на биомаркерни изследвания, се използват публикувани данни на оценки от други държави. Тези данни са обобщени в табл. 2. При наличие на повече от един лекарствен продукт, използван при пациенти със съответния

биомаркер, се използва средна стойност за здравни ползи между различните лекарствени продукти. Важно е да се отбележи, че в анализа са използвани само лекарствени продукти, които са налични в България и се заплащат от НЗОК за съответната индикация. Увеличенията в здравните ползи са изчислени при сравнението между таргетна терапия и лечение с химиотерапия.

В табл. 2 са представени увеличението в добавените години живот (ΔLY), както и увеличението в добавените години живот с добро качество ($\Delta QALY$) за всяка индикация и биомаркерно изследване (данните са изчислени за един пациент). Средната стойност на увеличение в LY за всички групи е +1,18 LY и +0,93 QALY на пациент при сравнението на лечение с таргетна терапия спрямо химиотерапия.

На базата на стойностите за увеличение на LY и QALY за един пациент и броя прогнозирани пациенти в анализа се изчисляват кумулативните стойности на добавените здравни ползи за цялата про-

гнозирана таргетна популация за всяко заболяване (табл. 3). Общо добавените здравни ползи за всички пациенти, включени в анализа, са +21 035,35 LY и +16 617,33 QALY.

Ползи към БВП на България

Освен здравните ползи под формата на добавени години живот и добавени години живот с добро качество, при включване на биомаркерна диагностика, се добавят ползи и към брутния вътрешен продукт (БВП) на България.

За да се определи процентът на пациентите в трудоспособна възраст, са използвани данни от Националния раков институт (National Cancer Institute) (58). Тези данни представят процентите на новозаболените пациенти по възрастови групи за всяко онкологично заболяване в настоящия анализ. Процентите на трудоспособните пациенти за всяко заболяване се отнасят към общия брой пациенти и така се изчислява броят на пациентите в трудоспособна възраст. След това се изчисляват потенциалните ползи към БВП, като се приема среден

Табл. 2. Данни за здравни ползи на база литературна справка

Диагноза	Маркер	ΔLY (за пациент)	$\Delta QALY$ (за пациент)	Източници
НДРБД	PD-L1	1,19	0,77	(19,20)
	EGFR	0,44	0,40	(21,22)
	ALK	1,05	1,32	(23–25)
	EGFR, ALK, ROS1, BRAF V600, RET, NTRK, KRAS G12C	1,71	1,26	(21,22,24,26)
Рак на млечна жлеза	PD-L1	0,84	0,70	(27)
	gBRCA1/2M	0,80	0,72	(28,29)
	PIK3CA	0,43	0,29	(30)
Овариален карцином	HRD	3,25	2,74	(31,32)
Рак на пикочен мехур	PD-L1	1,12	0,89	(33–35)
Цервикален карцином	PD-L1	1,37	1,05	(36,37)
Рак на панкреаса	gBRCA1/2M	0,58	0,59	(38,39)
Колоректален карцином	MMR	1,82	1,77	(40)
	KRAS/NRAS	0,30	0,21	(41–44)
Гастроезофагеален карцином	PD-L1	1,42	1,02	(45,46)
	HER2	1,42	1,02	
	ISH (при HER2+)	1,42	1,02	
Стомашен карцином	PD-L1	0,56	0,47	(47,48)
	HER2	0,56	0,47	
Рак на глава и шия	PD-L1	0,88	0,70	(49–52)
Меланом	BRAF	2,40	1,26	(53–57)
Средна стойност на пациент		1,18	0,93	-

Табл. 3. Данни за здравни ползи за цялата прогнозирана таргетна популация

Диагноза	Маркер	Δ LY (за пациент)	Δ QALY (за пациент)	Прогнозен брой пациенти	Общо добавени LY	Общо добавени QALY
НДРБД	PD-L1	1,19	0,77	3 100	3 678,04	2 382,29
	EGFR	0,44	0,40	500	221,61	197,86
	ALK	1,05	1,32	500	526,25	658,00
	EGFR, ALK, ROS1, BRAF V600, RET, NTRK, KRAS G12C	1,71	1,26	2 550	4 358,99	3 202,56
Рак на млечна жлеза	PD-L1	0,84	0,70	450	378,00	315,00
	gBRCA1/2M	0,80	0,72	1 900	1 520,00	1 358,50
	PIK3CA	0,43	0,29	1 100	473,00	319,00
Овариален карцином	HRD	3,25	2,74	500	1 623,33	1 368,33
Рак на пикочен мехур	PD-L1	1,12	0,89	300	335,00	266,10
Цервикален карцином	PD-L1	1,37	1,05	270	368,55	282,15
Рак на панкреаса	gBRCA1/2M	0,58	0,59	300	173,70	175,95
Колоректален карцином	MMR	1,82	1,77	1 900	3 448,50	3 365,85
	KRAS/NRAS	0,30	0,21	1 900	572,11	394,73
Гастроезофагеален карцином	PD-L1	1,42	1,02	200	284,00	203,00
	HER2	1,42	1,02	400	568,00	406,00
	ISH (при HER2+)	1,42	1,02	60	85,20	60,90
Стомашен карцином	PD-L1	0,56	0,47	800	450,21	372,19
	HER2	0,56	0,47	800	450,21	372,19
Рак на глава и шия	PD-L1	0,88	0,70	500	440,63	351,04
Меланом	BRAF	2,40	1,26	450	1 080,00	565,71
Общо за всички пациенти, включени в анализа					21 035,35	16 617,33

годишен принос към БВП на глава от населението от 26 026,14 лв. (по данни на НСИ за 2022 г.) (59). Допуска се, че пациентите с добро качество на живота (представено от QALY) са в достатъчно добро физическо и психическо състояние и са способни да допринесат към БВП.

Данните за брой пациенти в трудоспособна възраст и техните кумулативни добавени години живот с добро качество са представени в табл. 4. За всеки трудоспособен пациент се изчислява приноса към БВП и на база на тези данни се изчислява общият принос към БВП за всички анализирани пациенти. При включването на биомаркерна диагностика в онкологичната терапия се очакват кумулативни добавени ползи към БВП от всички пациенти, включени в анализа, възлизащи на 151 046 275,62 лв.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Биомаркерната диагностика помага за определяне на оптималната терапевтична стратегия за всеки пациент с рак, максимизирайки терапевтичния отговор и минимизирайки токсичността, свързана с лечението.

Според настоящия анализ заплащането на биомаркерната диагностика при предложените пациенти би довело до увеличен разход за плащане НЗОК на стойност от 10 885 100,00 лв. за всички 18 480 пациенти. Ползите, които са обвързани с този увеличен разход, са представени в две групи: здравни и икономически ползи.

Тези ползи са резултат от таргетната терапия, която е възможна при наличие на биомаркерно тестване. За всички включени индикации средното увеличение на здравните ползи за пациент е +1,18

Табл. 4. Добавени ползи към БВП

Диагноза	Маркер	Прогнозен брой пациенти	% трудоспособни пациенти	Брой трудоспособни пациенти*	ΔQALY (за пациент)**	Общо добавени QALY (за всички пациенти)	Принос към БВП на ниво пациент в лв.	Принос към БВП от всички пациенти в лв.
НДРБД	PD-L1	3 100	17,00%	527	0,77	404,99	20 000,55	10 540 287,74
	EGFR	500	17,00%	85	0,40	33,64	10 298,92	875 407,79
	ALK	500	17,00%	85	1,32	111,86	34 250,40	2 911 283,97
	EGFR, ALK, ROS1, BRAF V600, RET, NTRK, KRAS G12C	2 550	17,00%	434	1,26	545,06	32 686,35	14 185 877,01
Рак на млечна жлеза	PD-L1	450	54,20%	244	0,70	170,80	18 218,30	4 445 264,63
	gBRCA1/2	1 900	54,20%	1030	0,72	736,45	18 608,69	19 166 950,44
	PIK3CA	1 100	54,20%	596	0,29	172,84	7 547,58	4 498 357,95
Овариален карцином	HRD	500	52,10%	261	2,74	714,27	71 224,87	18 589 690,67
Рак на пикочен мехур	PD-L1	300	6,60%	20	0,89	17,74	23 085,19	461 703,71
Цервикален карцином	PD-L1	270	79,20%	214	1,05	223,63	27 197,32	5 820 225,58
Рак на панкреаса	gBRCA1/2	300	30,80%	92	0,59	53,96	15 264,33	1 404 318,44
Колоректален карцином	MMR	1 900	44,80%	851	1,77	1 507,55	46 105,31	39 235 615,53
	KRAS/NRAS	1 900	44,80%	851	0,21	176,80	5 406,93	4 601 297,84
Гастроезофагеален карцином	PD-L1	200	36,60%	73	1,02	74,10	26 416,53	1 928 406,81
	HER2	400	36,60%	146	1,02	148,19	26 416,53	3 856 813,61
	ISH (при HER2+)	60	36,60%	22	1,02	22,33	26 416,53	581 163,70
Стомашен карцином	PD-L1	800	40,00%	320	0,47	148,87	12 108,23	3 874 632,84
	HER2	800	40,00%	320	0,47	148,87	12 108,23	3 874 632,84
Рак на глава и шия	PD-L1	500	55,00%	275	0,70	193,07	18 272,30	5 024 883,02
Меланом	BRAF	450	35,10%	158	1,26	198,63	32 718,11	5 169 461,48
Общо, лв.								151 046 275,62

*Броят пациенти е закръглен до цяло число в рамките на анализа. **Стойностите са представени със закръгляне до втори десети-чен знак. В изчисленията са използвани средните стойности без закръгляне. Данните за процент трудоспособни пациенти са на база данни от National Cancer Institute (58)

LY и +0,93 QALY. При изчисление на добавените здравни ползи за всички 18 480 пациенти, включени в анализа, кумулативните стойности за увеличение в LY и QALY възлизат на +21 035,35 LY и +16 617,33 QALY.

Икономическите ползи са изчислени, като се взимат предвид пациентите в трудоспособна възраст (6604 пациенти) и техният потенциален принос към БВП вследствие на подобрената преживяемост (QALY). Според изчисленията в анализа кумулативният добавен принос към БВП би възлизал на 151 046 275,62 лв.

На базата на този анализ може да се обобща, че включването на биомаркерната диагностика в грижата за пациентите с онкологични заболявания би довело до добавен разход, но и до значителни здравни и икономически ползи. Здравните ползи за паци-

ентите са под формата на добавени години живот и добавени години живот с добро качество, а икономическите ползи за обществото са под формата на добавен принос към БВП на България поради увеличена трудоспособност.

ЛИТЕРАТУРА

1. Normanno N, Apostolidis K, de Lorenzo F, et al. Cancer Biomarkers in the era of precision oncology: Addressing the needs of patients and health systems. *Semin Cancer Biol.* 2022;84:293-301. doi:10.1016/J.SEMCANCER.2021.08.002
2. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361(10):947-957. doi:10.1056/NEJMOA0810699/SUPPL_FILE/NEJM_MOK_947SA1.PDF
3. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N Engl J Med.* 2011;364(26):2507-2516. doi:10.1056/

- NEJM OA1103782/SUPPL_FILE/NEJM OA1103782_DISCLOSURES.PDF
4. Fountzilias E, Vo HH, Mueller P, Kurzrock R, Tsimberidou AM. Correlation between biomarkers and treatment outcomes in diverse cancers: a systematic review and meta-analysis of phase I and II immunotherapy clinical trials. *Eur J Cancer*. 2023;189:112927. doi:10.1016/J.EJCA.2023.05.015
 5. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1273-1283. doi:10.1056/NEJMoa0910383
 6. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010;362(25):2380-2388. doi:10.1056/NEJMoa0909530
 7. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(25):2385-2394. doi:10.1056/NEJMoa1214886
 8. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2001;344(14):1031-1037. doi:10.1056/NEJM200104053441401
 9. Bradley R, Burrett J, Clarke M, et al. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2015;386(10001):1341-1352. doi:10.1016/S0140-6736(15)61074-1
 10. Mucherino S, Lorenzoni V, Orlando V, et al. EE410 Examining the Cost-Effectiveness of Biomarker Testing in Oncology Studies: Should the Health Systems Invest in It? *Value Heal*. 2022;25(12):S136. doi:10.1016/j.jval.2022.09.656
 11. Unim B, Pitini E, De Vito C, D'Andrea E, Marzuillo C, Villari P. Cost-Effectiveness of RAS Genetic Testing Strategies in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review. *Value Heal*. 2020;23(1):114-126. doi:10.1016/j.jval.2019.07.009
 12. Seo MK, Cairns J. Do cancer biomarkers make targeted therapies cost-effective? A systematic review in metastatic colorectal cancer. *PLoS One*. 2018;13(9). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0204496
 13. Koldehoff A, Danner M, Civello D, Rhiem K, Stock S, Müller D. Cost-Effectiveness of Targeted Genetic Testing for Breast and Ovarian Cancer: A Systematic Review. *Value Heal*. 2021;24(2):303-312. doi:10.1016/j.jval.2020.09.016
 14. Aguiar PN, Perry LA, Penny-Dimri J, et al. The effect of PD-L1 testing on the cost-effectiveness and economic impact of immune checkpoint inhibitors for the second-line treatment of NSCLC. *Ann Oncol*. 2017;28(9):2256-2263. doi:10.1093/annonc/mdx305
 15. Крум Кафеджийски, Валентина Белчева ПК. APPLICATION OF PD-1, PD-L1, AND CTLA-4 INHIBITORS IN THE TREATMENT OF SOLID TUMORS: A BASIC APPROACH IN THE IMMUNOTHERAPY OF ONCOLOGY DISEASES. ГОДИШНИК ПО БОЛНИЧНА ФАРМАЦИЯ IX, 2023, № 1. 2023:71-78.
 16. Tsenov S, Radeva-ilieva M, Grigorov E. PRESENT AND FUTURE OF TARGETED THERAPIES IN. 2023;15.
 17. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(7):629-640. doi:10.1056/NEJMoa1612674
 18. O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, et al. In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. *Cancer Res*. 2005;65(11):4500-4505. doi:10.1158/0008-5472.CAN-05-0259
 19. Henderson R, Keeling P, French D, Smart D, Sullivan R, Lawler M. Cost-effectiveness of precision diagnostic testing for precision medicine approaches against non-small-cell lung cancer: A systematic review. *Mol Oncol*. 2021;15(10):2672-2687. doi:10.1002/1878-0261.13038
 20. Gu X, Zhang Q, Chu YB, et al. Cost-effectiveness of afatinib, gefitinib, erlotinib and pemetrexed-based chemotherapy as first-line treatments for advanced non-small cell lung cancer in China. *Lung Cancer*. 2019;127:84-89. doi:10.1016/j.lungcan.2018.11.029
 21. Liu G, Kang S, Wang X, Shang F. Cost-Effectiveness Analysis of Atezolizumab Versus Chemotherapy as First-Line Treatment for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With Different PD-L1 Expression Status. *Front Oncol*. 2021;11:1. doi:10.3389/FONC.2021.669195/FULL
 22. Cheng S, Pei R, Li J, et al. Atezolizumab compared to chemotherapy for first-line treatment in non-small cell lung cancer with high PD-L1 expression: a cost-effectiveness analysis from US and Chinese perspectives. *Ann Transl Med*. 2021;9(18):1481-1481. doi:10.21037/ATM-21-4294
 23. Guan H, Sheng Y, Guo W, Han S, Shi L. Cost-Effectiveness of Alectinib for Patients with Untreated ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer in China. *Adv Ther*. 2019;36(5):1114-1125. doi:10.1007/S12325-019-00908-7/METRICS
 24. Beca JM, Walsh S, Raza K, et al. Cost-effectiveness analysis of first-line treatment with crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in Canada. *BMC Cancer*. 2021;21(1). doi:10.1186/S12885-021-08746-Z
 25. Presa M, Vicente D, Calles A, et al. Cost-Effectiveness of Lorlatinib for the Treatment of Adult Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in Spain. *Clin Outcomes Res*. 2023;15:659-671. doi:10.2147/CEOR.S415711
 26. Bellone M, Zaniolo O, Martinelli E, Marcelli G, Orfanos P, Pradelli L. PCN152 COST-UTILITY AUC MODEL ADAPTED TO ITALIAN CLINICAL PRACTICE FOR EVALUATION OF ENTRECTINIB VERSUS STANDARD OF CARE IN ROS1+ NSCLC PATIENTS. *Value Heal*. 2019;22:S465. doi:10.1016/j.jval.2019.09.348
 27. Huang M, Fasching P, Haiderali A, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab plus chemotherapy as first-line treatment in PD-L1-positive metastatic triple-negative breast cancer. *Immunotherapy*. 2022;14(13):1027-1041. doi:10.2217/IMT-2022-0082/ASSET/IMAGES/LARGE/FIGURE4.JPEG
 28. Olry de Labry Lima A, Špacírová Z, Fénix-Caballero S, et al. Cost-utility of talazoparib monotherapy treatment for locally advanced or metastatic breast cancer in Spain. *Breast*. 2021;58:27-33. doi:10.1016/J.BREAST.2021.04.004
 29. Zettler CM, Dilanka ;, De Silva L, Blinder VS, Robson ME, Elkin EB. Cost-Effectiveness of Adjuvant Olaparib for Patients With Breast Cancer and Germline BRCA1/2 Mutations. *JAMA Netw Open*. 2024;7(1):e2350067-e2350067. doi:10.1001/JAMANETWORKOPEN.2023.50067
 30. Misrieli A. Cost-Effectiveness of Alpelisib for Advanced Breast Cancer in a Dutch Setting. 2021.
 31. Cedillo S, Garí C, Aceituno S, et al. Cost-effectiveness of olaparib plus bevacizumab versus bevacizumab monotherapy in the maintenance of patients with homologous recombination deficiency-positive advanced ovarian cancer after response to

- first-line platinum-based chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2023;0:ijgc-2023-004786. doi:10.1136/IJGC-2023-004786
32. Elsea D, Fan L, Mihai A, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Olaparib in Combination with Bevacizumab Compared with Bevacizumab Monotherapy for the First-Line Maintenance Treatment of Homologous Recombination Deficiency-Positive Advanced Ovarian Cancer. *Pharmacoeconomics - open*. 2022;6(6):811-822. doi:10.1007/S41669-022-00338-2
33. Patterson K, Prabhu V, Xu R, et al. Cost-effectiveness of Pembrolizumab for Patients with Advanced, Unresectable, or Metastatic Urothelial Cancer Ineligible for Cisplatin-based Therapy. *Eur Urol Oncol*. 2019;2(5):565-571. doi:10.1016/J.EUO.2018.09.009
34. Liu X, Lang Y, Chai Q, Lin Y, Liao Y, Zhu Y. Atezolizumab plus platinum-based chemotherapy as first-line therapy for metastatic urothelial cancer: A cost-effectiveness analysis. *Front Pharmacol*. 2022;13:872196. doi:10.3389/FPHAR.2022.872196/BIBTEX
35. Critchlow S, Bullement A, Crabb S, et al. Cost-effectiveness analysis for avelumab first-line maintenance treatment of advanced urothelial carcinoma in Scotland. <https://doi.org/10.2217/fon-2023-0372>. August 2023. doi:10.2217/FON-2023-0372
36. Ray-Coquard I, Pautier P, Muston D, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab plus chemotherapy, with or without bevacizumab for the first-line treatment of PD-L1-positive patients with persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer in France. 2023.
37. Monk B, Boer J, Hees F Van, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab for first-line treatment in patients with persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer in the United States. *Int J Gynecol Cancer*. 2022;32(Suppl 3):A38 LP-A39. doi:10.1136/ijgc-2022-igcs.73
38. Wu B, Shi L. Cost-Effectiveness of Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2020;18(11):1528-1536. doi:10.6004/JNCCN.2020.7587
39. Zhan M, Zheng H, Yang Y, He Z, Xu T, Li Q. Cost-effectiveness analysis of maintenance olaparib in patients with metastatic pancreatic cancer and a germline BRCA1/2 mutation based on the polo trial. *Cancer Manag Res*. 2020;12:12919-12926. doi:10.2147/CMAR.S283169
40. Aguiar-Ibáñez R, Hardern C, van Hees F, et al. Cost-effectiveness of pembrolizumab for the first-line treatment of patients with unresectable or metastatic MSI-H/dMMR colorectal cancer in the United States. *J Med Econ*. 2022;25(1):469-480. doi:10.1080/13696998.2022.2043634
41. Goldstein DA, Ahmad BB, Chen Q, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Regorafenib for Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(32):3727. doi:10.1200/JCO.2015.61.9569
42. Shirowa T, Motoo Y, Tsutani K. Cost-effectiveness analysis of KRAS testing and cetuximab as last-line therapy for colorectal cancer. *Mol Diagn Ther*. 2010;14(6):375-384. doi:10.1007/BF03256395
43. Bullement A, Underhill S, Fougeray R, Hatswell AJ. Cost-effectiveness of Trifluridine/tipiracil for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer in England and Wales. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17(1):e143-e151. doi:10.1016/J.CLCC.2017.09.001
44. Gourzoulidis G, Maniadakis N, Petrakis D, Souglakos J, Pentheroudakis G, Kourlaba G. Economic evaluation of trifluridine and tipiracil hydrochloride in the treatment of metastatic colorectal cancer in Greece. *J Comp Eff Res*. 2019;8(3):133-142. doi:10.2217/CER-2018-0076/SUPPL_FILE/SUPPL_FILE.DOCX
45. Casabianca P1, Massetti M2, Cotte FE1, Moreau R2, Kassahun S3, Singh P4, Kim I4, Gaudin AF1, Leleu H2, Casabianca P1, Massetti M2, Cotte FE1, Moreau R2, Kassahun S3, Singh P4, Kim I4, Gaudin AF1 LH. A cost-effectiveness analysis of adjuvant nivolumab for patients with resected esophageal cancer or gastroesophageal junction cancer in France. *ISPOR 22nd Annu Int Meet*. 2022.
46. Wu M, Qin S, Wang L, et al. Cost-Effectiveness of Pembrolizumab Plus Chemotherapy as First-Line Therapy for Advanced Oesophageal Cancer. *Front Pharmacol*. 2022;13. doi:10.3389/FPHAR.2022.881787/FULL
47. Kashiwa M, Matsushita R. Difference in Cost-Effectiveness between First-Line and Third-Line or Later Nivolumab Therapy in Patients with HER2-Negative, Unresectable, Advanced or Recurrent Gastric or Gastro-Esophageal Junction Cancer in Japan. *Biol Pharm Bull*. 2022;45(7):895-903. doi:10.1248/BPB.B22-00150
48. Lang Y, Lin Y, Li D, Liu J, Liu X. Pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy versus chemotherapy for advanced gastric cancer: A cost-effectiveness analysis. *Cancer Med*. 2023;12(18):18447. doi:10.1002/CAM4.6389
49. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(12):1091-1103. doi:10.1056/NEJMOA2107322
50. Tringale KR, Carroll KT, Zakeri K, Sacco AG, Barnachea L, Murphy JD. Cost-effectiveness Analysis of Nivolumab for Treatment of Platinum-Resistant Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2018;110(5):479. doi:10.1093/JNCI/DJX226
51. Borse RH, Ramakrishnan K, Gandhi J, Dhankhar P, Chirovsky D. Cost-effectiveness of pembrolizumab for the first-line treatment of recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma in the United States. 2022. doi:10.1080/13696998.2022.2095826
52. Wurcel V, Chirovsky D, Borse R, Altuna JI, Carabajal F, Gandhi J. Cost-Effectiveness of Pembrolizumab Regimens for the First-Line Treatment of Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in Argentina. *Adv Ther*. 2021;38(5):2613. doi:10.1007/S12325-021-01656-3
53. Wahler S, Müller A, Fuchs S, von der Schulenburg JM. Adjuvant treatment of high-risk melanoma – cost-effectiveness analysis of treatment options for BRAF 600 mutated tumors. *Health Econ Rev*. 2022;12(1). doi:10.1186/S13561-021-00347-7
54. Mulder EEAP, Smit L, Grünhagen DJ, et al. Cost-effectiveness of adjuvant systemic therapies for patients with high-risk melanoma in Europe: a model-based economic evaluation. *ESMO Open*. 2021;6(6):100303. doi:10.1016/j.esmoop.2021.100303
55. Curl P, Vujic I, Van 't Veer LJ, Ortiz-Urda S, Kahn JG. Cost-effectiveness of treatment strategies for BRAF-mutated metastatic melanoma. *PLoS One*. 2014;9(9). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0107255
56. Shih V, Ten Ham RM, Bui CT, Tran DN, Ting J, Wilson L. Targeted therapies compared to dacarbazine for treatment of brafv600e metastatic melanoma: A cost-effectiveness analysis. *J Skin Cancer*. 2015;2015. doi:10.1155/2015/505302
57. Li SN, Wan X, Peng LB, Li YM, Li JH. Cost-effectiveness of immune checkpoint inhibition and targeted treatment in

- combination as adjuvant treatment of patient with BRAF-mutant advanced melanoma. *BMC Health Serv Res.* 2023;23(1):49. doi:10.1186/S12913-023-09058-7
58. National Cancer Institute. <https://seer.cancer.gov/statfacts/>.
59. Брутен вътрешен продукт през 2022 година (актуализирани данни) | Национален статистически институт.

**Адрес за кореспонденция:**

Венета Тодорова
бул. „България“ 105А, етаж 2, офис 3А
София, 1404
e-mail: veneta@hta.bg

ORCID: 0000-0001-9762-3340

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ ORIGINAL ARTICLES

РОЛЯТА НА СИСТЕМИТЕ ЗА КЛАСИФИКАЦИЯ НА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ И МЕДИЦИНСКИТЕ ИЗДЕЛИЯ В УПРАВЛЕНИЕТО НА ТЕРАПИЯТА НА ПАЦИЕНТИТЕ В БОЛНИЦИТЕ

Анита Неева¹, Паола Петкова-Славчева¹, Евгени Григоров²

¹Национален център по общественото здраве и анализи – София

²Факултет по фармация, Медицински университет – Варна

THE ROLE OF MEDICINAL PRODUCTS AND MEDICAL DEVICES CLASSIFICATION SYSTEMS IN PATIENT THERAPY MANAGEMENT IN HOSPITALS

Anita Neeva¹, Paola Petkova-Slavcheva¹, Evgeni Grigorov²

¹National Center for Public Health and Analyses, Sofia

²Faculty of Pharmacy, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Класификацията на лекарствата е особено важна в болничната практика, тъй като предоставя структурирана и стандартизирана информация, която подпомага клиничните решения и управлението на болничната терапия. Кодирането на лекарствата и медицинските изделия е фундаментален аспект от управлението на здравната информация, който осигурява стандартизация, улеснява комуникацията между здравните професионалисти и подобрява управлението на лекарствените и медицинските ресурси. Съществуват различни кодиращи системи, които класифицират лекарствата и медицинските изделия въз основа на различни критерии като химичен състав, терапевтично приложение и ниво на риск. Прегледът им има за цел да извлече характеристиките на системите за класификация на лекарствата и да идентифицира основните им приложения в процесите на управление на лекарствата.

Ключови думи: класификация на лекарства, класификация на медицински изделия, номенклатура, кодове за лекарства, кодове за медицински изделия, класификация на лекарствата в болничната практика

ABSTRACT

Medicines classification is particularly important in hospital practice as it provides structured and standardized information to support clinical decision-making and the management of hospital therapy. Coding of drugs and medical devices is a fundamental aspect of health information management that provides standardization, facilitates communication between health professionals, and improves the management of drug and medical resources. There are different coding systems that classify medicines and medical devices based on various criteria such as chemical composition, therapeutic use, and risk level. Their review aims to extract the characteristics of drug classification systems and identify their main applications in drug management processes.

Keywords: classification of medicines, classification of medical devices, nomenclature, codes for medicines, codes for medical devices, classification of medicines in hospital practice

ВЪВЕДЕНИЕ

В съвременната медицинска практика системите за класификация на лекарства и медицинските изделия играят ключова роля, като предоставят структурирана и стандартизирана информация, която подпомага клиничните решения, оптимизира логистиката и подобрява безопасността на пациентите.

Правилната класификация на лекарствата и медицинските изделия е от съществено значение за ефективното функциониране на болничната практика. Тя осигурява структура и стандартизация, които подобряват безопасността на пациентите, улесняват работата на медицинския персонал и повишават качеството на предоставяните медицински услуги. Правилната класификация помага за предотвратяване на медицински грешки чрез осигуряване на точна информация за лекарствата и медицинските изделия. Това включва информация за дозировка, противопоказания, странични ефекти и взаимодействия с други лекарства. Когато се комбинират лекарствен продукт и медицинско изделие, тяхната правилна класификация предполага разграничаване на различните възможни сценарии въз основа на естеството на комбинацията и основния механизъм на действие (1).

Класификацията помага за по-ефективно управление на наличните ресурси в болницата като лекарства и медицински изделия. Това включва оптимизиране на инвентаризацията, снабдяването и разпределението на медицинските продукти (2).

Съществуват различни кодиращи системи, които класифицират лекарствата и медицинските изделия въз основа на различни критерии като химичен състав, терапевтично приложение и ниво на риск. Въпреки че съществуват множество проучвания, занимаващи се със системи за класификация на лекарства, поради различните национални и международни стандарти пълната картина на тези системи често остава непълна.

Системите за класификация на лекарствата кодират различно видове информация за лекарствата в зависимост от целта на използване. Следователно, в здравна система на дадена страна няколко системи класификации на лекарства могат да се използват едновременно въз основа на техните потребности (3). Затова целта на тази статия е да представи обобщен преглед на основните системи за класификация на лекарствата, да опише техните характеристики и приложения и да подчертае значението им в управлението на лекарствата както на международно, така и на национално ниво.

ЦЕЛ

Целта на проведеното проучване е да изследва и анализира ролята на различните системи за класификация на лекарствени продукти и медицински изделия в контекста на управлението на терапията на пациентите в болниците. Приоритетно авторите се опитват да разберат как тези класификационни системи допринасят за оптимизацията на фармако-терапевтичния процес, повишаването на качеството на грижите за пациентите и подобряването на ефективността на здравеопазването в болнични условия.

МЕТОДОЛОГИЯ

Систематичен преглед на съществуващата литература относно различните системи за класификация, включително: АТС, INN, GMDN, EMDN и SNOMED CT, както и ICD-11 (МКБ-11), както и събиране и анализ на данни от болнични информационни системи, свързани с използването на класификационни системи за лекарствени продукти и медицински изделия. Последващо е направено сравняване на различните класификационни системи по отношение на тяхната структура, функционалности, предимства и недостатъци и финална оценка на въздействието на тези системи върху ефективността на управлението на терапията, безопасността на пациентите и качеството на предоставените медицински и фармацевтични услуги.

Основна класификация за лекарствата

Анатомо-терапевтично-химичната класификационна система с дефинирани дневни дози (АТС/DDD) е система за класификация на лекарствата, която ги групира според техните терапевтични и химични характеристики и/или органа или системата в тялото, върху които въздействат.

АТС системата, разработена от Световната здравна организация (СЗО), е международно призната методология за класификация на лекарства. Методологията АТС/DDD улеснява представянето и сравнението на статистическите данни за потреблението на лекарства на международно, национално и регионално ниво въпреки разликите в номенклатурата (както маркови, така и генерични), размерите на опаковките, цените и обичайните дози. Такава методология е полезна за валидно представяне и сравнение на употребата на лекарства във и между страните, за да се подкрепят по-добри резултати и качествена употреба на лекарства. (4)

Съществуват 5 йерархични нива:

1. Първото ниво се състои от една буква и обозначава главната анатомична група. Тези групи са 14 на брой;

2. Второто ниво указва главната терапевтичната група и се състои от две цифри;

Пример: A10 - Лекарства за лечение на диабет

3. Третото ниво обозначава терапевтична/фармацевтична подгрупа и се изписва с една буква;

Пример: A10A - Инсулини и аналози

4. Четвъртото ниво индикира химична/терапевтична/фармацевтична подгрупа и се състои от една буква;

Пример: A11AF - Инсулини и аналози за инхалаторно приложение

5. Петото ниво показва химичната субстанция и се състои от две цифри.

Пример: A11AF01 - Инсулин (човешки)

Методологията е одобрена от СЗО и се препоръчва като международен стандарт за наблюдение и изследване на употребата на лекарства. (5)

Международното непатентно наименование (INN) представлява уникално и универсално признато име за фармацевтични вещества, което не е обект на права на собственост. Всяко INN е публична собственост и е световно признато. Тези имена се определят след стриктна оценка от експерти на СЗО, за да бъдат уникални, разпознаваеми и лесни за произнасяне на повечето езици, без да внушават терапевтични качества (6).

INN играят ключова роля в здравеопазването, като улесняват рационалната употреба на лекарства и позволяват на медицинските специалисти да идентифицират и сравняват лекарства по техните активни съставки, без да се опират на различните търговски марки. Това подпомага обмена на научна и регулаторна информация и намалява риска от обърквания и грешки при предписване и прилагане на лекарства. Въпреки че INN не заменят търговските наименования, те предоставят стандартизирано и неутрално име за всяко лекарствено вещество (7). Това допринася за насърчаване на общественото здраве и улеснява достъпа до основни лекарства, като същевременно подобрява комуникацията и обмена на информация между здравните специалисти и учените по света (8).

Системите за кодиране предоставят на здравните специалисти необходимата информация за избора на най-подходящото лечение. Например АТС класификацията позволява лесно сравнение между различни лекарства със сходни терапевтични ефек-

ти, което улеснява избора на най-ефективния и безопасен лекарствен продукт.

Класификацията на лекарствата е особено важна в болничната практика, тъй като предоставя структурирана и стандартизирана информация, която подпомага клиничните решения и управлението на болничната терапия.

Видове класификации на медицинските изделия

Системите за класификация на медицинските изделия обикновено класифицират изделията по предназначение, рисково ниво и технически характеристики (9). Пример за такава система е Global Medical Device Nomenclature (GMDN), която е широко използвана в световен мащаб (10).

Наличието на кодираща система за медицински изделия улеснява тяхното управление и регулиране чрез стандартизиране на термини, които позволяват комуникация въпреки езиковите и други бариери. В момента няколко държави имат свои собствени национално използвани кодиращи системи. Въпреки това двете кодиращи системи, които са най-широко използвани за медицински изделия, са Глобална номенклатурна система на медицинските изделия (GMDN) и Универсалната номенклатурна система на медицинските изделия (UMDNS) (11). С новите регулации възниква необходимостта от единна и стандартизирана номенклатура, която да улесни класификацията и управлението на медицинските изделия в рамките на ЕС и затова се създава EMDN (Европейската номенклатура на медицинските изделия) в контекста на новите регулации за медицинските изделия в Европейския съюз. Целта е да се подобри проследимостта, безопасността и ефективността на медицинските изделия (12).

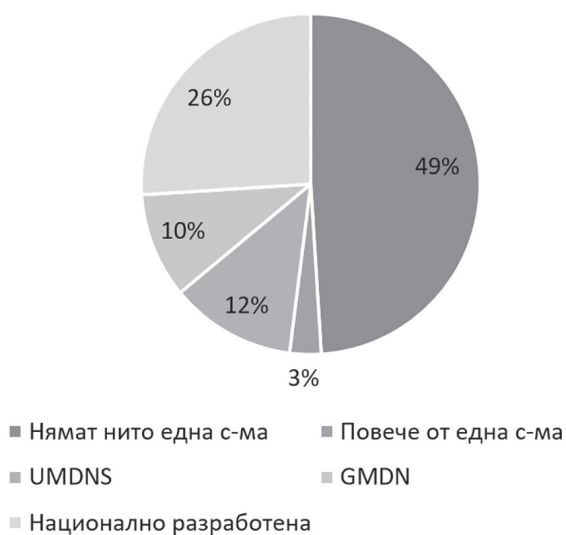
GMDN е разработен от Европейския комитет по стандартизация (CEN) и експерти по медицински изделия от цял свят (производители, здравни органи и регулатори) въз основа на международния стандарт ISO 15225. Идентификацията на продукта се извършва чрез уникален петцифрен номер, който е свързан с термин (име на медицинско изделие), дефиниция, която включва предвидената употреба(и), и категорията на устройството (въз основа на приложението на устройството, технологията или други общи характеристики) (13).

UMDNS е разработен от Изследователския институт за спешна помощ (ECRI). ECRI е неправителствена организация с нестопанска цел, управлявана от Изпълнителен комитет и Съвет на настоятелите. UMDNS е полийерархичен и е разработен като взаимосвързан речник, базиран на термини, назовава-

щи медицинските изделия. Термините са присвоени с 5-цифрен код, използващ последователно номериране без вътрешно значение (14). Тази номенклатура не е свободно достъпна за обществено ползване. Обикновено е налична чрез платен абонамент или специално разрешение от ECRI Institute.

Базово проучване по държави предоставя информация дали страните използват номенклатурни системи и ако да, какъв тип система се използва. Общо 174 държави са участвали в проучването. От тях около половината от отговорилите държави, т.е. 90 страни (52%), използват поне една официална номенклатурна система за медицински изделия. За разлика от тях 84 държави нямат официална национална номенклатура (49%).

В 90-те страни, които имат официална номенклатурна система, се използват следните типове: 26% са разработили система на национално ниво, 12% използват само Универсалната номенклатурна система за медицински изделия (UMDNS), 10% използват само Глобалната номенклатурна система за медицински изделия (GMDN), а 3% използват повече от една система.



Фиг. 1. Съществуване и вид на официалната номенклатурна система за медицински изделия в различните страни

Европейската номенклатура на медицинските изделия (EMDN) има за цел да подпомогне функционирането на Европейската база данни за медицинските изделия (EUDAMED) (European Database on Medical Devices) и е публично достъпна. EMDN е структурирана според принципите, установени от Европейската комисия и регулаторите на ЕС, включително водена от регулатори, структурирана,

предсказуема, прозрачна, приобщаваща, налична, достъпна и международна. Използва буквено-цифрова структура с йерархично дърво от седем нива, категоризирайки медицинските устройства в три основни нива с допълнителни нива на детайлност при необходимост: Буквено-цифровите кодове започват с буква, представляваща КАТЕГОРИЯТА, последвана от две цифри, които указват ГРУПАТА, и серия от цифри, представляващи ТИПА (15). Максималният брой знаци в EMDN код е 13 (16).



Фиг. 2. Структура на кодовете, използвани в EMDN

Пример: L0102: Surgical knives, reusable

EMDN предоставя структура за категоризиране на всички медицински изделия, което улеснява разбирането и управлението им в различни регулаторни и търговски контексти.

Системата UDI (уникална идентификация на устройства) има за цел да подобри проследимостта на медицинските изделия в глобален мащаб. Иницирана е от Global Harmonisation Task Force (GHTF) през 2011 г. и по-късно е продължена от International Medical Device Regulators Forum (IMDRF). FDA прави UDI задължителна през септември 2013 г. със седемгодишен поетапен план за внедряване, базиран на риска на устройството. А в Европа член 27 от европейската регулация прави UDI задължителна за медицински изделия с поетапен график до 26 май 2027 г., приложим за всички устройства, с изключение на изработените по поръчка и изследователски-те устройства.

Съгласно препоръката на Европейската комисия от 5 април 2013 г. основните цели на системата UDI са да подобри безопасността на пациентите и да оптимизира грижата за тях чрез подобряване на докладването на нежелани събития, улесняване на процеса за ефективно изтегляне от пазара и коригиращи действия, подпомагане на следпазарните действия от националните регулаторни агенции, намаляване на медицинските грешки, свързани с неправилната употреба на устройствата

UDI (Уникална идентификация на устройства) е буквено-цифров код, съдържащ стандартизирана информация за идентифициране на всяко медицинско изделие (MD) на пазара. Той се състои от две части:

● UDI-DI (Идентификатор на устройство): Съдържа информация за производителя и модела на устройството. Тази статична част е идентична за всички устройства от същия модел;

● UDI-PI (Идентификатор на производство): Съдържа производствена информация (сериен номер, номер на партида, дата на производство/изтичане на срока, софтуерен идентификатор). Тази динамична част е уникална за всяка произведена единица (17).

SNOMED CT (Systematized Nomenclature of Medicine - Clinical Terms) е всеобхватна, многоезична здравна терминология, която осигурява стандартизирани термини за клинична информация в различни области на медицинската практика. Тази номенклатура се използва за улесняване на електронния обмен и интеграция на медицински данни между различни здравни системи. АТС кодовете са международно приети за класификация на лекарствата според тяхната терапевтична употреба и химически свойства, докато SNOMED CT кодовете покриват широка гама от медицински понятия, включително процедури, медицински изделия и диагнози. SNOMED CT включва кодове, които покриват лекарствени продукти, като всеки код може да включва търговско наименование на лекарството, активна съставка, форма на приложение и дозировка (18).

Международната статистическа класификация на болестите и проблемите, свързани със здравето (най-често посочвана като Международна класификация на болестите с абривиатурата МКБ), е медицинска класификация със списък от кодове, класифициращи болестите и широк кръг от белези, симптоми, абнормални прояви, оплаквания, социални условия и външни причини за наранявания или заболявания. В класификацията всяко здравно състояние може да бъде обозначено с уникална категория, в която е класифицирано, и с уникален код с дължина до шест знака. Такива категории най-често съдържат набор от подобни едно на друго заболявания. Новата Международна класификация на бо-

лестите на СЗО, 11-ата ревизия (МКБ-11), включва подобрени функции за кодиране на проблеми, свързани с приложението на лекарства, които са по-ограничени спрямо МКБ-10 (19).

Съществуващите кодовете на лекарства и вещества позволяват по-прецизно кодиране чрез комбиниране на букви и цифри за предоставяне на по-специфична информация за нежелани реакции, свързани с лекарства и грешки при лечението. Това позволява по-добра видимост и предотвратяване на тези проблеми в клинични условия. Тази новост в МКБ-11 демонстрира способността ѝ да се справя по-добре със сложността на проблемите, свързани с лекарствата, и да повишава точността на записването и докладването на клинични данни. Това включва кодиране на случаи с отравяния с лекарства, идентифициране на най-вероятното лекарство и кодиране на нежелани събития, свързани с медицински изделия (20).

Една добре организирана система за класификация улеснява управлението на запасите от лекарства и медицински изделия в болничната среда. Това води до по-ефективно разпределение на ресурсите, намаляване на разхищенията и осигуряване на наличността на критични продукти.

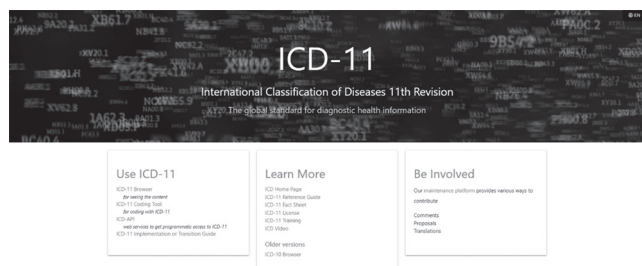
Класификационните системи играят ключова роля в предотвратяването на медицински грешки. Те предоставят ясна и точна информация за употребата, дозировката и взаимодействията между различни лекарства, което намалява риска от нежелани реакции и грешки в лечението.

Систематизираните данни, предоставяни от класификационните системи, са ценен ресурс за научни изследвания и анализ на здравната политика. Те позволяват на изследователите да проследяват употребата на лекарства и медицински изделия, да оценяват ефективността на различни терапии и да идентифицират области за подобрение.

Приложение на класификациите на лекарства и медицински изделия в болничната практика в България

Класификационните системи

АТС, GMDN, UMDNS, EMDN, МКБ-11, SNOMED CT играят важна роля в болничната фармация в България, като осигуряват стандартизирана и ефективна рамка за управление на лекарства и медицински изделия. Тези системи се използват от широк кръг от институции и организации, включително лекари, фармацевти, болници, изследователски институти и регулаторни органи. Внедряването и използването на тези номенклатури допринася за



Фиг. 3. Официален сайт на СЗО за МКБ-11 (<https://icd.who.int/en>)

подобряване на безопасността, качеството и ефективността на здравните услуги в България.

АТС (Anatomical Therapeutic Chemical) класификацията е широко приета и използвана в България за:

- Клинично управление: Лекарите и фармацевтите използват АТС класификацията за предписване на лекарства. Тази система помага за групиране на лекарствата по терапевтично предназначение и активна съставка, улеснявайки избора на най-подходящото лечение за пациента (21);

- Фармацевтични изследвания: Изследователите и медицинските университети в България използват АТС класификацията за анализ и проучвания на лекарствената употреба и ефективност;

- Здравно осигуряване: Националният съвет по цените и реимбурсирането на лекарствените продукти използва АТС класификацията при определяне на реимбурсирането на лекарства. Националната здравноосигурителна каса (НЗОК) използва АТС класификацията за мониторинг на разходи за лекарства (22).

UMDNS се използва за класификация и управление на медицинските изделия в болничните и здравните заведения. Основните приложения включват:

- Болниците използват UMDNS за проследяване на наличностите и поддръжката на медицинските изделия;

- Системата се използва за съответствие с националните и международни регулации за безопасност на медицинските изделия от Министерството на здравеопазването за контрол и мониторинг на медицинските изделия.

EMDN се използва в България за: предоставяне на стандартизирана система за класификация на медицинските изделия, улеснявайки тяхното управление и проследяване. Също така се използва за съответствие с европейските регулации, свързани с медицинските изделия, особено в контекста на EUDAMED (European Database on Medical Devices).

EMDN се използва от производители на медицински изделия в България за класификация и регистрация на техните продукти съгласно европейските регулации. Министерството на здравеопазването и други регулаторни органи използват тази номенклатура за контрол и мониторинг на медицинските изделия на пазара.

В България съгласно Наредба № 42 от 8 декември 2004 г. за въвеждане на класификационни статистически системи за кодиране на болестите и проблемите, свързани със здравето, и на медицинските процедури МКБ-10 се използва от лечебните

и здравните заведения, регионалните здравни инспекции, лекарите, лекарите по дентална медицина, фармацевтите и другите медицински и немедицински специалисти, които обработват здравна и медико-статистическа информация в медицинската и медико-статистическата документация (23).

SNOMED CT се прилага в различни здравни информационни системи в България, като се осигурява стандартизиране на клиничните данни и улесняване на комуникацията между здравните специалисти.

ДИСКУСИЯ

Системите за класификация на лекарства и медицинските изделия играят важна роля в управлението на болничната терапия. Те предоставят структуриран и стандартизиран подход към клиничното лечение, логистиката и безопасността на пациентите. Чрез оптимизиране на процесите и предоставяне на точна информация тези системи допринасят за подобряване на качеството на здравните грижи и ефективността на болничните практики.

Познаването на класификацията на лекарствата и медицинските изделия помага на здравния персонал да предотвратява нежелани реакции и взаимодействия между различни лекарства. Някои лекарства могат да имат взаимодействия, които могат да бъдат опасни за пациента, затова е важно да се знае какво лекарство се прилага, както и ефективността.

Всички тези аспекти представляват богато поле за бъдещи изследвания, които могат да допринесат за подобрене на управлението на болничната терапия и подобрене на резултатите за пациентите.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Статията подчертава специфичните аспекти на класификацията на лекарства в болничната практика, като взема предвид уникалните предизвикателства и възможности за прилагането ѝ в болничната среда. Освен да донесат административни ползи, системите за класификация на лекарства и медицински изделия могат да допринесат и за по-ефективно управление на разходите за здравни грижи. Това се реализира чрез стандартизиране на данните за лекарствата и медицинските изделия, защото те могат да улеснят проследяването на инвентара, оптимизирането на поръчките и намаляването на разходите за ненужни запаси.

В допълнение може също да се заключи, че системите за класификация могат да бъдат използвани за анализ на данни за употребата на лекарства и медицински изделия, което може да доведе до иденти-

фициране на области за подобрение в клиничните практики и намаляване на ненужните разходи.

Системите за класификация на лекарства и медицински изделия са ценни инструменти, които могат да помогнат за подобряване на качеството на грижите за пациентите, ефективността на услугите в болниците и управлението на разходите в лечебните заведения.

ЛИТЕРАТУРА

1. National Drug Code Directory, <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/national-drug-code-directory>
2. Maeda K, Hisaka A, Ito K, Ohno Y, Ishiguro A, Sato R, Nagai N. Classification of drugs for evaluating drug interaction in drug development and clinical management. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2021;41:100414. doi: 10.1016/j.dmpk.2021.100414
3. Safdari, R., Esmacili, M., Marashi Shooshtari, S. S., Javanmard, Z. Drug classification systems: Applications and characteristics. *Health Management & Information Science.* 2021;8(3):149-158. doi: 10.30476/jhmi.2022.91329.1083
4. Skrbo A, Begovic B, Skrbo S. Classification of drugs using the ATC system (Anatomic, Therapeutic, Chemical Classification) and the latest changes. *Medicinski arhiv.* 2004;58(1):138-41.
5. WHO. The ATC/DDD Methodology, <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/methodology>
6. Kopp-Kubel S. International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances. *Bulletin of the World Health Organization.* 1995;73:275-9.
7. Gopakumar K, Syam N. International Nonproprietary Names and Trademarks: A Public Health Perspective. *The Journal of World Intellectual Property.* 2008;11:63-104. doi: 10.1111/j.1747-1796.2008.00335.x.
8. WHO. Guidance on the use of International Nonproprietary Names (INNs), 12 July 2017, <https://www.who.int/publications/m/item/guidance-on-the-use-of-inns>
9. Aronson JK, Heneghan C, Ferner RE. Medical devices: definition, classification, and regulatory implications. *Drug safety.* 2020;43(2):83-93. doi: 10.1007/s40264-019-00878-3
10. Anand K, Veermaram C, Saini SK, Singh BK. Global medical device nomenclature: The concept for reducing device-related medical errors. *Journal of Young Pharmacists.* 2010;2(4):403-9. doi: 10.4103/0975-1483.71637
11. Medical devices: Nomenclature system, https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medical-devices/3_5.pdf?sfvrsn=c247ba99_7, p.1
12. Iadanza E, Cerofolini S, Lombardo C, Satta F, Gherardelli M. Medical devices nomenclature systems: a scoping review. *Health and Technology.* 2021;11:1-12. doi: 10.1007/s12553-021-00567-1
13. Global Medical Device Nomenclature (GMDN), <https://www.gmdnagency.org/>
14. ECRI. <https://home.ecri.org/>
15. Петкова П, Григоров Е, Салчев П, Гетов И. (2023). Анализ на съдържанието на новоприетата Европейска номенклатура на медицински изделия. Осми конгрес по фармация смеждународно участие. к.к. Боровец, България. Електронна книга с абстракти от конгреса (ISBN 978-954-8137-16-4) DOI: 10.5281/zenodo.8372078.
16. Fenton S, Stanfill M, Giannangelo K. An ICD for the Digital World: What Does the ICD-11 Research Show?. *Studies in health technology and informatics.* 2024;310:58-62. doi: 10.3233/SHTI230927
17. European Medical Device Nomenclature (EMDN), <https://ec.europa.eu/tools/eudamed/#/screen/nomenclatures>
18. New European medical device regulation: How the French ecosystem should seize the opportunity of the EUDAMED and the UDI system, while overcoming the constraints thereof
19. SNOMED CT Browser, <https://browser.ihtsdoctools.org/?perspective=full&conceptId1=404684003&edition=MAIN/2024-07-01&release=&languages=en>
20. Reference Guide, <https://icdcdn.who.int/icd11referenceguide/en/html/index.html>
21. НЗИС. <https://his.bg/bg/dev/nomenclatures>
22. НЗОК. <https://www.nhif.bg/bg/nzok/medicine/7>
23. МЗ. Наредба № 42 от 8 декември 2004 г. за въвеждане на класификационни статистически системи за кодиране на болестите и проблемите, свързани със здравето, и на медицинските процедури (Обн. ДВ. бр.111 от 21.12.2004г.)

✉ Адрес за кореспонденция:

Анита Неева

Дирекция „Класификационни системи, стандарти и иновации“

Национален център по общественото здраве и анализи

бул. „Акад. Иван Гешов“ 15

София, 1431

e-mail: a.boianova@ncpha.government.bg

ORCID: 0009-0000-3303-5961

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ
ORIGINAL ARTICLES**ПРЕГЛЕД НА ИСТОРИЧЕСКОТО РАЗВИТИЕ И АНАЛИЗ НА ЕТАПИТЕ
НА ВЪВЕЖДАНЕ НА КЛИНИЧНАТА ФАРМАЦИЯ В БЪЛГАРИЯ***Савина Елитова, Илко Гетов**Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София***OVERVIEW OF THE HISTORICAL DEVELOPMENT AND ANALYSIS OF THE
STAGES OF INTRODUCTION OF CLINICAL PHARMACY IN BULGARIA***Savina Elitova, Ilko Getov**Faculty of Pharmacy, Medical University of Sofia***РЕЗЮМЕ**

През последните години се наблюдава една динамична промяна на фармацевтичната професия към по-клинична насоченост. От фокус върху лекарството като обект на фармацевтичната система и неговото действие се премина плавно към оптимизиране на терапията чрез рационална лекарствена употреба. Това налага индивидуалните особености на пациента да са водещи в избора и управлението ѝ. Клиничната фармация е научно, образователно и професионално направление, което съчетава предоставянето на такъв вид дейности и услуги от страна на фармацевтите за пациентите и другите медицински специалисти. Много публикувани научни източници предполагат, че клиничната фармация е възникнала в Съединените американски щати (САЩ) между 1944 и 1946 г., въпреки че има данни и за по-ранно практикуване на такава дейност. Оттогава започва последователност от събития, които придават истинско значение на съвременната фармацевтична професия. Съществуват сравнително малко опити да се картографира историческата еволюция на клиничната фармация в Европа, но не и в България. Това е важно, тъй като клиничната фармация се счита за съществена предпоставка за напредъка на фармацевтичните грижи – най-новото постижение на фармацевтичната наука. В България през последните десет години клиничната фармация отбелязва бурно развитие. Направени са много промени в законодателството, касаещи клиничните фармацевти, клиничните фармацевтични услуги и практикуването на професията в лечебни заведения за болнична помощ. Като първи опит за научно проследяване и анализ на развитието на клиничната фармация в България е важно да има оценка на направеното, за да се очертаят стъпките и посоката за по-нататъшното ѝ утвърждаване и развитие в страната. Затова нашето изследване ще се опита да опише и анализира основните етапи на развитие на клиничната фармация в България, за да разбере по-добре процесите, които се случват в съвременната фармацевтична практика.

Ключови думи: клинична фармация, история, развитие, България, регулаторни промени

ABSTRACT

In recent years, there has been a dynamic shift in the pharmaceutical profession towards a more clinical orientation. From a focus on the drug as an object of the pharmaceutical system and its action, there was a smooth transition to optimizing therapy through the rational use of medicines. Thus, the individual characteristics of the patient are the leading factors in the choice and management of pharmacotherapy. Clinical pharmacy is a scientific, educational, and professional field that combines the provision of services by pharmacists to patients and other medical professionals. Many sources suggest that clinical pharmacy originated in the United States of America (USA) between 1944 and 1946, although there is evidence of earlier activity. From then on, a chain of events began that gave real meaning to the modern pharmaceutical profession. There have been few attempts to map the historical evolution of clinical pharmacy in Europe, but not in Bulgaria. This is important because clinical pharmacy is considered an essential prerequisite for the advancement of pharmaceutical care—the latest achievement of pharmaceutical science. In Bulgaria, over the last ten years, clinical pharmacy has seen rapid



development. Many changes have been made to legislation relating to clinical pharmacists, clinical pharmacy services, and the practice of the profession in hospital care settings. As a first attempt to scientifically track and analyze the development of clinical pharmacy in Bulgaria, it is important to evaluate what has been done in order to outline the steps and direction for its further consolidation and development in the country. Therefore, our research will try to describe and analyze the main stages of the development of clinical pharmacy in Bulgaria to better understand the processes that take place in modern pharmaceutical practice.

Keywords: *clinical pharmacy, history, development, Bulgaria, regulatory changes*

ВЪВЕДЕНИЕ

Според няколко автори, идеята за клинична фармация възниква в САЩ през 1944–46 г., когато проф. Л. Уайт Райзинг (prof. L. Wait Rising), преподавател в Университета във Вашингтон, инициира своята експериментална програма за въвеждане и прилагане на концепцията за клинична фармация в обучението на студентите, свързвайки наблюдението върху практиката с анализа на случаи и прескрипции (1). Умението за такъв анализ и интерпретация изисква освен специални компетенции и допълнителни знания за терапевтичните подходи в дадена терапевтична област. В една от своите статии обаче Пол Гъбинс (Poul Gubbins) цитира 1928 г. като точното време на първия документиран случай за предоставяне на клинични фармацевтични услуги. Тогава за първи път фармацевт участва във визитациите на пациентите в университетската болница в Айова (2). Подобно на САЩ в Европа клиничната фармация възниква чрез ангажирането на фармацевтите в отделенията/клиниките и предоставянето на информация за лекарствата на другите медицински специалисти и професионалистите по здравни грижи. Това насочва към предоставянето на консултация и за пациентите и обособяването на т. нар. клинични фармацевтични услуги. Първи данни има в литературата за Обединеното кралство на Великобритания и Северна Ирландия през 60-те години на миналия век (3), след това в Нидерландия (70-те години на миналия век) (4). Останалите европейски страни ги следват. Забавеното въвеждане на специалността в Европа може да се разглежда като възможност за адаптиране към вече установени практики. Като пример в по-голямата част от Европа научната общност се фокусира директно върху оптимизирането на лекарствата, вместо да премине през всички етапи на еволюцията на професията до индивидуален подход към пациента. Въпреки това с предоставянето на информация и данни между страните в Европа стабилно се осигурява равностойно и недвусмислено разпространение и напредък на клиничната фармация в континента. За този процес

допринася разработването през 2014 г. на документите на ЕАНР за развитието и бъдещето на болничната фармация (раздел 4 - „Клинична фармация“) (5). Именно в повечето европейски страни, както и във Великобритания, раждането на клиничната фармация става в болниците - Финландия (1980-те) (6), Германия (1990-те) (7), Гърция (1995) (8), България (края на 1980-те и началото на 1990-те) (9), Белгия (2000-те) (10) и др. Въпреки напредъка ѝ в някои страни развитието на клиничната фармация е бавно. Като основна бариера се смята изключването на фармацевтите на места от мултидисциплинарните екипи, което е основна предпоставка за предоставяне на дейности и услуги по клинична фармация. Други основни пречки са липсата на капацитет на болниците, което се изразява главно в недостига на човешки ресурси и време на персонала. Може да се каже също, че клиничната фармация не е била приоритет на администрацията на лечебните заведения (11). Като цяло обаче специалността е добре развита в европейските лечебни заведения и по-малко в звената за доболнична помощ, с изключения като Украйна (12). Въпреки това съвременното схващане е, че мястото, където клиничната фармацевтична услуга може да бъде предоставена, е всяка структура, където се предписват и употребяват лекарства (13). Например услугите, свързани с практикуването на клиничната фармация в Обединеното кралство, навлизат в аптеките за обслужване на населението още през 1991 г. (14). С появата на фармацевтичните грижи през 1988–1989 г. напредъкът на клиничната фармация в Европа бележи бърз напредък (15). По този начин се усилва сътрудничеството между фармацевт и лекар. Едно от най-новите постижения и признание за фармацевтичната професия е отварянето на работни места за клинични фармацевти в практиките на общопрактикуващите лекари (ОПЛ). Например в Обединеното кралство това се случва през 2015 г. (16). В България през последните десет години клиничната фармация също отбелязва бурно развитие. Направени са много промени в законодателството (17), касаещи клиничните фармацевти,

клиничните фармацевтични услуги и практикуването на специалността в лечебни заведения за болнична помощ. Като първи опит за научно проследяване и анализ на развитието на клиничната фармация в България ще предложим оценка на направеното, за да се очертаят стъпките и посоката за по-нататъшното ѝ утвърждаване и развитие в страната.

ЦЕЛ

Целта на настоящото проучване е да се проследят, изследват, опишат и анализират различните етапи на развитие на клиничната фармация в България и настъпилите законодателни промени в тази област. Ще се съсредоточим върху основните исторически и еволюционни точки за развитието на клиничната фармация в нашата страна, за да представим основните предпоставки за бъдещото ѝ развитие.

МЕТОДИ

Основните методи са събиране на информация и анализ са целенасочено търсене в литературата в следните бази данни PubMed Central, ResearchGate и Google Scholar, уебсайтовете на Европейската асоциация на болничните фармацевти (ЕАНР) и Европейското дружество по клинична фармация (ЕССР), както и сайта на Министерството на здравеопазването на Република България, правно-информационни бази данни. Използваните ключови думи са клинична фармация, история, развитие, обхват, България, ЕС и други. Данните допълнихме с фокус-интервюта с настоящи и бивши преподаватели от Фармацевтичния факултет на МУ-София. Законодателните промени и разпоредби в наредбите проследихме и анализирахме в периода 1970 г. до 2024 г.

РЕЗУЛТАТИ

Както беше споменато, идеята за внедряване на принципите на клиничната фармация в България датират от 80-те години на миналия век, което е в синхрон с втората вълна на разпространение на клинични фармацевтични услуги в Европа, след Великобритания и Нидерландия. През този времеви етап, и по-точно 1985 г., по време на Националната конференция на Българското научно дружество по фармация (БНДФ) за пръв път се повдига въпросът за развитието на обучение и практика по клинична фармация (9). Още тогава се правят опити за консенсус по изготвяне на план за постъпки към оформлението на национална програма за обучение и практика по направлението, включваща регулаторни норми

за осигуряване на възможност за практикуване, но консенсус не е постигнат. От самото начало прави впечатление, че освен желанието за осъвременяване на фармацевтичната професия и следване на движенията в Европа се залага на нуждата от подходящо обучение на кадри. По този начин се утвърждава зависимостта на солидната подготовка на фармацевтите и законовите предпоставки за осигуряване качествено развитие на специалността. Именно поради този факт с еволюцията на клиничната фармация в България паралелно претърпяват усъвършенстване и програмите за подготовка на кадри.

Въпреки че единно решение не е излъчено на конгреса през 1985 г., оттогава се започва с редица постъпки за разпространение на идеята и за нормиране на основните изисквания към фармацевтите, изпълняващи функции или работещи като клинични фармацевти в държавни/общински лечебни и здравни заведения, като през 1986 г. Министерството на здравеопазването одобрява професионално-квалификационните изисквания за заемането на тези щатни длъжности. Малко на брой фармацевти започват индивидуално обучение към определени катедри във факултетите по фармация и медицина на Медицинския университет в София в опит за внедряване на някои от принципите на клиничната фармация във водещи лечебни заведения. През този период се залага най-вече на кратки семинари и курсове с помощта на Европейската асоциация по клинична фармация (ЕАКФ). Благодарение на усилията, положени от редица преподаватели и консултанти, интересът не стихва и през 1993 г. клиничната фармация е призната като самостоятелна специалност в рамките на следдипломното обучение (СДО) за магистър-фармацевти в България, като първият клиничен фармацевт придобил тази специалност, е проф. Евгений Минков, д.ф.н. (9,18). Това е потвърдено в Наредба № 11 за следдипломна квалификация на висшите медицински кадри от 1994 г. на МЗ (19).

Ранният етап на развитие на клиничната фармация в България се бележи с обмяна на опит най-вече с водещи експерти в областта от Европа, изучаването на доклади от водещи фармацевтични организации и присъствието на конгреси с разглеждане на тази тематика, т.е. придобиване на знания и опит от други страни. Въпреки това не може да се каже, че реакцията на България по отношение на тенденциите за развитие на фармацевтичната професия към по-клинична насоченост в Европа е много закъсняла. Тъкмо обратното - ранното поставяне на въпроса за дискусия на национално ниво води до позиционирането на страната ни сред държави като

Германия, Финландия и Белгия (6,7,10), вземайки предвид технологичното време за оформление на законовата рамка и постъпките, които са направени за обучение на фармацевти. В допълнение, във Великобритания през 60-те години на XX век основната роля на фармацевтите в отделенията на болниците е била да обучават и съветват медицинските и здравните специалисти, т.е. да предоставят основно лекарствена информация, без да имат достъп до пациенти (20). Минават много години (до 1988 г.), преди клиничната фармация да бъде призната за самостоятелна специалност във Великобритания. Ако сметем официалното признаване на специалността в дадена страна за рождение на клиничната фармация, то България е един от пионерите в тази област със само ПЕТ години закъснение от Великобритания. От друга страна, развиването и разпространението на различни клинични фармацевтични услуги, дори и неравномерно, е еволюирало постепенно в продължение на приблизително 20 години във Великобритания, преди нашата държава дори да започне подобни процеси. В обобщение може да се заключи, че България е сред първите в Европа по признаване на специалност по клинична фармация, но не е водеща в разпространението на клинични фармацевтични услуги през този период.

От започването на специализацията по клинична фармация до 2000 г. не повече от 20 фармацевти се дипломират и придобиват права, но те са неравномерно разпределени по месторабота в столицата и извън нея (9,18), като точната бройка е трудно да се цитира, защото до 1995 г. не е съществувал единен регистър на специалистите, въведен с Наредба 47/1995 г. Има данни за 13 фармацевти с призната специалност до 1997 г. и 6-има в периода от 1998 г. до 2001 г. Трябва да се отбележи също, че не всички от тези колеги са практикуващи в болнична аптека, въпреки че за проблемите на клиничната фармация в България по това време се грижи секция по болнична фармация към БНДФ (9,18). Този факт е още едно иновативно предимство на еволюцията на направлението в страната, а именно, че клинични фармацевтични услуги могат и трябва да се предоставят на пациента навсякъде, където се предписват и отпускат лекарства. В сравнение, клиничната фармация в Нидерландия, обратно на повечето страни в Европа, е тръгнала от аптеките за доболнична помощ. Разработката и внедряването на възможност за електронно проследяване на лекарствата позволява на фармацевтите там да открият лесно неподходящо предписана фармакотерапия (4). В много отношения дигитализацията в здравеопазването, както е и

примера на Нидерландия, позволява лесната интеграция на иначе добре установени и подобряващи качеството на живот услуги, включително клинично-фармацевтичните такива. Не напразно през последните години Европейският съюз (ЕС) набляга на внедряването на дигитални технологии, включително и в здравеопазването. В много от тези страни, например във Великобритания, фармацевтите имат достъп до електронно досие на пациентите, за които се грижат от дълго време. По-горе изброените постановки не са чужди и за България, но са по-скорошни. Електронното досие на пациентите е част от Националната здравноинформационна система (НЗИС), която беше пусната в експлоатация през декември 2020 г. (21). Беше докладвано, че модулите за електронно предписване на лекарства, за издаване на медицински направления и прием в болница работят успешно (22). Това е предпоставка за пълното разгръщане на потенциала на дигитализацията на повечето клинични фармацевтични услуги, а именно - проследяване на назначената терапия по време на престой в лечебно заведение, интервенция според индивидуалните нужди и резултати на пациента, изготвяне на план за последващия извънболничен престой (вкл. комуникация с фармацевта в амбулаторната практика) и цялостно проследяване на резултатите, безопасността на лечението и качеството на живот. Един от вариантите е осигуряването на пълен исторически достъп до единно електронно досие на пациента от всички участници в предоставянето на здравни грижи. Технологично е трудно изпълнимо поради обема на данни, които една програма трябва да съхранява (във Великобритания все още не е постигнато), но връзка между електронно болнично и извънболнично досие може да бъде направена и по заобиколен начин, така че цялостно информацията за заболяванията и фармакотерапията да се обменя. Допълнително, въвеждането на способности като телефармация и различни електронни приложения, създадени специално с цел за проследяване на показатели при групи пациенти с определени заболявания (напр. от национално значение), би подпомогнало предотвратяването на нежелани лекарствени реакции (НЛР), лекарствени взаимодействия, навременна намеса от медицински специалист (включително фармацевт) и качеството на живот на пациента.

Последващото развитие на клиничната фармация в България след 1993 г. се бележи с редица промени в законовите предпоставки за практикуване и програмите за обучение. Някои от най-важните промени в наредбите за следдипломно обучение и ква-

лификация на висшите медицински кадри, както и времето на настъпване на промяната са представени в табл. 1 и фиг. 1. Както вече беше отбелязано, едни от най-съществените реформи са свързани с актуализирането на учебната програма на клиничните фармацевти, като постепенно през годините участие взимат националните консултанти по клинична фармация (от 1995 г.) и Българският фармацевтичен съюз (БФС) (от 2010 г.). Качеството на тези промени е обект на друго проучване.

Във връзка с по-горе изложеното трябва да се отбележи, че България е може би единствената държава в ЕС, която има възможност и за специализация по време на следването по клинична фармация (включваща редица дисциплини), която датира от 2004 г. (9), което е предпоставка за плавен преход между основното обучение на фармацевтите и това след дипломиране за придобиване на специалност, въпреки че не дава никакво формално предимство за последващата следдипломна специализация. Основно преимущество обаче е, че редица студенти

Табл. 1. Промените в наредбите за следдипломна квалификация на висшите медицински кадри

Наредба №/ Година на публикуване в ДВ	Специализация по клинична фармация	Изготвяне на учебен план за специализация	Продължаващо обучение	Държавно финансиране на обучението	Стаж по специалността в рамките на специализацията	Изискване за работа след завършване по държавна поръчка
От 1974	Не					
№11/1994	Да – неклинична	От МА и се заверява от министъра на здравеопазването	Извършва се от ВМИ	Не (частно - заплаща се от базите)	Не	Не
№47/1995	Да – неклинична	От националните консултанти, съгласувано с МА и се заверява от министъра на здравеопазването	Извършва се от ВМУ	Да (заплаща се от МЗ до базите)	На работното си място (чл.10/ал.3)	Не
№31/2001	Да – неклинична	От националните консултанти, съгласувано с МА и се заверява от министъра на здравеопазването	Извършва се от ВМУ	Да (заплаща се от МЗ до базите)	Поне за 6 месеца през годината (практика и теория в базата)	Не
№34/2006 (влиза в сила 2010)	Да – неклинична	От МА и се заверява от министъра и професионална квалификация - от национален консултант, съгласувано с БФС и ВМУ	Извършва се от ВМУ	Да (заплаща се от МЗ до базите за практика и на ВМУ за теоретичната подготовка	На работното си място (определено от МЗ (чл.14/ал.4)	Здравно или лечебно заведение, определено от МЗ за срок от 3 г.
№1/2015 с изменение и допълнение от 23 Юли 2019	Да – клинична	От председателя на държавната изпитна комисия, назначен от МЗ, съгласувани с БФС и ВМУ	Не се споменава	Да (заплаща се от МЗ до базите за практика и на ВМУ за теоретичната подготовка	Трябва да изпълнява дейности по специалността за която се обучава	Здравно или лечебно заведение, определено от МЗ за срок от 3 г.

Легенда:

ВМИ – Висш медицински институт

ВМУ – Висш медицински университет

МА – Медицинска академия

МЗ – Министерство на здравеопазването



Фиг. 1. Време за промяна в години в наредбите за следдипломна квалификация и специализация на висшите медицински кадри

усвояват умения за предоставяне на клинични фармацевтични услуги, дори и да не изпълняват длъжността клиничен фармацевт в някои от лечебните заведения в страната. По този начин разпространението на тези услуги се засилва и в амбулаторната практика. Към днешна дата два от университетите в страната – МУ-София и МУ-Плевен, провеждат такова обучение. Малко по-различен подход предприема МУ-Варна, като от учебната 2018/2019 г. в учебния план за обучение в ОКС „Магистър по фармация“ е въведена нова задължителна учебна дисциплина „Основи на клиничната фармация“ с хорариум 18 учебни часа лекции и 27 учебни часа упражнения. Преподаването е в 9-и семестър и завършва с полагаването на изпит на зимна сесия. По време на обучението си студентите имат практически занятия в УМБАЛ „Св. Марина“ във Варна и също така имат възможност да посетят специално организирани семинари - демонстрации, с изявени специалисти от практиката.

Спорно е дали такъв подход с въвеждането на насочена специализирана програма от съвкупност от модули/учебна дисциплина (България) или промяна в основно обучение по фармация към по-клинична насоченост (Великобритания) е по-успешен от другия за степента на развитие на направление в дадена държава. Със сигурност съвкупността от фактори като поощряване от страна на здравната система (нормативна уредба), информираност за ролята на клиничния фармацевт на другите медицински и здравни специалисти и пациенти, а не едностранен подход, е пътят към успеха. Една такава съществена законодателна промяна на Наредба №28/2008 от 2015 г. задължава всяка болница на територията на България да има поне един клиничен фармацевт с придобита следдипломна специалност при определени изисквания (23). Въпреки че идва късно във времето, допълнението е от ключово зна-

чение, за да се усили и забърза внедряването на система за предоставяне на клинични фармацевтични услуги от фармацевтите. Изменението касае само лечебните заведения, така че българският подход за наличие на преддипломна специализация по клинична фармация отново се затвърждава като иновативно и необходимо.

Други значими промени са във финансирането на специализацията, като още от 1995 г. започва държавно финансиране чрез Министерството на здравеопазването на базите за практическа подготовка на специализантите (преди е само частно спонсориране) (24). Теоретичната подготовка обаче е за сметка на висшите медицински училища (ВМУ) ефективно до 2010 г. с промяна на наредба №34/2006 г. (25). Стажът по време на следването първоначално се е извършвал на работното място на фармацевта, без да се поставят ограничения и/или изисквания, като през годините нормите и разпоредбите се променят. Така през 2001 г. се въвежда задължително пребиваване на специализантите в база (лечебно заведение тип болница) за поне 6 месеца през годината (26), което допринася за по-доброто разбиране на процесите, които се случват на практика. Разширяват се теоретично поставените теми, обмен на информация между ВМУ, болничната среда и работното място. До този момент обаче няма стандартизация на изискванията, на които трябва да отговаря базата, което е предпоставка за различие в качеството и/или вида и количеството на клиничните случаи, на които специализанта трябва да бъде обучен. За това през 2010 г. МЗ започва да определя звената, където такъв стаж може да бъде провеждан (27). Предвид, че досегашните разбирания и фокус на клиничната фармация в България са насочени към лечебните заведения, по-горе описаният ред ограничава до голяма степен фармацевтите от аптеките за обслужване на амбулаторно болни да вземат активно участие и дори някои не виждат смисъл от евентуална специализация в тази област. Още повече, че национален регламент за предоставяне на определен вид клинични фармацевтични услуги в амбулаторията все още няма. Първата постъпка в тази насока за изграждане на цялостна стратегия за предоставяне на тези услуги е чрез текста в изменение на Наредба 1/2015г., който гласи, че специализантът трябва да изпълнява дейности по специалността, за която се обучава, независимо от мястото на специализация (23). Допълнително обаче е необходимо да се договори, предостави насока и запише какви биха били те, в случая клинични фармацевтични дейности, които са допустими за придобиването на нацио-

нална диплома по специалността. В допълнение би могло да се помисли конкретно за развиване на такива по национален приоритет в амбулаторната практика, за да се усили интересът на специалистите. С увеличаването на специалистите по клинична фармация в България, с Наредбата от 2006 г. се въвежда и изискване за ръководителя (наставник, ментор, тютор) на специалистите да има поне 5 години стаж по специалността (25). Така се разчита на двустранно сътрудничество между университета и базата за устойчиво развитие на направлението. По същото време се въвежда изискване за постъпване на работа по специалността в здравно или лечебно заведение, определено от МЗ за срок от поне 3 г., ако образованието е завършено по държавна поръчка, в замяна на вложените от държавата средства за обучение (24). Не става отново ясно дали амбулаторните аптеки са възприети като такова възможно място за работа.

Средната продължителност за промяна в наредбите, касаещи и специализацията по клинична фармация, е точно 5 (пет) години. Ако се вземат предвид и някои допълнения и изменения, то този период се променя към по-често изменение. Най-краткият период за промяна е една година - от 1994 до 1995 г., когато започва държавното финансиране и е регламентиран стажът по време на специализацията, а най-дългият е формално между 2006 г. и 2015 г. (21,22,23,24).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Въпреки че клиничната фармация в България започва развитието си приблизително едновременно с повечето от страните в ЕС, някои от най-значимите промени за осъвременяване на специалността са направени през последните десетина години. Могат да се очертаят три периода - до въвеждането на специалността през 1995 г.; статут на неклинична специалност 1995–2015 г. и от 2015 г. досега. Направени са съществени постъпки, развитие и смели крачки за осъществяване на възможностите за предоставяне на клинични фармацевтични услуги. Следващата цел може да дефинира като засилено сътрудничество и активност по национален план за дигитализация на клиничната фармация, основите за което вече са положени, и създаването и въвеждането на национален стандарт по клинична фармация от МЗ.

Ограничения на проучването

Направеното проучване има своите ограничения като търсене в лимитиран брой портали с публично достъпна информация, обхват на статии само на български и английски език и др. Възможно е да са

пропуснати факти и/или детайли в етапите на развитие на клиничната фармация, публикувани на друг език и/или неналични в интернет за България.

Благодарности

Това изследване е част от NextGenerationEU, чрез Националния план за възстановяване и устойчивост на Република България, проект № BG-RRP-2.004-0004-C01

ЛИТЕРАТУРА

- Gaur, A. et. Al., 2018, August. What's standing in the way of Clinical Pharmacy in India: Understanding History, Development and Issues plaguing it. IOSR Journal Of Pharmacy www.iosrphr.org (e)-ISSN: 2250-3013, (p)-ISSN: 2319-4219 Volume 8, Issue 8 Version. II (August 2018), PP. 09-16. Available from: https://www.researchgate.net/publication/327306718_What's_standing_in_the_way_of_Clinical_Pharmacy_in_India_Understanding_History_Development_and_Issues_plaguing_it. Last accessed: 22Jun2024.
- Gubbins, P. et al, 2014. Innovation in Clinical Pharmacy Practice and Opportunities for Academic Practice Partnership. ACCP COMMENTARY. American College of Clinical Pharmacy. 2014 Pharmacotherapy Publications, Inc. Available from: https://www.accp.com/docs/positions/commentaries/TF_Prac_Innov13_Final.pdf. Last accessed: 22Jun2024.
- Cotter, S., 1995. The Clinical Role of the Hospital Pharmacist In the United Kingdom National Health Service. Available from: https://researchonline.lshtm.ac.uk/id/eprint/682295/1/363027_voll.pdf. Last accessed: 20 Jul 2024.
- Gier, JJ, 2000. Clinical pharmacy in primary care and community pharmacy. Pharmacotherapy 2000 Oct;20(10 Pt 2):278S-281S. doi: 10.1592/phco.20.16.278s.35005. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11034055/>. Last accessed: 20Jul2024
- EAHP, 2014. The European Statements of Hospital Pharmacy. European Journal of Hospital Pharmacy. BMJ Journals. <http://dx.doi.org/10.1136/ejhpharm-2014-000526>. Available from: <https://ejhp.bmj.com/content/21/5/256.full>. Last accessed: 20Jul2024
- Lotta, T., 2012. National survey of clinical pharmacy services on the wards and their benefits in Finland. University of Helsinki, Faculty of Pharmacy. Publisher: Helsingfors universitet. Master thesis. URL: <http://urn.fi/URN:NBN:fi-fe201801151195>. <http://hdl.handle.net/10138/36770>. Abstract available from: <https://helda.helsinki.fi/handle/10138/36770>. Last accessed: 20Jul2024
- Schulz, C. et al., 2019. Clinical pharmacy services in Germany: a national survey. European Journal of Hospital Pharmacy. DOI: 10.1136/ejhpharm-2019-001973. Available from: https://www.researchgate.net/publication/335373380_Clinical_pharmacy_services_in_Germany_a_national_survey. Last accessed: 21 March 2021
- Stathoulopoulou, M., Papastamatiou, L. & Lapidakis, L. Initiation of clinical pharmacy in Greece. Pharm World Sci 18, 229–232 (1996). <https://doi.org/10.1007/BF00735964>

- . Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00735964#citeas> .Last accessed:20Jul2024
9. Гетов, И., 2015. Практически подходи и очаквани резултати при въвеждането на клиничен фармацевт в лечебните заведения. IX Национална конференция по болнична фармация, ПОБФБ, София, октомври 2015 г. Available from: <http://d2lwoed6slg2cc.cloudfront.net/uploads%2FContent%2F20151016%2F74348%2Fdba7e89ffdc054a68a0f9243d72c3eb5.pdf>. Last accessed: 21 March 2021
 10. Нещ, J-D., 2016, Sept. A Short History of the Development of Hospital Pharmacy in Belgium. Academic Editor: Yvonne Perrie. Pharmacy 2016, 4, 25; doi:10.3390/pharmacy4030025. MDPI. Available from: <file:///C:/Users/selit/Downloads/pharmacy-04-00025.pdf>. Last accessed: 15 Dec 2020
 11. ЕАНР, 2019. European Statements of Hospital Pharmacy Survey Results 2018. Statements Sections 1, 3, 4. Available from: https://www.eahp.eu/sites/default/files/eahp_survey_report_2018-19_1.pdf. Last accessed: 20Jul2024
 12. Zimenkovsky, A. et al., 2019, Dec 31. Clinical pharmacy in Ukraine according to the healthcare professionals' assessment. Pharmacia 66(4):193200. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.66.e37706>. Available from: <https://pharmacia.pensoft.net/article/37706/list/9/>. Last accessed: 21 March 2021
 13. ESCP, 2020. What is Clinical Pharmacy? ESCP Mission and Vision. Available from: Support practice, education and research - ESCP (escpweb.org). Last accessed: 22Jul2024
 14. Connelly, D., 2018. NHS70: MAJOR MOMENTS IN PHARMACY 1948–2018. Infographic. THE PHARMACEUTICAL JOURNAL VOL 300 NO 7914 JUNE 2018, page 358. Available from: <https://pharmaceutical-journal.com/article/infographics/nhs70-major-moments-in-pharmacy-1948-2018> Last accessed: 22Jul2024
 15. Foppe van Mil, J.W., Schulz, M. and Tromp, Th.F.J., 2004. A Review of Pharmaceutical Care in Community Pharmacy in Europe. Harvard Health Policy Review 7(1):155-168. Available from: https://www.researchgate.net/publication/230681417_A_Review_of_Pharmaceutical_Care_in_Community_Pharmacy_in_Europe. Last accessed: 21 March 2021
 16. NHS England, 2020. Clinical Pharmacists. Available from: <https://www.england.nhs.uk/gp/expanding-our-workforce/cp-gp/>. Last accessed: 20Jul2024
 17. Бургазчиев, Хр., Е. Григоров, Зл. Димитрова, Л. Бургазчиева. Правен анализ на българското законодателство в областта на регулацията на дейността на аптеките за периода 1903-2016. Българско списание по обществено здраве, 2017 (9), № 3, с.27-38.
 18. Е. Минков, Зл. Димитрова, М. Мичева, Ст. Титева, А. Аструг и И. Гетов, КЛИНИЧНАТА ФАРМАЦИЯ В БЪЛГАРИЯ: Развитие, Състояние и Проблеми. Paper copy
 19. Държавен вестник, бр. 50 от 21 юни 1994 г. НАРЕДБА ЗА СЛЕДДИПЛОМНА КВАЛИФИКАЦИЯ НА ВИСШИТЕ МЕДИЦИНСКИ КАДРИ
 20. Cotter, S., 1995. The Clinical Role of the Hospital Pharmacist In the United Kingdom National Health Service. Available from: https://researchonline.lshtm.ac.uk/id/eprint/682295/1/363027_vol1.pdf . Last accessed: 20Jul2024.
 21. Гълева, С., Н. Данова, Е. Григоров. Електронизация на здравеопазването в България. Годишник по болнична фармация, 2018 (4), No. 1, с.24-32.
 22. Националната здравноинформационна система (НЗИС). България постигна пълна дигитална трансформация в здравеопазването за 3 години. Available from: <https://his.bg/bg/news/77>. Last accessed: 08Jul2024.
 23. Държавен вестник, бр. 58 от 23 юли 2019г. НАРЕДБА № 1 ОТ 22 ЯНУАРИ 2015 Г. ЗА ПРИДОБИВАНЕ НА СПЕЦИАЛНОСТ В СИСТЕМАТА НА ЗДРАВООПАЗВАНЕТО. Available from: <https://lex.bg/laws/ldoc/2136417712> Last accessed: 8Jul2024.
 24. Държавен вестник бр.37 от 9Май 1995г. НАРЕДБА № 47 ЗА СЛЕДДИПЛОМНО ОБУЧЕНИЕ НА СПЕЦИАЛИСТИТЕ С ВИСШЕ ОБРАЗОВАНИЕ В СИСТЕМАТА НА ЗДРАВООПАЗВАНЕТО. Available from: <https://www.ciela.net/svobodna-zona-darjaven-vestnik/document/-550497280/issue/1727/naredba-%E2%84%96-47-za-sleddiplomno-obuchenie-na-spetsialistite-s-visshe-obrazovanie-v-sistemata-na-zdraveopazvaneto> Last accessed: 8Jul2024.
 25. Държавен вестник бр.12 от 12 Февруари 2010г. НАРЕДБА № 34 ОТ 29 Декември 2006 Г. ЗА ПРИДОБИВАНЕ НА СПЕЦИАЛНОСТ В СИСТЕМАТА НА ЗДРАВООПАЗВАНЕТО. Available from: <https://lex.bg/laws/ldoc/2135542077> Last accessed: 8Jul2024.
 26. Държавен вестник, бр. 64 от 20.07.2001 г. Наредба № 31 от 28 юни 2001 г. за следдипломно обучение в системата на здравеопазването (Отм. ДВ бр. 7/2007). Available from: <Naredba.31.sleddipl.obuch.doc> (live.com) Last accessed: 8Jul2024.
- ✉ **Адрес за кореспонденция:**
Маг.-фарм. Савина Елитова
Фармацевтичен факултет, МУ-София
ул. „Дунав“ 2
София1 1000
e-mail: selitova@gmail.com
ORCID: 0000-0001-6549-1267

**ОБЗОРНИ СТАТИИ
REVIEW ARTICLES****РОЛЯТА НА БОЛНИЧНИЯ ФАРМАЦЕВТ В ОПТИМИЗИРАНЕ НА
ТЕРАПИЯТА ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНА МИЕЛОИДНА ЛЕВКЕМИЯ**

Наталия Кокудева¹, Виолета Гетова-Коларова², Емил Алексов³, Мария Камушева², Илко Гетов²

¹Болнична аптека, Специализирана болница за активно лечение на хематологични заболявания – София

²Катедра „Организация и икономика на фармацията“, Фармацевтичен факултет,
Медицински университет – София

³Клиника по хематология, Специализирана болница за активно лечение на хематологични заболявания –
София

**THE ROLE OF THE HOSPITAL PHARMACIST IN OPTIMIZING THERAPY
IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA**

Natalia Kokudeva¹, Violeta Getova-Kolarova², Emil Alekssov³, Maria Kamusheva², Ilko Getov²

¹Hospital Pharmacy, Specialized Hospital for Active Treatment of Hematological Diseases, Sofia

²Department of Organization and Economics of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Medical University of Sofia

³Hematology Clinic, Specialized Hospital for Active Treatment of Hematological Diseases of Sofia

РЕЗЮМЕ

Въведение: Съвременното лечение с тирозин-киназни инхибитори (ТКИ) осигурява подобро качество на живот и удължена преживяемост на пациентите с хроничната миелоидна левкемия (ХМЛ).

Цел: Да се представят основните видове лекарство-свързани проблеми (ЛСП), които могат да бъдат идентифицирани и предотвратени от фармацевтите в хода на отпускането на лекарствата и проследяването на състоянието на пациентите с ХМЛ.

Материали и методи: Извършен е систематичен преглед на съществуващата научна медицинска литература, касаеща лекарствената терапия с ТКИ на пациенти с ХМЛ.

Резултати: Изборът на оптимална терапия се базира не само на ефикасността, но и на безопасността на лекарствения продукт и съобразяване с индивидуалните характеристики като възраст и съпътстващи заболявания. Nilotinib и Dasatinib са втора линия ТКИ, предписвани при терапевтичен неуспех с Imatinib, за които е необходимо стриктно мониториране на потенциални сериозни нежелани лекарствени реакции като ретенция на урина и плеврална ефузия. Безопасността, ефикасността и оптималното дозиране на терапията при пациенти с хипотиреоидизъм вследствие на лечението с ТКИ следва да бъдат оценени индивидуално. Приложението на лекарства индуктори или инхибитори на СYP3A4 ензима може да причини сериозни взаимодействия. Едновременно приложение на иматиниб и симвастатин води до увеличение на максималната плазмена концентрация на симвастатин, което се дължи на инхибирането на ензим СYP3A4 от imatinib. Проучвания сочат сравнително ниски нива на придържане към терапията с imatinib сред пациентите с ХМЛ поради пропускане на приема, грешка при предписване, проява на странични ефекти и др.

Заключение: Комплексната грижа за пациентите с ХМЛ, в която е включен и фармацевтът, осигурява проследяемост, контрол и предотвратяване на проблемите, свързани с лекарствената терапия.

Ключови думи: хронична миелоидна левкемия, фармацевтична грижа, лекарство-свързани проблеми, фармакотерапия



ABSTRACT

Introduction: Modern treatment with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) provides improved quality of life and prolonged survival for patients with chronic myeloid leukemia (CML).

Objective: To present the main types of drug-related problems (DRPs) that can be identified and prevented by pharmacists during the dispensing of medications and monitoring the condition of CML patients.

Materials and Methods: A systematic review of the existing scientific medical literature concerning TKI drug therapy in CML patients was conducted.

Results: The choice of optimal therapy is based not only on efficacy but also on the safety of the drug product and consideration of individual characteristics such as age and comorbidities. Nilotinib and dasatinib are second-line TKIs prescribed in cases of therapeutic failure with imatinib, requiring strict monitoring for potential serious adverse drug reactions such as urinary retention and pleural effusion. The safety, efficacy, and optimal dosing of therapy in patients with hypothyroidism due to TKI treatment should be assessed individually. The use of drugs that induce or inhibit the CYP3A4 enzyme can cause serious interactions. Concurrent administration of imatinib and simvastatin leads to an increase in the maximum plasma concentration of simvastatin, which is due to the inhibition of the CYP3A4 enzyme by imatinib. Studies indicate relatively low adherence to imatinib therapy among CML patients due to missed doses, prescription errors, side effects, etc.

Conclusion: Comprehensive care for CML patients, which includes the involvement of pharmacists, ensures traceability, control, and prevention of problems related to drug therapy.

Keywords: chronic myeloid leukemia, pharmaceutical care, drug-related problems, pharmacotherapy

ВЪВЕДЕНИЕ

Хроничната миелогенна левкемия (ХМЛ) е малигнено хематологично заболяване, което се характеризира с ексцесивна клонална пролиферация на гранулоцитите и техните предшественици (1).

Съвременната терапия на това заболяване е свързана с продължителен прием на лекарства от групата на тирозинкиназните инхибитори (ТКИ). Лекарствата, използвани за лечение на ХМЛ, се понасят добре от пациентите, като основните проблеми, породени от нежелани лекарствени реакции и взаимодействия, могат да се избегнат и редуцират с правилно подбрана терапевтична стратегия и редовен клинично-фармацевтичен контрол. Основна предпоставка за постигане на клинични резултати при пациенти с ХМЛ са постигане на критично ниво на информираност на пациента (близките) относно заболяване, терапия, конкретно лекарство и осигуряване на високо ниво на придържане към предписаната терапевтичната схема (1). Ниската степен на придържане може да доведе до липса на клиничен отговор, влошаване или обостряне на заболяването, както и до повишаване на разходите за пациента и обществото.

Ролята на фармацевта като ключов експерт, който да участва активно в лекарствения мониторинг и навременното идентифициране на ЛСП, става все по-важна. Нуждата от индивидуализирана терапия и навременно идентифициране на лекарство-свързани проблеми (ЛСП) при ХМЛ все повече налага необходимостта от активното включване на болничния фармацевт в цялостната грижа за пациентите.

За оптимизиране на терапевтичните резултати е необходимо осигуряване на придържането към терапията. Отделните елементи на подхода за дълготрайно придържане към терапията с участието на болничния фармацевт могат да включват: положително отношение към качеството на терапията; мотивация и подкрепа на всяка стъпка в лечението; опростяване на режимите на дозиране; включване на пациентите в процеса на вземане на решения и определяне на целите, които на всеки етап се обсъждат с пациента; информираност относно лекарствата, ползите от тях, страничните ефекти, продължителността на терапията и какво пациентът може да очаква; последващи грижи и напомняния; социална подкрепа, включително от членове на семейството, когато е възможно (1).

Целта на настоящия обзор е да определи какви са основните лекарство-свързани проблеми при пациентите с ХМЛ и ролята на болничния фармацевт в цялостната грижа за пациентите с онкохематологични заболявания.

МЕТОДОЛОГИЯ

Извършен е литературен преглед на публикувани научни статии, доклади, резюмета и клинични изпитвания, изследващи терапевтичните подходи при пациентите с хронична миелоидна левкемия, използването на ТКИ, придържане към терапията, ролята и мястото на болничните фармацевти в терапевтичния процес и особености при комуникацията. Ключовите думи за търсене в научните бази данни са хронична миелоидна левкемия, тирозинкиназ-

ни инхибитори, фармацевтични грижи, лекарство-свързани проблеми. Търсенето на налични изследвания е без ограничения в периода на проучването. Получените резултати са прегледани за съотносимост към изследователския въпрос и са премахнати дублиращите се проучвания.

РЕЗУЛТАТИ

Същност на заболяването

Хроничната миелоидна левкемия е злокачествено заболяване на плурипотентната хемопоеична стволова клетка, което се характеризира с наличие на BCR-ABL1 фузионен ген, получен вследствие на балансирана транслокация между дългите рамена на хромозоми 9 и 22 [t(9;22)(q34;q11)], известна още като Филадельфийска (Ph) хромозома. ХМЛ е придобито заболяване на хемопоеична стволова клетка, обща за миело- и лимфопоезата, което се характеризира с неконтролирана клонална пролиферация на гранулопоезата (1). ХМЛ съставлява почти 20% от всички левкемии при възрастните и около 3% от левкемиите при деца. Честота е 1–1,5 на 100 000 души годишно (2). Заболяват главно хора в активна възраст (най-често между 45 и 55 години), по-често мъже.

Причините за възникването остават неясни. Излагането на йонизираща радиация повишава честотата на ХМЛ след латентен период от 4 до 11 години (3).

Заболяването протича в три фази:

1. Хронична стабилна фаза: Нерядко болестта се открива случайно при изследване на ПКК по друг

повод. Около 50% от болните нямат оплаквания. Други съобщават за лесна умора, отпадналост, безапетитие, тежест в корема, повече в лявото подребрие. При прегледа се установява спленохепатомегалия, корелираща със степента на левкоцитоза (4).

2. Фаза на акцелерация (обостряне): Най-често преминаването на хроничната в остра фаза се предшества от необясним фебрилитет, болки по костите, нощно изпотяване, загуба на тегло, артралгии, болки в ляво подребрие, понякога с лимфаденомегалия или екстрамедуларни туморни маси - хиперметаболизъм. При лабораторни изследвания в периферната кръв се установява задълбочаваща се анемия, в някои случаи и увеличен брой на еритробластите. Наблюдава се нарастване на общия левкоцитен брой. Базофилните гранулоцити могат да нарастват над 20%. Развива се тромбоцитопения (4).

3. Фаза на бластната криза: Бластната криза може да настъпи дни до години след диагнозата, а след въвеждането на ТКИ и при наличие на оптимален отговор може да не настъпи изобщо. Персистирането на симптомите на фазата на акцелерация, но в по-изразена степен, като клиничната картина се утежнява и от появата на хеморагии. Цитологичната находка в периферната кръв и костния мозък е като при тази на острата левкемия. Бластите в кръвта и костния мозък нарастват над 20%, най-често с характеристики на миелобластна (60–70%) или лимфобластна левкемия (20–30%) (4).

За по-прецизно определяне на прогнозата и определяне на риска съществуват различни модели, включващи анализ на различни променливи, представени в табл. 1.

Табл. 1. Система за оценка на риска при ХМЛ (1)

Система за определяне на риска	Начин на калкулиране	Определяне на риска	Средна преживяемост
Sokal et al., 1984 – според оценка на възрастта, големината на слезката, процент миелобласти в периферна кръв и брой тромбоцити	$0,116 \times (\text{год.} - 43,4) + 0,0345 \times (\text{слезка} - 7,51) + 0,188 \times [(\text{Тр} \div 700) - 2,563] + 0,0887 \times (\text{миелобласти} - 2,1)$	Нисък < 0,8 Среден 0,8 – 1,2 Висок > 1,2	Между 5 и 2,5 години
Nasford et al., 1998 – според възраст, големината на слезката, брой на тромбоцитите, процент на миелобластите, еозинофили и базофили	$0,666 \text{ при възраст} \geq 50 \text{ г.} + (0,042 \times \text{слезка под р. дъга}) + 1,0956 \text{ при Тр брой} \geq 1500 + (0,0584 \times \text{миелобластите}) + 0,20399 \text{ при базофили} > 3\% + (0,0413 \times \text{еозинофили})$	Нисък ≤ 780 Среден 781 – 1480 Висок > 1480	40–96 месеца 45–66 месеца 15–55 месеца
EUTOS, 2011 (5)	4 x размер на слезката под долна ребрена дъга + 7 x базофили в %	Нисък ≥ 87 Междинен - липсва Висок > 87	Изчисляване на вероятност за постигане на пълна цитогенетичен отговор /CcyR ¹ /

*CcyR - Complete cytogenetic response; EUTOS - European Treatment and Outcome Study

Фармакологични подходи

В исторически план в лечението на ХМЛ са били използвани Busulfan, Hydroxyurea, Interferon alfa, както и протоколи подобни на тези при острите миелоидни левкемии (6). Съвременният терапевтичен подход включва използването на лекарствени продукти от групата на ТКИ. В момента има шест представителя от тази група, разделени в три различни генерации (7).

● **Imatinib:** Imatinib е малка молекула, протеин тирозин киназен инхибитор от първа генерация, който мощно потиска активността на BCR-ABL тирозин киназата, както и на няколко ТК рецептора. Imatinib потиска пролиферацията и индуцира апоптоза в клетки, които притежават BCR-ABL фузионен ген. Инхибиращият ефект на Imatinib се дължи на блокиране на мястото на свързване на BCR-ABL с АТФ. При клинични изпитвания лечението с Imatinib е продължавано до прогресия на заболяването.

● **Dasatinib:** Dasatinib представлява ТКИ от втора генерация, който инхибира активността на BCR-ABL киназата и принадлежащите към семейството

● **Bosutinib:** Bosutinib е втора генерация тирозинкиназен инхибитор, който е около 30 пъти по-активен срещу BCR-ABL в сравнение с Imatinib. Подобно на Nilotinib и Dasatinib не повлиява резистентността на заболяването при наличие на мутация T315I в BCR-ABL-киназния домейн (10). Прилага се при неуспех от лечението с Imatinib, Dasatinib и Nilotinib.

● **Ponatinib:** Ponatinib представлява мощен широкоспектърен инхибитор на миристоиловия джоб на BCR-ABL от трета генерация, който е 500 пъти по-мощен от imatinib при in vitro проучвания. Притежава почти 100% ефективност при наличие на мутация T315I (11). Прилага се при неуспех от лечението или резистентност към Nilotinib или Dasatinib или при T315I мутация.

● **Asciminib:** Asciminib е нов мощен алостеричен инхибитор на BCR-ABL1 тирозин-киназа. Прилага се при пациенти с ХМЛ в хронична фаза, лекувани с два или повече ТКИ.

Подборът на първа линия ТКИ се определя според състоянието на пациента, съпътстващите заболявания и очакваните странични ефекти (Табл. 2).

Табл. 2. Избор на терапия с ТКИ в зависимост от съпътстващите заболявания (1)

Съпътстващи заболявания	Предпочитан ТКИ	ТКИ като средство на втори избор
Диабет	Dasatinib, Bosutinib	Nilotinib
Белодробно заболяване/Белодробна хипертония	Bosutinib, Nilotinib	Dasatinib
Гастроинтестинални нарушения	Dasatinib, Nilotinib	Bosutinib
Сърдечносъдови заболявания	Bosutinib	Nilotinib, Dasatinib, Ponatinib
Увреждания на периферни артерии	Bosutinib, (Dasatinib)	Nilotinib, (Ponatinib)
Чернодробни заболявания	Dasatinib, (Nilotinib)	Bosutinib
Бъбречни заболявания	Nilotinib, (Dasatinib)	Bosutinib

на SRC кинази, заедно с множество други определени онкогенни кинази и е 350 пъти по-мощен от Imatinib при in vitro проучвания. Прилагането на Dasatinib обаче не преодолява резистентността на заболяването при наличие на мутация T315I в BCR-ABL (8).

● **Nilotinib:** Nilotinib представлява ТКИ от втора генерация, мощен инхибитор на ABL тирозинкиназната активност на BCR-ABL онкопротеина (50 пъти по-мощен от Imatinib при in vitro проучвания). Подобно на Dasatinib прилагането на Nilotinib не преодолява резистентността на заболяването при наличие на мутация T315I в BCR-ABL (9).

Мониторингът на терапевтичния отговор спрямо лечението с ТКИ е един от ключовите елементи на терапевтичната стратегия при пациенти с ХМЛ. Терапевтичният отговор спрямо лечението с ТКИ бива хематологичен, цитогенетичен и молекулярен. Пълен хематологичен отговор се дефинира като пълно нормализиране на периферните кръвни показатели, липса на незрели клетки, левкоцитен брой <math><10 \times 10^9/L</math> и тромбоцитен брой <math><450 \times 10^9/L</math>, както и липса на спленомегалия. Частичен хематологичен отговор се дефинира като наличие на незрели кръвни клетки и/или намаляване на тромбоцитния брой с 50% в сравнение с този, установен към момента на диагнозата (но >math>>450 \times 10^9/L</math>) и/или пер-

систираща спленомегалия (редукция на размерите на слезката с <50% в сравнение с тези към момента на диагнозата).

Цитогенетичният отговор (CCyR) се дефинира като: Пълен (CCyR) - Липсват Ph⁺ метафази, Частичен (PCyR) - 1–35% Ph⁺ метафази, Малък (MCyR) - 36–65% Ph⁺ метафази, Минимален - 66–95% Ph⁺ метафази, Липса на отговор - >95% Ph⁺ метафази.

В съвременната хематология като стандарт за оценка на отговора на терапия е приет молекулярния отговор (МО), отчетен чрез количествена RT-PCR (RT-Q-PCR). Той се дефинира като Голям МО, когато се засичат транскрипти ≤0.1%; Дълбок МО 4.0, когато се засичат транскрипти ≤0.01%; Дълбок МО 4.5, когато се засичат транскрипти ≤0.0032%, и Дълбок МО 5.0, когато се засичат транскрипти ≤0.001%.

В началото на 90-те години на миналия век **средната преживяемост** на пациентите с ХМЛ е била 8% или 3–4 години. Днес преживяемостта е 92% и е **съпоставима** с тази на здравата популация. Докладван е случай на пациент, диагностициран с ХМЛ, на лечение с Imatinib повече от 19 години (12). Днес ХМЛ може да се разглежда като хронично контролируемо заболяване както са астмата, диабетът или артериалното налягане. Ако не за излекуване, то може да се говори за значително повишаване на продължителността и качеството на живот на пациентите.

През 2017 г. ЕМА включва възможността лечението да бъде спирано при строго конкретни изисквания. Задължително условие за обсъждане за евентуално спиране на лечението са поддържане на молекулярната ремисия (дълбок молекулярен отговор) поне 2 години и 100% релативна преживяемост, както и качество на живот, съизмеримо с това на популацията на съответната възраст.

За оптимизиране на терапията при пациенти с ХМЛ и повишаване нивото на придържане е необходима непрекъсната комуникация с медицинските специалисти, както и нейното подобряване.

Фармацевтични грижи

Основен подход за подобряване на комуникацията на ниво пациент-медицински персонал е включването на фармацевтите. Фармацевтите в лечебните заведения играят важна роля за оптимизиране на употребата на лекарства, подобряване резултатите за пациентите и по-ниски разходи. Предоставяне на подходящи лекарства, информация относно наименование на лекарството, описание, показания, начин на приложение, доза и дозови форми, инструкциите за употреба, продължителността на терапията, предпазните мерки, нежеланите реакции и проти-

вопоказанията, възможните взаимодействия трябва да бъдат адресирани по време на лечението. Всички препоръки подчертават важността на това фармацевтите да информират и консултират пациентите за по-добро разбиране на техните предписания и адаптиране на грижите за уникалните нужди на всеки индивид (13).

Фармацевтичните грижи включват процеси, чрез които фармацевтите, в сътрудничество с пациентите и другите медицински специалисти, планират, извършват и наблюдават терапевтичния план, който ще доведе до специфични терапевтични резултати за всеки пациент (14). Фармацевтите изпълняват три важни функции: 1. идентифициране на настоящи и потенциални лекарство-свързани проблеми; 2. разрешаване на настоящи проблеми, свързани с употребата на лекарства; 3. предотвратяване на потенциални лекарство-свързани проблеми.

Лекарство-свързани проблеми

Според общоприетата дефиниция терминът drug related problem (DRP) - лекарство-свързан проблем (ЛСП), описва събитие или обстоятелство, свързано с лекарствената терапия, което може потенциално или реално да повлияе върху желаните здравни резултати. Оценката на този показател е важна за намаляване на риска от лечението и от евентуални свързани нежелани лекарствени реакции.

Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) разработва класификация на ЛСП, в която те са обединени в няколко основни групи в зависимост от вида на проблемите, причините за настъпване, планираните интервенции за преодоляването им, статус на ЛСП. Според причините за възникването им ЛСП биват свързани с предписването, с отпускането и с употребата на лекарствата (табл. 3).

Лекарство-свързани проблеми при пациенти с ХМЛ

За пациентите с ХМЛ изборът на ТКИ е въз основа на фазата на заболяването и предходно лечение, както и въз основа на отговора. Започва се лечение с първа линия ТКИ (Imatinib). Ако се дефинира резистентност към ТКИ, лечението се модифицира. Преди това е нужно да се оценят терапевтичният комплайънс и лекарствените взаимодействия. При тежки странични ефекти или непоносимост се преминава към втора линия терапия (Dasatinib, Nilotinib). При неуспешно лечение се преминава към втора линия или трета линия (след лечение с два ТКИ) (15).

Всички ТКИ са с кардиотоксичен потенциал и следва да се прилагат с внимание при пациенти със сърдечна недостатъчност. Nilotinib се предпочита

Табл. 3. Класификация на ЛСП /PCNE/

Групи ЛСП	Видове лекарство-свързани проблеми	Примери
Грешки при предписването	1. Избор на лекарство 2. Лекарствена форма 3. Избор на доза/дозов режим 4. Продължителност на терапията	Неподходящо лекарство; лекарство, което е с противопоказания за приложение при съответния пациент; лекарство, което няма индикация за заболяването на пациента; неподходяща комбинация с други лекарства или растителни продукти; дублиране на лекарства; липса на лекарствена терапия; твърде много предписани лекарства Неподходяща лекарствена форма за конкретния пациент Твърде ниска доза; твърде висока доза; грешни инструкции за времето на дозиране Твърде кратко или дълго лечение
Грешки при отпускането	5. Отпускане на лекарство	Предписаното лекарство не е налично; не е предоставена необходимата информация; погрешно отпуснато ОТС лекарство (грешна доза, лекарствена форма); погрешно отпуснато лекарство по лекарско предписание
Неясно дефинирани грешки	6. Проблеми, свързани с трансфер в рамките на една здравна институция или преминаване от първична на вторична, третична грижа	Проблем с точното установяване на най-подходящите лекарства, които пациентът трябва да приема
Други	7. Други	Липса или неподходящ мониторинг на резултатите (включително TDM ¹)

TDM¹ (Therapeutic Drug Monitoring) - Терапевтичен лекарствен мониторинг

пред Dasatinib при пациенти с риск от развитие на плеврални ефузии. Dasatinib се предпочита пред Nilotinib при пациенти с хипергликемия, аритмия, панкреатит. Безопасността, ефикасността и оптималното дозиране на терапията при пациенти с хипотиреоидизъм вследствие на лечението с ТКИ следва да бъдат оценени индивидуално (16).

При започване на лечението и в хода на проследяването е важно фармацевтът да изясни начина на прием и особеностите на приложение на ТКИ. За Nilotinib дозирането е 2 пъти на ден - подходяща схема е сутрин на гладно в 7 ч; закуска след 8 часа и вечер: без храна след 17 ч; прием на Nilotinib в 19 ч; вечеря след 20 ч. За Imatinib приемът е с храна,

Табл. 4. НЛР при прием на ТКИ

Лекарство	НЛР
Imatinib	Миелосупресия, неутропения, наддаване на тегло, умора, мускулна болка (49,2%), анемия, повишено сълзоотделяне, периорбитален оток, фоточувствителност, сухи очи, задръжка на течности (61,7%), гадене (49,5%) и др.
Dasatinib	Сърдечни НЛР - регулярен мониторинг /ехокардиограма/; Миелосупресия - намаляване на дозата, прекъсване на приема или преустановяване на лечението; Плеврален излив, сука кашлица, диспнея - спиране или намаляване на дозата; Чести инфекции, депресия, главоболие
Nilotinib	Удължаване на QT интервал; Хипергликемия при неконтролиран захарен диабет; Повишен риск от вазоспастични или вазоклузивни съдови събития: исхемични СС и цереброваскуларни събития и периферна оклузивна болест
Bosutinib	Диария - при 84%, гадене и повръщане (преходни НЛР); Миелосупресия, тежки кожни реакции, анемия; Промени в нивата на чернодробните ензими
Ponatinib	Пневмония, болка в корема, пирексия, фебрилна неутропения, инфаркт на миокарда; миелосупресия; мигалгия; Вазоклузивно заболяване, панкреатит, хипертензия, тежки кожни обриви, тромботични събития

дозирание 1 път на ден. Алтернативно приемане на Imatinib и Dasatinib при невъзможност за гълтане на цяла таблетка е разтваряне на таблетката във вода или ябълков сок, а за Nilotinib съдържанието на капсулата се разтваря в чаена лъжичка ябълково пюре и се приема незабавно. Всички ТКИ водят до проява в една или друга степен на нежелани лекарствени реакции (табл. 4).

За справяне с НЛР пациентите на лечение с ТКИ се съветват да спазват определени изисквания. При анемия се приемат добавки, съдържащи желязо, витамин В12, фолиева киселина. При периферен едем следва да се избягва прием на сол и се препоръчва диуретик (hydrochlorothiazide+triamterene). За сухота в очите е необходимо използването на изкуствени слъзи, а в случай на кръвоизливи в очите - прием на биофлавоноиди.

За намаляване на позивите на гадене и повръщане е от значение приемът на храна (напр. Nilotinib се приема на празен стомах, а Imatinib и Bosutinib се приемат с храна); при нужда се приемат антиеметици 1–2 часа преди ТКИ. При диария се препоръчва приемът на ТКИ с Loperamide и пробиотици. При киселини в стомаха пациентите се съветват да избягват преяждане, пикантни храни, алкохол и кафе; при нужда да приемат антиациди 2 часа преди или след ТКИ. За предотвратяване на мускулни крампи е необходима хидратация и проверка на електролитното ниво. В първите седмици от инициране на лечението с ТКИ може да възникне мускулна, ставна и костна болка, която се преодолява с прием на НПВС. В случай на плеврална ефузия може да се стигне до намаляване на дозата или спиране на лечението с ТКИ.

При съвместно приложение на ТКИ с други лекарствени продукти съществува възможност за възникване на взаимодействия. Необходимо е повишено внимание при прием с лекарства, които индуцират или инхибират активността на цитохром Р450 ензимните системи. Така например Nilotinib е субстрат на СYP3A4 и трябва да се избягва приемането му с лекарства, които са мощни инхибитори или индуктори на СYP3A4. Комбинирането на Imatinib с индуктори на СYP3A4 (*dexamethazone, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, жълт кантарион*) води до понижаване на плазмената концентрация на Imatinib и може да е причина за терапевтичен неуспех.

Трябва да се обърне внимание, че комбинирането с жълт кантарион понижава нивата на ТКИ, а комбинирането със сок от грейпфрут ги повишава.

Нивото на придържане към лечението с ТКИ е сравнително ниско. Причините за това могат да бъдат съзнателни и несъзнателни:

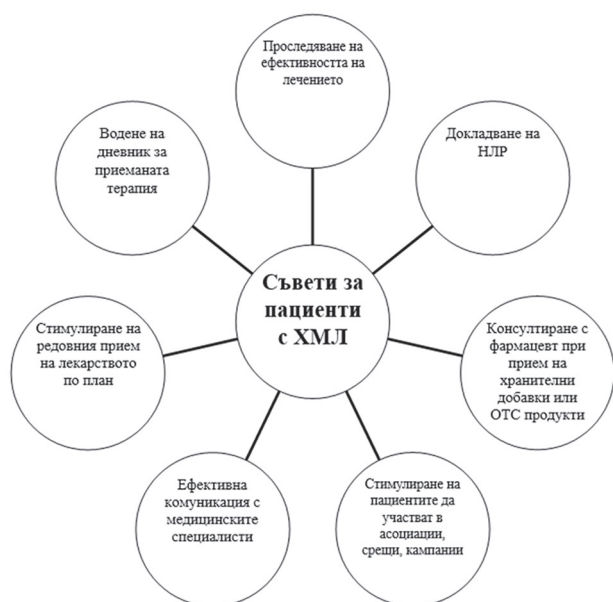
- забравяне, липса на лекарството и проблем с достъпа, грешки в процедурата по предписването;
- НЛР, социални събития, пътуване, временно заболяване, негативни усещания, лоша комуникация с медицинските специалисти, вкус на лекарството и др.

Около 30% от пациентите с ХМЛ в Европа докладват затруднения при справянето с дозовия режим на ТКИ, което води до лошо придържане към терапевтичната схема. Нивата на придържане към Imatinib варират между 54 и 74% (17). Kekale et al. (2015) оценява НЛР, изпитани от пациенти с ХМЛ от прилаганата ТКИ терапия и връзката на НЛР с придържането към терапията и качество на живот /QoL/. Изследвани са 86 пациенти във Финландия, като от тях 97% имат поне една НЛР, най-често от мускулни крампи (80%), подуване на ръцете, краката и очите (69%) и умора (50%). 50% от пациентите смятат, че НЛР са повлияли негативно QoL, а 10% докладват, че НЛР са повлияли придържането към лечението. Не е установена корелация между НЛР и степента на придържане (Morisky's 8-item Medication Adherence Scale (MMAS)) към лечението (18).

Роля на болничния фармацевт в грижата за пациенти с ХМЛ

Ролята на болничния фармацевт в оценката и предотвратяването на ЛСП е свързана с оценка на лекарство-свързаните нужди на пациента и идентифициране на ЛСП. Следващата стъпка е разработване на индивидуален план за грижа и последващо проследяване на състоянието на пациента. Интервенции, които могат да се приложат, са: преустановяване на лечението с даден лекарствен продукт (ЛП); започване лечение с ново лекарство; промяна на дозовия режим; смяна на лекарствената форма; обучение на пациента как да прилага даден ЛП.

Прилагането на индивидуален подход към всеки пациент е от значение за постигане на целите, свързани с терапията и мониторинга, за оптимално придържане към терапията (фиг. 1). При първоначално посещение на пациента в аптеката, след поставена диагноза и предписано лечение, фармацевтът трябва да изгради подходяща среда за комуникация и споделяне на притесненията и опасенията, както и обсъждане на неизяснени въпроси относно заболяването и предписаните лекарствени продукти. Обучението и изясняването на същността и целта на лекарствената терапия, създаването на терапевтичен



Фиг. 1. Съвети за подобряване на резултатите при пациенти с ХМЛ

план и изясняване на терапевтичните цели, ще подпомогне пациента в цялостното разбиране на терапевтичния план и нуждата от него. При последващи посещения, пациентът с ХМЛ трябва да бъде стимулиран да сподели притесненията си и да отправи въпроси към фармацевта, свързани с лекарствената терапия. Това ще осигури навременно идентифициране на ЛСП и при необходимост корекция и оптимизиране на терапевтичния план.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроничната миелоидна левкемия е пример за онкологично заболяване, превърнало се в еталон за успех в съвременната таргетна терапия. През последните 25 години нарастващият брой от ТКИ превърна ХМЛ в първото онкологично заболяване с очаквана преживяемост, близка до тази на нормалната популация. Изборът на оптимална таргетна терапия се базира на ефикасността и на дългосрочната безопасност на лекарствения продукт, на данни, основани на доказателствата относно рисковете и ползите. Необходимо е съобразяване с индивидуалните характеристики като възраст, стадий на заболяването, рискови фактори и съпътстващи заболявания, регулярен терапевтичен лекарствен мониторинг с цел намаляване на токсичността и повишаване ефикасността на лечението с ТКИ. Комплексната грижа, в която е включен и фармацевтът, осигурява мониторинг, контрол и предотвратяване на ЛСП в хода на продължителното лечение с ТКИ на пациентите с


ХМЛ, индивидуализиране на подхода и достатъчно време и внимание към пациента.

Финансиране: Проучването се финансира от European Union-NextGenerationEU, чрез Националния план за възстановяване и устойчивост на Република България, проект №BG-RRP-2.004-0004-C01.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фармако-терапевтично ръководство по хематология. Методични насоки за диагностика и лечение на хематологични заболявания. Издание на Българското медицинско сдружение по хематология, 2019, версия 3, 160-181.
2. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Leukemia — Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>
3. Advani AS, Pendergast A-M. Bcr–Abl variants: biological and clinical aspects. *Leukemia Research*, 2002; 1483:1–8.
4. Йорданов, А., Върбанова, В. Съвременно лечение на хроничната миелоидна левкемия. *Мединфо*. 2019;12.
5. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood*. 2011 Jul 21;118(3):686-92.
6. Deininger M, O'Brien SG, François Guilhot F et al. International Randomized Study of Interferon Vs STI571 (IRIS) 8-Year Follow up: Sustained Survival and Low Risk for Progression or Events in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Imatinib. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2009; 114: 1126.
7. Baccarani M, Pileri S, Steegmann JL, Muller M, Soverini S, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii72-7.
8. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362:2260–2270.
9. Giles FJ, le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, et al. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. *Leukemia*. 2013;27(1):107-112.
10. Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and ornilotinib therapy failure. *Blood*. 2012;119(15):3403-3412.
11. Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2012;367(22):2075-2088.
12. Peter H, Wiernik, MD Mahadi A. Baig, MD Sung H. Lee, MD Janice P. Dutcher, MD Elisabeth Paietta, PhD Janis Racevskis, PhD Survival More Than 19 Years After the Diagnosis of Accelerated Phase of Chronic Myelocytic Leukemia, *Clinical Advances in Hematology & Oncology*. 2011, March; 9(3):242-48.
13. Tadesse YB, Sendekie AK, Mekonnen BA, Denberu FG, Kassaw AT. Pharmacists' Medication Counseling Practices

- and Knowledge and Satisfaction of Patients With an Outpatient Hospital Pharmacy Service. *Inquiry*. 2023 Jan-Dec;60:469580231219457. doi: 10.1177/00469580231219457.
14. Anderson RT, Aaronson NK, Bullinger M. et al. A review of the progress towards developing health-related quality of life instruments for international clinical studies and outcomes research. *Pharmacoeconomics* 1996; 10(4): 336-55.
 15. CML: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up, *Annals of Oncology*, 2017.
 16. Torini F et al. Hypothyroidism related to tyrosine kinase inhibitors: an emerging toxic effect of targeted therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2009;6:219-228.
 17. Eliasson L, Clifford S, Barber N, Marin D. Exploring chronic myeloid leukemia patients' reasons for not adhering to the oral anticancer drug imatinib as prescribed. *Leuk Res*. 2011;35:626-630.
 18. Kekale M, Peltoniemi M, Airaksinen M. Patient-reported adverse drug reactions and their influence on adherence and quality of life of chronic myeloid leukemia patients on per oral tyrosine kinase inhibitor treatment. Patient preference and adherence. 2015;9:1733-1740. doi:10.2147/PPA.S92125

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

ORCID: 0000-0002-7103-3892

ОБЗОРНИ СТАТИИ REVIEW ARTICLES

ПРЕГЛЕД НА ОСНОВНИТЕ ПРИНЦИПИ ЗА РАЦИОНАЛНА ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПРИ БОЛНИ С БЪБРЕЧНА И СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ - ГЛЕДНАТА ТОЧКА НА БОЛНИЧНИЯ ФАРМАЦЕВТ

Светослав Стоев, Христина Лебанова

Факултет по фармация, Медицински университет - Плевен, България

A REVIEW OF THE FUNDAMENTAL PRINCIPLES FOR PERSONALIZED PHARMACOTHERAPY PRESCRIBING FOR PATIENTS WITH CONCURRENT RENAL AND CARDIAC FAILURE: THE HOSPITAL PHARMACIST'S PERSPECTIVE

Svetoslav Stoev, Hristina Lebanova

Faculty of Pharmacy, Medical University of Pleven, Bulgaria

РЕЗЮМЕ

Едно от най-честите придружаващи заболявания, съпътстващи сърдечната недостатъчност (СН), е бъбречната дисфункция. При намаляване на степента на гломерулна филтрация (eGFR) е налице увеличен риск от сърдечносъдова смъртност. От друга страна, бъбречната дисфункция е един от най-честите и значими прогностични фактори при пациенти със сърдечна недостатъчност. В този преглед се разглеждат основните принципи за персонализирана фармакотерапия при пациенти с едновременно бъбречна и сърдечна недостатъчност, като се акцентира върху гледната точка на болничния фармацевт. Персонализираната фармакотерапия има за цел да оптимизира избора на лекарства, дозировката и мониторинга, като се вземат предвид индивидуалните характеристики на пациента като например бъбречна и сърдечна функция, съпътстващи заболявания и лекарствени взаимодействия. В този преглед се разглеждат клиничните последици от бъбречната и сърдечната дисфункция върху метаболизма и екскрецията на лекарствата, като се подчертават стратегиите за адаптиране на дозата, управление на риска и терапевтично наблюдение. Подчертава се ролята на болничните фармацевти в осигуряването на безопасна, ефективна и индивидуализирана фармакотерапия, като се дават препоръки за интердисциплинарно сътрудничество с цел подобряване на резултатите за пациентите.

Ключови думи: сърдечна недостатъчност, бъбречно заболяване, лекарствено свързани проблеми

ABSTRACT

Renal impairment is a prevalent comorbidity associated with heart failure (HF). A diminished glomerular filtration rate (eGFR) correlates with an elevated risk of cardiovascular death. Conversely, renal impairment is a prevalent and critical prognostic indicator in individuals with heart failure. This review examines the fundamental principles for personalized pharmacotherapy in patients with concurrent renal and cardiac failure, with a focus on the hospital pharmacist's perspective. Renal and cardiac failure often coexist, creating complex therapeutic challenges due to altered pharmacokinetics and pharmacodynamics. Personalized pharmacotherapy aims to optimize drug selection, dosing, and monitoring, considering individual patient characteristics such as renal and cardiac function, comorbidities, and drug interactions. This review discusses the clinical implications of renal and cardiac dysfunction on drug metabolism and excretion, highlighting strategies for dose adjustments, risk management, and therapeutic monitoring. The role of hospital pharmacists in ensuring safe, effective, and individualized pharmacotherapy is emphasized, with recommendations for interdisciplinary collaboration to enhance patient outcomes.

Keywords: heart failure, kidney disease, drug-related problems

ВЪВЕДЕНИЕ

При голяма част от пациентите със сърдечна недостатъчност (СН) манифестират множество съпътстващи заболявания, които могат да бъдат проява както от страна на патологични механизми в сърдечносъдовата система, така и в резултат на други органични увреждания. Определянето на тези съпътстващи заболявания ще помогне не само при диагностиката, но и при избора на терапевтична стратегия при пациентите със СН. Бъбречната дисфункция често съпътства сърдечната недостатъчност. В систематичен преглед на Смит и съавтори (1) честотата на бъбречно увреждане е 63%, а честотата на умерено до тежко бъбречно увреждане е 29% при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност. В допълнение делът на пациентите със сърдечна недостатъчност, които са на възраст над 80 години, се е увеличил от 13,3% през 1988–1994 г. до 22,4% през 2003–2008 г. (2). Делът на пациентите, които са имали 5 или повече съпътстващи хронични заболявания, се е увеличил от 42,1% на 58,0% през тези периоди, а средният брой на предписаните лекарства се е увеличил от 4,1 на 6,4 предписания. На база на тези данни би могло да се обобщава, че в реалната практика е налице кохорта от по-възрастни пациенти със сърдечна недостатъчност с все по-изразена полиморбидност и влошаваща се полифармация. Същевременно по епидемиологични данни разпространението на бъбречните заболявания е около 45,9%. Следователно една специфична и немалобройна популация от пациенти използват множество лекарства на фона на намалена скорост на гломерулна филтрация (eGFR) поради напреднала възраст на фона на изходно бъбречно заболяване. Крайният резултат от това може да бъде рискът от различни лекарствено свързани проблеми, вкл. различни по степен и изява нежелани лекарствени реакции. Вероятността за неподходящо предписване на лекарства при тази уязвима група пациенти допълнително е завишена поради намалената eGFR, както и поради повишената честота на полифармация.

ЦЕЛ И МЕТОДОЛОГИЯ

Настоящата статия има за цел да предостави кратък наративен преглед на основните фактори както от страна на пациента, така и на лекарствени продукти, които влияят при подбора на фармакотерапевтичен подход при пациенти с едновременно налични бъбречна и сърдечна недостатъчност. В допълнение са идентифицирани ключовите детер-

минанти в определянето на терапевтично поведение при тези болни, които попадат в компетенциите на болничните и клиничните фармацевти. По този начин настоящата публикация подчертава ключовата роля на фармацевта в клинични условия по отношение рационализиране терапията при сърдечна недостатъчност на фона на компрометирана бъбречна функция.

РЕЗУЛТАТИ

Сърдечна недостатъчност - етиология, патогенеза, клиничен ход и тежест на заболяването

Сърдечната недостатъчност (СН) представлява клиничен синдром, който възниква в резултат на структурни или функционални аномалии на сърцето, водещи до неспособността му да изпомпва достатъчно количество кръв, за да задоволи метаболитните нужди на тъканите (3). Основните етиологични фактори включват исхемична болест на сърцето, хипертония, клапни сърдечни заболявания, кардиомиопатии и вродени сърдечни малформации (4). Пациентите със СН могат да бъдат разделени на такива със запазен обем на изтласкване (СНзФИ) и с намален обем на изтласкване (СНнФИ). Демографските характеристики, съпътстващите заболявания и първичната етиология при двете групи са различни (5). Това повлиява прогнозата и отговора към лечението, което подчертава важноста при диагностицирането в клиничната практика (6). Дефиницията за СНнФИ е различна в зависимост от границата на левокамерния обем на изтласкване (LVEF)- съответно $\leq 35\%$, $< 40\%$, $\leq 40\%$. (7) Европейското дружество по кардиология дефинира СНнФИ при LVEF $< 40\%$ и СНзФИ при LVEF $\geq 50\%$. Пациентите със СН и LVEF между 40 и 49% са отделени в отделна категория - СН с междинен обем на изтласкване (СНмФИ) (7).

Първичната етиология при СНнФИ включва хипертония (16.5%–55.6%), исхемична болест на сърцето (ИБС) (44.7–48.6%), идиопатична кардиомиопатия (15.4–35.1%) и заболявания на клапите (4.4–9.0%) (8). ИБС и кардиомиопатията са по-чести при пациенти със СНнФИ, докато хипертония и заболявания на клапите са по-рядко наблюдавани.

Патогенезата на СН се основава на комплексното взаимодействие между неврохормонални, клетъчни и молекулярни механизми, вследствие на които се наблюдава прогресивно ремоделиране на миокарда, а оттам и влошена сърдечна функция (9). Основни патофизиологични процеси включват активиране на ренин-ангиотензин-алдостеронова-

та система, симпатиковата нервна система, както и продукцията на възпалителни цитокини, което допринася за ремоделирането на сърдечната тъкан и съдовите структури (10).

ФАКТОРИ ЗА РАЗВИТИЕ НА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

Рисковите фактори за развитие на СНнФИ са демографски характеристики, сърдечносъдови и други хронични заболявания. Има значими доказателства, че честотата на СНнФИ е по-висока при мъжете и нараства с възрастта (11). Рисковите фактори от страна на сърдечносъдовата система (ССС) за развитието на СНнФИ включват хипертония, предходно прекаран инфаркт на миокарда (МИ), инсулт, хипертрофия на лявата камера и ляв бедрен блок (12).

В редица научни изследвания е идентифицирана корелация между болестността при СН и географската локализация. Напредването на възрастта е рисков фактор за развитие на СН, като това се отразява и при честотата сред различните възрастови групи. Друг важен фактор е социално-икономическият статус, но той вероятно е свързан и с други биологични и поведенчески рискови фактори.

Разпространението на СН в страните от ЕС, включително и България, е около 2%. (13,14) Между 37 и 69% от всички пациенти със СН имат намалена фракция на изтласкването (СНнФИ) (15).

Заболяемостта и смъртността при СН остават високи въпреки напредъка в лечението и превенцията (16). Смъртността варира от 8,8% до 23,0% в рамките на 1 година след диагностицирането и 6,6% и 26,6% годишно за период 2,5 до 5 години (17,18) Очакваната продължителност на живота при тези пациенти е значимо намалена спрямо общата популация (19).

При пациентите със СНнФИ се наблюдава значимо влошаване на качеството на живот в сравнение с общата популация, като влошаването е сравнимо по тежест с това при хронични заболявания като ХОББ, диабет, хепатит, болест на Паркинсон, артериална хипертония и др. (20,21). Качеството на живот при пациентите със СНнФИ е тясно свързано с тежестта на симптомите, измерени чрез функционалния клас по NYHA (22,23).

Прогресивното влошаване на бъбречната функция е едновременно рисков и прогностичен фактор за развитие на СНнФИ (24). Бъбречната функция има отношение и към ефективността на препоръчаните в ръководствата лечения, тъй като повлиява ефекта на диуретиците (25). Ос-

вен това съпътстващи заболявания като диабет и бъбречна недостатъчност са свързани с увеличени разходи за лечение на СН (26). Пациентите със съпътстващи заболявания са допълнителна тежест за здравните системи.

СН е водеща причина за хоспитализации в Европа и САЩ, като се счита, че допринася за между 1 и 2% от всички хоспитализации (27). Честотата на постъпване за болнично лечение също е висока при тези болни и се изчислява на 1,38 хоспитализации на пациент на година след диагностициране (28). При пациентите със СНнФИ се регистрира и висока честота на рехоспитализациите - коригираната честота на рехоспитализация е 20% за първите 30 дни и 67% за първата година (29,30). Данни на НЗОК за хоспитализациите по клинични пътеки №29 „Диагностика и лечение на остра и изострена хронична сърдечна недостатъчност без механична вентилация“ и №30 „Диагностика и лечение на остра и изострена хронична сърдечна недостатъчност с механична вентилация“ и №30.1 „Диагностика и лечение на остра и изострена хронична сърдечна недостатъчност с механична вентилация при лица над 18 години“ за 2018 и 2019 г. показват, че пациентите със СН, постъпвали в болница, имат средно по 1,2 хоспитализации годишно (31).

Цели и особености на терапията при сърдечна недостатъчност:

Клиничните ръководства на American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) и European Society of Cardiology (ESC) включват широк набор от терапевтични алтернативи за пациенти със СНнФИ (32,33). Въпреки това много от пациентите продължават да имат симптоми и повишеният риск от хоспитализация и смърт се запазва (34).

Последните препоръки на Европейското дружество по кардиология за диагностика и лечение на остра и хронична сърдечна недостатъчност са публикувани през 2021 г. и последващо актуализирани през 2023 г. Дефинирани са следните цели при лечението на пациенти със СН (35):

- Намаляване на смъртността;
- Предотвратяване на хоспитализациите;
- Подобрене на клиничния статус на пациента;
- Подобрене на функционалния капацитет на пациента;
- Повишаване на качеството на живот на пациента.

Способността на наличните терапевтични алтернативи за СНнФИ да намалят смъртността и хоспитализациите е от ключово значение в тези препоръки. Това са и основните крайни точки в повечето

епидемиологични и клинични проучвания, като акцентът се поставя върху смъртността (36). Постигането на заложените цели гарантира, че избраното лечение повлиява подлежащата причина от страна на сърдечносъдовата система за СНнФИ (37). Това още веднъж подчертава важността за определяне на подлежащата причина по време на диагностицирането на СНнФИ. Контролът на съпътстващите заболявания също е от голямо значение за терапевтичния успех, защото те също допринасят за повишения риск от хоспитализация и смърт.

Насоките на ESC препоръчват лечение с **инхибиторите ангиотензин-конвертиращия ензим ACEi** (или ангиотензин-рецепторни блокери (ARB) за пациенти, които демонстрират непоносимост към ACEi) и бета-блокери (BB) при всички пациенти със симптоматична СНрФИ (ФИ<40%) [клас на препоръките (CoR) I, ниво на доказателственост (LoE) A] (38). За пациенти, които остават симптоматични и имат ФИ≤35% въпреки лечението с ACEi (или ARB) и BB, се препоръчва добавянето на антагонист на минералкортикоидните рецептори MRA (CoR I, LoE A). На всеки етап се препоръчват диуретици за облекчаване на признаци и симптоми на конгестия (CoR I, LoE B). Dapagliflozin или empagliflozin се препоръчват за пациенти със СНнФИ за намаляване на риска от хоспитализация и смърт от СН (CoR I, LoE, A) (39). Дружество на кардиолозите в България припознава препоръките на ръководствата на Европейското дружество по кардиология като фармакотерапевтични ръководства по сърдечносъдови заболявания, валидни в България (40).

Етиология, патогенеза и патофизиология на бъбречната недостатъчност

Бъбречната недостатъчност (БН) е клиничен синдром, при който бъбреците губят способността си да филтрират кръвта и да елиминират отпадъчните продукти и излишната течност. Патогенезата на БН зависи от основната причина, но като цяло включва увреждане на нефроните, основните функционални единици на бъбреците. Пререналната БН се характеризира с намалена гломерулна филтрация поради намалено перфузионно налягане. Реналната БН включва директно увреждане на бъбречния паренхим, включително гломерулите, тубулите и интерстициума, което води до възпаление и фиброза. Постреналната БН настъпва, когато има обструкция в уринарния тракт, което предизвиква обратно налягане и увреждане на бъбреците (41).

Патофизиологичните промени при БН включват нарушена регулация на електролитния и киселинно-алкален баланс, водещи до хиперкалиемия,

метаболитна ацидоза и задържане на натрий и вода. Увреждането на бъбреците води до натрупване на азотни отпадъчни продукти, като урея и креатинин, в кръвта, което може да причини уремия. Нарушената ендокринна функция на бъбреците, включително намалено производство на еритропоетин, води до анемия, а дисрегулацията на ренин-ангиотензин-алдостероновата система допринася за развитието на хипертония.

Лекарствено свързани проблеми при пациенти със сърдечна недостатъчност и хронично бъбречно заболяване:

Едни от най-често срещаните съпътстващи заболявания при пациенти със СН са хроничните бъбречни заболявания. Те често се проявяват чрез албинурия или изчислено ниво на гломерулна филтрация (eGFR) <60 mL/min/1.73 m² (42). Хроничните бъбречни заболявания водят до влошени клинични резултати и повишена смъртност при пациенти със СН. Като мярка за редукия на смъртността/морбидността при сърдечна недостатъчност, са налице насоки на Европейското кардиологично дружество (ESC) за използване на инхибитори на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (RAASi) и ангиотензин рецепторни неприлизинови инхибитори (ARNi), бета-блокери и инхибитори на натриево-глюкозния котранспортер 2 (SGLT2i) при сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване (СНрФИ). На същото основание RAASi/ARNi и бета-блокерите се разглеждат като потенциален терапевтичен избор при пациенти със сърдечна недостатъчност и леко намалена фракция на изтласкване (43). Въпреки че насоките изискват повишено внимание при употребата на тези лекарства при пациенти с напреднала хронична бъбречна недостатъчност - ХБН (eGFR <30ml/min/1,73m²), повечето ръководства не препоръчват специфичен мониторинг при пациенти с по-ниска тежест на ХБН (eGFR 30-60ml/min/1,73 m²).

И все пак тези пациенти са изложени на по-висок риск от лекарствено свързани проблеми поради наличната полифармация и потенциалната необходимост от корекция на дозата (44). Лекарствено свързан проблем (ЛСП) е събитие или обстоятелство, асоциирано с лекарствената терапия, което има потенциала да взаимодейства с желания здравен резултат (45). На тази база за ЛСП се счита и приложението на ненужна лекарствена терапия, неэффективни или субефективни лекарства, необходимост от провеждане на допълнителна лекарствена терапия и неподходяща доза или честота на дозиране на лекарствата. Всички тези променливи на ре-

жима на фармакологично лечение имат потенциала да повлияят на желаните терапевтични резултати. Съгласно проведен систематичен преглед, публикуван през 2021 г. въз основа на данни от 20 проучвания, разпространението на ЛСП при пациенти с ХБН варира от 12 % до 87 %, като средно при един пациент са отчетени 0,4–1,7 ЛСП (46).

Сред основните фактори за настъпването на ЛПС се посочва наличието и спецификата на съпътстващите заболявания и броят на предписаните лекарства. Приема се, че при приложение на ≥ 5 лекарствени продукта и период на хоспитализация, по-дълъг от пет дни, значимо се увеличава вероятността за настъпване на ЛСП. При проучване на моделите на предписване при лица, хоспитализирани с успоредно протичане на СН и ХБН се установява, че полифармация (дефинирана като едновременно прием на повече от 6 лекарствени продукта) се среща при повече от 76,2 от изследваните лица (47). Сред най-често предписваните класове лекарства са продукти от групата на статините, б-блокери, АСЕ-инхибитори (АСЕИ), ангиотензин рецепторни блокери (АРБ), дигоксин, спиронолактон, метформин и други перорални антидиабетни лекарства. Средният дял на лекарствата, които подлежат на промяна на дозата поради некоректно дозиране съобразно индивидуалните особености на изследваните пациенти, е, както следва: 18,7% от приложените статини, 3,78 от предписаните б-блокери, 20,8% за АСЕИ, 5,67% за дигоксин, 4,25% за спиронолактон, 88,2% за метформин и 47,8 за другите перорални антидиабетни продукти. Още по-значими са данните, че при поне една от трета от лицата (34,8%) с едновременно протичане на сърдечна недостатъчност и увредена бъбречна функция има предписан поне един лекарствен продукт, който има нужда от корекция на дозата с оглед на оценените нива на гломерулна филтрация (eGFR) (55). По отношение на бета-блокерите например е добре известно, че представители като метопролол и карведилол не са обект на допълнителна корекция на дозата с оглед на стандартния им път на елиминиране от организма. Не такава е обаче ситуацията при екскретираните с участието на бъбреците небиволол и бизопролол. Въпреки това публикуваните данни посочват ниска степен на неподходящо дозиране, включително на зависимите от бъбречната функция представители на класа на инхибиторите на бета-адренорецепторите. При пациенти с нормална бъбречна функция се препоръчва максимална дневна доза от 20 mg за бизопролол. Коригиране на дозата на предписания бизопролол в зависимост от степента на отклонение в бъбречна-

та функция се препоръчва в следния порядък: 100% за eGFR >50 ml/min, 75% за 10-50 ml/min и 50% от максималната дневна доза бизопролол при оценка на гломерулната филтрация като <10 mL/min.

В другата основна група лекарствени продукти, прилагани като водещо лечение на комплексната симптоматична изява на сърдечната недостатъчност - инхибиторите на ренин-ангиотензин-конвертиращия ензим, също са налице лекарствени продукти с изявен бъбречен клирънс, при които е приложимо изискването за редуция на дозата с оглед на влошената ренална функция. Типичен пример е рамиприл, при който се препоръчва следния подход на корекция на дозата, продиктуван от отклонението в стандартния функционален капацитет на бъбрека: дозиране до 100% от максималната позволена доза (10 mg/d) при eGFR >50 ml/min, редуция на 50% (5 mg/d) за eGFR между 10 и 50 mL/min и дозиране на 25% от максималния позволен прием (2,5 mg дневно) при болни с eGFR <10 mL/min.

Сред основните фактори за възникване на лекарствено свързани проблеми при пациенти с бъбречно увреждане е т.нар. терапевтичен нихилизъм, а именно ниската степен на представителност на лица с бъбречно увреждане в кохортите, изследвани в клинични изпитвания. В допълнение високата вероятност от настъпване на лекарствени взаимодействия с оглед на полифармацията и мултиморбидността при пациентите със СН и бъбречно заболяване увеличават шанса за настъпване на ЛСП (48). За някои групи лекарства, традиционно прилагани в миналото при пациенти със СН като дигиталисовите гликозиди, рискът от настъпване на НЛР (дигиталисова интоксикация) вследствие на тесния терапевтичен индекс, дългия плазмен полуживот и асоциирания риск от кумулация, са сред основните „заподозрени“ за компрометиран ефект при пациенти с увредена бъбречна функция (49).

Основни фактори при подбор на фармакотерапевтичен подход при пациенти със сърдечна недостатъчност и увредена бъбречна функция:

1. Съображения, свързани с редуцираната бъбречната функция:

Подгрупата на пациенти с намалена скорост на гломерулната филтрация е уязвима към появата на ЛСП, тъй като много лекарства се елиминират от бъбреците (49). Ако дозата не се намали по подходящ начин при пациент с хронично бъбречно заболяване, концентрациите на лекарствата могат да се повишат, което крие риск от нежелани лекарствени реакции (50). Понижената гломерулна филтрация може да доведе до натрупване на лекарства и тех-

ните метаболити в кръвта. Примерите включват дигоксин, някои антибиотици (като аминогликозиди и ванкомицин), антимикробни агенти и диуретици. Неправилната доза може да доведе до нежелани ефекти като ототоксичност, нефротоксичност или кардиотоксичност. Затова е необходимо редовно мониториране на бъбречната функция и съответна корекция на дозите.

От друга страна, ненужното намаляване на дозата може да доведе до непълноценно лечение или до преминаване към алтернативно лекарство с по-тесен терапевтичен индекс, по-ниска ефикасност или и двете. Необходимостта от корекция на дозата при възрастни със СН и ХБЗ трябва да се предвиди още при предписването.

При болни с бъбречна недостатъчност способността на организма да елиминира приложените лекарства е значително редуцирана. Поради това е необходимо дозата на лекарствата да се коригира в зависимост от скоростта на гломерулна филтрация (GFR) на пациента. Подобна редукция е от съществено значение за лекарствата, които в голяма степен са обект на бъбречно елиминиране като например АСЕ инхибиторите, ангиотензин рецепторните блокери и някои бета-блокери, които вече бяха посочени като основни класове на избор за повлияване проявите на СН.

В допълнение е установено, че сърдечната недостатъчност обикновено води до намалена бъбречна перфузия, което допълнително влошава бъбречната функция. Лекарства като диуретици, които често се предписват при сърдечна недостатъчност, трябва да се прилагат с повишено внимание, за да се предотврати влошаването на вече установена бъбречна дисфункция, както и настъпването на електролитен дисбаланс.

2. Мониторинг на терапията и специфични биомаркери:

Редовното проследяване на бъбречната функция, включително нивата на серумния креатинин и скоростта на гломерулната филтрация (GFR), е от решаващо значение за оценка на рационалната фармакотерапия при тази специфична пациентска популация. Повишените нива на серумния креатинин са индикатор за влошаване на бъбречната функция или за наличие на лекарствена токсичност. Мониторингът на нивата на специфични електролити като калий и магнезий, особено при употреба на лекарства като спиронолактон, АСЕ-инхибитори и бримкови диуретици, е обоснован с оглед предотвратяването на потенциално фатални аритмии.

Оценката на нивата на предсърден натриуретичен пептид (NT-proBNP) може да помогне за насочване на лечението на сърдечната недостатъчност, като се отчита функцията на бъбреците.

3. Наличие на полифармация и потенциал за лекарствени взаимодействия:

Клиничният профил на пациентите, диагностицирани със сърдечна недостатъчност на фона на компрометирана бъбречна функция, често налага употребата на множество лекарствени продукти. Съгласуването на лекарствата и оценката на необходимостта от приложението на всеки отделен продукт е от решаващо значение. Едновременната употреба на няколко лекарства може да доведе до лекарствени взаимодействия, които сами по себе си да увеличат риска от нефротоксичност или кардиотоксичност.

4. Съображения, произтичащи от фармакодинамиката на прилаганите лекарства:

Начинът, по който лекарствата действат при определени пациенти, може да бъде променен. Например нарушената бъбречна функция може да промени степента, в която дадено лекарство се разпределя в организма, и реакцията му към определени лекарства като например дигоксин. Това изисква внимателно наблюдение и промяна на дозата.

Токсичността на лекарствата е проблем при прилагането на лекарства с тесен терапевтичен прозорец, като дигоксин, на пациенти с бъбречна недостатъчност. Поради това е изключително важно да се проявява предпазливост при дозирането и наблюдението, за да се сведе до минимум повишеният риск от токсичност.

Роля на болничния фармацевт за оптимизиране фармакотерапията на болни със сърдечна недостатъчност и редуцирана бъбречна функция:

1. Извършване „преглед на лекарствата“ и съгласуване на предписанията:

Болничните фармацевти имат необходимите умения и компетенции за идентифициране на потенциални лекарствени взаимодействия, особено в случаите на полифармация и полипрагмазия, типични за тази специфична категория болни. В допълнение правилата за добра фармацевтична практика дефинират ролята на клиничния магистър-фармацевт чрез участието им в съвместното, мултидисциплинарно вземане на решения за лечението на пациентите, като задължително извършват проверка на предписанията във връзка с изискванията на Наред-

ба № 4 от 2009 г. за условията и реда за предписване и отпускане на лекарствени продукти (ДВ, бр. 21 от 2009 г.). Сред основните инструменти, прилагани от клиничните фармацевти, е т.нар. преглед на предписаните и приемани лекарства (medication review) с цел оценка на целесъобразността, особено във връзка с промените в бъбречната функция.

2. Препоръка за корекция на дозата:

Фармацевтите са висококвалифицирани експерти в областта на фармакокинетиката и фармакодинамиката, които са последната точка на контрол преди непосредственото приложение на лекарствения продукт върху пациента. Болничните фармацевти могат да идентифицират необходимостта от корекция на дозата и да предложат алгоритъм за адаптиране на дозата предвид бъбречната функция и индивидуалните особености на пациента. Фармацевтите допринасят в мултидисциплинарния терапевтичен подход чрез насоки към предписващия лекар относно процеса на титриране на дозовия режим, особено на тези с тесни терапевтични индекси като дигоксин или варфарин, с цел предотвратяване на ЛСП.

3. Обучение на пациентите и лицата, полагащи грижи за тях:

Фармацевтите са сред подходящите медицински специалисти, които могат да провеждат обучение на пациентите и техните близки, относно значението на придържането към предписаната терапевтична схема. Те също са надежден източник на информация относно потенциалните рискове, свързани с пропускането на прием или грешно дозиране, с оглед на бъбречната функция. Фармацевтите са компетентни да предоставят насоки за адекватно идентифициране и справяне с потенциални НЛР, включително такива, свързани с бъбречната функция или сърдечната недостатъчност, като например признаци на електролитен дисбаланс или задръжка на течности.

4. Участие в терапевтичен мониторинг и проследяване (follow up) на пациента:

Фармацевтите имат потенциал за участие в наблюдението на бъбречната функция, електролитните нива и други важни биомаркери с цел навременно и ефективно оптимизиране на терапията, включително чрез редуция на доза, предложения за терапевтичен аналог или депредписване на определени лекарства от терапевтичния план на пациента. Фармацевтите играят активна роля в наблюдението на ефекта от приложената терапия, както и ефективността и безопасността на приетите лекарства. Те предоставят ценна обратна информация на мулти-

дисциплинарния медицинския екип за подобряване на планове за лечение.

5. Подпомагане на вземането на решения за терапевтичен подход и конкретен терапевтичен аналог:

Фармацевтите в лечебните заведения предлагат насоки при вземането на решения, като използват обширните си познания по фармакология, фармакотерапия, фармакокинетика и фармакодинамика за оптимизиране на лекарствените подходи, които увеличават предимствата и същевременно намаляват рисковете особено в сложни случаи, свързани с бъбречна и сърдечна недостатъчност.

За ефективното фармакологично лечение на пациенти с бъбречна и сърдечна недостатъчност е необходима внимателна стратегия. Този подход трябва да включва ефективното управление на сърдечната недостатъчност, като същевременно се вземат предвид потенциалните опасности, свързани с намалената бъбречна функция. Клиничните фармацевти имат решаваща роля за постигане на максимална ефективност на лечението, гарантиране на безопасността и подобряване на резултатите, като използват знанията си в областта на лекарствената терапия, обучават пациентите и си сътрудничат с други здравни специалисти.

Публикацията е в изпълнение на научноизследователски проект №17/2024, финансиран от МУ-Плевен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1987–1996
2. Wong CY, Chaudhry SI, Desai MM, et al. Trends in comorbidity, disability, and polypharmacy in heart failure. *Am J Med.* 2011;124:136–143
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF et al. (2016) 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* 37 (27): 2129-2200.
4. McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumgartner, H., Böhm, M., ... & Coats, A. J. S. (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, 42(36), 3599-3726.
5. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG et al. (2017) Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart

- Failure Long-Term Registry. *European Journal of Heart Failure* 19 (12): 1574-1585.
6. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA (2019) Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circulation Research* 124 (11): 1598-1617.
 7. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr. et al. (2013) 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 62 (16): e147-239.
 8. Farre N, Lupon J, Roig E, Gonzalez-Costello J, Vila J et al. (2017) Clinical characteristics, one-year change in ejection fraction and long-term outcomes in patients with heart failure with mid-range ejection fraction: a multicentre prospective observational study in Catalonia (Spain). *BMJ Open* 7 (12): e018719.
 9. Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Pathol.* 2012 Sep-Oct;21(5):365-71. doi: 10.1016/j.carpath.2011.11.007. Epub 2012 Jan 5. PMID: 22227365.
 10. Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture. *Lancet.* 2015 Feb 28;385(9970):812-24. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61889-4. Epub 2014 Nov 16. PMID: 25467564.
 11. Santema BT, Ouwkerk W, Tromp J, Sama IE, Ravera A, Regitz-Zagrosek V, Hillege H, Samani NJ, Zannad F, Dickstein K, Lang CC, Cleland JG, Ter Maaten JM, Metra M, Anker SD, van der Harst P, Ng LL, van der Meer P, van Veldhuisen DJ, Meyer S, Lam CSP; ASIAN-HF investigators; Voors AA. Identifying optimal doses of heart failure medications in men compared with women: a prospective, observational, cohort study. *Lancet.* 2019 Oct 5;394(10205):1254-1263. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31792-1. Epub 2019 Aug 22. PMID: 31447116.
 12. Ho JE, Enserro D, Brouwers FP, Kizer JR, Shah SJ et al. (2016) Predicting heart failure with preserved and reduced ejection fraction: the International Collaboration on Heart Failure Subtypes. *Circulation: Heart Failure* 9 (6): e003116.
 13. Tuppin P, Rivièrè S, Rigault A, Tala S, Drouin J et al. (2016) Prevalence and economic burden of cardiovascular diseases in France in 2013 according to the national health insurance scheme database. *Archives of Cardiovascular Diseases* 109 (6-7): 399-411.
 14. Störk S, Handrock R, Jacob J, Walker J, Calado F et al. (2017) Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study. *Clinical Research in Cardiology* 106 (11): 913-922.
 15. Frohlich H, Rosenfeld N, Tager T, Goode K, Kazmi S et al. (2019) Epidemiology and long-term outcome in outpatients with chronic heart failure in Northwestern Europe. *Heart* 105 (16): 1252-1259.
 16. Savarese G, Lund LH (2017) Global public health burden of heart failure. *Cardiac Failure Review* 3 (1): 7.
 17. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG et al. (2017) Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *European Journal of Heart Failure* 19 (12): 1574-1585.
 18. Koh AS, Tay WT, Teng THK, Vedin O, Benson L et al. (2017) A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *European Journal of Heart Failure* 19 (12): 1624-1634.
 19. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA et al. (2017) Heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction: 5-year outcomes. *Journal of the American College of Cardiology* 70 (20): 2476-2486.
 20. Comin-Colet J, Anguita M, Formiga F, Almenar L, Crespo-Leiro MG et al. (2016) Health-related quality of life of patients with chronic systolic heart failure in Spain: results of the VIDA-IC study. *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 69 (3): 256-271.
 21. Calvert MJ, Freemantle N, Cleland JG (2005) The impact of chronic heart failure on health-related quality of life data acquired in the baseline phase of the CARE-HF study. *European Journal of Heart Failure* 7 (2): 243-251.
 22. Lewis EF, Lamas GA, O'Meara E, Granger CB, Dunlap ME et al. (2007) Characterization of health-related quality of life in heart failure patients with preserved versus low ejection fraction in CHARM. *European Journal of Heart Failure* 9 (1): 83-91.
 23. Joseph SM, Novak E, Arnold SV, Jones PG, Khattak H et al. (2013) Comparable performance of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in patients with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Circulation: Heart Failure* 6 (6): 1139-1146.
 24. Zhang L, Liebelt JJ, Madan N, Shan J, Taub CC (2017) Comparison of predictors of heart failure with preserved versus reduced ejection fraction in a multiracial cohort of preclinical left ventricular diastolic dysfunction. *The American journal of cardiology* 119 (11): 1815-1820
 25. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZ (2017) Sodium glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure: potential mechanisms, clinical applications, and summary of clinical trials. *Circulation* 136 (17): 1643-1658.
 26. Lesyuk W, Kriza C, Kolominsky-Rabas P (2018) Cost-of-illness studies in heart failure: A systematic review 2004–2016. *BMC Cardiovascular Disorders* 18 (1): 74
 27. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ et al. (2014) The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *Journal of the American College of Cardiology* 63 (12): 1123-1133.
 28. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM et al. (2015) A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Internal Medicine* 175 (6): 996-1004.
 29. Nichols GA, Reynolds K, Kimes TM, Rosales AG, Chan WW (2015) Comparison of risk of re-hospitalization, all-cause mortality, and medical care resource utilization in patients with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *The American Journal of Cardiology* 116 (7): 1088-1092.
 30. Bress AP, King JB, Brixner D, Kielhorn A, Patel HK et al. (2016) Pharmacotherapy treatment patterns, outcomes, and health resource utilization among patients with heart failure with reduced ejection fraction at a US academic medical center. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 36 (2): 174-186.
 31. Годишен отчет за дейността на националната здравноосигурителна каса за 2019 г., НЗОК, София, 2020г.
 32. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF et al. (2016) 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the

- special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* 37 (27): 2129-2200.
33. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE et al. (2017) 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Journal of the American College of Cardiology* 70 (6): 776-803.
 34. Dewan P, Jhund PS, Shen L, Petrie MC, Abraham WT et al. (2019) Heart failure with reduced ejection fraction: comparison of patient characteristics and clinical outcomes within Asia and between Asia, Europe and the Americas. *European Journal of Heart Failure* 21 (5): 577-587.
 35. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF et al. (2016) 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* 37 (27): 2129-2200.
 36. Ohata T, Niimi N, Shiraiishi Y, Nakatsu F, Umemura I, Kohno T, Nagatomo Y, Takei M, Ono T, Sakamoto M, Nakano S, Fukuda K, Kohsaka S, Yoshikawa T. Initiation and Up-Titration of Guideline-Based Medications in Hospitalized Acute Heart Failure Patients - A Report From the West Tokyo Heart Failure Registry. *Circ J.* 2023 Dec 25;88(1):22-30. doi: 10.1253/circj.CJ-23-0356. Epub 2023 Oct 31. PMID: 37914282.
 37. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF et al. (2016) 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* 37 (27): 2129-2200.
 38. Linde C, Bakhaï A, Furuland H, Evans M, McEwan P, Ayoubkhani D, Qin L. Real-World Associations of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor Dose, Hyperkalemia, and Adverse Clinical Outcomes in a Cohort of Patients With New-Onset Chronic Kidney Disease or Heart Failure in the United Kingdom. *J Am Heart Assoc.* 2019 Nov 19;8(22):e012655. doi: 10.1161/JAHA.119.012655. Epub 2019 Nov 12. Erratum in: *J Am Heart Assoc.* 2019 Dec 3;8(23):e014500. PMID: 31711387; PMCID: PMC6915283.
 39. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure; *European Heart Journal* (2021) 42, 3599-3726 doi:10.1093/eurheartj/ehab368
 40. Наредба № 2 от 7 септември 2023 г. за приемане на фармако-терапевтично ръководство по кардиология, обн. в ДВ, бр. 80 от 19.09.2023 г., Притурка към ДВ, бр. 80 от 19.09.2023
 41. Kalantar-Zadeh K, Jafar TH, Nitsch D, Neuen BL, Perkovic V. Chronic kidney disease. *Lancet.* 2021 Aug 28;398(10302):786-802. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00519-5. Epub 2021 Jun 24. PMID: 34175022.
 42. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF et al. (2016) 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* 37 (27): 2129-2200.
 43. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2022;24:4-131
 44. Palin V, Drozd M, Garland E, Malik A, Straw S, McGinlay M, Simms A, Gatenby VK, Sengupta A, Levelt E, Witte KK, Kearney MT, Cubbon RM. Reduction of heart failure guideline-directed medication during hospitalization: prevalence, risk factors, and outcomes. *ESC Heart Fail.* 2022 Oct;9(5):3298-3307. doi: 10.1002/ehf2.14051. Epub 2022 Jul 7. PMID: 35796239; PMCID: PMC9715809.
 45. Grigorov E, Radeva-Ilieva M, Georgiev KD (2023) INNs granted with specific storage requirements in Bulgarian pharmacies. Part 1: Medicines acting on cardiovascular and nervous system. *Pharmacia* 70(3): 689-697. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.70.e109692>
 46. Alruqayb WS, Price MJ, Paudyal V, Cox AR. Drug-related problems in hospitalised patients with chronic Kidney Disease: a systematic review. *Drug Saf.* 2021;44(10):1041-58.
 47. Altunbas G, Yazc M, Solak Y, Gul EE, Kayrak M, Kaya Z, Akilli H, Aribas A, Gaipov A, Yazc R, Ozdemir K. Renal Drug Dosage Adjustment According to Estimated Creatinine Clearance in Hospitalized Patients With Heart Failure. *Am J Ther.* 2016 Jul-Aug;23(4):e1004-8. doi: 10.1097/01.mjt.0000434042.62372.49. PMID: 24263162.
 48. Janse RJ, Fu EL, Dahlström U, Benson L, Lindholm B, van Diepen M, Dekker FW, Lund LH, Carrero JJ, Savarese G. Use of guideline-recommended medical therapy in patients with heart failure and chronic kidney disease: from physician's prescriptions to patient's dispensations, medication adherence and persistence. *Eur J Heart Fail.* 2022 Nov;24(11):2185-2195. doi: 10.1002/ejhf.2620. Epub 2022 Aug 2. PMID: 35851740; PMCID: PMC10087537.
 49. Arrabal-Durán P, Durán-García ME, Ribed-Sánchez A, Hidalgo-Collazos P, Sanjurjo-Sáez M. Pharmaceutical interventions in prescriptions for patients admitted with chronic renal failure. *Nefrologia.* 2014 Nov 17;34(6):710-5. English, Spanish. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2014.Jul.12541. PMID: 25415570.
 50. Altunbas G, Yazc M, Solak Y, Gul EE, Kayrak M, Kaya Z, Akilli H, Aribas A, Gaipov A, Yazc R, Ozdemir K. Renal Drug Dosage Adjustment According to Estimated Creatinine Clearance in Hospitalized Patients With Heart Failure. *Am J Ther.* 2016 Jul-Aug;23(4):e1004-8. doi: 10.1097/01.mjt.0000434042.62372.49. PMID: 24263162.
- ✉ **Адрес за кореспонденция:**
Светослав Стоев
ул. „Св. Климент Охридски“ 1
Плевен, 5800
e-mail: svetoslav.stoev@mu-pleven.bg
- ORCHID: 0000-0001-6165-5674

**ОБЗОРНИ СТАТИИ
REVIEW ARTICLES****ОСНОВНИ ПОДХОДИ ЗА СИСТЕМНО ЛЕЧЕНИЕ
НА НЕОПЕРАБИЛЕН МАЛИГНЕН ПЛЕВРАЛЕН МЕЗОТЕЛИОМ***Крум Кафеджийски**Медицински колеж, Тракийски университет – Стара Загора***MAIN APPROACHES FOR SYSTEMIC TREATMENT
OF UNRESECTABLE MALIGNANT PLEURAL MESOTHELIOMA***Krum Kafedjiiski**Medical College, Trakia University – Stara Zagora***РЕЗЮМЕ**

Лечението на малигнен мезотелиом продължава да представлява сериозно предизвикателство за клиницистите. Литературният обзор има за цел да предостави новостите в областта на терапията на неоперабилен малигнен плеврален мезотелиом, като са отчетени в детайли видът и дозата на лекарствата в зависимост от хистологичния туморен подтип. Разгледани са редица рискови екзогенни фактори, които имат пряко отношение към възникването на малигнения мезотелиом, както и хистологичните подтипове и системата за стадиране. Също така в детайли е описано системното лечение при първа линия на терапия, последващите такива, текущите възможности на имунотерапията, както и здравните технологии в етап на клинични изпитвания. Установи се, че за пациенти с авансирани злокачествени плеврални мезотелиоми, които не са кандидати за операция, подходът за първоначална терапия зависи от хистологията на карцинома, като за тези с неепителиодни хистологии е показано първоначално лечение с nivolumab и ipilimumab. При епителогенен тип хистология е показана комбинирана химиотерапия с използване на pemetrexed и платинен агент със или без bevacizumab вместо nivolumab и ipilimumab, въпреки че nivolumab и ipilimumab представляват една разумна алтернатива особено за тези пациенти, при които е малко вероятно да понесат химиотерапия.

Ключови думи: малигнен плеврален мезотелиом, неепителиодна и епителогенна хистология, системна терапия, имунотерапия

ABSTRACT

The treatment of malignant pleural mesothelioma continues to pose a significant challenge for clinicians. This review aims to present the latest advancements in the treatment of unresectable malignant pleural mesothelioma, while also considering the details of medication types and dosages in conjunction with tumor histology subtypes. A series of exogenous risk factors directly correlated with the appearance of malignant mesothelioma are reviewed, along with the histological subtypes and the staging system. The systemic treatment during the first line of therapy, subsequent lines of treatment, current immunotherapy options, and health technologies in clinical trials are described in detail. It has been found that for patients with advanced malignant pleural mesothelioma who are not candidates for resection, the initial treatment approach depends on the tumor histology. For those with nonepithelioid histology, first-line treatment with nivolumab and ipilimumab is considered. For patients with the epithelioid histology type, combined chemotherapy with pemetrexed and a platinum agent, with or without bevacizumab, is indicated instead of nivolumab and ipilimumab. However, nivolumab and ipilimumab represent a reasonable alternative, particularly for patients likely to tolerate the chemotherapy regimen poorly.

Keywords: malignant pleural mesothelioma, nonepithelioid and epithelioid histology, systemic treatment, immunotherapy



ВЪВЕДЕНИЕ

Малигненият мезотелиом е рядка неоплазма, която възниква най-често от мезотелиалните повърхности на плевралната кухина, по-рядко от перитонеалната повърхност и изключително рядко от tunica vaginalis или перикарда. Често има изключително лоша прогноза като средната преживяемост е от 4 до 13 месеца за нетретирани пациенти (1) и 6 до 18 месеца за третирани пациенти независимо от терапевтичния подход (2,4). Например от приблизително 3300 случая на мезотелиом, диагностицирани в Съединените американски щати всяка година, само 10 до 15 процента са перитонеални. Перитонеумът е второто най-често срещано място на произход на мезотелиом след плеврата. Патогенезата на всички форми на мезотелиом е силно свързана с индустриални замърсители, от които азбестът е основният канцероген, който се свързва с патогенезата на този карцином. Очаква се пикът на заболяемостта да бъде между 2015 и 2025 г. (5) като плевралният мезотелиом представлява по-голямата част от нарастващия брой случаи. В САЩ и на други места честотата на малигнения плеврален мезотелиом остава стабилна през последните 30 години. За разлика от плевралния мезотелиом, при който преобладават мъжете, като съотношението между мъже и жени е четири към едно, то при малигнения плеврален мезотелиом жените съставляват приблизително една трета до една втора от всички случаи (6). Това се обяснява с рискови фактори, които не са свързани с експозицията към азбест. Средната възраст на манифестиране е от 51 до 59 г., която е дефинирана по-млада от тази на средния пациент с плеврален мезотелиом (7). Въпреки че малигненият плеврален мезотелиом обикновено е заболяване на възрастните, има също научни съобщения за случаи в детска възраст.

РИСКОВИ ФАКТОРИ

От рисковите фактори излагането на азбест е най-важният, който е свързан с последващото развитие на плеврален мезотелиом. Експозицията с него е отговорна за по-голямата част от тежестта на мезотелиома в световен мащаб. Азбестът се среща в почвата и скалите като дълги влакна. Има два основни типа: серпентинова и амфиболова. Около 95 процента от азбеста, произведен и използван по света, е хризотил, който е змийско влакно, което според съобщенията е по-малко канцерогенно (8,9). Признавайки, че някои пациенти с мезотелиом и рак на белия дроб, свързан с азбест, живеят по-

дълго от средния период на преживяемост, проучване от Корея разглежда кохорта от 546 пациенти с мезотелиом и 902-ма пациенти с рак на белия дроб. Всички са били идентифицирани като изложени на въздействието на азбест. И при мезотелиом, и при свързания с азбест рак на белия дроб, тези с професионална експозиция на азбест са имали по-кратки средни времена на преживяемост в допълнение към по-ниските нива на три- и петгодишна преживяемост в сравнение с тези с експозиция на околната среда.

Радиация - Йонизиращото лъчение може да бъде рисков фактор за последващо развитие на мезотелиом с дълъг латентен период между първоначалното лечение и диагностицирането на вторичната малигненост. Две големи проучвания от базата данни за наблюдение, епидемиология и крайни резултати (SEER) установиха, че оцелелите от лимфом на Ходжкин и Неходжкинов лимфом са изложени на повишен риск от мезотелиом (11,12). Повишеният риск е ограничен до тези, които са получили радиация като част от лечението си. Популационна серия от над 40 000 мъже, лекувани за рак на тестисите между 1943 и 2001 г. и проследени в дългосрочен план, установи 10 случая на плеврален мезотелиом (относителен риск 4) при мъже, които са лекувани само с лъчетерапия (13).

Развитието на злокачествен плеврален мезотелиом също се свързва с други източници на радиационно облъчване. В едно проучване излагането на външна радиация в ядрени съоръжения е свързано със значително увеличение на риска от мезотелиом (14). В редки случаи злокачественият плеврален мезотелиом се свързва с приложението на ториев диоксид (Thorotrast), радиоактивен контрастен агент през 30-те и 40-те години на миналия век (15).

Генетични фактори - В едно проучване се описва повишен риск от мезотелиом сред тези, чиито родители или братя и сестри са били диагностицирани със заболяването съответно 3,9 и 12,4 пъти (16).

ХИСТОЛОГИЯ

Малигненият мезотелиом обикновено се класифицира в три широки хистологични подтипа - епителоиден, саркоматоиден и двуфазен (смесен). Въпреки че има редица необичайни и редки варианти, тази категоризация има обща диагностична полезност, тъй като диференциалната диагноза както на доброкачествени, така и на злокачествени лезии, както и последващото имунохистохимично изследване се ръководи от тази подкласификация. Епите-

лоидният вариант е най-често срещаният, включващ около 60 процента от всички мезотелиоми. Типичните хистологични прояви на този подтип включват тубулопапиларни, ацинарни (жлезисти), аденоматоидни и твърди епителоидни модели. Саркоматоидните мезотелиоми са съставени от злокачествени вретеновидни клетки, които могат да имитират злокачествени мезенхимни тумори като лейомиосарком или синовиален сарком (15).

ДИАГНОСТИКА

В повечето случаи се установява плеврален излив с най-често придружаващи симптоми като кашлица, задух и болки в гърдите. Основните диагностични процедури включват:

- Физикален преглед;
- Рентгенография на бял дроб или СТ на гръден кош;
- Биопсия от плеврата;
- Медиастиноскопия - извършва се с цел биопсиране на медиастинален лимфен възел.

TNM система за стадиране

Стадирането на малигнен мезотелиом се основава на известната TNM класификация. За стадира-

• Солитарно огнище на тумор, който е инвазирал меките тъкани на гърдната стена

• Нетрансмурално ангажиране на перикарда

T4 Тумор, ангажирал ипсилатералната плевра с поне една от следните структури:

- Перитонеум
- Контралатералната плевра
- Медиастиналните органи (трахея, сърце, хранопровод, кръвоносни съдове)
- Прешлен, гръбначен стълб
- Вътрешната повърхност на перикарда

N- Регионални лимфни възли

Nx Регионалните лимфни възли не могат да бъдат оценени

N0 Няма метастази в регионалните лимфни възли

N1 Метастази в ипсилатералните лимфни възли

N2 Метастази до контралатералните интраторакални лимфни възли

M- Далечни метастази

M0 Няма далечни метастази

M1 Наличие на далечни метастази

Стадирането на малигнен мезотелиом е представено в табл. 1.

Табл. 1. Стадии на плеврален мезотелиом

Стадий IA	T1	N0	M0
Стадий IB	T2, T3	N0	M0
Стадий II	T1, T2	N1	M0
Стадий IIIA	T3	N1	M0
Стадий IIIB	T1, T2, T3	N2	M0
	T4	N от всяка степен	M0
Стадий IV	T от всяка степен	N от всяка степен	M1

не се използва системата на Международната група по мезотелиом, създадена за нуждите на American Joint Committee on Cancer.

T- Първичен тумор

Tx Първичният тумор не може да бъде оценен

T0 Няма данни за първичен тумор

Tis Карцином *in situ*: инвазия на lamina propria

T1 Тумор, инвазирал само ипсилатералната париетална или висцерална плевра

T2 Тумор, инвазирал ипсилатералната плевра с поне една от следните особености:

- Инвазия на белодробния паренхим
- Инвазия на диафрагмалния мускул

T3 Тумор, ангажирал ипсилатералната плевра с поне една от характеристиките:

- Инвазия на ендоторакална фасция

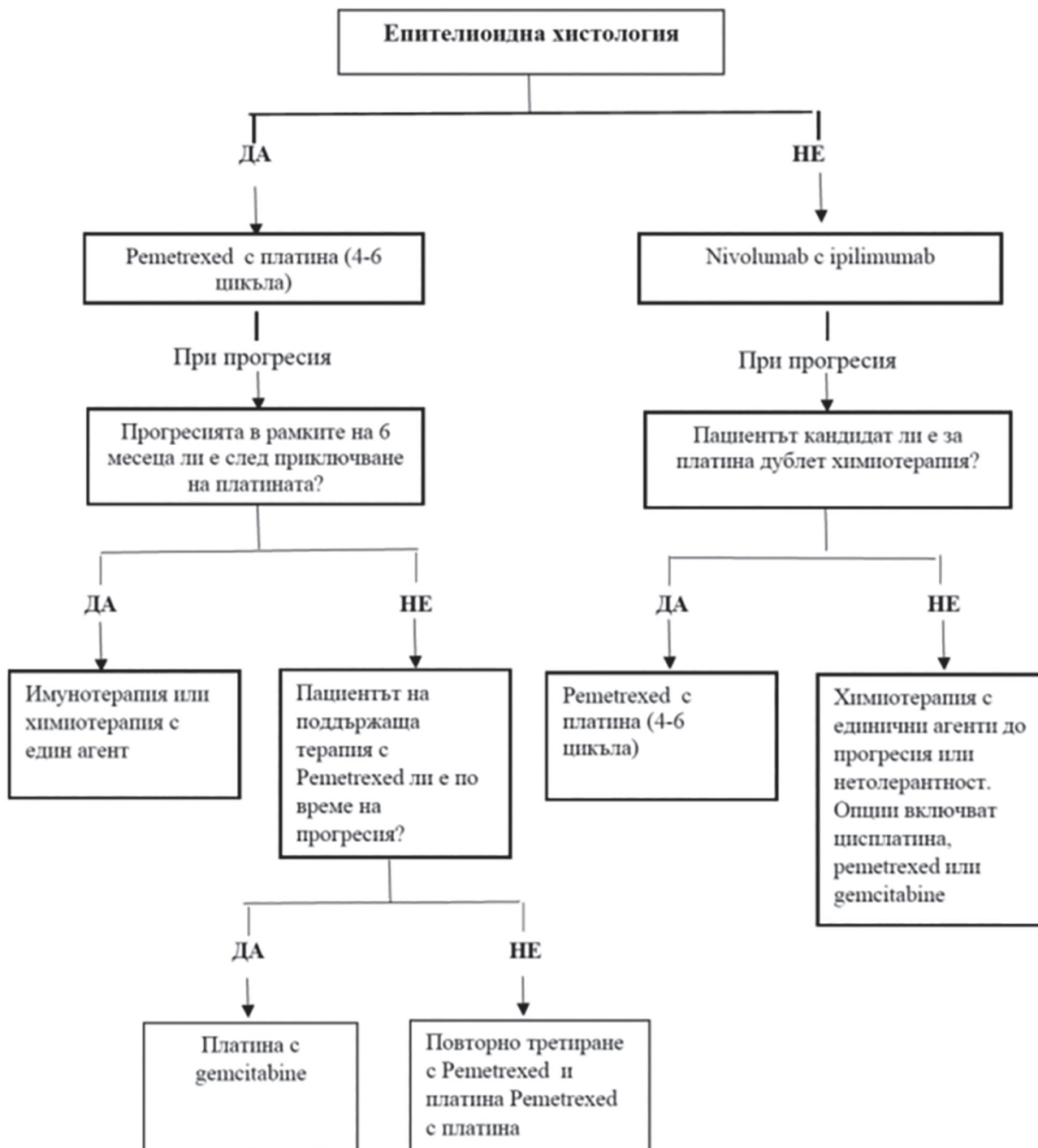
ЦЕЛ

Целта на този научен обзор е да се подчертае нуждата от проучването на нови терапевтични възможности за лечението на неоперабилен малигнен плеврален мезотелиом, тъй като наличните терапии не могат значително да увеличат общата преживяемост при тази болест. Разглеждането на отделните видове терапии в зависимост от хистологичния туморен подтип е вторична цел на обзора. Дискутират се още и възможностите за приложение на нови здравни технологии за лечение, които са в процес на разработване.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Проведено е структурирано литературно търсене на публикувани данни от клинични проучвания за малигнен мезотелиом в MEDLINE и PUBMED, като се използваха следните ключови думи: Malignant mesotheliom; unresectable malignant pleural mesotheliom; systemic treatment; immunotherapy.

Анализът на данни обхваща периода 2019–2024 г. Взеха се под внимание препоръките на ESMO/ASCO ръководствата. Подборът на проучванията също така беше ограничен до регистрационни проучвания, които са довели до одобрение на съответната терапия от страна на Американската агенция по храните и лекарствата (FDA). Допълнително търсене беше проведено, за да може да се включат



Фиг. 1. Алгоритъм за първа линия терапия на лечение за нерезектабилен малигнен плеврален мезотелиом

и предварителните резултати от публикувани резюмета от клинични изпитвания.

РЕЗУЛТАТИ

ПЪРВА ЛИНИЯ ТЕРАПИЯ

Неепителоидна хистология

Nivolumab заедно с ipilimumab е предпочитана комбинация, която е одобрена от FDA за неоперабилен мезотелиом (17,18) и е предложена като първоначална възможност за пациенти с неепителоидни тумори (фиг. 1). Приемливо е обаче също така да се използва химиотерапия от първа линия, запазвайки Nivolumab с Ipilimumab като опция от следваща линия.

В клинично проучване фаза III, включващо 605 пациенти с авансирал, нетретиран досега мезотелиом, пациентите са били назначени на nivolumab (3 mg/kg i.v. веднъж на всеки две седмици) с ipilimumab (1 mg/kg i.v. веднъж на всеки шест седмици) за период до две години, или химиотерапия с платина и pemetrexed (pemetrexed (500 mg/m² i.v.) със cisplatin (75 mg/m² i.v.) или carboplatin (5 mg/mL на min i.v.) веднъж на всеки три седмици за до шест цикъла (19). При средно проследяване от 30 месеца средната обща преживяемост (OS) за тези в групата на nivolumab/ipilimumab е 18 месеца срещу 14 месеца за тези назначени на платинов агент с pemetrexed (коефициент на риск (HR) 0,74, 96,6% CI 0,60–0,91). Двугодишните проценти на OS бяха съответно 41 срещу 27%. Впоследствие докладваните резултати за тригодишна OS са съответно 23 срещу 15% (19).

При анализа на подгрупи полученото подобрене в сравнение с химиотерапията е статистическо значимо сред тези с неепителоидна хистология (18 срещу 9 месеца за nivolumab с ipilimumab спрямо химиотерапия (HR 0,46, 95% CI 0,31–0,68)), но не и за епителоидна хистология (19 срещу 17 месеца, съответно (HR 0,86, 95% CI 0,69–1,08)). Проучването обаче не е имало статистическа значимост за определяне на статистически значими разлики в рамките на подгрупите.

Наличието на лиганд 1 на програмирана клетъчна смърт (PD-L1) има прогностична благоприятна прогноза при приложението на nivolumab с ipilimumab спрямо химиотерапията (съответно 18 спрямо 13 месеца (HR 0,69, 95% CI 0,55–0,87), но според авторите на изследването резултатите от PD-L1 са само описателни, което изключва твърди заключения. Свързани с лечението нежелани реакции от степен ≥ 3 са настъпили при приблизително една трета от пациентите в двете групи, но 15 процента

са прекратили лечението поради токсичност в групата на имунотерапията срещу 7 процента в групата на химиотерапията.

Епителоидна хистология

Препоръчва се използването на Pemetrexed със Cisplatin при пациенти с неоперабилен малигнен епителоиден мезотелиом както за адювантна или неoadювантна терапия, въпреки че nivolumab с ipilimumab представлява една разумна алтернатива особено за тези пациенти, при които е малко вероятно да понесат приложената химиотерапия. След завършване на четири до шест цикъла на базиран на платина дублет терапия някои изследователи третират пациенти с поддържащ pemetrexed до прогресия, въпреки че данните относно поддържащия режим pemetrexed при мезотелиом са доста предважителни.

Комбинацията от pemetrexed и cisplatin, включваща профилактична фолиева киселина и витамин B12, повишава OS в сравнение с монотерапия със cisplatin при пациенти с метастатичен мезотелиом, чието заболяване е или неоперабилно, или които по друг начин не са били кандидати за потенциално куративна хирургия. В единично заслепено проучване EMPHACIS 456 пациенти са третирани със cisplatin (75 mg/m²) и на случаен принцип са рандомизирани или на pemetrexed (500 mg/m²), или на плацебо, администрирани веднъж на всеки три седмици (20). Средната преживяемост е подобрена за комбинацията (12,1 спрямо 9,3 месеца), както и времето до прогресия (5,7 спрямо 3,9 месеца) и степента на обективния отговор (41 спрямо 17%). Проучването EMPHACIS не включва поддържащо рамо с pemetrexed.

По отношение на поддържащото лечение с pemetrexed, в предварителните данни от рандомизирано проучване на 49 пациенти с неоперабилен малигнен плеврален мезотелиом и поне стабилно заболяване след четири до шест цикъла на pemetrexed и базирана на платина химиотерапия, средната преживяемост без прогресия (PFS) между тези назначени на поддържаща терапия с pemetrexed спрямо тези на наблюдение е подобно (3,4 спрямо 3 месеца) (21). Средната OS е 16,3 месеца с pemetrexed и 11,8 месеца на тези на наблюдение - разлика, която не е статистически значима. Като се има предвид, че това изпитване е малко и може да не е установена полза, дори и да е съществувала, някои изследователи продължават да прилагат поддържащ режим на pemetrexed при пациенти, които не са авансирани след първоначалната химиотерапия. Отделно проучване предполага полза от PFS с поддържащ

gemcitabine (22), но предвид липсата на полза от OS, това не е препоръчителна стратегия.

Други терапевтични възможности

Добавянето на bevacizumab представлява все още един доста противоречив подход. Ако се обмисля включването на bevacizumab, пациентите не трябва да имат противопоказания като лошо контролирана хипертония, дълбока венозна тромбоза или вискозна перфорация. Освен това, като се има предвид по-лошата прогноза при по-възрастни пациенти с недребноклетъчен карцином на белия дроб при лечение с bevacizumab, той трябва да се използва с повишено внимание особено при пациенти на възраст над 75 години.

Добавянето на bevacizumab към режима remetrexed-cisplatin подобрява както PFS, така и OS в сравнение с remetrexed и cisplatin без bevacizumab в голямо проучване фаза III, но други проучвания оценяващи добавянето на антиангиогенни агенти към химиотерапията са дали противоречиви резултати. Въз основа на резултатите от проучването MAPS cisplatin-remetrexed- bevacizumab е приет за стандарт във Франция (23).

В проучването MAPS 448 пациенти са разпределени на случаен принцип на remetrexed-cisplatin с bevacizumab или само на remetrexed-cisplatin. Проучването е ограничено до пациенти с малигнен плеврален мезотелиом и са включени само пациенти, които не отговарят на условията за радикална операция. Cisplatin (75 mg/m²) и remetrexed (500 mg/m²) са дадени на ден 1 от всеки от шестте 21-дневни цикъла. Bevacizumab е даден в доза от 15 mg/kg на ден 1 и е продължен като поддържащо лечение на всеки три седмици след завършване на шест цикъла химиотерапия. Резултатите при проследяване от 39 месеца показаха, че PFS е повишена в комбинацията с bevacizumab в сравнение със cisplatin-remetrexed самостоятелно (9,2 спрямо 7,3 месеца; HR 0,61, 95% CI 0,50-0,75). OS също се повишава с комбинацията (18,8 спрямо 16,1 месеца; HR 0,77, 95% CI 0,62-0,95).

Комбинацията на Remetrexed, платина и pembrolizumab е алтернативна стратегия, но е показала скромна полза по отношение на преживяемостта и по-висока токсичност в сравнение с химиотерапията приложена самостоятелно в едно рандомизирано проучване. Ползата е по-очевидна при пациенти с неепителиозна хистология, но тази опция не е сравнена с nivolumab и ipilimumab. В отворено рандомизирано проучване, което включва 440 пациенти с нетретиран авансирал плеврален мезотелиом, добавянето на pembrolizumab към шест

цикъла на химиотерапия, базирана на платина и remetrexed, подобри средната OS (17,3 срещу 16,1 месеца; HR 0,79, 95% CI 0,64–0,98) (24). Тригодишните проценти на OS са съответно 25 спрямо 17%. Процентът на обективни отговори беше съответно 62 срещу 38%.

Gemcitabine е комбиниран с платинови съединения, включително cisplatin, carboplatin и oxaliplatin (25). Степента на отговор за тези комбинации варира от 15 до 48% с приемливи нива на токсичност. Въпреки това gemcitabine не е сравняван с remetrexed и е общоприето, че пациентите с мезотелиом трябва да получават терапия базирана на remetrexed като първа линия на терапия.

Режимът gemcitabine със cisplatin е оценен в многоцентрово проучване фаза II, в което 106 нетретиран преди това пациенти са лекувани с gemcitabine и cisplatin и произволно рандомизирани да получават bevacizumab или плацебо (26). Средната преживяемост е приблизително 15 месеца и в двете рамена на лечение в съответствие с резултатите, които са наблюдавани при cisplatin с remetrexed (27). Не е наблюдавана полза за общата преживяемост при добавянето на bevacizumab към този режим.

ПОСЛЕДВАЩИ ЛИНИИ НА ТЕРАПИЯ

Решението за промяна на терапията често се основава на рентгенографски находки за прогресия (т.е. ново или влошаващо се заболяване) и/или клинично влошаване с повече симптоми на болка, задух или загуба на тегло. Пациенти, които имат значителни странични ефекти от лечението, може също да се нуждаят от промяна в терапията. Няма одобрени от FDA терапии за последващо лечение на мезотелиом.

Имунотерапия

Имунотерапията, използваща чекпойнт инхибитори, предлага една обещаваща възможност за контрол на заболяването (28,29). Pembrolizumab и nivolumab като отделни терапевтични агенти или nivolumab с антитялото ipilimumab, който е инхибитор на цитотоксичния Т лимфоцитен антиген 4 (CTLA-4), са подходящи варианти за лечение на малигнен плеврален мезотелиом, които са показали обещаваща активност. Също така nivolumab с ipilimumab е одобрен от FDA за неоперабилен мезотелиом.

Pembrolizumab - в предварителните резултати от изпитване фаза III на 144-ма пациенти с авансирал третиран мезотелиом pembrolizumab подобрява степента на обективно повлияване в сравнение с gemcitabine или vinorelbine (22 срещу 6%), но и при двете преживяемостта без прогресия (PFS; 2,5 и 3,4 месеца) и общата преживяемост (OS; 10,7 и 11,7 ме-

сеца) съответно за pembrolizumab спрямо химиотерапия са сходни (30). В отделно проучване лечение на 25 пациенти с мезотелиом (88% с предишна системна терапия) с pembrolizumab доведе до пет частични отговора и 13 пациенти със стабилно заболяване, като общата степен на контрол на заболяването е 72% (31). Всички отговорили пациенти са останали на терапия по време на анализа.

Nivolumab - в двойно-сляпо, плацебо-контролирано изпитване, фаза III, сред 332-ма пациенти с мезотелиом рефракторен към платина (95% с плеврален мезотелиом), тези на които е назначен nivolumab, са имали подобрения и в двете PFS (3,0 срещу 1,8 месеца; съотношение на риска (HR) 0,67, 95% CI 0,53–0,85) и OS (10,2 спрямо 6,9 месеца; HR 0,69, 95% CI 0,52–0,91) (32). Най-често съобщаваните нежелани реакции от степен ≥ 3 , които са свързани с лечението, са били диария и реакция свързана с инфузията. Предварителните резултати от отделно проучване фаза II, което включва пациенти с вече третиран рецидивирал мезотелиом, съобщават за обективна степен на отговор и степен на контрол на заболяването съответно от 18 и 40 % с nivolumab като монотерапия (33).

Други имунотерапии - Изследван е инхибиторът на CTLA-4, Tremelimumab, в рандомизирано проучване фаза II на 571 пациенти (DETERMINE), но за съжаление не показва полза за преживяемостта извън плацебо (съответно 7,7 срещу 7,3 месеца; HR 0,92, 95% CI 0,76–1,12) (34). Tremelimumab също е оценен в комбинация с анти тялото срещу лиганд на програмирана клетъчна смърт 1 (PD-L1) durvalumab във фаза II проучване с някои предположения за активност, въпреки че са необходими данни от рандомизирани проучвания. По-старите имунотерапевтични подходи, използващи интерферони или интерлевкин-2 самостоятелно или в комбинация с химиотерапия, не предлагат съществено предимство (35).

Вариантите за химиотерапия от втора линия включват монотерапия с gemcitabine, vinca alkaloids и anthracyclines (36). Като се има предвид вероятната сравнима ефикасност сред терапевтичните агенти от втора линия, изборът между тях трябва да вземе предвид относителните странични ефекти. Gemcitabine причинява миалгии и грипозни симптоми, докато Vinorelbine е по-често свързан с невропатия и изисква централна венозна линия поради риска от екстравазация. Anthracyclines са свързани с кардиотоксичност, което ограничава приемливата продължителност на лечението. Всички могат да причинят миелосупресия. Други мо-

нотерапии включват използването на methotrexate, edatrexate и raltitrexed и те могат да бъдат опции за по-късна терапия.

Терапии в етап на клинични изпитвания

Редица други подходи се проучват в опит да се подобри системната терапия на малигнен плеврален мезотелиом. Никой от тях няма установена роля в лечението на мезотелиом и не е показан извън контекста на официално клинично изпитване. Въпреки че добавянето на **nintedanib** (васкуларен ендотелен растежен фактор (VEGFR), рецептор на тромбоцитен растежен фактор (PDGFR) и тирозин киназен инхибитор на рецептор на фибробластния растежен фактор (FGFR)) към химиотерапията показва първоначална полза за преживяемостта без прогресия при изпитване фаза II (37), впоследствие не се установи полза в проучване във фаза III (6,8 спрямо 7 месеца сред тези, получаващи химиотерапия със или без nintedanib) (38).

Vorinostat, който е перорален инхибитор на histone deacetylase, показва известна активност в първоначално проучване фаза I (39). По-задълбочената оценка обаче не потвърди клинично значима полза от този подход. В проучване фаза III, 661 третирани преди това пациенти са разпределени на рандомизиран принцип или на vorinostat, или на плацебо (40). PFS е удължен с vorinostat. Това увеличение обаче не е клинично значимо. Освен това разликата в общата преживяемост не е значима.

Други експериментални терапевтични агенти, които са изследвани, включват инхибитори на ангиогенезата thalidomide, lurbnectedin и инхибитори на тирозин киназа (sorafenib, sunitinib и imatinib) (41).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечението на малигнен плеврален мезотелиом продължава да бъде сериозно предизвикателство за клиницистите. За пациенти с авансирани злокачествени плеврални мезотелиоми, които не са кандидати за резекция, подходът за първоначална терапия зависи от хистологията, като за тези с неепителиодни хистологии е показано първоначално лечение с nivolumab и ipilimumab, а не химиотерапия. За тези с епителоидни хистологии е показана комбинирана химиотерапия с използване на remetrexed и платинов агент със или без bevacizumab вместо nivolumab и ipilimumab (степен 2C), въпреки че nivolumab и ipilimumab представляват една разумна алтернатива особено за тези пациенти, при които е малко вероятно да понесат прилаганата химиотерапия. Прилагането на имунотерапия на този етап не постигна възлаганите големи надежди. При пациенти,

които имат прогресия след първоначалното лечение с имунотерапия, последващата линия терапия е химиотерапия, като се избира между единична и комбинирана терапия в зависимост от клиничното състояние и предпочитанията на пациента. При тези пациенти, които са първоначално третирани с химиотерапия и прогресират на или в рамките на шест месеца от първоначалния режим, следващият режим е или имунотерапия, или химиотерапия с един агент, който все още не е приложен, вместо по-нататъшно лечение с комбинирана химиотерапия.

ЛИТЕРАТУРА

- Ong ST, Vogelzang NJ. Chemotherapy in malignant pleural mesothelioma. A review. *J Clin Oncol* 1996; 14:1007
- Antman KH. Natural history and epidemiology of malignant mesothelioma. *Chest* 1993; 103:373S.
- Aisner J. Current approach to malignant mesothelioma of the pleura. *Chest* 1995; 107:332S.
- Carbone M, Adusumilli PS, Alexander HR Jr, et al. Mesothelioma: Scientific clues for prevention, diagnosis, and therapy. *CA Cancer J Clin* 2019; 69:402.
- Price B, Ware A. Time trend of mesothelioma incidence in the United States and projection of future cases: an update based on SEER data for 1973 through 2005. *Crit Rev Toxicol* 2009; 39:576.
- Teta MJ, Mink PJ, Lau E, et al. US mesothelioma patterns 1973-2002: indicators of change and insights into background rates. *Eur J Cancer Prev* 2008; 17:525.
- Kaya H, Sezgi C, Tanrikulu AC, et al. Prognostic factors influencing survival in 35 patients with malignant peritoneal mesothelioma. *Neoplasma* 2014; 61:433.
- Asbestos and cancer risk:
- <http://www.cancer.org/cancer/cancercauses/othercarcinogens/intheworkplace/asbestos>
- Hodgson JT, McElvenny DM, Darnton AJ, et al. The expected burden of mesothelioma mortality in Great Britain from 2002 to 2050. *Br J Cancer* 2005; 92:587
- Kang MS, Chae WR, Lee YJ, Moon KW. Occupational and Environmental Asbestos Exposure and Survival of Patients with Asbestos-Related Cancer: A Follow-Up Study on Patients with Malignant Mesothelioma and Asbestos-Related Lung Cancer in Korea. *Toxics* 2023; 12.
- Tward JD, Wendland MM, Shrieve DC, et al. The risk of secondary malignancies over 30 years after the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2006; 107:108.
- Teta MJ, Lau E, Scourman BK, Wagner ME. Therapeutic radiation for lymphoma: risk of malignant mesothelioma. *Cancer* 2007; 109:1432.
- Travis LB, Fosså SD, Schonfeld SJ, et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1354.
- Gibb H, Fulcher K, Nagarajan S, et al. Analyses of radiation and mesothelioma in the US Transuranium and Uranium Registries. *Am J Public Health* 2013; 103:710.
- Andersson M, Wallin H, Jönsson M, et al. Lung carcinoma and malignant mesothelioma in patients exposed to Thorotrast: incidence, histology and p53 status. *Int J Cancer* 1995; 63:330.
- Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Incidence and familial risk of pleural mesothelioma in Sweden: a national cohort study. *Eur Respir J* 2016; 48:873.
- Nivolumab injection. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125554s0891bl.pdf (Accessed on October 05, 2020).
- Ipilimumab injection. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125377s1151bl.pdf
- Peters S, Scherpereel A, Cornelissen R, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 3-year outcomes from CheckMate 743. *Ann Oncol* 2022; 33:488.
- Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21:2636.
- Dudek AZ, Wang XF, Gu L, et al. Randomized phase 2 study of maintenance pemetrexed (Pem) versus observation (Obs) for patients (pts) with malignant pleural mesothelioma (MPM) without progression after first-line chemotherapy: Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 30901 (Alliance). *J Clin Oncol* 2019; 37S: ASCO #8517.
- De Gooijer CJ, van der Noort V, Stigt JA, et al. Switch-maintenance gemcitabine after first-line chemotherapy in patients with malignant mesothelioma (NVALT19): an investigator-initiated, randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9:585.
- Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387:1405.
- Chu Q, Perrone F, Greillier L, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy in untreated advanced pleural mesothelioma in Canada, Italy, and France: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2023; 402:2295.
- Schutte W, Blankenburg T, Lauerwald K, et al. A multicenter phase II study of gemcitabine and oxaliplatin for malignant pleural mesothelioma. *Clin Lung Cancer* 2003; 4:294.
- Kindler HL, Karrison TG, Gandara DR, et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 2012; 30:2509.
- Vogelzang NJ. Chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Lancet* 2008; 371:1640.
- Castagneto B, Zai S, Dongiovanni D, et al. Cisplatin and gemcitabine in malignant pleural mesothelioma: a phase II study. *Am J Clin Oncol* 2005; 28:223.
- Jänne PA, Simon GR, Langer CJ, et al. Phase II trial of pemetrexed and gemcitabine in chemotherapy-naïve malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2008; 26:1465.
- Popat S, Curioni-Fontecedro A, Polydoropoulou V, et al. A multicentre randomized phase III trial comparing pembrolizumab (P) versus single-agent chemotherapy (CT) for advanced pretreated malignant pleural mesothelioma (MPM): Results from the European Thoracic Oncology Platform (ETOP 9-15) PROMISE-meso trial. *Ann Oncol* 2019; 30S: ESMO #LBA91_PR.
- Alley EW, Lopez J, Santoro A, et al. Clinical safety and activity of pembrolizumab in patients with malignant pleural

- mesothelioma (KEYNOTE-028): preliminary results from a non-randomised, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:623.
33. Fennell DA, Ewings S, Ottensmeier C, et al. Nivolumab versus placebo in patients with relapsed malignant mesothelioma (CONFIRM): a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22:1530.
 34. Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L, et al. Second- or third-line nivolumab (Nivo) versus nivo plus ipilimumab (Ipi) in malignant pleural mesothelioma patients: Results of the IFCT-1501 MAPS2 randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2017; 35S: ASCO #LBA8507.
 35. Maio M, Scherpereel A, Calabrò L, et al. Tremelimumab as second-line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): a multicentre, international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:1261.
 36. Parra HS, Tixi L, Latteri F, et al. Combined regimen of cisplatin, doxorubicin, and alpha-2b interferon in the treatment of advanced malignant pleural mesothelioma: a Phase II multicenter trial of the Italian Group on Rare Tumors (GITR) and the Italian Lung Cancer Task Force (FONICAP). *Cancer* 2001; 92:650.
 37. Skubitz KM. Phase II trial of pegylated-liposomal doxorubicin (Doxil) in mesothelioma. *Cancer Invest* 2002; 20:693.
 38. Grosso F, Steele N, Novello S, et al. Nintedanib Plus Pemetrexed/Cisplatin in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma: Phase II Results From the Randomized, Placebo-Controlled LUME-Meso Trial. *J Clin Oncol* 2017; 35:3591.
 39. Scagliotti GV, Gaafar R, Nowak AK, et al. Nintedanib in combination with pemetrexed and cisplatin for chemotherapy-naive patients with advanced malignant pleural mesothelioma (LUME-Meso): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2019; 7:569.
 40. Kelly WK, O'Connor OA, Krug LM, et al. Phase I study of an oral histone deacetylase inhibitor, suberoylanilide hydroxamic acid, in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:3923.
 41. Krug LM, Kindler HL, Calvert H, et al. Vorinostat in patients with advanced malignant pleural mesothelioma who have progressed on previous chemotherapy (VANTAGE-014): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:447.
 42. Nowak AK, Millward MJ, Francis R, et al. Phase II study of sunitinib as second-line therapy in malignant pleural mesothelioma (MPM). *J Clin Oncol* 2008; 26S: ASCO #8063.

✉ **Адрес за кореспонденция:**
проф. Крум Кафеджийски, д. ф.
Тракийски университет – Стара Загора
ул. „Армейска“ 9
Стара Загора, 6000
e-mail: krum.kafedziiski@trakia-uni.bg

ORCID: 0000-0002-4731-9508

ОБЗОРНИ СТАТИИ REVIEW ARTICLES

ПРЕГЛЕД НА ИКОНОМИЧЕСКАТА ТЕЖЕСТ НА МЕТАСТАТИЧНИЯ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

Константин Иванов, Христина Лебанова

Факултет по фармация, Медицински университет – Плевен

REVIEW OF THE ECONOMIC BURDEN OF METASTATIC PROSTATE CANCER

Konstantin Ivanov, Hristina Lebanova

Faculty of Pharmacy, Medical University of Pleven

РЕЗЮМЕ

Карциномът на простатата представлява значително предизвикателство за здравните системи поради нарастващите разходи за лечение в напредналите стадии на заболяването. Целта на този обзор е да анализира икономическата тежест на метастатичния карцином на простатата чрез преглед на съществуващи проучвания, публикувани в последните десет години. Прогресията от неметастатичен към метастатичен стадий значително увеличава здравните разходи, особено по отношение на хоспитализациите, прегледите при специалисти и лекарствената терапия. Ретроспективни анализи показват, че разходите на пациент могат да нараснат до 62 пъти при преминаването към метастатичен стадий. Основни двигатели на разходите са скелетните събития (SREs), които допълнително утежняват болничния престой и лечението. Интервенции, които забавят прогресията на заболяването, могат да намалят икономическата тежест. Настоящият обзор подчертава важноста на ефективни лечения и стратегически подходи за контрол на разходите.

Ключови думи: метастатичен карцином на простатата, икономическа тежест, здравни разходи

ABSTRACT

Prostate cancer poses a significant challenge to healthcare systems due to the rising costs of treatment in the advanced stages of the disease. This review aims to analyze the economic burden of metastatic prostate cancer by reviewing existing studies published in the last ten years. Progression from a non-metastatic to a metastatic stage significantly increases healthcare costs, particularly in terms of hospitalizations, specialist examinations, and drug therapy. Retrospective analyses have shown that costs per patient can increase up to 62-fold when progressing to the metastatic stage. The main cost drivers are skeletal-related events (SREs), which further exacerbate hospital stays and treatment costs. Interventions that slow disease progression can help reduce the economic burden. This review highlights the importance of effective treatments and strategic approaches to cost control.

Keywords: metastatic prostate cancer, economic burden, healthcare costs

ВЪВЕДЕНИЕ

Ракът на простатата е най-разпространената форма на рак при мъжете над 50-годишна възраст. Простатният карцином е хормонозависимо заболяване. Най-засегнати от заболяването са предимно мъже над 50-годишна възраст, като рискът от развитие на заболяването се увеличава с напредване на възрастта. 6 от 10 случая се диагностицират при мъже над 65-годишна възраст. Средната възраст на диагностициране е 66 години (1–3). Към момента това е вторият най-често срещан вид рак при мъжете от всички възрасти, поради застаряването на населението и по-големия брой диагностицирани пациенти вследствие на по-чести прегледи, урологични изследвания и биопсии (4).

В практиката ракът на простатата се класифицира в зависимост от кастрационната резистентност (табл. 1).

По данни на Европейската информационна система за рак (European Cancer Information System - ECIS, <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>), която съдържа данни предоставени от европейски ракови регистри в рамките на проекта „Заболяемост и смъртност в

Европа“ (<https://encr.eu/encr-jrc-project>), заболяемостта от карцином на простатата в България през 2022 г. е 94,3 души на 100 000 мъже и е с 10,7 % пониска от средната за Европейския съюз (6). Тенденциите в заболяемостта от карцином на простатата през последните 20 години се различават между отделните държави в Европа, но съществуват сходства между държавите от един и същи регион. Например в Източна Европа (вкл. България) заболяемостта се увеличава с около 4–9% средногодишно. Характерно е увеличение на заболяемостта с напредване на възрастта след 45 години и 70.9% от случаите с простатен карцином в Европа се диагностицират при мъжете над 65 години. В България смъртността е 40.1/100000 и е със 7% по-висока от средната за Европейски съюз (28 държави). В България се наблюдава най-ниска преживяемост сред европейските държави, участвали в проучването - 68%, при 87% средна преживяемост сред ЕС24, но е установено увеличение с повече от 20% от периода 1995–1999 г. до 2010–2014 г. (7).

По данни на Националния център за обществено здраве и анализи през 2022 г. в България има

Табл. 1. Клинични стадии на простатния карцином

Клиничен стадий	Дефиниция
Локализиран простатен карцином (нематастатичен)	
Новодиагностициран – локализиран	Новодиагностициран, локализиран в жлезата
Новодиагностициран – локално авансирал	Новодиагностициран, „високо-рисков“ локално авансирал тумор, който излиза извън капсулата на простатната жлеза, но няма отдалечени метастази
Покачващи се стойности на PSA – биохимичен неуспех след ооперация /лъчетерапия	Кастрационно-сензитивен, нематастатичен простатен карцином (не се открива при образни изследвания) (nmHSPC)
Неметастатичен кастрационно-резистентен простатен карцином (nmCRPC)	
Покачващи се стойности на PSA – биохимичен неуспех след хормонална терапия (ADT)	Кастрационно-нечувствителен (пациента на адювантна ADT) нематастатичен простатен карцином (не се открива при образни изследвания)
Хормоно-чувствителен метастатичен простатен (mHSPC)	
Новодиагностициран - метастазирал	Метастазирала болест видима на образна диагностика Пациентите или не са лекувани или продължават да имат отговор към хормонална терапия (ADT)
Метастатичен кастрационно-резистентен простатен карцином (mCRPC)	
Асимптоматичен/минимално симптоматичен mCRPC	Химиотерапия - наивни
Симптоматичен mCRPC	Химиотерапия – наивни, прогресирали след AR антагонисти
Прогресирал mCRPC	Прогресирали по време или след първа линия на химиотерапия

Съкращения: PSA – простата специфичен антиген; ADT – андроген-депривационна терапия; AR – андрогенов рецептор

Адаптирано от Scher (2015) (5)

регистрирани 20 275 случая на рак на простата, от които новодиагностицирани са 2357 души (8).

ЦЕЛ

Целта на настоящия обзор е да обобщи и анализира данни за икономическата тежест на метастатичния карцином на простатата в световен мащаб.

МЕТОДИ

Проведен е преглед на публично достъпни научни бази данни (Pubmed, Scopus, Google Scholar и др.) по ключови думи „economic burden AND prostate cancer“ с цел идентифициране на проучвания, които представят данни за икономическата тежест на простатния карцином. Поставен е акцент върху източници, публикувани в последните десет години.

от периода от диагностициране на nmCRPC до прогресията към mCRPC (от 29 192 до 182 156 USD на пациент за година лечение). По подобен начин сред пациентите, обхванати от програмата Medigap, общите разходи за лечение са се увеличили 5,1 пъти при прехода от nmCRPC към mCRPC (от 27 549 до 139 847 USD). Регистрираното увеличение на разходите подчертава значението на интервенции, които биха могли да отложат прогресията на пациентите към следващи стадии.

Употребата на здравни ресурси в напредналите стадии на простатен карцином също е по-висока. При пациентите с mCRPC се налагат повече хоспитализации, прегледи при общопрактикуващи лекари, при специалисти и прием на лекарства спрямо пациенти с nmCRPC (табл. 2).

Консумацията на здравни ресурси е оценена и в

Табл. 2. Консумация на здравни ресурси, свързана с nmCRPC and mCRPC

	nmCRPC		mCRPC	
	Truven Commercial	Truven Medigap	Truven Commercial	Truven Medigap
PPPY среден брой събития (SD)				
Хоспитализации	0.3 (0.7)	0.7 (1.7)	0.8 (1.4)	1.4 (2.3)
Посещения в спешно отделение	0.3 (0.7)	0.4 (1.0)	0.5 (1.0)	0.6 (1.0)
Преглед при мед. специалист	11.8 (7.7)	14.7 (8.7)	20.0 (13.1)	21.4 (11.5)
Посещение на мед. специалист	74.5 (61.9)	65.5 (54.3)	171.5 (104.9)	117.8 (79.9)
Предписания за лекарствени продукти	27.5 (22.2)	32.9 (23.9)	44.5 (26.3)	43.7 (23.2)
PPPY средна дължина на болничен престой (SD)*				
Сред всички пациенти	1.0 (3.8)	3.0 (10.3)	4.7 (11.3)	8.6 (17.2)

mCRPC = метастатичен кастрационно-резистентен простатен карцином; Medigap = Medicare Supplemental Plan; nmCRPC = неметастатичен кастрационно-резистентен простатен карцином; PPPY = на пациент за година
Адаптирано от: Wu et al. (9)

РЕЗУЛТАТИ

Прогресията към метастатичен стадий води до значимо нарастване на разходите за здравните системи и по-голяма икономическа тежест в сравнение с неметастазиращия простатен карцином.

Ретроспективно кохортно проучване в базите данни на Truven Commercial и Medigap за периода 2012–2016г. сравнява употребата на здравни ресурси и общите разходи при пациенти с nmCRPC и mCRPC (9). Средните общи разходи при mCRPC са значимо по-високи спрямо nmCRPC и в двете бази данни. При комерсиално осигурените пациенти общите разходи за лечение са се увеличили 6,2 пъти

едно кохортно наблюдационно проучване в САЩ сред пациенти, които са развили метастази в периода на проучването (2007–2016, N=540) (10). mCRPC води до употребата на значимо повече здравни ресурси на пациент на месец (PPPM) спрямо nmCRPC във всички категории. В периода след метастазиране се наблюдава 2,5 пъти увеличение на броя на хоспитализациите и 6,4 пъти увеличение на продължителността на болничния престой в сравнение с периода преди метастазите ($p<0,01$). При посещенията в спешното отделение е налице 2,0-кратно увеличение в сравнение с периода преди и след метастазиране ($p<0,01$). Наблюдава се и

2,7-кратно увеличение при неспешните хоспитализации в периода след метастазиране ($p < 0,01$).

Основен двигател на нарастване на разходите при пациенти с метастазирал простатен карцином са скелетно-мускулните събития. Резултатите от проучване, проведено в САЩ за периода 1996–2015 г., показват, че при пациентите с SREs има значимо по-висока честота на посещенията в спешно отделение, прегледи при общопрактикуващи лекари и специалисти (11).

Освен това в САЩ е доказано, че 12-месечните разходи за лечение на карцином на простатата се увеличават средно с 67% след първото скелетно събитие (SREs) на пациента (12). В друго проучване в САЩ се съобщава, че въпреки намалението на броя на пациенти със SREs и смъртността, свързана със SREs, между 1998 г. и 2010 г., разходите, свързани с хоспитализациите поради SREs, се увеличават с 92% през този период от време (13). Най-големите разходи за SREs при пациентите със солидни тумори, установени при европейски анализ на разходите, са компресия на гръбначния мозък и операция на кост (съответно €4 884–€12 082 и €3 348–€9 407) (14).

В ретроспективно обсервационно проучване, изследващо преките разходи, свързани със SRE при пациенти с метастатичен рак на простатата ($N=3\ 919$; \$USD 2010), средните разходи за скелетно събитие са 54 751 USD (стандартна грешка [SE]: 3 526 USD) при нужда от болнично лечение и 11 768 USD (SE: 481 USD) при амбулаторно лечение. Най-високи са разходите при болничните епизоди, изискващи операция на костите, възлизащи средно на 88 838 USD (SE: 11 830 USD) на епизод (15).

Един важен фактор за разходите при карцином на простатата е престоят в болница. Пациентите с CRPC консумират прогресивно повече болнични ресурси, когато развият метастази в костите и SREs. Съобщават се разходи за хоспитализация от \$9 728 и \$7 405 съответно при пациенти със и без метас-

тази в костите. Също така вероятността пациентите с метастази да бъдат лекувани в болнични условия е 1.5 пъти по-голяма отколкото при болни без метастази. Те ползват по-често и спешна медицинска помощ (16).

Проведен е един анализ на данни от пациенти с рак в 187 болници в Испания, за да се установи натоварването на болниците, свързано с метастази в костите и SREs. При 7546 включени пациенти с карцином на простатата 3-годишната честота на приемане в болница поради метастази в костите е 163 на 1000, а 3-годишната честота на SREs е 150 на 1000. Разходите за приемане на пациенти с метастази в костите, получили най-малко едно SREs, са по-високи отколкото при болните без SREs (€3 585 спрямо €3 194; p -стойност не се съобщава). Продължителността на престоя в болница също се увеличава при развитие на метастази в костите и SREs, както е показано на фиг. 1 (17).



Фиг. 1. Продължителност на престоя в болница според наличието на метастази в костите и SREs в Испания (2003 г. – 2006 г.)

Адаптирано от: Pockett et al. (17)

Действително престоят в болница по-специално допринася основно за разходите, свързани със SREs. В едно проучване от Нидерландия, съобщаващо данни за разходите през 2013 г., дните на престой в болница са основният фактор за вътреболничните

Табл. 3. Средни разходи, свързани със SREs при пациенти със солидни тумори в Европа (2010 г.)

Скелетно събитие	Среден разход на събитие (€)			
	Германия	Италия	Испания	UK
Невертебрална фрактура	1 720	2 087	3 209	2 254
Вертебрална фрактура	2 124	2 142	6 968	1 015
Облъчване на кост	1,694	2 461	2 378	704
Компресия на гръбначния мозък	5 847	4 884	7 903	12 082
Операция на кост	9 407	3 348	4 263	7 447

Източник: Hechmati et al. (14) pathologic fracture, and spinal cord compression

разходи при карцином на простатата с метастази в костите - 33% от всичките разходи (18). Следващият най-голям допринасящ фактор с 11% от всичките разходи е лечението, в което се включват както ежедневните грижи за лечение, така и лекарствата.

На табл. 4 е представено прогнозното въздействие на ново лечение върху тежестта на заболяването в САЩ (19).

Табл. 4. Прогнозно въздействие на ново лечение за високорисков nmCRPC върху тежестта на заболяването в САЩ (\$USD 2017)

Сценарий	Кумулативна честота на mCRPC от високорисков nmCRPC (2018 to 2024)	Предотвратени нови случаи на mCRPC	Честота на mCRPC от високорисков nmCRPC (2024)	Промяна спрямо базов случай (%)	Общи разходи за mCRPC	Промяна спрямо базов случай (%)
Базов случай	89,015	n/a	37,545	n/a	\$4,285,654,721	n/a
MFS HR: 0.5	68,784	20,231	30,642	-18%	\$3,490,079,293	-19%
MFS HR: 0.4	62,471	26,544	27,965	-26%	\$3,132,911,557	-23%
MFS HR: 0.3	54,984	34,031	24,559	-35%	\$2,677,547,920	-29%

HR = отношение на шансовете; mCRPC = метастатичен кастрационно-резистентен простатен карцином; MFS = преживяемост без метастази; n/a = не е приложимо; nmCRPC = неметастатичен кастрационно-резистентен простатен карцином. Анализът допуска, че 50% от новодиагностицираните пациенти са високорискови. Три сценария за подобряване на ефикасността за ново лечение бяха включени в анализите, с различни HRs за MFS.

Дискусия

В последното десетилетие значително се увеличава ролята на клиничния онкофармацевт за контрола на фармакотерапията при пациентите с рак. Приносът на онкофармацевтите в грижата за пациентите с рак е документирана в няколко проучвания (20,21). Болничните фармацевти, практикуващи в областта на онкологията, са доказали своята значимост при предоставянето на фармацевтични грижи, които имат пряко въздействие върху клиничните резултати и качеството на живот на пациентите (22–25). Обучителните програми за пациентите, които често са отговорност на фармацевтите, доказано повишават нивата на удовлетвореност и водят по повишено придържане към терапията и по-добри резултати (26–29). В многобройни проучвания, включително такива, в които фармацевти участват в контрола и проследяването на терапията с перорални противоракови терапии, са отчетени спестявания, дължащи се предоставените ефективни фармацевтични грижи и програми за подобряване на качеството (30–34). Всичко изброено води до намаляване на икономическата тежест на раковите заболявания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метастатичният карцином на простатата значително увеличава икономическата тежест върху здравните системи, като разходите за лечение и грижи нарастват многократно в сравнение с неметастатичния стадий. Основните фактори, които допринасят за това увеличение, са честите хоспитализации,

лекарствената терапия и скелетно-мускулните събития (SREs), които влошават качеството на живот на пациентите и изискват значителни здравни ресурси. Намаляването на честотата на метастазиране и интервенции, които забавят прогресията на заболяването, могат да доведат до по-ниски разходи и да облекчат натоварването върху здравните системи.

ЛИТЕРАТУРА

- Mottet N, Bergh RCN Van Den, Vice-chair PC, Santis M De, Gillissen S, Govorov A, et al. EAU-ESUR-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer/ Guías Europeas. Eur Assoc Urol 2018 [Internet]. 2018;1–145. Available from: <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018 Nov;68(6):394–424.
- Feher JM, Nagy A, Flasko T. Epidemiology of prostate cancer. Magy Urol [Internet]. 1994 [cited 2022 Sep 3];6(3):229–32. Available from: [/pmc/articles/PMC6497009/](http://pmc/articles/PMC6497009/)
- Culp MBB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. Eur Urol. 2020 Jan 1;77(1):38–52.
- Scher HI, Solo K, Valant J, Todd MB, Mehra M. Prevalence of prostate cancer clinical states and mortality in the United States: Estimates using a dynamic progression model. PLoS One [Internet]. 2015 Oct 13 [cited 2022 Sep 3];10(10):e0140000. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140000>

- 3];10(10):e0139440. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0139440>
6. ECIS - European Cancer Information System. Data explorer | ECIS [Internet]. Estimates of cancer incidence and mortality in 2022, for all countries. 2022 [cited 2024 Sep 8]. Available from: [https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?\\$0-0\\$1-BG\\$2-All\\$4-1\\$3-All\\$6-0,85\\$5-2022,2022\\$7-7\\$CEstByCancer\\$X0_8-3\\$CEstRelativeCanc\\$X1_8-3\\$X1_9-AE27\\$CEstBySexByCancer\\$X2_8-3\\$X2_-1-1](https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?$0-0$1-BG$2-All$4-1$3-All$6-0,85$5-2022,2022$7-7$CEstByCancer$X0_8-3$CEstRelativeCanc$X1_8-3$X1_9-AE27$CEstBySexByCancer$X2_8-3$X2_-1-1)
 7. Димитрова Н. Къде е България на картата на Европа за заболяемост, смъртност и преживяемост от простатен карцином. In: Море2019 Клинично Ръководство. 2019.
 8. НЦОЗА. Регистрирани заболявания и умирения от злокачествени новообразувания в България през периода 2005-2022 година [Internet]. София; 2023. Available from: https://ncpha.government.bg/uploads/magazines/bulletins/oncology_2023.pdf
 9. Wu B, Li SS, Song J, Pericone CD, Behl AS, Dawson NA. Total cost of care for castration-resistant prostate cancer in a commercially insured population and a medicare supplemental insured population. *J Med Econ* [Internet]. 2020 Jan 2 [cited 2024 Sep 8];23(1):54–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31589086/>
 10. Li S, Ding Z, Lin JH, Pericone C, Behl AS, Shore ND. Assessment of health care resource utilization (HRU) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC). *J Clin Oncol* [Internet]. 2018 Sep 25 [cited 2024 Sep 8];36(30_suppl):89–89. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.36.30_suppl.89
 11. McKay R, Haider B, Duh MS, Valderrama A, Nakabayashi M, Fiorillo M, et al. Impact of symptomatic skeletal events on health-care resource utilization and quality of life among patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. *Prostate Cancer Prostatic Dis* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2024 Sep 8];20(3):276–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28220804/>
 12. Jayasekera J, Onukwugha E, Bikov K, Mullins CD, Seal B, Hussain A. The economic burden of skeletal-related events among elderly men with metastatic prostate cancer. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2014 Feb [cited 2024 Sep 8];32(2):173–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24435407/>
 13. Roghmann F, Antczak C, McKay RR, Choueiri T, Hu JC, Kibel AS, et al. The burden of skeletal-related events in patients with prostate cancer and bone metastasis. *Urol Oncol Semin Orig Investig* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2024 Sep 8];33(1):17.e9-17.e18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25443265/>
 14. Hechmati G, Cure S, Gouépo A, Hoefeler H, Lorusso V, Lüftner D, et al. Cost of skeletal-related events in European patients with solid tumours and bone metastases: Data from a prospective multinational observational study. *J Med Econ* [Internet]. 2013 [cited 2024 Sep 8];16(5):691–700. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23441975/>
 15. Hagiwara M, Delea TE, Saville MW, Chung K. Healthcare utilization and costs associated with skeletal-related events in prostate cancer patients with bone metastases. *Prostate Cancer Prostatic Dis* [Internet]. 2013 Mar [cited 2024 Sep 8];16(1):23–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23146970/>
 16. Seal B, Sullivan SD, Ramsey SD, Asche C V., Shermock K, Sarma S, et al. Comparing Hospital-Based Resource Utilization and Costs for Prostate Cancer Patients With and Without Bone Metastases. *Appl Health Econ Health Policy* [Internet]. 2014 Sep 25 [cited 2024 Sep 8];12(5):547–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25005491/>
 17. Pockett RD, Castellano D, Mcewan P, Oglesby A, Barber BL, Chung K. The hospital burden of disease associated with bone metastases and skeletal-related events in patients with breast cancer, Lung cancer, Or prostate cancer in Spain. *Eur J Cancer Care (Engl)* [Internet]. 2010 Nov [cited 2024 Sep 8];19(6):755–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19708928/>
 18. Ter Heine R, Frederix GW, Geenen JW, Hövels AM, Van Vulpen M, Kooistra A, et al. Cost of illness of metastatic prostate cancer: A perspective of costs for new treatment options in the Netherlands. *J Comp Eff Res* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2024 Sep 8];6(7):575–81. Available from: <https://becarispublishing.com/doi/10.2217/cer-2017-0026>
 19. Scher HI, Solo K, Valant J, Todd MB, Mehra M. Prevalence of prostate cancer clinical states and mortality in the United States: Estimates using a dynamic progression model. *PLoS One* [Internet]. 2015 Oct 13 [cited 2024 Sep 8];10(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26460686/>
 20. M Segal E, Bates J, Fleszar SL, Holle LM, Kennerly-Shah J, Rockey M, et al. Demonstrating the value of the oncology pharmacist within the healthcare team [Internet]. Vol. 25, *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. *J Oncol Pharm Pract*; 2019 [cited 2024 Sep 8]. p. 1945–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31288634/>
 21. Holle LM, Segal EM, Jeffers KD. The Expanding Role of the Oncology Pharmacist. *Pharmacy* [Internet]. 2020 Jul 25 [cited 2024 Sep 8];8(3):130. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31288634/>
 22. Lopez-Martin C, Garrido Siles M, Alcaide-Garcia J, Faus Felipe V. Role of clinical pharmacists to prevent drug interactions in cancer outpatients: a single-centre experience. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2014 Nov 12 [cited 2024 Sep 8];36(6):1251–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25326824/>
 23. Jackson K, Letton C, Maldonado A, Bodiford A, Sion A, Hartwell R, et al. A pilot study to assess the pharmacy impact of implementing a chemotherapy-induced nausea or vomiting collaborative disease therapy management in the outpatient oncology clinics. *J Oncol Pharm Pract* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2024 Sep 8];25(4):847–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29587608/>
 24. Battis B, Clifford L, Huq M, Pejoro E, Mambourg S. The impacts of a pharmacist-managed outpatient clinic and chemotherapy-directed electronic order sets for monitoring oral chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2024 Sep 8];23(8):582–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27733666/>
 25. Muluneh B, Schneider M, Faso A, Amerine L, Daniels R, Crisp B, et al. Improved Adherence Rates and Clinical Outcomes of an Integrated, Closed-Loop, Pharmacist-Led Oral Chemotherapy Management Program. *J Oncol Pharm Pract* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2024 Sep 8];14(6):e324–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29799768/>
 26. Holle LM, Puri S, Clement JM. Physician-pharmacist collaboration for oral chemotherapy monitoring: Insights from an academic genitourinary oncology practice. *J Oncol Pharm Pract* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2024 Sep 8];22(3):511–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25900102/>
 27. Atreja A, Bellam N, Levy SR. Strategies to enhance patient adherence: Making it simple. *MedGenMed Medscape Gen*

- Med [Internet]. 2005 [cited 2024 Sep 8];7(1):4. Available from: /pmc/articles/PMC1681370/
28. Crespo A, Tyszka M. Evaluating the patient-perceived impact of clinical pharmacy services and proactive follow-up care in an ambulatory chemotherapy unit. *J Oncol Pharm Pract* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2024 Sep 8];23(4):243–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26911478/>
 29. Watkins JL, Landgraf A, Barnett CM, Michaud L. Evaluation of pharmacist-provided medication therapy management services in an oncology ambulatory setting. *J Am Pharm Assoc* [Internet]. 2012 [cited 2024 Sep 8];52(2):170–4. Available from: /pmc/articles/PMC3868215/
 30. Amerine LB, Chen SL, Daniels R, Key N, Eckel SF, Savage SW. Impact of an innovative blood factor stewardship program on drug expense and patient care. *Am J Heal Pharm* [Internet]. 2015 Sep 15 [cited 2024 Sep 8];72(18):1579–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26346214/>
 31. Wong SF, Bounthavong M, Nguyen C, Bechtoldt K, Hernandez E. Implementation and preliminary outcomes of a comprehensive oral chemotherapy management clinic. *Am J Heal Pharm* [Internet]. 2014 Jun 1 [cited 2024 Sep 8];71(11):960–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24831001/>
 32. Chung C, Collins A, Cui N. Development and implementation of an interdisciplinary oncology program in a community hospital. *Am J Heal Pharm* [Internet]. 2011 Sep 15 [cited 2024 Sep 8];68(18):1740–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21880891/>
 33. Randolph LA, Walker CK, Nguyen AT, Zachariah SR. Impact of pharmacist interventions on cost avoidance in an ambulatory cancer center. *J Oncol Pharm Pract* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2024 Sep 8];24(1):3–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27682600/>
 34. Whitman A, DeGregory K, Morris A, Mohile S, Ramsdale E. Pharmacist-led medication assessment and deprescribing intervention for older adults with cancer and polypharmacy: a pilot study. *Support Care Cancer* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2024 Sep 8];26(12):4105–13. Available from: /pmc/articles/PMC6204077/

✉ **Адрес за кореспонденция:**
доц. маг. фарм. Христина Лебанова, дф
Факултет по фармация
ул. „Климент Охридски“ 1
Плевен, 5800
e-mail: hristina.lebanova@mu-pleven.bg

ORCID: 0000-0003-4835-6965

**ОБЗОРНИ СТАТИИ
REVIEW ARTICLES****ФАРМАКОТЕРАПИЯ НА НЕДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН РАК НА БЕЛИЯ ДРОБ С EGFR АКТИВИРАЩИ МУТАЦИИ С ТИРОЗИН-КИНАЗНИ ИНХИБИТОРИ - РОЛЯ НА БОЛНИЧНИТЕ ФАРМАЦЕВТИ ЗА ПРЕДОТВРАТЯВАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРИ ТОЗИ КЛАС ЛЕКАРСТВА***Иванка Мутафова**Факултет по фармация, Медицински университет – Варна***PHARMACOTHERAPY OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER WITH EGFR ACTIVATING MUTATIONS USING TYROSINE KINASE INHIBITORS: THE ROLE OF HOSPITAL PHARMACISTS IN PREVENTING DRUG-DRUG INTERACTIONS IN THIS CLASS OF MEDICINES***Ivanka Mutafova**Faculty of Pharmacy, Medical University of Varna***РЕЗЮМЕ**

Насоките на европейските и американските онкологични асоциации препоръчват таргетната терапия като стандартно лечение при напреднал недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД) стадий IV с положителни резултати от молекулярни тестове (т.е. с доказани онкогенни драйвери). Мутация на EGFR е идентифицирана при рак на белия дроб (РБД) през 2004 г. и е била първата цел на геномно-ориентирана терапия. Две мутации, делеции в екзон 19 и единичната аминокиселинна субституция L858R в екзон 21, заедно представляват ~85% от наблюдаваните EGFR мутации при НДКРБ и придават чувствителност към EGFR тирозин-киназни инхибитори (TKIs). Към настоящия момент има одобрени и използвани в клиничната практика пет EGFR TKIs от три поколения: първа Erlotinib и Gefitinib, втора Afatinib и Dacomitinib и трета Osimertinib. С изключение на afatinib, който е субстрат на транспортери P-gp и BCRP, останалите EGFR TKIs имат чернодробен метаболизъм чрез ензимите цитохром 450 (CYP). Тъй като най-често докладваните клинично значими взаимодействия се дължат на модулиране на активността на лекарство метаболизиращите ензими или на трансмембранни транспортери, това е предпоставка за различни по интензитет лекарствени взаимодействия, които могат да окажат влияние върху безопасността и/или терапевтичния ефект на лекарствата. Специалистите по болнична фармация имат ключова роля в лечението на онкологични заболявания с TKIs поради възможността за ранното откриване на потенциални лекарствени взаимодействия и нежелани лекарствени реакции и обучение на пациентите.

Ключови думи: Недребноклетъчен белодробен карцином, EGFR, тирозин-киназни инхибитори, специалисти болнична фармация

ABSTRACT

European and American Cancer Society guidelines recommend targeted therapy as the standard treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) stage IV with positive molecular test results (i.e., proven oncogenic drivers). In 2004, an EGFR mutation was identified in lung cancer, becoming the first target of genome-directed therapy. Two mutations, deletions in exon 19 and the single amino acid substitution L858R in exon 21, together account for approximately 85% of the observed EGFR mutations in NSCLC and confer sensitivity to EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs). Currently, there are five EGFR TKIs from three generations approved and used in clinical practice: first-generation Erlotinib and Gefitinib; second-generation Afatinib and Dacomitinib; and third-generation Osimertinib. Afatinib is a P-gp and BCRP substrate, whereas the other EGFR TKIs undergo hepatic metabolism via cytochrome P450 (CYP) enzymes. Since the most frequently reported clinically relevant interactions are due to modulation of drug-metabolizing enzymes or transmembrane transporters, this presents



a potential for drug-drug interactions of varying intensity that may influence the safety and/or therapeutic effect of the drugs. Hospital pharmacy professionals play a key role in the treatment of oncology patients receiving TKIs by detecting potential drug-drug interactions and adverse drug reactions early, as well as through patient education.

Keywords: Non-small cell lung cancer (NSCLC); EGFR; tyrosine kinase inhibitors (TKIs); hospital pharmacists

ВЪВЕДЕНИЕ

Ракът на белия дроб (РБД) е бил рядкост преди появата на тютюнопушенето и дори не е бил признат като обособена болест до 1761 г. Преди 150 години това е било изключително рядко заболяване, като през 1878 г. злокачествените белодробни тумори представляват само 1% от всички ракови заболявания, наблюдавани при аутопсия в Института по патология на Дрезденския университет в Германия. Към 1918 г. процентът е нараснал до почти 10%, а към 1927 г. - над 14% (1).

По данни на СЗО през 2020 г. РБД заема второ място (след рака на гърдата) по брой новорегистрирани случаи - около 2,2 милиона по света. В световен мащаб той е с най-висока смъртност сред всички видове онкологични заболявания - през 2020 г. са настъпили приблизително 1.8 милиона смъртни случая, или 18% от всички смъртни случаи от рак (2).

По данни на Националния център по обществено здраве и анализи към Министерството на здравеопазването през 2022 г. в България са регистрирани общо 26 235 новооткрити случая на злокачествени заболявания (405.8/100 000). От тях 2678 (41.4/100 000) са новооткритите случаи на злокачествени заболявания на дихателни органи и гръден кош, от които 2233 случая (34.5/100 000) са локализирани в трахея, бронхи, бял дроб (3).

ЦЕЛ

Да се представят мутациите в EGFR гена при НДКРБД. Вторична цел е да бъдат разгледани и анализирани одобрените за лечение на НДКРБД с EGFR мутации тирозин-киназни инхибитори от фармакологична гледна точка, като се постави фокус върху фармакокинетичните (ФК) характеристики, възможните лекарствени взаимодействия и тяхното управление и нежелани лекарствени реакции (НЛР). Да се определи ролята на специалистите по болнична фармация в комплексния терапевтичен подход при лечение на НДКРБД с EGFR мутации и за идентифициране на лекарствени взаимодействия.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Преглед на информацията, официално публично предоставена от притежателите на разрешенията за употреба на тирозин-киназните инхибитори насочени срещу мутации на EGFR при НДКРБД, публикувани данни от клинични изпитвания, потенциални лекарствени взаимодействия и докладвани НЛР.

РЕЗУЛТАТИ

РБД е първично злокачествено новообразуване, произхождащо от тъканите на бронхите или белия дроб. Това е молекулярно хетерогенно заболяване и може се раздели на два основни подтипа: недребноклетъчен (НДКРБД) и дребноклетъчен рак на белия дроб (ДКРБД) (4). НДКРБД е злокачествено епително новообразуване, произхождащо от бронхиалния и по-рядко от алвеоларния епител на белите дробове. ДКРБД (около 15% от случаите на РБД) е силно агресивен и почти винаги се среща при пушачи. Произлиза от невроендокринни прекурсори и патоморфологично се отличава с еднакви малки кръгли или вретеновидни клетки с висок митотичен индекс с оскъдна цитоплазма. Характеризира се с изключително бързо време на удвояване и стандартното оцветяване с хематоксилин и еозин е достатъчно за поставяне на хистологичната диагноза (5).

Онкогенни драйвер мутации при НДКРБД

През последните години се наблюдават промени в разпределението на хистологичните варианти на НДКРБД, като се увеличава честотата на белодробния аденокарцином и намалява честотата на плоскоклетъчния карцином. Повечето онкогенни промени възникват при белодробния аденокарцином, като най-честите генетични промени са EGFR- и KRAS активиращи мутации, следвани по честота от пренареждания на ALK и ROS1, BRAF мутации, мутации на MET екзон 14 и MET амплификации, RET генни сливания и HER2 мутации. Генни сливания на NTRK и NRG1 се срещат сравнително рядко при НДКРБД (6).

Разпространението на мутациите, които водят до НДКРБД, зависи от много фактори, включително

расата, стадия на заболяването и проведеното лечение.

Проучване на Skoulidis и сътр. за разпространението на водещите (драйвер) мутации показва как случаите на драйвер мутации варират между ранен и метастатичен НДКРБД. Случаите на KRAS варира много малко, докато броят на туморите с EGFR водещи мутации се удвоява до момента, в който болестта стане метастатична (7).

Лечение на НДКРБД с TKIs при доказани онкогенни драйвер мутации

Таргетна терапия. Насоките на ASCO, NCCN и ESMO препоръчват таргетната терапия като стандартно лечение при напреднал НДКРБД стадий IV с положителни резултати от молекулярни тестове (т. е. с доказани онкогенни драйвери). Имунотерапията направи революция в лечението на напреднал НДКРБД без онкогенни промени, но тя има слаб ефект при почти всички подтиповете НДКРБД с онкогенни промени, с изключение на малка част от тях. Това е характерно за туморната биология на РБД, причинен от онкогени, които имат слаба имунна среда и

Табл. 1. Молекулярни онкогенни драйвер аберации и налични таргетни терапии (Адаптирана по König и сътр) (12)

Промени в геномния драйвер	Най-често срещан подтип	Одобрена таргетна терапия
KRAS мутации	G12C, G12V, G12D	KRAS G12C инхибитори: Sotorasib, Adagrasib
EGFR мутации	Делеция 19, L858R	Първа генерация EGFR инхибитори: Erlotinib, Gefitinib Втора генерация EGFR инхибитори: Afatinib, Dacomitinib Трета генерация EGFR инхибитор: Osimertinib
	Не чести EGFR мутации: G719X в ехон 18 L861Q в ехон 21 S768I в ехон 20	Afatinib, Osimertinib
	Екзон 20 инсерция	Биспецифично анти тяло EGFR + MET: Amivantamab-vmjw (Mobocertinib) получава ускорено одобрение от FDA през 2021 г., но през 2023 г. е оттеглен от пазара)
	T790M мутация в ехон 20	Osimertinib
VEGF		Използван в комбинация с EGFR-TKI: Bevacizumab, Ramucirumab
ALK генни пренареждания	EML4-ALK сливане	Първа генерация ALK инхибитор: Crizotinib Втора генерация ALK инхибитори: Ceritinib, Alectinib, Brigatinib Трета генерация ALK инхибитор: Lorlatinib ALK, ROS1 и pan-TRK инхибитор: Entrectinib
HER2 промени	HER2 усилване HER2 Ехон 20 мутация	Trastuzumab + XT, Pan-HER инхибитори Анти тяло-лекарство конюгати: ado-trastuzumab emtansine, trastuzumab deruxtecan HER2 Ехон 20 инхибитори: Mobocertinib получава ускорено одобрение от FDA през 2021 г., но през 2023 г. е оттеглен от пазара
BRAF мутации	V600E	BRAF инхибитор: Dabrafenib MEK инхибитор: Vemurafenib BRAF + MEK инхибиране: Dabrafenib + Trametinib
ROS1 генни пренареждания	Сливания с различни партньори	ROS1, ALK и MET инхибитор: Crizotinib ROS1 и ALK инхибитори: Ceritinib, Lorlatinib ROS1, ALK и pan-TRK инхибитор: Entrectinib ROS1 и pan-TRK инхибитори: Repotrectinib, Taletrectinib
Пренареждания на RET гена	RET-KIF5B	RET инхибитори: Selpercatinib, Pralsetinib
MET промени	MET усилване Екзон 14 пропускащи мутации	MET, ALK и ROS1 инхибитор: Crizotinib MET инхибитори: Capmatinib, Tepotinib
NTRK генни сливания	NTRK 1, 2, 3 с различни партньори за сливане	Pan-TRK, ALK и ROS1 инхибитор: Entrectinib Pan-TRK инхибитор: Larotrectinib

поради единични задвижващи канцерогенни драйвери липсва неоантигенното богатство и големият брой соматични мутации, предизвикани от тютюнопушенето, както се наблюдава при туморите без онкогенни промени (8). Важно е да се отбележи, че при пациенти, които имат едновременно висока експресия на PD-L1 и молекулярен биомаркер, таргетната терапия се препоръчва пред имунотерапията, тъй като таргетната терапия показва по-високи нива на отговор при първа линия и по-добра поносимост,

нови промени, които се появяват като механизми на геномната резистентност (8). Активиращи мутации в гена на рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR) се срещат при 10–20% от пациентите от кавказката раса и поне 30–40% от пациентите от азиатската раса с НДКРБД аденокарцином (предимно при жени и непущачи). Рецепторът за епидермалния растежен фактор (EGFR) принадлежи към фамилията erbB от близко свързани рецепторни тирозин-кинази, които включват erbB1 (известен също

Табл. 2. Фамилията EGFR. Адаптирана по Burgess и сътр. (13)

Рецептор	Синоними	Открит от
EGFR	erbB1, HER1	Carpenter и сътр. (1975) и Ullrich и сътр. (1984)
erbB2	HER2, neu	Stern и сътр. (1986); Bargmann и Weinberg (1988)
erbB3	HER3	Plowman и сътр. (1990)
erbB4	HER4	Plowman и сътр. (1993)

докато онкогенно зависимите тумори показват умерен или малък отговор към имунотерапията (9). При НДКРБД с онкогенни промени се наблюдават четири критични сигнални пътя: JAK-STAT, MAPK, PLC-гама (фосфолипаза C гама) и PI3K-AKT. Тези пътища са добре известни контролери на прогресията на клетъчния цикъл, пролиферацията и апоптозата/клетъчното оцеляване. Дерегулацията е честа характеристика на злокачествените заболявания. Промените в ключовите пътища повлияват на модификациите на ДНК метилиране и са засегнати посттранслационните хистонови модификации (10).

В момента има известен напредък при лечението на напреднал и метастатичен НДКРБД, но и все още предизвикателства (11). Прогресията в лечението се отнася по-специално за подгрупата на НДКРБД с онкогенни драйвер промени. Докато лечението на НДКРБД с мутации на рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR) и ALK пренареждания е утвърдено и доказано с различни инхибитори на тирозин-киназата (TKIs), през последните няколко години бяха идентифицирани нови цели и бяха въведени нови TKIs, моноклонални антитела и таргетни терапии в клиничната практика (табл. 1).

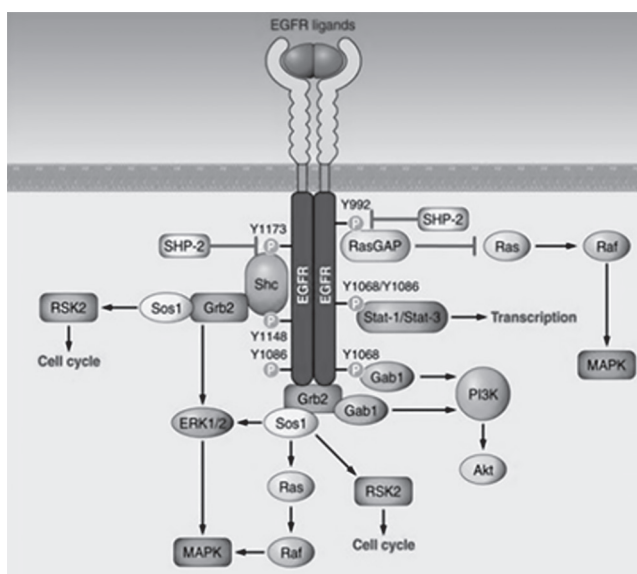
Рецептор за епидермалния растежен фактор (EGFR)

За първи път мутация на EGFR е идентифицирана при РБД през 2004 г. и е била първата цел на геномно-ориентирана терапия, одобрена от FDA. В нелекувана среда мутацията в EGFR гена е взаимно изключваща се с повечето други онкогенни изменения. След селективен терапевтичен натиск обаче EGFR мутацията може да съществува съвместно с

като EGFR), erbB2 (HER2), erbB3 и erbB4 (табл. 2).

Въпреки че техните основни структури са сходни, всяка от тези тирозин-кинази има различни свойства, включително вариации в тирозин-киназната активност. EGFR има екстрацелуларен N-терминален лиганд-свързващ домейн, трансмембранен липофилен домейн и C-терминален вътреклетъчен тирозин-киназен (TK) домейн и регулаторни домейни. Свързването на лиганда към извънклетъчния домейн води до образуване на хомо- или хетеродимери в семейството на EGFR и последващо активиране на TK домейн (14). EGFR се активира от множество лиганди, включително епидермален растежен фактор (EGF), трансформиращ растежен фактор алфа (TGF)- α , HB-EGF, бета-целулин, амфирегулин, епирегулин и епиген. При свързване на специфичния лиганд (напр. EGF) нормално функциониращият EGFR претърпява конформационна промяна и настъпва фосфорилиране на вътреклетъчния домейн, което води до сигнална трансдукция надолу по различни пътища. При клетки с мутации в гена на EGFR рецепторът е конституционално активиран, без индуцирана от лиганд стимулация. Три са основните сигнални пътища: Ras/MAPK, PI3K/Akt и JAK/STAT, които в променените клетки водят до неконтролирана пролиферация, клетъчна трансформация, ангиогенеза, инхибиране на апоптозата, инвазия и метастази (14,15,16) (фиг. 1).

В нетрансформираните клетки активирането на EGFR задейства инхибиторни механизми, включително дефосфорилиране и инактивиране с индуцируеми инхибитори на обратната връзка, действащи като туморни супресори (17). Има три основни



Фиг. 1. Потенциални сигнални пътища на EGFR, активирани чрез свързване на лиганд. След свързване редица цитоплазматични тирозинови остатъци се автофосфорилират от вътрешната рецепторна киназа. Основните пътища, медиращи действията на EGFR, включват Ras/Raf/MAPK, Stat-1/Stat-3, PI3K/Akt и Shc/Grb2/Sos1/Rsk2, въпреки че се съобщава също, че други сигнални молекули медиращи действията на EGFR. (Адаптирана по Jianchun Chen и сътр.) (15)

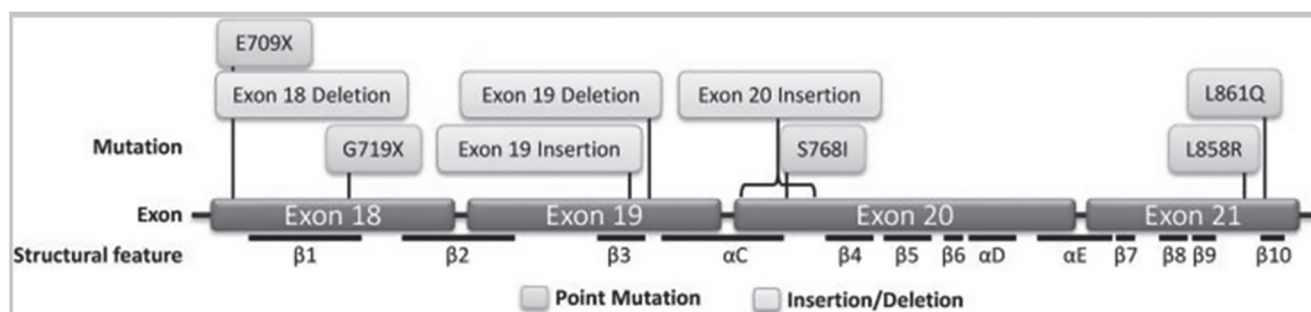
механизма, които водят до активиране на EGFR в злокачествените клетки: повишена експресия на EGFR, повишено производство на лиганд и наличие на EGFR-активиращи мутации. При НДКРБД със свръх експресиран EGFR инхибирането на ре-

цепторното сигнализиране е въведено като таргетно лечение с тирозин-киназни инхибитори (TKI) (18).

Генът за EGFR се намира в късото рамо на хромозома 7 (7p11.2), обхваща около 200 kb, съдържа 28 екзона и кодира протеин от 1210 аминокиселини (14).

Две мутации, делеции в екзон 19 и единичната аминокиселинна субституция L858R в екзон 21, често наричани „класически“ EGFR мутации, заедно представляват ~85% от наблюдаваните EGFR мутации при НДКРБ и придават чувствителност към EGFR тирозин-киназни инхибитори (TKI) (фиг. 5). Мутациите в гена за EGFR могат да бъдат доказани чрез имунохистохимия (ИHC) или секвениране от следващо поколение (NGS) (20). EGFR-TKIs са стандартната терапия за първа линия за метастатичен НДКРБД с EGFR мутации, с три поколения TKIs, които демонстрират по-добри резултати и по-ниска токсичност в сравнение със стандартната химиотерапия (ХТ), със средна PFS от 11,0 месеца (gefitinib или erlotinib) срещу 5,6 месеца (ХТ) (21) (табл. 3).

Първоначално се е смятало, че erlotinib и gefitinib, два EGFR-TKI от първо поколение, имат скромна активност. При неселектирана, лекувана преди това популация с авансирал НДКРБД и двата медикамента имат ORR между 10 и 20% и PFS около 3 месеца. На биологично ниво по-голямата част от откритите мутации на EGFR са делеции на екзон 19 и точкови мутации на екзон 21 L858R. Те



Фиг. 2. Схема, показваща позицията на мутациите в гена на EGFR и структурните характеристики на EGFR. В оранжево са показани точкови мутации, в синьо са показани мутации на вмъкване/изтриване. (Адаптирана по Harrison и сътр.) (19)

Табл. 3. TKI одобрени за лечение на НДКРБД. Икотиниб е одобрен само от регулаторните органи в Китай. Олмутиниб е одобрен само от регулаторните органи в Корея. (Адаптирана по Jiajia Wu и Zhenghong Lin (10) и Chevallier и сътр.) (20)

Поколение	Лекарство	Разрешение за употреба от:	Обратим/необратим	ORR	Средна PFS (месеци)	OS (месеци)
Първо	Erlotinib	FDA, EMA	Обратим инхибитор	62%-83%	9.7	19.3-26.3
	Gefitinib	FDA, EMA	Обратим инхибитор	73.7%	10.8	22
	Icotinib	Одобрен само в Китай	Обратим инхибитор	25.8%	10	17.6
Второ	Afatinib	FDA, EMA, Китай	Необратим инхибитор	56%-67%	11	25.8
	Dacomitinib	FDA, EMA	Необратим инхибитор	74.9%	14.7	34
Трето	Osimertinib	FDA, EMA	Необратим инхибитор	80%	18.9	38.6
	Olmotinib	Одобрен само в Корея	Необратим инхибитор	NR	NR	NR

показват 100 пъти по-голяма чувствителност към инхибиране с EGFR-TKIs от първо поколение отколкото EGFR мутациите от див тип. Проведените след това рандомизирани проучвания потвърждават по-голямата ефикасност на инхибирането на EGFR в сравнение със стандартната ХТ при пациенти с напреднал НДКРБД с EGFR мутации. За разлика от резултатите, наблюдавани при неселектирани пациенти, тези проучвания показаха ORR до 75% и средна PFS от около 10 месеца. Благодарение на по-високата клинична ефикасност и по-ниската токсичност на TKIs в сравнение с ХТ, TKIs са установени като стандартна първа линия терапия за напреднал НДКРБД с EGFR мутации. Това е ключово откритие и подчертава значението на подбора на пациентите и персонализираната медицина (8).

Всички пациенти, лекувани с EGFR-TKIs от първо поколение, развиват придобитата резистентност през първата година от лечението. Една допълнителна мутация на EGFR представлява 50–60% от механизмите на резистентност, а именно мутацията T790M в екзон 20, мястото на свързване на лекарството с АТР-джоба (22). В опит да се преодолее тази резистентност бяха разработени EGFR-TKI от второ поколение afatinib и dacomitinib. Въпреки че *in vitro* afatinib имаше подобрена активност срещу мутацията T790M екзон 20, клиничната практика показва, че afatinib няма превъзходство спрямо TKIs от първо поколение и индуцираните от T790M механизми за резистентност (22). Освен това в проучването LUX-Lung 1 употребата на afatinib след неуспех на TKIs от първо поколение не подобрява преживяемостта (23). Въпреки че TKI от второ поколение afatinib и dacomitinib дадоха положителни резултати в първоначалните проучвания срещу ХТ и gefitinib, тяхната употреба се ограничи от гастроинтестинална и кожна токсичност и от развитието на трето поколение EGFR-TKI osimertinib. Впоследствие фаза IIb проучването LUX-Lung 7 не показва разлика в преживяемостта между afatinib и gefitinib при първа линия на лечение. Освен развитие по типа вторична мутация T790M, резистентност се развива и чрез активиране на други пътища на EGFR, развитие на едновременно мутации или хистологична трансформация. Мутацията T790M екзон 20 рядко се открива при нелекувано заболяване на EGFR TKI, но е най-честата причина за резистентност към първо и второ поколение EGFR-TKIs (50%–60% от случаите) (24) вероятно поради наличието на мутирал клон преди започване на лечението, чиито клетки биха били свободни да растат под селективния TKI натиск на доминантния клон. Това е индикацията, за което

osimertinib е разработен и който селективно инхибира както EGFR-TKI-сенсibiliзираните, така и резистентните мутации към EGFR T790M (20).

Osimertinib има дълготрайна активност в ЦНС в сравнение с TKIs от предишните поколения. Активността в ЦНС се превърна в основно предимство, тъй като мозъчните метастази се развиват при повече от една четвърт от пациентите с напреднал НДКРБД с EGFR мутации. Osimertinib за първи път доказва превъзходството си спрямо ХТ с платина и remetrexed при пациенти с потвърдена T790M екзон 20 придобитата резистентност към EGFR-TKIs от предишни поколения, с ORR 71% в сравнение с ORR 31% с ХТ и повече от удвоена PFS от 10,1 месеца спрямо 4,4 месеца. Токсичност от степен 3 или по-висока е по-малко вероятна при osimertinib спрямо стандартна ХТ (при 23% срещу 47%) (25). Във фаза III клинично изпитване FLAURA, osimertinib е сравнен с EGFR-TKIs от първо поколение като първа линия на лечение. Osimertinib демонстрира подобрена PFS, средно от 18,9 месеца спрямо 10,2 месеца, с коефициент на риск (HR) 0,46 и подобрена OS 38,6 месеца спрямо 31,8 месеца (HR 0,80) съответно и по-добро проникване в ЦНС, с метастази, появяващи се при 6% срещу 15% от пациентите (26). PFS и благоприятният профил на токсичност установиха osimertinib като първи стандарт за лечение, а актуализацията на OS затвърди ролята на osimertinib като предпочитана първа линия на лечение. Никой друг TKI трето поколение не е демонстрирал превъзходство над osimertinib до момента, като се има предвид неговата дългосрочна ефикасност и профил на безопасност. Резистентност към osimertinib се открива при 52% от биопсираниите пациенти с прогресия на заболяването. Най-честите механизми на резистентност са MET амплификации при около 18%, трансформация на малки клетки (14%) и EGFR амплификации (14%). Описани са и други заобикалящи механизми като появата на KRAS или BRAF мутации или сливания, RET сливания и развитие на таргетни механизми на резистентност, особено C797X мутации (27).

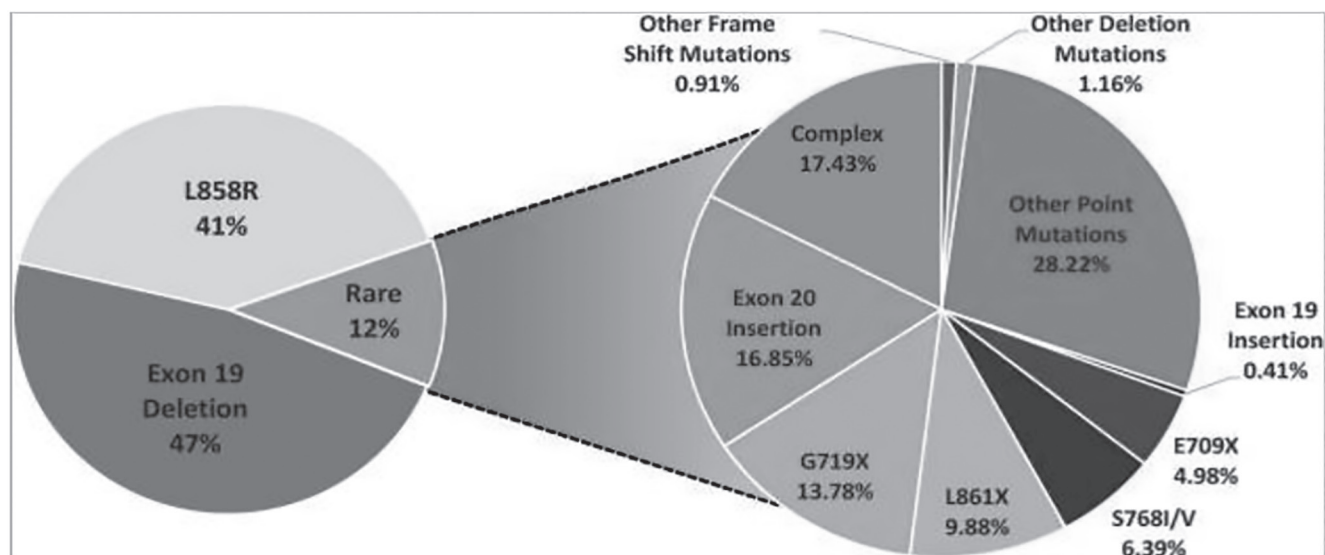
В момента се разработват четвърто поколение EGFR-TKIs с цел преодоляване на резистентността към osimertinib. Някои алостерични инхибитори на EGFR, т.е. тези, които не се конкурират за място на свързване, но вместо това причиняват конформационни промени, например EAI045 свързва EGFR в съседство със С-спиралата, която не е насочена към АТР-джоба, но регулира ензимната активност на EGFR, докато EGFR е в неактивна форма. EAI045 е много мощен срещу класически L858R мутации

и T790M мутации *in vitro* и също така EAI045 в комбинация със cetuximab изглежда активен срещу резистентните C797S мутации при миши модели. Въпреки това *in vivo* тази молекула не е показала обещаваща активност като монотерапия и е известно, че комбинираната терапия добавя значителна нежелана EGFR токсичност от див тип (28). Друг алостеричен инхибитор, JBJ-04-125-02, демонстрира анти L858R, T790M и C797S активност *in vitro* и *in vivo* и е фокусиран върху проникването в ЦНС. Освен това новите модели са силно селективни, за да предпазят EGFR от див тип, за да се намали токсичността. BLU-945 е проектиран да има мощна активност в ЦНС и може да се насочи към класически екзон 19 или 21 мутации, както и T790M и C797S. Той е показал стабилна *in vitro* и *in vivo* активност при рефракторни на osimertinib тумори. BLU-701 е подобен, но не действа при T790M екзон 20 мутация. И двете молекули са все още в ранна фаза на изпитвания (29). Друг обещаващ подход е този на конюгатите антитяло-лекарство. Фаза 3 проучване MARIPOSA-2 сравнява рамо с ХТ с платинен дублет с рамо с amivantamab и трето рамо с добавяне на lazertinib след предхождаща терапия с osimertinib (NCT04988295). Patritumab-deruxtecan е насочен към HER3, член на EGFR семейството, което е повсеместно експресирано в НДКРБД с мутации в EGFR. След успеха на фаза 2 проучване HERTHENA-Lung 01, което демонстрира 39% ORR (95% CI 26–52) и 8,2 месеца средно PFS (95% CI 4,4–8,3) в рамото след TKI (86% преди osimertinib), това лекарство получи през декември 2021 г. от FDA обозначение за пробивна терапия. Проучването HERTHENA-Lung

02 фаза 3 е в ход, сравнявайки patritumab-deruxtecan с ХТ след лечение с osimertinib (NCT05338970) (30).

Редките мутации представляват останалите ~15% от EGFR мутациите при НДКРБД и включват точкови мутации, делеции и вмъквания в екзони 18–25 на EGFR гена (19) (фиг. 3). Въпреки че са мутации с ниска честота, като се има предвид широко разпространение на РБД, е изчислено, че над 30 000 нови случая годишно на НДКРБД ще съдържат редки мутации на EGFR.

Най-честите „редки“ EGFR мутации са мутациите на EGFR екзон20инсерция (EGFR Exon20ins) и се дефинират като вмъквания и дублирания близо до домейна на EGFR киназата. EGFR Exon20ins включват над 100 различни варианта в НДКРБД, демонстрирайки тяхната хетерогенност. Вариантът p.V769_D770insASV е по-разпространен сред хората на възраст над 65 години, докато вариантите p.A763_Y764insFQEA и p.H773_V774insNPH са по-разпространени при пациенти под 65-годишна възраст. Други варианти като p.V769_D770insASV, p.V774_C775insHV, p.H773_V774insNPH и p.D770_N771insSVD са склонни да се диагностицират при жени и непушачи (8). Мутациите на EGFR exon20ins съдържат модифицирано активно място, което възпрепятства свързването на одобрените към момента EGFR TKIs, което води до ниски нива на ORR от <9% и средната OS само 16 месеца. Amivantamab-vmjw получи ускорено одобрение от FDA през май 2021 и биспецифично свързва EGFR и рецептора на мезенхимния епителен преход (MET) при пациенти с метастатичен НДКРБД с мутации на EGFR exon20ins, които са прогресирали след ХТ с пла-



Фиг. 3. EGFR мутации при НДКРБД (само мутации при аденокарцином). Резистентни мутации T790M и C797S не са представени (Адаптирана по Harrison и сътр) (19)

тина (31). Свързването на двата рецептора води до синергично инхибиране на низходящите сигнални пътища. Amivantamab понижава EGFR и MET в клетъчни линии с EGRF Exon20ins и в класически канонични EGFR мутантни клетъчни линии. В проучването CHRYSALIS 81 пациенти са лекувани с amivantamab с ORR 40% и PFS 8,3 месеца. Amivantamab е първата одобрена от FDA терапия за НДКРБД с EGRF Exon20ins, обозначена като пробивна терапия през март 2020 г. и пълно одобрение от FDA през 2023 г. Наскоро беше установено в проучването PAPILLON (рандомизирано проучване на amivantamab плюс ХТ срещу ХТ с платина) като първа линия, значително подобрява PFS (31).

Други редки EGFR мутации са G719X, L861Q и S768I. Post hoc анализ на проучванията LUX-Lung 2, 3 и 6 установи ORR 71% и PFS 10,7 месеца при пациенти, носещи тези необичайни EGFR мутации и лекувани с afatinib. Проучването UNICORN анализира честотата на необичайните мутации на EGFR и доказва, че най-честите са G719X и L861Q, открити съответно при 30% и 20% от пациентите (8,19).

Фармакокинетика (ФК), потенциални лекарствени взаимодействия и нежелани лекарствени реакции на EGFR TKIs при лечение на НДКРБД

Erlotinib Препоръчаната доза erlotinib е 150 mg/дневно на гладно, тъй като бионаличността се повишава с храна. Erlotinib има ~60% бионаличност, дълъг полуживот (>36 часа) и се метаболизира основно от ензимите на цитохром P450 (CYP), особено CYP3A4, в черния дроб (32) (табл. 4). Пациентите с леко или умерено чернодробно увреждане имат подобна ФК като пациентите с нормална чернодробна функция и не се препоръчва промяна на дозата (33). Експозицията на erlotinib може да бъде повлияна от едновременната употреба с други лекарства. Лекарствата, които намаляват стомашната киселинност, могат да намалят експозицията на erlotinib. Пациентите трябва да избягват употребата на инхибитори на протонната помпа (pantoprazole, omeprazole), докато приемат erlotinib, поради потенциални ефекти върху концентрацията на erlotinib (34). При използването заедно с H2-блокери erlotinib трябва да се прилага 10 часа след и ≥ 2 часа преди следващата доза на H2-блокера. Антиацидите трябва да се прилагат няколко часа преди или след erlotinib (34). Поради екстензивния си метаболизъм от CYP3A4, erlotinib може да бъде повлиян от други лекарства, които засилват или инхибират активността на CYP, или претърпяват медиран от CYP метаболизъм (табл. 5). Ако пациентите приемат ин-

хибитори на CYP (напр. ketoconazole, posaconazole, voriconazole, протеазни инхибитори, clarithromycin, telitromycin, сок от грейпфрут), тези агенти могат да увеличат експозицията на erlotinib (35,36). По същата причина пациентите трябва да избягват едновременната употреба на erlotinib и индуктори на CYP (rifampicin, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, жълт кантарион), тъй като тяхната употреба може да намали експозицията на лекарството (35). Употребата на erlotinib с дексаметазон (индуктор на CYP) води до 0,6-кратно намаляване на експозицията на erlotinib и може да се наложи повишаване на дозата до максимума от 450 mg дневно (35). За ситуации, при които е необходима едновременна употреба на erlotinib с CYP интерактори, дозата на erlotinib трябва да се намали (CYP инхибитори) или повиши (CYP индуктори) с понижаване/увеличаване от 50 mg на 2-седмични интервали според поносимостта (табл. 6). Лекарствени взаимодействия могат да възникнат между erlotinib и лекарства, които се елиминират от уридин дифосфат-глюкуронозилтрансферази, транспортери на органични катиони (OCTs) и транспортери на органични аниони (OATs), потенциално повлияващи експозицията на лекарства, които са субстрати на тези транспортери (напр. metformin, hydroxyurea, methotrexate, някои статини) (37). Експозицията на erlotinib може да бъде намалена от тютюнопушене. Настоящите пушачи изискват двойна доза (300 mg) erlotinib спрямо непушачи (150 mg), за да се постигнат терапевтични концентрации (38). Наблюдавани са нежелани взаимодействия между erlotinib и кумаринови антикоагуланти, като warfarin, включително повишаване на INR и реакции на кървене. Пациентите, използващи warfarin, трябва да се наблюдават внимателно за промени в INR, докато използват erlotinib (табл. 6) (39). Едновременната употреба на erlotinib и капецитабин може да повиши плазмените концентрации на erlotinib. Когато се комбинира с capecitabine, има значително увеличение на AUC на erlotinib и гранично увеличение на C_{max} (в сравнение с концентрациите, измерени при монотерапия с erlotinib). При пациенти с напреднали солидни тумори се съобщава, че експозицията на carboplatin се увеличава, когато се прилага едновременно с erlotinib. Въпреки това във ФК проучване на пациенти с напреднал НДКРБД, които са участвали във фаза III изпитване на erlotinib от първа линия плюс ХТ, употребата на erlotinib не променя системната експозиция на paclitaxel и carboplatin в сравнение с този в групата на плацебо (40).

Gefitinib Gefitinib се приема перорално в доза от 250 mg/дневно със или без храна. ФК профилът на gefitinib е подобен на този на erlotinib, но gefitinib има по-дълъг полуживот ~ 48 часа (табл. 4); наличието на gefitinib не е така значително повлияно от храната (41). ФК на gefitinib се повлиява от чернодробно увреждане, дължащо се на цироза, но не и при чернодробни метастази (42), като при пациенти с цироза клас В или С по Child-Pugh са с повишени плазмени концентрации на gefitinib и пациентите трябва да бъдат наблюдавани поради повишен риск от НЛР (43,44). Препоръчват се периодични изследвания и корекции на дозата: при повишение на трансминазите степен 2 или повече лечението с gefitinib трябва да се спре, а при тежко чернодробно увреждане лечението трябва да се преустанови. При пациенти с креатининов клирънс ≤ 20 ml/min се препоръчва повишено внимание. Поради сходната си структура и ФК профил gefitinib и erlotinib имат подобен потенциал за лекарствени взаимодействия. Метаболизмът на gefitinib се осъществява главно чрез CYP включително CYP3A4 и CYP2D6 (4). Инхибиторите на CYP3A4 намаляват метаболизма на gefitinib и повишават неговите плазмени концентрации. Пациентите трябва да бъдат проследявани за нежелани реакции при прилагане на силни инхибитори на CYP3A4 с gefitinib (41). При едновременна употреба със силни индуктори на CYP3A4 могат да се намалят нивата на gefitinib (41), дневната доза на gefitinib може да бъде увеличена от 250 mg на 500 mg. Пациентите трябва да възобновят препоръчаната доза от 250 mg 7 дни след спиране на индуктора на CYP3A4P. Gefitinib може да инхибира активността на преносители на лекарства като OCTs (metformin, oxaliplatin) и OATs (montelukast, някои статини, естрогени, тироксин), потенциално променяйки експозицията на едновременно прилагани лекарства, които са субстрати за тези преносители (42,46). Проучванията *in vitro* са показали, че gefitinib има нисък инхибиторен потенциал по отношение на CYP2D6. В клинично изпитване gefitinib е прилаган заедно с metoprolol (субстрат на CYP2D6), което е довело до повишаване на плазмената концентрация на metoprolol с 35%. Когато се обсъжда едновременното приложение на субстрати на CYP2D6 и gefitinib, трябва да се има предвид корекция на дозата на субстрата на CYP2D6 при продукти с малка терапевтична ширина (39).

Gefitinib не трябва да се използва с инхибитори на протонната помпа и когато е необходима едновременна употреба, дозирането на gefitinib и инхибитора на протонната помпа трябва да бъде на

интервал от 12 часа. Когато се налага лечение с антиациди или H2-блокери, gefitinib трябва да се приема 6 часа преди или след медикамента. Употребата на gefitinib е свързана с нежелани реакции, включително кръвоизлив и повишаване на INR, при пациенти, използващи warfarin или други кумаринови производни (39). Едновременната употреба със sorafenib намалява експозицията на gefitinib (C_{max} с 26%, AUC с 38%) по неизвестен механизъм, докато експозицията на sorafenib не се повлиява. Във фаза II клинични изпитвания едновременната употреба на gefitinib и vinorelbine влошава неутропеничния ефект на vinorelbine, въпреки че във фаза I/II проучване на gefitinib плюс vinorelbine и gemcitabine при пациенти с метастазирал рак на гърдата честотата на фебрилната неутропения не е бил основен лимитиращ фактор (40).

Afatinib Препоръчаната доза afatinib е 40 mg веднъж дневно, приета ≥ 1 час преди или 2 часа след хранене. Afatinib има ~92% бионаличност, дълъг полуживот (>37 часа) и се екскретира предимно с изпражненията. ФК профил на afatinib е представен в табл. 4 (47). Теглото, възрастта, полът, расата и лекото или умереното чернодробно увреждане нямат значителен ефект върху ФК на afatinib (48). Тежкото бъбречно увреждане повишава експозицията на afatinib и пациенти с изчислена скорост на гломерулна филтрация [eGFR*] 15–29 mL/min /1.73m² трябва да получават 30 mg afatinib дневно. Afatinib се метаболизира минимално от чернодробните ензими, следователно CYP-взаимодействащите агенти е малко вероятно да повлияят на ФК на afatinib. Тютюнопушенето, консумацията на алкохол (ограничени данни) или наличието на чернодробни метастази не влияят значимо върху ФК на afatinib (49). Afatinib е субстрат на P-gp и BCRP. Препоръчва се употребата на мощни инхибитори на P-gp (напр. ritonavir, cyclosporine A, ketoconazole, itraconazole, erythromycin, verapamil, quinidine, tacrolimus, nelfinavir, saquinavir и amiodarone) през максимален интервал, за предпочитане 6 часа или 12 часа преди или след afatinib, защото едновременното приложение с afatinib повишава неговата експозиция и дозата на afatinib трябва да се намали с 10 mg според поносимостта. Едновременното приложение на afatinib с индуктори на P-gp (rifampicin, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, жълт кантарион) намалява плазмените концентрации на afatinib (50). Пациентите, приемащи afatinib с индуктор на P-gp, трябва да увеличат дозата на afatinib с 10 mg. Данните от *in vitro* проучвания показват, че afatinib е умерен инхибитор на P-gp. Въпреки това, въз основа на данните

от клинични проучвания, не се счита за вероятно лечението с afatinib да предизвика промени в плазмените концентрации на други субстрати на P-gp. Проучвания in vitro показват, че afatinib е субстрат и инхибитор на транспортера BCRP. Afatinib може да повиши бионаличността на перорално приложени субстрати на BCRP (rosuvastatine, sulfasalazine) (40). Има доказателства за инхибиторен ефект на afatinib върху OAT, въпреки че този ефект е по-слаб от този, наблюдаван при erlotinib или gefitinib (39,46).

Dacomitinib Dacomitinib се свързва селективно и необратимо със своите таргети от HER фамилията (EGFR/HER1, HER2 и HER4), като по този начин осигурява продължително инхибиране (51). Препоръчителната доза dacomitinib е 45 mg веднъж дневно (52,53). След орално прилагане има ~80% бионаличност, дълъг полуживот (>70 часа) и се екскретира предимно с изпражненията. Чернодробният метаболизъм е основният път на клирънс на dacomitinib, с окисление и конюгация с глутатион като основни пътища. Проучвания in vitro показват, че цитохром P450 CYP2D6 е основният изоензим, участващ в образуването на O-дезметил dacomitinib, докато CYP3A4 допринася за образуването на други второстепенни окислителни метаболити. ФК профил на dacomitinib е представен в табл. 4. Не са необходими корекции на началната доза, когато се прилага при пациенти с леко (Child-Pugh клас А) или умерено (Child-Pugh клас В) чернодробно увреждане. Началната доза трябва да бъде коригирана до 30 mg/дневно при пациенти с тежко (Child-Pugh клас С) чернодробно увреждане. Впоследствие дневната доза може да бъде повишена въз основа на индивидуалната безопасност и поносимост след поне 4 седмици лечение. Не са необходими корекции на началната доза при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс [CrCl] \geq 30 ml/min).

Едновременната употреба с инхибитори на протонната помпа намалява концентрациите на dacomitinib, което може да намали ефикасността на терапията, поради това трябва да се избягва едновременната им употреба. Dacomitinib трябва да се прилага най-малко 6 часа преди или 10 часа след приема на H2-блокери. Dacomitinib може да повиши експозицията (или да намали експозицията на активните метаболити) на други лекарствени продукти, метаболизиращи чрез CYP2D6. Едновременното приложение с лекарствени продукти, които се метаболизират основно чрез CYP2D6, трябва да се избягва, освен ако не е необходимо (52,53). Няма проспективни доказателства в подкрепа на употре-

бата на dacomitinib като последваща терапия при пациенти, лекувани преди това с ХТ или инхибитор на EGFR тирозин киназа от първо поколение като gefitinib и erlotinib (54).

Osimertinib Osimertinib инхибира мутантните форми на EGFR, включително T790M, del19 и L858R, с минимално инхибиране на EGFR див тип протеин (55). Препоръчаната доза osimertinib е 80 mg веднъж дневно, като храната не променя бионаличността. Не е необходима корекция на дозата в зависимост от възрастта на пациента, телесното тегло, пола, етническата принадлежност и статуса на тютюнопушене. Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с креатининов клирънс 15–89 mL/min според оценката на Cockcroft-Gault и при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh А и В или общ билирубин \leq ULN и AST >ULN или общ билирубин 1 до 3 пъти над ULN и всеки AST). Няма препоръчителна доза за пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване (CLcr <15 mL/min) и при пациенти с тежко чернодробно увреждане. След перорално приложение максималните плазмени концентрации на osimertinib се достигат за средно 6 (3–24) часа, като при някои пациенти се наблюдават няколко пика през първите 24 часа. Абсолютната бионаличност е 70%. Свързването с плазмените протеини е 94,7%. Проучвания in vitro показват, че osimertinib се метаболизира предимно от CYP3A4 и CYP3A5, като са установени 2 фармакологично активни метаболита. Въз основа на проучвания in vitro, osimertinib е конкурентен инхибитор на CYP3A4/5, но не и на CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 2E1 в клинично значими концентрации. Силните индуктори на CYP3A4 може да намалят експозицията на osimertinib, което да доведе до намалена ефикасност на терапията. Едновременното приложение на osimertinib със силни индуктори на CYP3A4 трябва да се избягва или да се увеличи дозата на osimertinib до 160 mg дневно, ако едновременната употреба със силен индуктор на CYP3A4 е неизбежна. Дозата на osimertinib се намалява на 80 mg 3 седмици след спиране на силния индуктор на CYP3A4. Умерени CYP3A индуктори (bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil) също могат да понижат експозицията на osimertinib и трябва да се прилагат с повишено внимание или да се избягват. Не са необходими корекции на дозата, когато osimertinib се използва с умерени и/или слаби индуктори на CYP3A. Едновременната употреба с жълт кантарион е противопоказана (40). В клинично ФК изпитване при пациенти едновременното приложение с 200 mg itraconazole два пъти дневно

Табл. 4. Фармакокинетични (ФК) параметри за EGFR TKIs, одобрени за лечение на НДКРБД. (Адаптирана по Solange Peters и сътр. (58) и Solassol и сътр.) (59)

Фармакокинетични (ФК) параметри за EGFR TKIs, одобрени за лечение на НДКРБД					
ФК параметри	<i>Erlotinib</i>	<i>Gefitinib</i>	<i>Afatinib</i>	<i>Dacomitinib</i>	<i>Osimertinib</i>
Налични дози (mg)	25, 100, 150	250	20, 30, 40	15, 30, 45	40, 80
Препоръчителна доза (mg/ден)	150	250	40	45	80
Препоръчителен прием	На гладно	На гладно или с храна	Поне 1 час преди или 2 часа след хранене	На гладно или с храна	На гладно или с храна
Време до максимална плазмена концентрация (часове)	4	3-7	2-5	6	6
Бионаличност (%)	60	60	92	80	70
Свързване с плазмените протеини (%)	93	>90	95	98	94.7
Чернодробен метаболизъм	Екстензивен	Екстензивен	Минимален	Екстензивен	Екстензивен
Среден полуживот на елиминирани (часове)	36.2	48.0	37.0	70	48.0
Време до стационарно ниво (дни)	7-8	7-10	8	14	15
Начин на екскреция	Фецес	Фецес	Фецес	Фецес	Фецес

(силен инхибитор на CYP3A4) не оказва клинично значим ефект върху експозицията на osimertinib (площта под кривата (AUC) се увеличава с 24% и C_{max} се понижава с 20%). Следователно е малко вероятно инхибиторите на CYP3A4 да повлияят експозицията на osimertinib. Osimertinib може да повиши експозицията на субстрати на BCRP и P-gp. Въз основа на in vitro проучвания osimertinib е конкурентен инхибитор на транспортерите на BCRP. В клинично ФК проучване едновременното приложение на osimertinib с rosuvastatine (чувствителен субстрат на BCRP) повишава AUC и C_{max} на rosuvastatine, съответно с 35% и 72%. Пациентите, приемащи едновременно лекарствени продукти с тесен терапевтичен индекс, чието разпределение зависи от BCRP, трябва да се проследяват внимателно за признаци на променена поносимост към съпътства-

щите лекарства в резултат на повишената експозиция, докато получават osimertinib. В едно клинично проучване за взаимодействие на прегнан-Х-рецептора едновременното приложение на osimertinib с fexofenadine (P-gp субстрат) повишава AUC и C_{max} на fexofenadine с 56% и 76% след единична доза и в стационарно състояние съответно с 27% и 25%. Пациентите, приемащи съпътстващи лекарства с тесен терапевтичен индекс (напр. digoxin, dabigatran, aliskiren), чието разпределение зависи от P-gp, трябва да се проследяват внимателно за признаци на променена поносимост в резултат на повишена експозиция на съпътстващите лекарства. Лекарства, модифициращи стомашното рН, могат да бъдат използвани едновременно с osimertinib без ограничения (40).

Табл. 5. Ензими на цитохром P450 (CYP450), участващи в метаболизма на EGFRs-TKIs, одобрени за лечение на пациенти с НДКРБД (Адаптирана по Solange Peters и сътр. (58) и Occhipinti и сътр.) (60)

Лекарство	Метаболизиране чрез CYP ензими								Може да инхибира	Може да индуцира
	3A4	3A5	2D6	1A1	1A2	1B1	2C8	2C9		
Erlotinib	+++	+++	+	+	++	+	+	+	CYP3A4 (m); CYP2C8 (m); CYP1A1 (s); UGT1A1 (s);	CYP1A1; CYP1A2;
Gefitinib	+++	++	+++	++	+	-	-	-	CYP2C19(w); CYP2D6 (w); UGT1A9; BCRP	
Afatinib	-	-	-	-	-	-	-	-		
Dacomitinib	++	-	++	-	-	-	-	+	CYP2D6 (s)	
Osimertinib	+++	+++	-	-	-	-	-	-		

Легенда: +++ - основен метаболитен път; ++ - друг важен метаболитен път; + - второстепенен метаболитен път; - - няма взаимодействие. Съкращения: w, слаб; m, умерен; s, силен; NR, не е докладвано

Osimertinib може да доведе до удължаване на QTc интервала. Когато е възможно, трябва да се избягва употребата на osimertinib при пациенти със

синдром на вроден удължен QT интервал и периодически проследяване чрез електрокардиограми и електролити при застойна сърдечна недостатъчност,

Табл. 6. Лекарствени взаимодействия и предложени модификации за прилагане на EGFR TKIs при пациенти с НДКРБД (Адаптирана по Kucharczuk и сътр.) (39)

Лекарствени взаимодействия и предложени модификации за прилагане на EGFR TKIs при пациенти с НДКРБД				
Клас на лекарство/ взаимодействие:	Примери	EGFR TKI, за който се отнася	Очакван ефект	Актуални препоръки
Средства за намаляване на стомашната киселина	Инхибитори на протонната помпа (omeprazole, pantoprazole) H2-рецепторни антагонисти (ranitidin); Антиациди	erlotinib, gefitinib dacomitinib	Намалена експозиция на TKI	Erlotinib: Избягвайте едновременната употреба с инхибитори на протонната помпа. Вземете erlotinib 10 часа след H2-рецепторните антагонисти и оставете 2 часа преди следващата доза H2-рецепторни антагонисти. Оставете няколко часа между erlotinib и антиациди. Gefitinib: Избягвайте едновременната употреба с инхибитори на протонната помпа. Използвайте gefitinib 6 часа преди или след H2-рецепторни антагонисти и антиациди. Dacomitinib : Избягвайте едновременната употреба с инхибитори на протонната помпа
СYP индуктори	Rifampin Phenytoin; Efavirenz; Трициклически антидепресанти; Жълт кантарион	erlotinib, gefitinib osimertinib	Намалена експозиция на TKI	Erlotinib: За едновременна употреба увеличете erlotinib на стъпки от 50 mg на интервали от 2 седмици според поносимостта (максимум 450 mg) Gefitinib: За едновременна употреба увеличете gefitinib до 500 mg според поносимостта. Възобновете препоръчаната доза след преустановяване на индуктора на СYP. Осимертиниб: Избягвайте едновременната употреба, когато е възможно
СYP инхибитори	Ketoconazole; Itraconazole; Ciprofloxacin; Ritonavir; Telitromycin; Nefazodon; Atazanavir; Clarythromycin; Indanivir; Nelfinavir; Saquinavir; Troleandomycin; Voriconazole; Грейпфрут/ сок от грейпфрут	erlotinib, gefitinib osimertinib	Увеличена експозиция на TKI	Erlotinib: Избягвайте едновременната употреба, когато е възможно. При тежки реакции намалете дозата на erlotinib с по 50 mg. Gefitinib: При едновременна употреба наблюдавайте пациентите за нежелани реакции Осимертиниб: Избягвайте едновременната употреба, когато е възможно. Наблюдавайте пациентите за нежелани реакции при едновременна употреба.
P-gp индуктори	Rifampin ; Carbamazepin ; Phenytoin; Phenobarbital; Жълт кантарион	afatinib	Намалена експозиция на TKI	Увеличете afatinib с 10 mg за едновременна употреба. Възобновете предишната доза 2–3 дни след спиране на P-gp индуктора
P-gp инхибитори	Ritonavir; Cyclosporin A; Ketoconazole; Itraconazole; Erythromycin; Verapamil; Quinidin; Tacrolimus; Nelfinavir; Saquinavir; Amiodarone:	afatinib	Увеличена експозиция на TKI	Намалете afatinib с 10 mg за едновременна употреба. Възобновете предишната доза след преустановяване на инхибитора на P-gp според поносимостта

Тютюнопушене		erlotinib	Намалена експозиция на ТКІ	Увеличете erlotinib на стъпки от 50 mg на интервали от 2 седмици, както се понася при едновременно пушене на цигари (максимум 300 mg). Възобновете препоръчаната доза след спиране на тютюнопушенето
Антикоагуланти	Warfarin	erlotinib, gefitinib	Повишен INR и реакции на кървене	Erlotinib/gefitinib: Проследявайте редовно протромбиновото време/INR. Не се препоръчва промяна на дозата

електролитни отклонения или при болни, които приемат други лекарствени продукти, удължаващи QTc интервала. При пациенти, които развият QTc интервал над 500 msec на най-малко 2 отделни ЕКГ, приемът на osimertinib се спира, докато QTc интервалът стане под 481 msec или не се възстанови до изходното ниво (56,57).

TKIs: Нежелани лекарствени реакции (НЛР). НЛР на TKIs от първо и второ поколение (59)

EGFR-TKIs от първо и второ поколение имат добра поносимост. Лечението с TKIs може да продължи дори ако пациентите съобщят за диария, мукозит, обриви и паронихия, при условие, че тези НЛР се управляват добре. Обратно, тежки НЛР като очни нарушения, интерстициална белодробна болест, тежка диария или тежка хепатотоксичност, изискват незабавно прекратяване на лечението. Най-честите НЛР от степен 3 или 4 са обрив и диария и по-малко от 10% от пациентите прекъсват лечението поради НЛР (59). Диарията може да бъде резултат от локално дразнене, тъй като TKIs се екскретират главно в изпражненията. Честотата на диарията във фаза III клинични проучвания варира от 30% до около 90%, но лечението рядко се прекъсва. Мукозит се наблюдава рядко при TKIs от първо поколение, за разлика от TKIs от второ поколение (61). В проучването IPASS 0,2% от пациентите, лекувани с gefitinib, съобщават за мукозит/стоматит степен 3, докато 8,7% от пациентите, лекувани с afatinib в Lux-Lung 3, са имали мукозит/стоматит степен 3 (62). Най-често срещаната токсичност на EGFR-TKIs е от страна на кожните структури, включително фоликуларни акнеформни обриви. Кожната реакция настъпва в рамките на една до три седмици след началото на лечението и постепенно изчезва с времето. Късна токсичност са промените в косата (понякога алопеция), кожна ксероза и околонокътни лезии (паронихия и пиогенни грануломи). Обривите обикновено се появяват около две седмици след началото на лечението по лицето, раменете, горната част на гърба или гърдите. Честотата на всички степени на обриви във фаза III клинични изпитвания варира от 37%

до 78% (63) и често са придружени от неприятни усещания, сърбеж или болка. Намалването на дозата на ТКІ е от съществено значение при обрив степен 3, а при обрив степен 4 води до прекъсване на лечението. Ноктите стават крехки, чупливи и растежът им се забавя, често се наблюдават паронихията и пиогенните грануломи. Честотата на НЛР варира според сериите (59). Общо 56% от пациентите са развили кожни НЛР в едно френско проучване, проведено от Осю и сътр. (64). Честотата на паронихия и пиогенни грануломи нараства с продължителността на лечението с ТКІ.

НЛР при EGFR - ТКІ от трето поколение: Osimertinib (59)

Osimertinib има добър профил на поносимост. В кохортата с повишаване на дозата във фаза I изпитване AURA, osimertinib показва приемлив профил на безопасност и не се съобщава за ограничаваща дозата токсичност при нито една тествана доза (варираща от 20 до 240 mg на ден) (65). В последващи проучвания (разширена кохорта AURA 2, проучване AURA 2, проучване AURA 3, проучване FLAURA, и проучването ASTRIS) най-честите НЛР, свързани с osimertinib, са обрив, диария, гадене, суха кожа, паронихия и стоматит (59). В проучванията AURA 1 и 2 е имало четири случая на интерстициална белодробна болест, завършили със смърт, които са оценени като потенциално свързани с osimertinib. Фатални нежелани събития са докладвани и в проучването ASTRIS при четирима пациенти в групата на osimertinib поради дихателна недостатъчност, пневмонит и исхемичен инсулт (66). Osimertinib е сравнително добре поносим ТКІ, който изглежда има по-добър профил на токсичност и поносимост от EGFR-TKIs от първото и второто поколение.

Фармакогенетични аспекти при лечение на НДКРБД с EGFR-TKIs

Фармакогенетика е научна дисциплина, която изучава как генетичните различия между индивидите влияят върху реакцията на организма към лекарства. Това включва изследване как гените на даден човек могат да определят ефективността, странич-

ните ефекти или токсичността на медикаментите, които приема. Проектът за човешкия геном разкри, че генетичният състав на хората е 99% подобен, като само 1% вариации водят до индивидуални различия. Това изяснява защо индивидите показват разлика в отговора към противотуморните лекарства по отношение на фармакологията на лекарството, токсичността и контролирането на пролиферацията, инвазията и метастазите при НДКРБД. Едновременно с това няколко проучвания предлагат персонализиран медицински подход за постигане на максимална ефикасност и минимална токсичност на противотуморните лекарства, използвайки фармакогенетиката. За гена EGFR повечето от проучванията са фокусирани върху полиморфизми, присъстващи в региони, регулиращи експресията, като тези, присъстващи в 5'-страничния регион и интрон-1. Два важни SNPs, разположени в началното място на транскрипция на промоторната област на EGFR, са -191C/A и -216G/T. Полиморфизмът -191C/A причинява повишена експресия и активност на EGFR, докато генотипът -216G/T, разположен на мястото на свързване за транскрипционния фактор Sp1, повишава експресията на иРНК. Въпреки това А-С вариантът, причиняващ заместване на аргинин с лизин при кодон 497 (R497K), води до намаляване на активността на EGFR. Трите полиморфизма са оценени за връзка с отговора на лечението с гефитиниб. От трите полиморфизма вариантът -216G/T показва значителна връзка с удължена преживяемост без прогресия, високи нива на стабилно заболяване/частичен отговор и свързани с лечението странични ефекти като обрив и диария.

Друг полиморфизъм на EGFR, присъстващ в интрон-1, играе важна роля в резултата от лечението с гефитиниб при различни етнически групи. Динуклеотидният полиморфизъм е свързан с променлив брой СА повторения в НДКРБД. При лечение с гефитиниб се наблюдава по-малък брой повторения на СА, свързан с повишена транскрипция на EGFR и по-добра преживяемост. Това се наблюдава при азиатската популация: съобщава се за по-добри отговори при китайски пациенти, лекувани с гефитиниб при НДКРБД с по-кратки СА повторения (по-малко от 16 повторения). Подобни изводи за наблюдавани и при пациенти, лекувани с ерлотиниб.

ABCG2, член на АТР- (ABC) транспортната фамилия, играе решаваща роля в абсорбцията и елиминирането на гефитиниб. ABCG2 свързва гефитиниб и се експресира на по-високи нива в стомашно-чревния тракт. Полиморфизмите в ABCG2 могат да повлияят на метаболизма на гефитиниб

поради вариации в експресията, функцията и локализацията на ABCG2. Установено е, че един такъв полиморфизъм, ABCG2 421C/A (Q141K), е свързан с намалена протеинова експресия и свързаната активност на ABCG2, което води до натрупване както на гефитиниб, така и на ерлотиниб.

Изследвана е връзката на избрани генетични вариации с токсичността, причинена от EGFR-TKIs, като обрив и диария. В проучване при 52-ма пациенти на лечение с гефитиниб, е установено, че различни варианти на повторение на интрон-1 СА са свързани с различни степени на кожен обрив. По подобен начин проучванията съобщават за връзката на генетичните вариации в EGFR и ABCG2 с диария при пациенти, подложени на лечение с гефитиниб. Примери за такива варианти са EGFR 191C/A и A/A, EGFR 216G/G, R497K A/A и ABCG2 421C/A вариант. Друго проучване обаче не успя да открие такава връзка с ABCG2 421C/A, въпреки че беше установено, че умерено-тежката диария е свързана с полиморфизма на ABCG2 15622C/T и хаплотипа ABCG2 (1143C/T, -15622C/T).

Гефитиниб и ерлотиниб, се метаболизират от изоензимите CYP3A4, CYP3A5 и CYP1A. Ерлотиниб се метаболизира и от CYP1A2. CYP също показват голям брой генетични вариации, което води до различна ФК на TKIs. В случаи на лечение с ерлотиниб и кожен обрив, дължащ се на А/А вариант на CYP3A4, което води до по-ниска експресия на CYP3A4. Същото проучване съобщава за връзката на CYP3A5*3 G полиморфизъм с обрив ≥ 2 -ра степен и диария (67).

Роля на болничните фармацевти за предотвратяване на лекарствени взаимодействия при лечение с тирозин-киназни инхибитори, насочени срещу EGFR активиращи мутации

TKIs са въведено сравнително отскоро в клиничната практика, но броят на регистрираните и наличните TKIs непрекъснато се увеличава. Разширяват се и индикациите за тяхното използване, респективно - нараства броя пациенти, които ги използват ежедневно. В същото време медицинските специалисти, които познават добре фармакокинетичните, фармакодинамичните и токсикологични характеристики на TKIs, са предимно онколозите и болничните фармацевти в специализираните онкологични здравни заведения (68).

В България, съгласно **Наредба № 9 от 10.12.2019 г. за определяне на пакета от здравни дейности, гарантиран от бюджета на Националната здравноосигурителна каса**, пациентите с напреднал (метастатичен) НДКРБД, с доказани онкогени водещи

мутации, получават своята таргетна терапия съгласно Амбулаторна процедура № 8 „Проследяване на терапевтичния отговор при пациенти на домашно лечение с прицелна перорална противотуморна терапия и перорална химиотерапия“. Предписаният ТКИ се получава от пациента в болничната аптека на лечебно звено с отделение по медицинска онкология (многопрофилни болници с отделение по медицинска онкология, специализирани болници за лечение по онкология). Всеки пациент ежесечно посещава специализираното онкологично здравно заведение, прави определен набор от лабораторни изследвания и преминава консултации с лекар онколог и с магистър-фармацевт от болничната аптека.

Болничните фармацевти са здравни специалисти, които подробно изучават фармакологичните и токсикологичните аспекти на лекарствената терапия по време на своето обучение. Съгласно европейските стандарти за болнична фармация болничните фармацевти трябва да бъдат неразделна част от всички екипи за лечение на пациенти и да участват в съвместното, мултидисциплинарно взимане на решения за лечение на пациентите, както и консултиране относно промени в лекарствени терапии, въвеждането и проследяването им (69).

Консултацията с болничния фармацевт може да включва, но не само: 1. обсъждане на ефектите на използваните противотуморни лекарства; 2. обсъждане на другите лекарства, използвани за допълнително лечение на симптоми, дължащи се на онкологичното заболяване (анемия, болков синдром, горен диспептичен синдром и т.н.); 3. обсъждане на лекарствата, които пациентите приемат за придружаващите си заболявания; 4. дискусия относно начина на приложение, НЛР, както и възможните лекарствени взаимодействия; 5. при необходимост - консултация с лекар онколог за промяна на лекарство или дозов режим. Много е важно пациентът да бъде обучен и информиран за действията, които трябва да предприеме при установяване на НЛР на лекарството, и най-вече за това как те биха могли да бъдат избегнати или намалени като интензитет. За разпознаване на потенциални лекарствени взаимодействия болничният фармацевт може да използва различни интернет базирани програми т. нар. Drug Interactions Checker. Недостатък на тези методи обаче е, че могат да бъдат неточни и да покажат фалшиво позитивни или фалшиво негативни резултати. Именно тук е ролята на болничните фармацевти, които трябва да отсеят реалните предупреждения за клинично значими лекарствени взаимодействия от тези, които ще са без клинична изява (69).

Доброто познаване на фармакокинетиката, фармакодинамиката и токсикологичния профил на лекарствата, както и механизмите, по които възникват лекарствени взаимодействия, е от огромно значение за откриване и предотвратяване на потенциални взаимодействия и НЛР, което от своя страна подобрява съчастието на пациента и води до по-добър терапевтичен отговор. В помощ на болничните фармацевти, които пряко са включени в лечението на пациенти с ТКИs, насочени срещу EGFR, при пациенти с НДКРБД, в табл. 6 сме посочили възможните лекарствени взаимодействия и предложени модификации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Въпреки въвеждането на прицелна (таргетна) терапия в клиничната практика лечението на НДКРБД остава сериозно предизвикателство. Одобрените и употребявани при фармакотерапия тирозин-киназни инхибитори за НДКРБД, с потвърдени мутации на EGFR, показват добра ефективност и благоприятен профил на безопасност. Поради големия брой на потенциални лекарствени взаимодействия с други лекарства медицинските специалисти трябва да анализират и прецизират съпътстващата терапия на пациентите преди започване и по време на лечението. Познаването на фармакогенетичните особености на отделните лекарства е от значение за предотвратяването на НЛР и максимален ефект от терапията. Значителна е ролята на болничните фармацевти в оптимизиране на терапията, ранното откриване на потенциални лекарствени взаимодействия и НЛР, както и при обучението на пациентите.

ЛИТЕРАТУРА

1. Witschi H. A Short History of Lung Cancer. *Toxicol Sci.* 2001;64(1):4-6. doi:10.1093/toxsci/64.1.4
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer.* 2021;149(4):778-789. doi:10.1002/ijc.33588
3. Министерство на здравеопазването Национален център по обществено здраве и анализи. Published 2023. <https://ncpha.government.bg/index/3032-zabolevaemost-na-naselenieto.html>
4. de Sousa VML, Carvalho L. Heterogeneity in Lung Cancer. *Pathobiology.* 2018;85(1-2):96-107. doi:10.1159/000487440
5. Константа В. Тимчева. Медицинска Онкология. Парадигма; 2018.
6. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(4):339-357. doi:10.1016/j.annonc.2022.12.009

7. Skoulidis F, Heymach J V. Co-occurring genomic alterations in non-small-cell lung cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer*. 2019;19(9):495-509. doi:10.1038/s41568-019-0179-8
8. Friedlaender A, Perol M, Banna GL, Parikh K, Addeo A. Oncogenic alterations in advanced NSCLC: a molecular super-highway. *Biomark Res*. 2024;12(1):24. doi:10.1186/s40364-024-00566-0
9. Addeo A, Passaro A, Malapelle U, Banna GL, Subbiah V, Friedlaender A. Immunotherapy in non-small cell lung cancer harbouring driver mutations. *Cancer Treat Rev*. 2021;96:102179. doi:10.1016/j.ctrv.2021.102179
10. Wu J, Lin Z. Non-Small Cell Lung Cancer Targeted Therapy: Drugs and Mechanisms of Drug Resistance. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23):15056. doi:10.3390/ijms232315056
11. Tsenov, Svetoslav, Radeva-Ilieva Maya GE. Present and future of targeted therapies in oncology. *Bulg J PUBLIC Heal*. 2023;15(1):5-15. doi:10.5281/zenodo.10157603.
12. König D, Savic Prince S, Rothschild SI. Targeted Therapy in Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. An Update on Treatment of the Most Important Actionable Oncogenic Driver Alterations. *Cancers (Basel)*. 2021;13(4):804. doi:10.3390/cancers13040804
13. Burgess AW. EGFR family: Structure physiology signalling and therapeutic targets †. *Growth Factors*. 2008;26(5):263-274. doi:10.1080/08977190802312844
14. Jurišić V, Obradovic J, Pavlović S, Djordjevic N. Epidermal Growth Factor Receptor Gene in Non-Small-Cell Lung Cancer: The Importance of Promoter Polymorphism Investigation. *Anal Cell Pathol*. 2018;2018:1-9. doi:10.1155/2018/6192187
15. Chen J, Zeng F, Forrester SJ, Eguchi S, Zhang M-Z, Harris RC. Expression and Function of the Epidermal Growth Factor Receptor in Physiology and Disease. *Physiol Rev*. 2016;96(3):1025-1069. doi:10.1152/physrev.00030.2015
16. Bethune G, Bethune D, Ridgway N, Xu Z. Epidermal growth factor receptor (EGFR) in lung cancer: an overview and update. *J Thorac Dis*. 2010;2(1):48-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22263017>
17. Segatto O, Anastasi S, Alemà S. Regulation of epidermal growth factor receptor signalling by inducible feedback inhibitors. *J Cell Sci*. 2011;124(11):1785-1793. doi:10.1242/jcs.083303
18. Chan BA, Hughes BGM. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. *Transl lung cancer Res*. 2015;4(1):36-54. doi:10.3978/j.issn.2218-6751.2014.05.01
19. Harrison PT, Vyse S, Huang PH. Rare epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in non-small cell lung cancer. *Semin Cancer Biol*. 2020;61:167-179. doi:10.1016/j.semcancer.2019.09.015
20. Chevallier M, Borgeaud M, Addeo A, Friedlaender A. Oncogenic driver mutations in non-small cell lung cancer: Past, present and future. *World J Clin Oncol*. 2021;12(4):217-237. doi:10.5306/wjco.v12.i4.217
21. Lee CK, Davies L, Wu Y-L, et al. Gefitinib or Erlotinib vs Chemotherapy for EGFR Mutation-Positive Lung Cancer: Individual Patient Data Meta-Analysis of Overall Survival. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(6). doi:10.1093/jnci/djw279
22. Yoon BW, Kim JH, Lee SH, et al. Comparison of T790M Acquisition Between Patients Treated with Afatinib and Gefitinib as First-Line Therapy: Retrospective Propensity Score Matching Analysis. *Transl Oncol*. 2019;12(6):852-858. doi:10.1016/j.tranon.2019.04.004
23. Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(5):528-538. doi:10.1016/S1470-2045(12)70087-6
24. Goss G, Tsai C-M, Shepherd FA, et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2016;17(12):1643-1652. doi:10.1016/S1470-2045(16)30508-3
25. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, et al. Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(7):629-640. doi:10.1056/NEJMoa1612674
26. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR -Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;382(1):41-50. doi:10.1056/NEJMoa1913662
27. Choudhury NJ, Marra A, Sui JSY, et al. Molecular Biomarkers of Disease Outcomes and Mechanisms of Acquired Resistance to First-Line Osimertinib in Advanced EGFR-Mutant Lung Cancers. *J Thorac Oncol*. 2023;18(4):463-475. doi:10.1016/j.jtho.2022.11.022
28. Wang S, Song Y, Liu D. EAI045: The fourth-generation EGFR inhibitor overcoming T790M and C797S resistance. *Cancer Lett*. 2017;385:51-54. doi:10.1016/j.canlet.2016.11.008
29. Lim SM, Park CW, Zhang Z, et al. Abstract 1467: BLU-945, a fourth-generation, potent and highly selective epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (TKI) with intracranial activity, demonstrates robust in vivo antitumor activity in models of osimertinib-resistant. *Cancer Res*. 2021;81(13_Supplement):1467-1467. doi:10.1158/1538-7445.AM2021-1467
30. Yu HA, Goto Y, Hayashi H, et al. HERTHENA-Lung01, a Phase II Trial of Patritumab Deruxtecan (HER3-DXd) in Epidermal Growth Factor Receptor–Mutated Non–Small-Cell Lung Cancer After Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy and Platinum-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2023;41(35):5363-5375. doi:10.1200/JCO.23.01476
31. Shah V, McNatty A, Simpson L, Ofori H, Raheem F. Amivantamab-Vmjw: A Novel Treatment for Patients with NSCLC Harboring EGFR Exon 20 Insertion Mutation after Progression on Platinum-Based Chemotherapy. *Biomedicines*. 2023;11(3):950. doi:10.3390/biomedicines11030950
32. Phelps MA, Stinchcombe TE, Blachly JS, et al. Erlotinib in African Americans With Advanced Non–Small Cell Lung Cancer: A Prospective Randomized Study With Genetic and Pharmacokinetic Analyses. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;96(2):182-191. doi:10.1038/clpt.2014.93
33. O'Bryant CL, Haluska P, Rosen L, et al. An open-label study to describe pharmacokinetic parameters of erlotinib in patients with advanced solid tumors with adequate and moderately impaired hepatic function. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012;69(3):605-612. doi:10.1007/s00280-011-1733-6
34. Kletzl H, Giraudon M, Ducray PS, Abt M, Hamilton M, Lum BL. Effect of gastric pH on erlotinib pharmacokinetics in healthy individuals. *Anticancer Drugs*. 2015;26(5):565-572. doi:10.1097/CAD.0000000000000212
35. Deeken JF, Beumer JH, Anders NM, Wanjiku T, Rusnak M, Rudek MA. Preclinical assessment of the interactions between the antiretroviral drugs, ritonavir and efavirenz, and the tyrosine

- kinase inhibitor erlotinib. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015;76(4):813-819. doi:10.1007/s00280-015-2856-y
36. Rakhit A, Pantze MP, Fettner S, et al. The effects of CYP3A4 inhibition on erlotinib pharmacokinetics: computer-based simulation (SimCYPTM) predicts in vivo metabolic inhibition. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64(1):31-41. doi:10.1007/s00228-007-0396-z
 37. Minematsu T, Giacomini KM. Interactions of Tyrosine Kinase Inhibitors with Organic Cation Transporters and Multidrug and Toxic Compound Extrusion Proteins. *Mol Cancer Ther.* 2011;10(3):531-539. doi:10.1158/1535-7163.MCT-10-0731
 38. Hamilton M, Wolf JL, Rusk J, et al. Effects of Smoking on the Pharmacokinetics of Erlotinib. *Clin Cancer Res.* 2006;12(7):2166-2171. doi:10.1158/1078-0432.CCR-05-2235
 39. R. Kucharczuk, DNP, CRNP C, Ganetsky, PharmD, BCOP A, Michael Vozniak, PharmD, BCOP J. Drug-Drug Interactions, Safety, and Pharmacokinetics of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors for the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *J Adv Pract Oncol.* 2018;9(2). doi:10.6004/jadpro.2018.9.2.5
 40. Xu Z-Y, Li J-L. Comparative review of drug-drug interactions with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of non-small-cell lung cancer. *Onco Targets Ther.* 2019;Volume 12:5467-5484. doi:10.2147/OTT.S194870
 41. Swaisland HC, Ranson M, Smith RP, et al. Pharmacokinetic Drug Interactions of Gefitinib with Rifampicin, Itraconazole and Metoprolol. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(10):1067-1081. doi:10.2165/00003088-200544100-00005
 42. Horak J, White J, Harris AL, et al. The effect of different etiologies of hepatic impairment on the pharmacokinetics of gefitinib. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011;68(6):1485-1495. doi:10.1007/s00280-011-1611-2
 43. Iressa (ГЕФИТИНИБ) Кратка характеристика на продукта. Published online 2014.
 44. Iressa (gefitinib)_Highlights of prescribing information. Published 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/206995s0031bl.pdf
 45. Li J, Zhao M, He P, Hidalgo M, Baker SD. Differential Metabolism of Gefitinib and Erlotinib by Human Cytochrome P450 Enzymes. *Clin Cancer Res.* 2007;13(12):3731-3737. doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-0088
 46. Johnston RA, Rawling T, Chan T, Zhou F, Murray M. Selective Inhibition of Human Solute Carrier Transporters by Multikinase Inhibitors. *Drug Metab Dispos.* 2014;42(11):1851-1857. doi:10.1124/dmd.114.059097
 47. Wind S, Schmid M, Erhardt J, Goeldner R-G, Stopfer P. Pharmacokinetics of Afatinib, a Selective Irreversible ErbB Family Blocker, in Patients with Advanced Solid Tumours. *Clin Pharmacokinet.* 2013;52(12):1101-1109. doi:10.1007/s40262-013-0091-4
 48. Freiwald M, Schmid U, Fleury A, Wind S, Stopfer P, Staab A. Population pharmacokinetics of afatinib, an irreversible ErbB family blocker, in patients with various solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014;73(4):759-770. doi:10.1007/s00280-014-2403-2
 49. Schnell D, Buschke S, Fuchs H, et al. Pharmacokinetics of afatinib in subjects with mild or moderate hepatic impairment. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014;74(2):267-275. doi:10.1007/s00280-014-2484-y
 50. Wind S, Giessmann T, Jungnik A, et al. Pharmacokinetic Drug Interactions of Afatinib with Rifampicin and Ritonavir. *Clin Drug Investig.* 2014;34(3):173-182. doi:10.1007/s40261-013-0161-2
 51. Ramalingam SS, O'Byrne K, Boyer M, et al. Dacomitinib versus erlotinib in patients with EGFR-mutated advanced nonsmall-cell lung cancer (NSCLC): pooled subset analyses from two randomized trials. *Ann Oncol.* 2016;27(3):423-429. doi:10.1093/annonc/mdv593
 52. Dacomitinib (Vizimpro)_Highlights of prescribing information.
 53. Dacomitinib (vizimpro)_кратка характеристика на продукта. Published online 2019.
 54. Lau SCM, Batra U, Mok TSK, Loong HH. Dacomitinib in the Management of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Drugs.* 2019;79(8):823-831. doi:10.1007/s40265-019-01115-y
 55. Cross DAE, Ashton SE, Ghiorghiu S, et al. AZD9291, an Irreversible EGFR TKI, Overcomes T790M-Mediated Resistance to EGFR Inhibitors in Lung Cancer. *Cancer Discov.* 2014;4(9):1046-1061. doi:10.1158/2159-8290.CD-14-0337
 56. Osimertinib (Tagrisso)_кратка характеристика на продукта. Published online 2022.
 57. Osimertinib (Tagrisso)_Highlights of prescribing information. Published 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/208065s0161bl.pdf
 58. Peters S, Zimmermann S, Adjei AA. Oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer: Comparative pharmacokinetics and drug-drug interactions. *Cancer Treat Rev.* 2014;40(8):917-926. doi:10.1016/j.ctrv.2014.06.010
 59. Solassol I, Pinguet F, Quantin X. FDA- and EMA-Approved Tyrosine Kinase Inhibitors in Advanced EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: Safety, Tolerability, Plasma Concentration Monitoring, and Management. *Biomolecules.* 2019;9(11):668. doi:10.3390/biom9110668
 60. Occhipinti M, Brambilla M, Galli G, et al. Evaluation of Drug-Drug Interactions in EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Patients during Treatment with Tyrosine-Kinase Inhibitors. *J Pers Med.* 2021;11(5):424. doi:10.3390/jpm11050424
 61. Melosky B, Hirsh V. Management of Common Toxicities in Metastatic NSCLC Related to Anti-Lung Cancer Therapies with EGFR TKIs. *Front Oncol.* 2014;4. doi:10.3389/fonc.2014.00238
 62. Yang JC-H, Hirsh V, Schuler M, et al. Symptom Control and Quality of Life in LUX-Lung 3: A Phase III Study of Afatinib or Cisplatin/Pemetrexed in Patients With Advanced Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3342-3350. doi:10.1200/JCO.2012.46.1764
 63. Hirsh V. Managing Treatment-Related Adverse Events Associated with egfr Tyrosine Kinase Inhibitors in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Curr Oncol.* 2011;18(3):126-138. doi:10.3747/co.v18i3.877
 64. Osio A, Mateus C, Soria J-C, et al. Cutaneous side-effects in patients on long-term treatment with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Br J Dermatol.* 2009;161(3):515-521. doi:10.1111/j.1365-2133.2009.09214.x
 65. Jänne PA, Yang JC-H, Kim D-W, et al. AZD9291 in EGFR Inhibitor-Resistant Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(18):1689-1699. doi:10.1056/NEJMoa1411817
 66. Marinis F de, Wu Y-L, de Castro G, et al. ASTRIS: a global real-world study of osimertinib in >3000 patients with EGFR T790M positive non-small-cell lung cancer. *Futur Oncol.* 2019;15(26):3003-3014. doi:10.2217/fon-2019-0324
 67. Ruwali M, Moharir K, Singh S, Aggarwal P, K. Paul M. Updates in Pharmacogenetics of Non-Small Cell Lung Cancer.

In: Pharmacogenetics. IntechOpen; 2021. doi:10.5772/intechopen.97498

68. Getov, I., Grigorov, E., Naseva, E., & Kojnov K. Model Pharmacoeconomic Study on Iressa® (Gefitinib) as a First Line Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer at Stage IIIB/IV in EGFR Mutation Positive Bulgarian Patients. *Biotechnol Biotechnol Equip.* 2013;27:3586–3594. doi:10.5504/bbeq.2012.0050
69. Radeva-Ilieva M. Role of the hospital pharmacist in preventing drug interactions in clinical practice. *Annu Hosp Pharmacy, [S.l.]*. 2023;9(1):49-56. doi:http://dx.doi.org/10.14748/ahp.v9i1.9177.

✉ **Адрес за кореспонденция:**
д-р Иванка Мутаfoва
Факултет по фармация
бул. „Цар Освободител“ 84
Варна, 9000
e-mail: dr.vmutafova@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6464-2828

**ОБЗОРНИ СТАТИИ
REVIEW ARTICLES****ФАРМАКОТЕРАПИЯ НА НАПРЕДНАЛАТА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ***Антония Кишева¹, Месут Рушид¹, Таня Иванова¹, Татяна Чалъкова¹, Айлин Хадживели²**¹Първа катедра по вътрешни болести, Медицински университет – Варна**²Втора клиника по кардиология - неинвазивна, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна***PHARMACOLOGICAL TREATMENT OPTIONS
FOR ADVANCED HEART FAILURE: A REVIEW***Antoniya Kisheva¹, Mesut Rushid¹, Tanya Ivanowa¹, Tatyana Chalykova¹, Aylin Hadjiveli²**¹First Department of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Medical University of Varna**²Second Cardiology Department, St. Marina University Hospital, Varna***РЕЗЮМЕ**

Сърдечната недостатъчност е една от водещите причини за неблагоприятни сърдечни събития. Въпреки наличните болест модифициращи терапии около 10% от пациентите достигат до фазата на напреднала сърдечна недостатъчност. Целта на обзора е да обобщи възможностите за фармакологично лечение в тази фаза. Няма провеждани големи рандомизирани проучвания за пациенти с напреднала сърдечна недостатъчност. Повечето болест модифициращи медикаменти носят полза и се препоръчва въвеждането им, въпреки че трудно се толерират. Необходим е персонализиран подход.

Ключови думи: напреднала сърдечна недостатъчност, болест модифициращи медикаменти

ABSTRACT

Heart failure is one of the leading causes of adverse cardiac outcomes. Despite available disease-modifying therapies, about 10% of patients progress to advanced heart failure. The aim of this review is to summarize pharmacological treatment options for this phase. No large randomized trials have been conducted in patients with advanced heart failure. Most disease-modifying medications are beneficial and their use is recommended, although they are often difficult to tolerate. A personalized approach is needed.

Keywords: advanced heart failure, disease modifying drugs

ВЪВЕДЕНИЕ

Понастоящем повече от 60 млн. души в световен мащаб боледуват от сърдечна недостатъчност (СН) (1). Заболяването е водеща причина за хоспитализация при пациенти над 65 год. (2). Медикаментите, които се прилагат според ръководните правила, значимо подобряват прогнозата, но въпреки това 10% от пациентите прогресират до напреднала фаза в рамките на 5 години (3). Напредналата СН се характеризира с персистиращи симптоми (напреднал клас III или IV) въпреки оптималното лечение; тежка сърдечна дисфункция, дефинирана с поне един от критериите: левокамерна фракция на изтласкване (ЛКФИ) $\leq 30\%$, изолирана деснокамерна недос-

татъчност, неоперабилни тежки клапни аномалии, неоперабилни тежки вродени аномалии, постоянно високи (или нарастващи) стойности на BNP или NT-proBNP и тежка диастолна дисфункция на лява камера или структурни аномалии; епизоди на белодробна или системна конгестия, изискващи високи дози венозни диуретици (или диуретични комбинации) или епизоди на нисък дебит, изисквали инотропни или вазоактивни лекарства, или злокачествени аритмии, причинили >1 непланирано посещение или хоспитализация през последните 12 месеца; тежко увреждане на работния капацитет с невъзможност за натоварване или ниско разстояние от 6-минутния тест с ходене (6MWT) <300 m, или $pVO_2 < 12$ ml/kg/min, или <50% прогнозирана стойност с установен



сърдечен произход (4). Трима от четирима болни в този стадий загиват в рамките на 1 година (5).

ЦЕЛ

Целта на обзора е да обобщи възможностите за фармакологично лечение във фазата на напреднала сърдечна недостатъчност.

МЕТОДИ

За извършване на обзора са използвани публикации от научните бази данни PubMed и Google Scholar.

РЕЗУЛТАТИ

Лечението зависи от пациентския профил, дефиниран по класификацията на INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) - критичен кардиогенен шок, прогресивен спад, стабилен на инотроп или инотропно зависим, често летящи, обвързани с дома, ограничено усилие, напреднали симптоми на NYHA клас III (4). То може да включва фармакологична терапия, бъбречно заместване, механична циркулаторна подкрепа, сърдечна трансплантация и палиативни грижи.

Основните класове медикаменти, които променят клиничния ход на СН и подобряват прогнозата на болните, са ангиотензин рецепторните неприлизинови инхибитори, ACE-инхибиторите, ангиотензин рецепторните блокери, бета-блокери, минерал-кортикоидните рецепторни антагонисти и SGLT2 инхибиторите (4).

Пациентите с напреднала СН имат полза от фармакологичното лечение (6), но съществуват редица трудности за приложение на препоръчаните медикаменти. Наличието на съпътстваща бъбречна или чернодробна дисфункция, хипотонията често не позволяват въвеждане и/или титриране на ACE-инх, бета-блокери, сакубитрил/валсартан или минерал-кортикоид рецепторни антагонисти (MPA). Някои от възможностите за подобряване на лечението включват стартиране с по-ниски дози, бавно титриране, избягване на едновременен прием на медикаментите, инициране на бета-блокери след постигане на деконгестия, включване на MPA след SGLT-2 инхибитори при пациенти с хиперкалиемия или хронично бъбречно заболяване, рестартиране на терапията след овладяване на временните контраиндикации (7).

Болест модифицираща терапия

Ползите от употребата на сакубитрил/валсартан при напреднала СН не са добре изяснени в големите клинични проучвания. Много малка част от участниците в PARADIGM-HF (Prospective Comparison of Angiotensin II Receptor Blocker Nephilysin Inhibitor With Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure) (8) и PIONEER-HF (Comparison of Sacubitril-Valsartan vs Enalapril on Effect on NT-proBNP in Patients Stabilized From an Acute Heart Failure Episode) (9) са изпълнявали критерии за напреднала СН. LIFE (LCZ696 in Advanced Heart Failure) (10) е двойно сляпо рандомизирано клинично проучване, проведено в рамките на 24 месеца, за да се получи допълнителна информация за поносимостта, сигурността и потенциалната ефикасност на медикамента в тази група болни. Включени са 335 участници, 18% от които не са могли да толерират 100 мг/дн., а 29% са преустановили медикамента в хода на проучването. В сравнение с валсартан лечението със сакубитрил/валсартан не е подобрило композитната крайна точка от преживяемост в дни извън болницата и време без събития, свързани със СН. Не е била установена значима промяна в стойностите на NT-proBNP. В групата със сакубитрил/валсартан е отчетено статистически значимо по-качване на животозастрашаващата хиперкалиемия. Един от поданализите на проучването е показал, че рисковите фактори за непоносимост включват ниско артериално налягане, ниски серумни хлориди, наличие на ICD и/или CRT, умерена или тежка митрална регургитация, неизползване на ACE-инхибитори или ангиотензин рецепторни блокери по време на иницирането на сакубитрил/валсартан и употреба на инсулин (11).

Ефектите на SGLT2-инхибиторите са били консистентни за всички предварително определени групи в DAPA-HF (12) и EMPEROR-Reduced (13), като пациентите в III и IV NYHA клас са имали по-малка полза по отношение на първичната крайна точка - хоспитализация за СН или сърдечносъдова смърт. Предимството на този клас медикаменти е в липсата на странични ефекти, наблюдавани при използване на неврохормонални антагонисти - хипотония, брадикардия и хиперкалиемия. Едновременното приложение на SGLT2-инхибитори и минералкортикоид рецепторни антагонисти (MPA) е свързано с по-малък риск от хиперкалиемия и с по-рядко прекъсване на терапията с MPA (14).

Предпочита се включване на повече толерирани медикаменти в ниски дози в сравнение с включване

на 1 или 2 в таргетна доза, тъй като по този начин се повлияват различни патофизиологични пътища.

Лекарствени продукти за повлияване на симптомите

Гуанилат-циклазният инхибитор верицигуат е един от най-новите медикаменти, одобрени за лечение на скоро декомпенсирала СН и включени в препоръките. В проучването VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction) 41% от участниците са били в NYHA клас III и IV (15). То показва, че верицигуат има ефект за намаляване на сърдечносъдовата смърт и хоспитализациите за СН само при пациенти със стойности на NT-pro-BNP до 8000 pg/mL.

При напреднала СН и предсърдно мъждене приложението на дигоксин се свързва с намаляване на смъртността. Няма полза от употребата му при болни в синусов ритъм (16).

За повлияване на симптомите следва да се включат диуретици за деконгестия и инотропни средства или вазопресори при наличие на нисък сърдечен дебит и органна хипоперфузия (4).

Препоръчва се деконгестивната терапия да бъде прилагана едновременно с неврохормоналните медикаменти, тъй като конгестията до голяма степен се дължи на активация на неврохормоналните системи (17). Пациентите с напреднала СН често са резистентни на терапия с бримкови диуретици. В такива случаи може да се опита добавяне на тиазиден диуретик. Проучването ADVOR демонстрира, че едновременното използване на бримков диуретик с ацетазоламид - диуретик, действащ на проксималния тубул, води до по-успешна деконгестия (18). Ултрафилтрацията и перитонеалната диализа могат да се прилагат при неповлияване от диуретичната терапия. Перитонеалната диализа може да използва и в домашни условия. Има доказателства, че тя подобрява хемодинамичната стабилност и намалява персистиращото възпаление (19).

Ползата от инотропните медикаменти е спорна. От една страна, те могат да подобрят сърдечния дебит и периферната перфузия, но от друга страна, могат да доведат до миокардна исхемия и да влошат състоянието на болните. През 2023 г. беше публикуван клиничен консенсус на Асоциацията по сърдечна недостатъчност на Европейското дружество по кардиология (20). Регистърът SWEDENHEART показва, че приложението на инотропи при пациенти с кардиогенен шок е било свързано с по-висока смъртност, по-висок риск от смърт са имали пациенти на възраст под 70 г. (21). При някои пациенти инотропните средства могат да бъдат приложени

като палиативна мярка или като мост към трансплантация или механична подкрепа (22).


ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Напредналата СН се характеризира с рефракторни симптоми и чести епизоди на екзацербация. Приложението на фармакологично лечение в тази фаза е свързано с повече странични ефекти, повечето медикаменти не са толкова ефективни както в по-леките стадии, но пациентите профитират от терапията. Съществуват редица проблеми при стартиране и продължаване на терапията. Пациентите често са коморбидни и изискват индивидуален подход. Очаква се в бъдеще да бъдат проучени както наличните, така и някои нови медикаменти за лечение на напреднала СН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bragazzi NL, Zhong W, Shu J et al. Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28(15):1682-1690.
2. Azad N, Lemay G. Management of chronic heart failure in the older population. *J Geriatr Cardiol.* 2014;11(4):329-37.
3. Subramaniam AV, Weston SA, Killian JM et al. Development of Advanced Heart Failure: A Population-Based Study. *Circ Heart Fail.* 2022 May;15(5):e009218
4. Theresa A McDonagh, Marco Metra et al , 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *Eur Heart J*, 2021; 42(36):3599–3726
5. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz et al. Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med*, 2001;345:1435–1443.
6. N. Girerd, F. Zannad, P. Rossignal et al. *Diabetes & Metabolism* 41 (2015) 446–455
7. Bozkurt B, Treatment of Advanced (Stage D) Heart Failure in the New Era, *J Am Coll Cardiol HF.* 2023 Feb, 11 (2) 258–260
8. McMurray J, Packer M, Desai A, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:11: 993-1004.
9. Velazquez E.J., Morrow D.A., DeVore A.D., et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2019;380:6: 539-548.
10. Mann DL, Givertz MM, Vader JM, et al. Effect of Treatment With Sacubitril/Valsartan in Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2022;7(1):17–25. doi:10.1001/jamacardio.2021.4567
11. Vader J.M., Givertz M.M., Starling R.C., et al. Tolerability of sacubitril/valsartan in patients with advanced heart failure: analysis of the LIFE trial run-in. *J Am Coll Cardiol HF* 2022;10:449-456.

12. J.J.V. McMurray, S.D. Solomon, S.E. Inzucchi, L. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction, N Engl J Med 2019;381:1995-2008
13. M. Packer, S.D. Anker, J. Butler et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure, N Engl J Med 2020;383:1413-24
14. Ferreira JP, Zannad F, Pocock SJ et al. Interplay of Mineralocorticoid Receptor Antagonists and Empagliflozin in Heart Failure: EMPEROR-Reduced. J Am Coll Cardiol. 2021;77(11):1397-140
15. Armstrong P; Pieske B; Anstrom K et al. VICTORIA Study Group (2020). Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. New England Journal of Medicine, 382(20):1883-1893.
16. Jorge E, Baptista R, Martins H et al., Digoxin in advanced heart failure patients: A question of rhythm, Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition), 2013; 32(4):303-310,
17. Girerd, N., Mewton, N., Tartière et al. Practical outpatient management of worsening chronic heart failure. Eur J Heart Fail, 2022; 24:750-761
18. Mullens W, Dauw J, Martens P et al. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload, N Engl J Med 2022;387:1185-1195
19. Garascia A, Palazzini M, Tedeschi A et al. Advanced heart failure: from definitions to therapeutic options, Eur Heart J Supplements, 2023; 25, Issue Supplement_C:C283–C291,
20. Gustafsson F, Damman K, Nalbantgil S et al. Inotropic therapy in patients with advanced heart failure. A clinical consensus statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2023 Apr;25(4):457-468
21. Petursson P, Gudmundursson T, Råmunddal T et al. Inotropes and mortality in patients with cardiogenic shock: An instrumental variable analysis from the SWEDEHEART registry, 2024, DOI: 10.1101/2024.05.06.24306966
22. Gentile P, Marini C, Ammirati E, Perna E, Saponara G, Garascia A et al. Long-term administration of intravenous inotropes in advanced heart failure. ESC Heart Fail 2021;8:4322–4327

 **Адрес за кореспонденция:**
Доц. д-р Антония Руменова Кишева, д.м.
II КК по кардиология
Първа катедра по вътрешни болести
МБАЛ „Св. Марина“ ЕАД – Варна
Варна, ул. "Хр. Смирненски" 1
e-mail: antoniya.kisheva@mu-varna.bg

ORCID: 0000-0002-9259-8884

ПИСМА ДО РЕДАКТОРА LETTERS TO THE EDITOR

СОЦИАЛНА ЗНАЧИМОСТ НА ДОСТАВКИТЕ НА НЕРАЗРЕШЕНИ ЗА УПОТРЕБА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ И НОВОСТИ В РЕГУЛАЦИЯТА ЗА ТЯХ В БЪЛГАРИЯ

В края на 2011 г. беше обнародвана т. нар. Наредба № 10, която определя условията и реда за предписване и лечение на пациенти с лекарствени продукти, неразрешени за употреба на територията на нашата страна, и лекарствени продукти, прилагани извън условията на разрешението за употреба.

През годините законодателните текстове претърпяха редица промени поради множеството предизвикателства, пред които бяха изправени пациентите във връзка с осигуряване на оптимално лечение за техните заболявания с неразрешени за употреба лекарствени продукти.

Всъщност корелацията на направените промени имаше за цел да осигури качеството на лекарственоснабдяването и да подобри цялостното изживяване на пациента. Във връзка с това е необходимо да се разберат по-добре факторите, които влияят на целия път на пациента - от решението да се започне лечение с „нелицензирано“ лекарство до момента, в който лечението се предоставя чрез болнична аптека и трае до приключване на терапията.

За съжаление настоящата ситуация за достъп до „скъпи терапии“ за множество редки заболявания, различни видове химиотерапия, цитотоксични продукти, имunosупресори и др. е сложна предвид пътя за тяхното осигуряване.

Съществуват множество мултидисциплинарни фактори, които оказват влияние върху решенията на специалистите да използват неразрешени за употреба лекарствени продукти, свързани най-вече с разнообразните клинични нужди на техните пациенти. Много често възрастта на популацията е основен определящ фактор за решението да се прибегне до „нелицензиран“ лекарствен продукт. Много голяма част от проучванията в тази област подчертават възрастта като фактор за употребата на такива лекарства. Те са фокусирани към педиатрията и често са в определен възрастов диапазон. Обхватът на употреба варира в различните проучвания, средно 25% от

лекарствата, доставяни на деца в педиатрични клиници, на възраст от четири дни до 18 години.

Това масово явление не се отнася само за България. Във всички страни членки на Европейски съюз процентното съотношение е между 20% и 35% от общите предписания и се падат на неразрешени лекарствени продукти за пациенти до 18 години.

Основна констатация във връзка с предписаните нелицензирани лекарства в рамките на тази възрастова група е, че те съставляват до 40% от общото предписване на цитотоксични продукти, тъй като няма разрешени за употреба достатъчно алтернативи.

Често определени производители срещат предизвикателства при производството на техни лекарствени продукти, които изчезват за неопределени периоди на територията на нашата страна и в тези случаи се прибегва до производители, които произвеждат същия генеричен продукт със съответната дозировка, но без регистрация в България.

Но тук фокусът е върху пътя на пациента, с цел да му се осигури подходящо лечение с лекарствен продукт неразрешен за употреба. Едно от основни предизвикателства в този аспект е, че търговците на едро нямат на разположение необходимите лекарства поради причината, че осигуряването трябва да се осъществи по реда на Наредба № 10 спрямо административни процедури по назначаване на съответната терапия. Често това отнема време, което е ценно за пациента и е животозастрашаващо. Друго предизвикателство е недостатъчното финансиране на осигуряване на лекарствените продукти поради това, че те не се заплащат от НЗОК. Парадоксално е, че в такъв момент пациентът е изправен пред труден избор - да си закупи сам индивидуалната терапия, която в определени моменти е изключително „скъпа“, или да не се лекува.

Позитивното в настоящата ситуация обаче е, че все пак рядко се достига до подобен род затруднения. Във връзка с това лечението се осигурява за



сметка на болничното заведение, с изключение на случаите, когато става въпрос за най-уязвимите групи деца, които са диагностицирани с редки заболявания.

Ако направим кратка ретроспекция на здравните системи в държавите членки на Европейски съюз във връзка с заплащането на неразрешените за употреба лекарствени продукти, можем да заключим, че във всяка страна се използва индивидуален подход за финансиране, който не е обвързан със стандартните методи и процедури за реимбурсация.

В България настоящият административен ред, по който се подават съответните документи спрямо решение за изменение и допълнение от 12 януари 2024 г. на Наредба № 10, е следният:

Управителят на болничната аптека вписва в протокол по чл. 5, ал. 1 или чл. 6, ал. 1 от Наредба № 10 от 17.11.2011 г. необходимото количество от лекарствен продукт, предмет на конкретна доставка за пациент или за нуждите на аптеката. Протоколите се изготвят в три екземпляра и се утвърждават от ръководителя на лечебното заведение. Изпълнителната агенция по лекарствата съгласува протоколите в срок до три работни дни от получаването им и информира лицата, които ще осъществят доставката, или прави мотивиран отказ.

Когато става въпрос за пациенти с редки болести и доставката на техните неразрешени лекарства, се подават всички необходими документи съгласно изискванията на Наредба № 2 от 27 март 2019 г. за медицинските и други услуги по чл. 82, ал. 1а и 3 от Закона за здравето и за реда и условията за тяхното одобряване, ползване и заплащане. В този случай НЗОК издава заповед, мотивирано решение за финансиране или отказ на заплащането на лекарствени продукти.

Според последното допълнение и изменение на Наредба № 10 се прилага и нов ред за осъществяване на избор на доставчик на неразрешени лекарствени продукти в болничната аптека. Провежда се открит конкурс, чрез публикуване на уебсайта на болничното заведение на покана за набиране на търговски предложения. След определения срок офертите се отварят и се прави избор на изпълнител.

Критериите за този избор вече засягат така наречената икономически най-изгодна оферта, което означава, че комисията може да избере изпълнител на базата на организация на срок на доставка, срок на годност, надеждност на доставчика, ефикасност и безопасност на лекарствени продукти. За съжаление все още тези критерии не са ясно разписани

както в ЗОП по реда, на който се провеждат тържни процедури.

В този ред на мисли от изключително значение е здравните специалисти и болничните фармацевти да бъдат в пряка връзка с доставчиците на неразрешени лекарствени продукти. До голяма степен това може да мобилизира каналите за дистрибуция и своевременната организация на средствата в помощ на пациента. Тъй като пациентът е в центъра на здравната ни система и неговото здраве е приоритет за всички участници в нея, е отговорно да се подобрят механизмите по доставка на жизненоважните лекарствени продукти. Ето защо търговците на едро са длъжни да спазват своевременно сроковете на доставка, да могат да изпълнят своите социални ангажираности и да бъдат надеждният партньор на пациентите в страната.

Паралелно с това безопасността на пациента е от голямо значение, когато се употребява неразрешен лекарствен продукт. В този момент търговците на едро, които се явяват като част от системата за лечение, трябва отговорно да проследяват приложението на лекарствената терапия. В случаи на нежелани лекарствени реакции или други негативни ефекти тяхна отговорност е да окажат съдействие на специалистите и болничното заведение при тяхното докладване, като осъществят връзка с производителя.

С уважение:

Дистрибутори и доставчици на неразрешени за употреба лекарствени продукти в България



БЪЛГАРСКА АСОЦИАЦИЯ
НА БОЛНИЧНИТЕ И КЛИНИЧНИТЕ
ФАРМАЦЕВТИ член на ЕАНР

ХVІІІ НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО БОЛНИЧНА ФАРМАЦИЯ

18-20 октомври
October 18-20
2024



ЧЕТВЪРТО НАЦИОНАЛНО СЪСТЕЗАНИЕ ЗА СТУДЕНТИ

СТАНИ БОЛНИЧЕН ФАРМАЦЕВТ

18 октомври 2024 г.

Зала „Ария“, Астория Гранд Хотел, гр. София

ОБЛАСТИ НА СЪСТЕЗАНИЕТО:

РЕГУЛАЦИЯ
НА БОЛНИЧНАТА
ФАРМАЦИЯ

ФАРМАКОЛОГИЯ И
ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ПРАКТИЧЕСКА
ЧАСТ

УСЛОВИЯ ЗА УЧАСТИЕ:


1. Отбор от трима студенти в специалност „Фармация“: ОКС „Магистър“, представляващи един университет. Всеки отбор, по желание, има право на ръководител, преподавател във ФФ на съответния университет.

2. Подаване на заявление: свободен текст с имената на членовете на отбора и университета, който представляват, изпратено на events@wasteels.bg.

3. Такса участие без хотелско настаняване: 80 лева, заплатена до 01 юли 2024 (ранна такса); 130 лева, заплатена от 02 юли 2024 и на място (късна такса).

4. Срок за заявяване на участие: 9 септември 2024 г.

5. Участниците в състезанието са гости на ХVІІІ НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО БОЛНИЧНА ФАРМАЦИЯ.

ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ, ПРИЕМАНЕ НА ЗАЯВКИ ЗА УЧАСТИЕ: гр. София 1612, бул. „Акад. Иван Е. Гешов“ 44
„ВАСТЕЛС - България“  Лице за контакт: Галя Монова
тел: 088 83 11 065

email: events@wasteels.bg