



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“
гр. ВАРНА

ФАКУЛТЕТ „ФАРМАЦИЯ“
КАТЕДРА „ОРГАНИЗАЦИЯ И ИКОНОМИКА НА ФАРМАЦИЯТА“

Велина Христова Григорова

Тема:

**Централизирано разтваряне на лекарствени продукти за
системно лечение на злокачествени заболявания в болничните
аптеки в България – специфики, предизвикателства и
перспективи**

Автореферат на дисертационен труд
за присъждане на научна степен “Доктор”
в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт,
Професионално направление 7.3. Фармация,
Докторска програма „*Болнична фармация*“

Научни ръководители:

Проф. Евгени Григоров, д.ф.

Проф. Асена Сербезова, д.ф., д.м.н

гр.Варна, 2025

Дисертационният труд е обсъден на разширен катедрен съвет на Катедра „Организация и икономика на фармацията“, Факултет „Фармация“, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна, състоял се на 28.08.2025 г., и е насочен за публична защита пред научно жури в състав:

Вътрешни членове:

1. Доц. Анна Христова Тодорова, д.м. – факултет „Фармация“ при Медицински университет – Варна, Катедра „Организация и икономика на фармацията“
2. Доц. Величка Йорданова Андонова, д.ф. - факултет „Фармация“ при Медицински университет – Варна, Катедра по фармацевтични технологии

Резервен вътрешен член:

Проф. Калоян Добринов Георгиев, д.ф.н. - факултет „Фармация“ при Медицински университет – Варна, Катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“

Външни членове:

1. Проф. Илко Николаев Гетов, д.ф. – Фармацевтичен факултет при Медицински университет – София, Катедра „Организация и икономика на фармацията“
2. Проф. Мария Камушева, д.ф. – Фармацевтичен факултет при Медицински университет – София, Катедра „Организация и икономика на фармацията“
3. Проф. Антония Йорданова Янакиева, д.м. - Факултет по обществено здраве "Проф. Д-р Цекомир Воденичаров, дмн" при Медицински университет – София

Резервен външен член:

Проф. Златка Димитрова Димитрова, д.ф.н. - Фармацевтичен факултет при Медицински университет – София

Дисертационният труд съдържа общо 139 страници, онагледен е с 54 фигури и 10 таблици. Библиографската справка включва 139 източника.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 10.12.2025 г.

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна.

Съдържание

Използвани съкращения.....	4
II Цел и задачи	7
III Материали и методи.....	8
IV Резултати	12
4.1. Анализ на основните нормативни актове, определящи централизираното приготвяне на разтвори за директно приложение на лекарствени продукти за системно лечение на злокачествени заболявания	12
4.2. Анализ на лечебните заведения, в които се извършват дейности по медицинска онкология и/или клинична хематология и/или детска клинична онкология и хематология	18
4.3. Анализ на отчетените към НЗОК неизползваеми остатъци от приготвянето на лекарствени продукти за системно лечение на злокачествени заболявания в периода 2020 – 2024 г.	24
4.4. Проучване на демографската и професионална характеристика на фармацевтите, които приготвят парентерални разтвори на лекарствени продукти за системно лечение на злокачествени заболявания	37
4.5. Проучване на подготовката на персонала на аптеките извършващи централизирано разтваряне на цитостатици.....	41
4.6. Препоръки за подобряване на нормативната уредба, както и обучението на фармацевтите приготвящи разтвори на противотуморни лекарства	45
V. Изводи.....	50
VI Заключение	54
VII Приноси.....	55

Използвани съкращения

АПр	- Амбулаторна процедура
АТС	- Анатомо-терапевтична химична класификация
БЛС	- Български лекарски съюз
БМП	- Болнична медицинска помощ
ЕС	- Европейски съюз
ЗДОИ	- Закон за достъп до обществена информация
ЗЗБУТ	- Закон за здравословни и безопасни условия на труд
ЗЗО	- Закон за здравното осигуряване
ЗКНВП	- Закон за контрол на наркотичните вещества и прекурсорите
ЗЛЗ	- Закон за лечебните заведения
ЗЛПХМ	- Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина
ЗОЛ	- Здравноосигурено лице
ЗУО	- Закон за управление на отпадъците
ИАЛ	- Изпълнителна агенция по лекарствата
КЕНИ	- Комисия по етика на научните изследвания
КП	- Клинична пътека
КХП	- Кратка характеристика на продукта
ЛЗ	- Лечебнозаведение
ЛП	- Лекарствен продукт
ЛПС	- Лични предпазни средства
МЗ	- Министерство на здравеопазването
НЗОК	- Национална здравно-осигурителна каса
НРД	- Национален рамков договор
НСИ	- Национален статистически институт
ПДФФ	- Правила за добра фармацевтична практика
ПЛС	- Позитивен лекарствен списък
СБАЛХЗ	- Специализирана болница за активно лечение на хематологични заболявания
СЗО	- Световна здравна организация
СОП	- Стандартна оперативна процедура

AHFS	- American Hospital Formulary Service
ANVISA	- Brazilian Health Regulatory Agency
ASCO	- American Society of Clinical Oncology
ASHP	- American Society of Health-System Pharmacists
BSA	- Body surface area
BSC	- Biological safety cabinet
CAI	- Compounding Aseptic Isolator
CACI	- Compounding Aseptic Containment Isolator
CDER	- Center for Drug Evaluation and Research
CMR	- Carcinogenic, Mutagenic and Reprotoxic substances
CSTD	- Closed System Drug Transfer Device
EMA	- European Medicines Agency
EU - OSHA	- European Agency for Safety and Health at work
ESOP	- European Society of Oncology Pharmacy
FDA	- Food and Drug Administration
GLOBOCAN	- Global cancer statistics
HEPA	- High Efficiency Particulate Air
HLA	- Human leucocyte antigen
HMP	- Hazardous Medicinal Products
ICH	- International Council for Harmonizations of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ISO	- International Organization for Standardization
MTH	- Methotrexate
NIOCH	- National Institutes for Occupational Safety and Health
QUAPOS	- Quality Standard for the Oncology Pharmacy Service
WHO	- World Health Organization

„В момента около един на всеки 5 души развива рак през живота си“

International Agency for Research on Cancer, WHO

„Всяка година повече от 100 000 човека в ЕС умират от рак причинен от канцерогени на работното място“

EU-OSHA /Европейска агенция за безопасност и здраве при работа/

I Въведение

Изследвания свързват съприкосновението с цитостатици на служителите на работното място със здравословни усложнения като кожни обриви, репродуктивни проблеми и потенциална възможност за развитие на злокачествено заболяване. Установено е, че рискът зависи от продължителността на контакта и токсичността на лекарствата.

От друга страна, постоянно се увеличава броят на онкологично болните пациенти и се одобряват нови модерни лекарства с висока стойност, което всяка година повишава разходите за лечението на злокачествени заболявания. Още в края на 80-те години на XX век анализи показват, че централизираното приготвяне на противотуморните лекарства дава възможност за максималното им оползотворяване едновременно със защита на персонала, поради което постепенно започва да се внедрява в различни страни. Централизираното разтваряне представлява асептично приготвяне на парентерални разтвори на лекарствени продукти /прахобразни и концентрирани разтвори/ във вид за директно приложение на пациента на едно място – най-често в болничната аптека /независимо от броя на звената, които ги прилагат/, при спазване на строги правила и изисквания. Обикновено болниците първо внедряват централизирано приготвяне на противотуморните лекарства, поради токсичността на голяма част от тях и високата им стойност.

Законова промяна за въвеждане на централизирано приготвяне на лекарствени продукти за системно лечение на злокачествени заболявания у нас се прави в края на 2015 г. с промяна в Наредба № 28 от 9 декември 2008 г. на Министерство на здравеопазването за устройството, реда и организацията на работа на аптеките и номенклатурата на лекарствените продукти. Към момента в България няма нормативен документ, който да указва какви точно са необходимите компетенции за извършване на дейност по приготвяне на разтвори на противотуморни лекарства.

Този дисертационен труд цели да направи анализ на централизираното разтваряне на лекарствени продукти за системно лечение на злокачествени заболявания в България след въвеждането му през 2015 г.

II Цел и задачи

1. Цел - проучване и анализиране на процеса по централизирано приготвяне на разтвори на лекарствени продукти за системно лечение на злокачествени заболявания /ЛПСЛЗЗ/ в болничните аптеки в България, както и подготовката на персонала за извършването на тази специфична фармацевтична дейност. Вторична цел на дисертационния труд се явява дефинирането и представянето от докторанта на перспективите в развитието на процеса в нашата страна.

2. Задачи за осъществяване на целта

- Проучване и анализ на основните нормативни документи, касаещи централизирано приготвяне на ЛПСЛЗЗ в България
- Анализ на характеристиките на лечебните заведения, в които се извършват дейности по медицинска онкология и/или клинична хематология и/или детска клинична хематология и онкология
- Анализ на отчетените към НЗОК неизползваеми остатъци от приготвянето на ЛПСЛЗЗ 2020–2024 г.
- Изследване на демографската и професионална характеристика на фармацевтите, които приготвят разтвори на ЛПСЛЗЗ
- Проучване на подготовката на персонала на аптеките извършващи централизирано разтваряне на ЛПСЛЗЗ
- Изготвяне на препоръки за подобряване на нормативната уредба, както и обучението на фармацевтите приготвящи разтвори на ЛПСЛЗЗ

3. Хипотези

- Нормативна рамка, касаеща централизираното приготвяне на лекарствени продукти за системно лечение на злокачествени заболявания в България, съществува. Пропуските и несъвършенствата в нея, установени през десетгодишния период от стартиране на процеса, се нуждаят от корекция.

- Асептичното приготвяне на разтвори на лекарствени продукти за системно лечение на злокачествени заболявания е високоспециализирана фармацевтична дейност, изискваща подходящо специализирано обучение

- Недостатъците в законодателството, липсата на утвърдени национални стандарти, както и неадекватният контрол на процеса, определят неравнопоставеността на лечебните заведения по отношение на условията, при които се приготвят асептични разтвори на лекарствени продукти за системно лечение на злокачествени заболявания

III Материали и методи

От съществено значение за решаването на поставените задачи е проучването на законодателната рамка в Република България, която определя и регулира централизираното приготвяне на лекарствени продукти за системно лечение на злокачествени заболявания. Данните за лечебните заведения, в които има дейности по медицинска онкология, клинична хематология и детска клинична хематология и онкология, налични на сайта на НЗОК, Националните рамкови договори подписани между НЗОК, БЛС и БЗС от 2014 г. до сега действащият /2023 – 2025 г./, както и информация получена по реда на Закона за достъп до обществена информация от МЗ и НЗОК, са обработени, обобщени и анализирани за целта на настоящия труд.

Използвани са и следните методи в дисертационния труд:

1. Исторически метод: събиране на информация за развитието през годините на темата за влиянието на цитостатиците върху здравето на работещите с тях, както и за централизираното приготвяне на противотуморни лекарства в Европа и България. Проучени са редица публикации от 80-те години до днес, както и развитието в ръководства, препоръки и насоки през този период.

2. Документален метод: проучване и анализиране на нормативни документи приети в Европа регламентиращи централизираното асептично приготвяне на лекарствени продукти, както и утвърдени ръководства и стандарти в областта в Европа и САЩ. Проучване на законовата уредба в България приета след 2015 г. касаеща централизираното разтваряне на цитостатици, както и промените в националните рамкови договори, подписани между НЗОК, БЛС и БЗС в частта касаеща заплащането на лекарствени продукти за системно лечение на злокачествени заболявания в болничната помощ извън цената на клиничните пътеки и клинични процедури

3. Статистически метод – обработване и анализ на данни публикувани на сайта на НЗОК, свързани със заплащането на лекарствени продукти за системно лечение на злокачествени заболявания в болничната помощ извън цената на клиничните пътеки и клинични процедури. Проучена е информацията за лечебните заведения, които извършват дейности по медицинска онкология и/или клинична хематология от 2019 г. до 2024 г. налична в различни бази данни /НЗОК, НСИ, МЗ/. Анализирани са сведения получени по реда на ЗДОИ, както и получената информация от проведеното проучване

4. Графичен метод – представяне на получените резултати чрез графики

5. Метод – интервю - с цел установяване необходимостта от специализирано обучение относно защитата по време на работа и процесът на асептично разтваряне от гледна точка на магистър-фармацевтите и помощник-фармацевтите, които приготвят разтвори за

парентерално приложение на противотуморни лекарствени продукти, е проведено онлайн интервю, получило начална етична оценка от КЕНИ на МУ Варна.

Тема на изследването

ПРОУЧВАНЕ НА НЕОБХОДИМОСТТА ОТ СПЕЦИАЛИЗИРАНО ОБУЧЕНИЕ НА ФАРМАЦЕВТИТЕ ПРИГОТВЯЩИ ПАРЕНТЕРАЛНИ РАЗТВОРИ НА ПРОТИВОТУМОРНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ В БОЛНИЧНИ АПТЕКИ НА ЛЕЧЕБНИ ЗАВЕДЕНИЕ В БЪЛГАРИЯ

Целта на проучването е да установи необходимостта от специализирано обучение относно защитата по време на работа и процесът на асептично разтваряне от гледна точка на магистър-фармацевтите и помощник-фармацевтите, които приготвят разтвори за парентерално приложение на противотуморни лекарствени продукти.

След получаване на положително становище от КЕНИ, проучването е проведено в периода 01.11.2024 г. – 31.12.2024 г

Центрове за провеждане на изследването

Болнични аптеки на лечебни заведения, в които има клиники или отделения извършващи дейност по медицинска онкология и/или клинична хематология и/или детска клинична хематология и онкология в цялата страна, от чиито ръководители изследователите са получили декларация-съгласие за участие на магистър-фармацевти и помощник-фармацевти от екипа, приготвящи цитостатици, в онлайн-интервю. В България през 2024 г. има 44 лечебни заведения, които лекуват пациенти със злокачествени заболявания. Осъществен е контакт с ръководителите на аптеките на 30 от тях, като от 18 /40,9% от всички 44/ е получена декларация-съгласие.

Лечебни заведения участващи в проучването:

МБАЛ „Уни Хоспитал“ ООД, „МБАЛ Авис Медика“ ООД, УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД, УМБАЛ Пълмед ООД, МБАЛ Централ онко хоспитал ООД, КОЦ Пловдив ЕООД, УМБАЛ „КАНЕВ“ - РУСЕ АД, УМБАЛ МЕДИКА РУСЕ ООД, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ ЕАД, МБАЛ СЕРДИКА ЕООД, Аджибадем Сити клиник УМБАЛ ЕООД, СБАЛ „Йоан Павел“ ООД, СБАЛХЗ-ЕАД, Военномедицинска академия, МБАЛ - МК „Св. Ив. Рилски“ ЕООД клон Стара Загора, КОЦ - Стара Загора ЕООД, КОЦ-Шумен ЕООД, УМБАЛ „Александровска“ ЕАД

Описание на научното изследване

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

Цитостатиците са класифицирани като силно действащи/опасни лекарства и множество научни данни показват, че могат да оказват отрицателно действие върху здравето на персонала, който работи с тях. Този ефект може да бъде минимизиран чрез използване на подходяща апаратура, подходящи лични предпазни средства и строго спазване на процедури свързани с всички етапи от процеса на разтваряне - измиване и дезинфекция на ръце, обличане и събличане на лични предпазни средства, приготвяне на разтворите и почистване на работното място. Приготвянето на лекарствата трябва да става при съблюдаването на асептична техника, за да се гарантира качеството на приготвения продукт. Към момента в България няма нормативен документ, който да указва какви точно са необходимите компетенции за извършване на дейност по приготвяне на лекарства за системно лечение на злокачествени заболявания. Процедурите се разработват и одобряват на ниво лечебно заведение и поради липса на утвърдени национални стандарти, има разлики в базисните знания и умения, свързани със защитата на работното място и качеството на приготвения продукт в персонала на отделните болници

Начин на извършване на изследването

Проведено е онлайн интервю на магистър-фармацевти и помощник-фармацевти, които работят в болнични аптеки на лечебни заведения извършващи дейности по медицинска онкология и/или клинична хематология и/или детска клинична хематология и онкология, като е изпратен въпросник

Описание на изследваната популация

Магистър-фармацевти и помощник-фармацевти, които работят в болнични аптеки на лечебни заведения извършващи дейности по медицинска онкология и/или клинична хематология и/или детска клинична хематология и онкология и приготвят разтвори на цитостатици. Цел - минимален брой участници – 24, максимален брой – 120. Получени са отговори от 32 фармацевти.

Процедури по набирането на изследваната популация

Набиране на участници в изследването:

Първоначално е осъществен контакт с ръководителите на болничните аптеки на лечебните заведения, които отговарят на критериите. Запознати са с целта на проучването и след получаване на съгласието им чрез декларация, се изпраща онлайн въпросник на имейли на магистър-фармацевти/помощник-фармацевти, които приготвят разтвори на цитостатици, посочени от ръководителя на аптеката. За да бъдат допуснати до въпросите, потенциалните участници задължително трябва да подпишат информирано съгласие за участие в проучването

Критерии за включване и изключване на лицата от изследването.

Критерии за включване: работещи в лечебни заведения, в които се извършват дейности по медицинска онкология и/или клинична хематология и/или детска клинична хематология и онкология магистър-фармацевти или помощник-фармацевти, приготвящи разтвори за директно приложение на противотуморни лекарствени продукти

Критерии за изключване: работещи в лечебни заведения, в които не се извършват дейности по медицинска онкология и/или клинична хематология и/или детска клинична хематология и онкология магистър-фармацевти или помощник-фармацевти; такива, които работят в лечебни заведения, в които се извършват дейности по медицинска онкология и/или клинична хематология и/или детска клинична хематология и онкология, но не приготвят разтвори за директно приложение на противотуморни лекарствени продукти; тези, които не са дали съгласие за обработване на личните им данни или за достъп до поверителната им информация на изследователите или регулаторните органи при поискване.

IV Резултати

4.1. Анализ на основните нормативни актове, определящи централизираното приготвяне на разтвори за директно приложение на лекарствени продукти за системно лечение на злокачествени заболявания

Основните нормативни документи регламентиращи процеса са няколко:

1. Наредба № 28 от 9 декември 2008 г. за устройството, реда и организацията на работата на аптеките и номенклатурата на лекарствените продукти
2. Наредба №4 от 4 март 2009 г. за условията и реда на предписване и отпускане на лекарствени продукти
3. Правилата за добра фармацевтична практика 2020 г.
4. Закон за здравословни и безопасни условия на труд
5. Национални рамкови договори

Промените направени в Наредба 28 от 9 декември 2008 г. за устройството, реда и организацията на работа в аптеките на Министерство на здравеопазването на Република България, са основополагащи за започване на модернизирането на процесите на управление на противотуморните медикаменти в лечебните заведения за болнична помощ в страната. И до този момент Законът за здравословни и безопасни условия на труд задължава работодателите да осигуряват здравословни и безопасни условия на труд на работещите, като те трябва да се съобразят със спецификата на извършваната дейност. Но нормативен документ, където да са описани конкретни мерки, които трябва да бъдат предприети в лечебните заведения при всички контакти с цитостатици, до края на 2015 г. няма. Въвеждането на централизирано приготвяне на разтвори за директно приложение на лекарства за системно лечение на злокачествени заболявания и в България има за цел защита на персонала, гарантиране на качеството на приготвения продукт, защита на околната среда и минимизиране на неизползваемите остатъци.

Едновременно с това въвеждането на промените направени в Наредба № 28 от 9 декември 2008 г. за устройството, реда и организацията на работа в аптеките води до затруднения пред болниците по различни причини.

Съгласно една от промените, лекарствата за системно лечение на злокачествени заболявания трябва да се приготвят в аптеката на съответното лечебно заведение във вид за директно приложение на пациента, което означава, че не може такова лечебно заведение да няма собствена аптека. **Но не е уточнено какъв тип разрешение за дейност трябва да има болничната аптека**, тъй като според същата наредба може да има за:

1. лекарствени продукти, включително приготвяни по магистрална и фармакопейна рецептура без изготвяне на лекарствени форми за очи и на разтвори за парентерално приложение;

2. лекарствени продукти, включително приготвяни по магистрална и фармакопейна рецептура с изготвяне на лекарствени форми за очи и на разтвори за парентерално приложение;

3. лекарствени продукти с изключение на приготвяни по магистрална и фармакопейна рецептура.

Дава се гратисен период от шест месеца за подготовка на болниците, което е недостатъчно време за осъществяване на целия процес по проучване, проектиране, поръчка на оборудване, създаване на процедури, назначаване на нов персонал и обучение, особено, ако трябва да се съблюдава Законът за обществените поръчки. **При приемането на промените в Наредба № 28 от 9 декември 2008 г. не са разписани стандарти**, на които трябва да отговаря секторът за асептично приготвянето на разтвори на противотуморни лекарства, така че да се гарантира безопасността на персонала и качеството на приготвения продукт. Една година по-късно, през октомври 2016 година, Министерство на здравеопазването утвърждава „Правила за изменение и допълнение на Правилата за добра фармацевтична практика“, където са описани изисквания към дейностите на аптеките в лечебните заведения, включително и приготвянето на цитостатици. Тук са разписани минималните норми, на които трябва да отговаря помещението за разтваряне на лекарствени продукти за системно лечение на злокачествени заболявания като част от болничната аптека. Те са съобразени с Европейските стандарти за качество в областта на онкологичната фармация /QUAPOS/. Така ръководствата на лечебните заведения, при проектирането и ремонтирането на аптеките, получават еднакви базови критерии, които трябва да бъдат покрити, за да се гарантира защита на персонала, качеството на приготвения лекарствен продукт и опазване на околната среда. Поради това, че стандартите са утвърдени **една година по-късно** след обнародването на промените в Наредба № 28 от 9 декември 2008 г за устройството, реда и организацията на работата на аптеките и номенклатурата на лекарствените продукти на Министерство на здравеопазването на Република България /чл.37а/ и **шест месеца след изтичане на гратисния период**, устройството на новите сектори, както и оборудването, са оставени на преценката на самите болници за 12 месеца. В резултат на това, има болници, които се запознават с утвърдените международни стандарти, независимо от несъвършенството на националното законодателство, и правят реструктурирането на лечебното заведение и своята аптека в съответствие не само с националните изисквания, но и с одобрени световни ръководства. Други лечебни заведения не предприемат никакви действия за покриване на изискванията на Наредба 28 от 9 декември 2008 г. за устройството, реда и организацията на работата на аптеките и номенклатурата на лекарствените продукти и на Закона за безопасни условия на труд по различни причини, най-вече финансови и липса на нов персонал за аптеките.

Националния рамков договор от 2018-2019 г., който се сключва между Български лекарски съюз, Български зъболекарски съюз и НЗОК въвежда изискването, лечебното заведение, което оказва медицинска помощ по клинични пътеки и амбулаторни процедури от областта на онкологията и хематологията, следва да разполага на територията си с аптека,

която трябва да има лиценз – „Аптека за задоволяване нуждите на лечебно заведение по чл. 222, ал.4 от ЗЛПХМ за лекарствени продукти, включително и приготвяни по магистрална и фармакопейна рецептура, на лекарствени форми за очи и разтвори за парентерално приложение и хранене“. Това принуждава болниците, които не са го направили до момента, да предприемат стъпки за трансформиране на болничните си аптеки, за да могат да сключат договор с НЗОК.

Въпреки всички тези изменения в Наредба № 28 от 9 декември 2008 г. на Министерство на здравеопазването на Република България, към април 2019 г. 18% (7 болници) продължават да са в нарушение и да нямат променен лиценз /т.е. нямат включена в разрешението им дейност “приготвяне на лекарствени продукти по магистрална и фармакопейна рецептура, включително на лекарствени форми за очи и разтвори за парентерално приложение“, като 4 от тях са държавни или общински, а 3 са частни. В 31% от лечебните заведения, в които се предписват и отпускат лекарства за системно лечение на злокачествени заболявания, няма централизирано разтваряне на цитостатици, т.е. те се приготвят от медицински сестри в клиниките или отделенията. Това означава, че почти четири години след промяна в Наредба № 28 от 9 декември 2008 г. на Министерство на здравеопазването на Република България (октомври 2015–април 2019 г.) все още не всички аптеки отговарят на нормативните изисквания.

Тъй като в Наредба № 28 от 9 декември 2008 г. на Министерство на здравеопазването на Република България чл.19 ал 4 е записано, че се „забранява в аптеките на лечебните заведения по чл. 222, ал. 4 от ЗЛПХМ да работят други лица освен назначените по трудов договор с лечебното заведение магистър-фармацевти и помощник-фармацевти“, то възниква и проблемът с осигуряването на персонал за болничните аптеки, тъй като приготвянето на разтвори за директно приложение изисква доста по-голям човешки ресурс, особено в болниците, които имат повече пациенти. Намирането и назначаването на нови фармацевти в рамките на гратисния шестмесечен период е предизвикателство, с което не всички успяват да се справят.

В чл.39 на същата наредба с промените от 2015 година, лекарствените продукти и медицинските изделия, предназначени за клинични изпитвания, се получават, съхраняват, приготвят и отпускат от аптеката на лечебното заведение отделно от другите лекарствени продукти и медицински изделия, с обозначение за статута им, съгласно протокола на клиничното изпитване. Това означава, че всички лекарствени продукти от клинични изпитвания за лечение на злокачествени заболявания, също трябва да започнат да се приготвят в болничните аптеки от фармацевти.

Пак през 2015 г. в Наредба № 28 от 9 декември 2008 г. за устройството, реда и организация на работа в аптеките и номенклатурата на лекарствените продукти, в лечебните заведения за болнична помощ се въведе задължението да работи най-малко един магистър-фармацевт с придобита специалност "Клинична фармация" или със специализация по "Клинична фармация". Тази императивна норма важи за болниците с над 400 легла за активно лечение

или тези които имат разкрити най-малко 10 клиники/отделения с легла, както и във всички, които извършват дейности по медицинска онкология и/или клинична хематология. Въпреки че в България „Клинична фармация“ като самостоятелна специалност по линията на следдипломното обучение на магистър-фармацевтите е въведена през 1993 г., реално клинични фармацевти в болниците в страната във вида познат в държавите, където тази специалност е силно развита, няма. Те са част от екипа фармацевти на болничната аптека и като такива могат да оказват клинични фармацевтични услуги, което е първата стъпка в развитието и утвърждаването на клиничната фармация, като самостоятелна професионална област в нашата страна. Качеството на тези услуги има все по-голяма значение предвид постоянно увеличаващия се обществен ресурс, който се отделя за заплащането лекарствата за системно лечение на злокачествени заболявания. Клиничните фармацевти имат роля в мултидисциплинарния екип в различни аспекти от противотуморното лечение:

1. При пероралната терапия - консултация на пациентите относно начина на приемане и съхранение на лекарството, както и възможните лекарствени взаимодействия между противотуморния продукт и съществуваща вече терапия, напр. срещу хронични заболявания

2. При интравенозната терапия

- контрол на съответствието на предписанията и приготвянето с КХП
- съблюдаване на спазването на необходимата концентрация на разтвора и неговата стабилност
- предприемане на необходимите стратегии, които да гарантират минимално количество неизползваеми остатъци от приготвянето

3. Изготвяне или участие в изготвянето на становище относно безопасността и ефикасността на прилаган извън разрешението за употреба лекарствен продукт – често срещана практика, която се наблюдава в широк спектър от терапевтични области както при възрастни, така и при деца, но се среща много по-често при педиатричната популация. Становището от магистър-фармацевт е част от набора документи, които лечебното заведение трябва да подготви и изпрати към съответните институции съгласно законовата уредба.

От сведение получено от МЗ по Закона за достъп до обществена информация, се вижда, че в отговор на писмо на МЗ с изх.№09-00-135/15.09.2024 г. в периода 26.09.2023 г.– 11.10.2023г. инспектори от ИАЛ извършват проверки на територията на гр.София за изпълняване на разпоредбите на ЗЛПХМ, Наредба 28 от 9 декември 2008 г. за устройството, реда и организация на работа в аптеките и номенклатурата на лекарствените продукти, както и указанията в глава III от Правилата за добра фармацевтична практика (Приготвяне на лекарствени продукти в аптеки на лечебни заведения). Проверени са 15 лечебни заведения в София, които извършват дейности по медицинска онкология и/или клинична хематология за наличие на клиничен фармацевт като част от екипа на аптеката и за наличие на протоколи от ежемесечни изследвания на микробиологична чистота в бокса или изолатора за приготвяне на цитостатици в аптеката. Резултатите от проверката показват, че общо 8 /53%/ от проверените 15 аптеки /тъй като различни аптеки не отговарят на единия или другия критерий/ не покриват изискванията и нарушават нормативната база. Законодателството не се спазва както от частни,

така и от болници с държавно или общинско участие. Липсата на контрол на микробиологичната чистота в помещението и оборудването за приготвяне на разтвори на противотуморни лекарства е липса на контрол на асептичните условия, което пък поставя в риск качеството на приготвения продукт. Тригодишният гратисен период за назначаването на клиничен фармацевт в лечебните заведения, които отговарят на изискванията в Наредба № 28 от 9 декември 2008 г. за устройството, реда и организация на работа в аптеките и номенклатурата на лекарствени продукти, изтича в края на 2018 г. Почти пет години по-късно, 4 от 15-те проверени болници в София, не са осигурили такъв.

В Наредба № 28 от 9 декември 2008 г. е записано, че приготвянето на разтворите става при спазването на ЗЗБУТ. В него има изисквания към работодателите, които са длъжни да осигуряват здравословни и безопасни условия на труд на работещите, като прилагат необходимите мерки и се съобразяват със спецификата на работата. Това се извършва чрез:

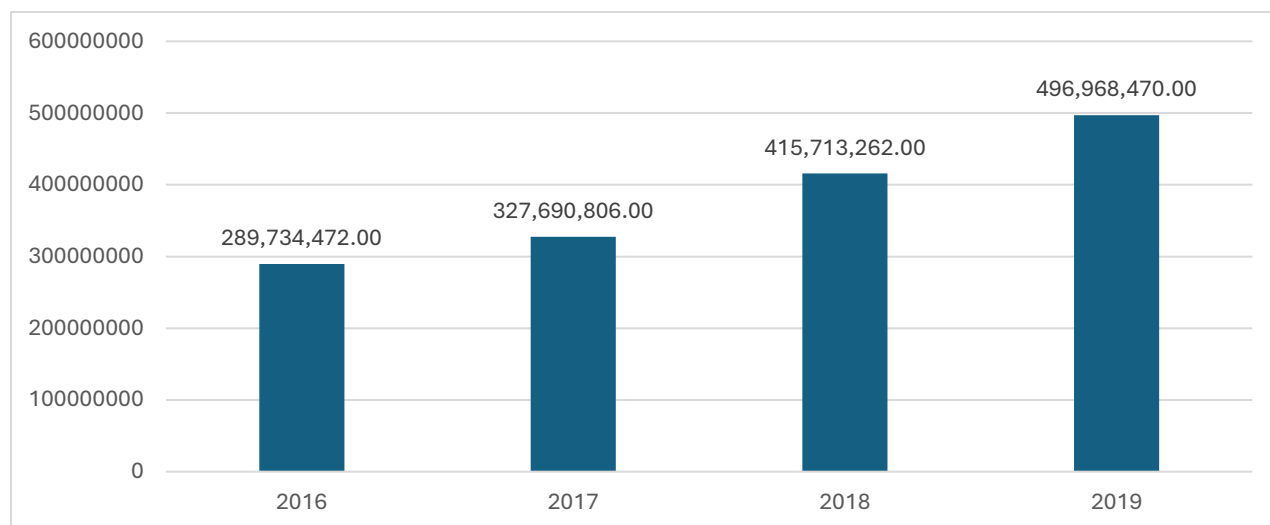
1. превенция на професионалните рискове;
2. предоставяне на информация и обучение;
3. осигуряване на необходимата организация и средства

По същество гореспоменатите мерки отговарят на „STOP“ стратегията, описана в „Пътната карта на канцерогените“ на Европейската агенция за безопасност и здраве при работа. Липсата, обаче, на национален нормативен документ, който изрично да указва действия, които трябва да се предприемат при работа с опасни лекарствени продукти в лечебните заведения води и до неизпълнение на практика на написаното в ЗЗБУТ. Наредба № 10 от 26 септември 2003 г. за защита на работещите от рискове, свързани с експозиция на канцерогени, мутагени или токсични за репродукцията вещества при работа (загл. изм. - ДВ, бр. 28 от 2024 г., в сила от 05.04.2024 г.) е стъпка в правилната посока. Измененията приети в наредбата от 2024 г. конкретизират донякъде минималните мерки, които трябва да се предприемат за защита при работата с „опасни лекарства“.

Резултати от обобщението на законовата уредба, касаеща централизираното приготвяне на разтвори за директно приложение на лекарствени продукти за системно лечение на злокачествени заболявания:

1. Не всички лечебни заведения спазват нормативната уредба в България
2. Контролът на компетентните органи е силно занижен
3. Има неравнопоставеност на болниците – тези, които спазват законодателството са в по-неизгодно положение от тези, които не го спазват. Покриването на новите изисквания изисква сериовен финансов ресурс, който не се отделя от всички засегнати лечебни заведения по различни причини. Почти четири години след промяна в Наредба № 28 от 9 декември 2008 г. на Министерство на здравеопазването на Република България (октомври 2015–април 2019 г.) все още не всички аптеки отговарят на нормативните изисквания, но въпреки това всички 39 болници имат договор за дейности свързани с лечение на пациенти със злокачествени заболявания и получават заплащане на приложените противотуморни лекарствени продукти

извън цената на клиничните пътеки и клиничните процедури. Данните показват, че заплатената стойност се увеличава ежегодно в периода от влизането в сила на промяната в наредбата (края на 2015 г.) и 2019 г., когато е правено проучването.



Фиг.1. Заплатени средства за лекарствени продукти за лечение на злокачествени заболявания в условията на болничната медицинска помощ в левове

4. Болниците, които не са покрили изискванията на наредбата и Правилата за добра фармацевтична практика имат различна собственост – частна, държавна и общинска, т.е. неспазването на нормативната уредба не е свързано със собствеността, а с управлението на лечебното заведение

5. Качеството на клиничните изпитвания с противотуморни лекарства, провеждано в лечебни заведения, които не отговарят на нормативните изисквания се поставя под съмнение, тъй като то се определя от всички планирани и систематични действия, които са установени с цел да се осигури, че данните са получени, документирани (записани) и докладвани и че изпитването се провежда в съответствие с Добрата клинична практика и приложимите нормативни изисквания.

6. В момента никоя институция в България не може да каже **реално** във всички болници, в които има дейности по медицинска онкология и/или клинична хематология и/или детска клинична хематология и онкология дали:

- Разтворите за системно лечение на злокачествени заболявания се приготвят в болничната аптека от фармацевти
- Оборудването, което има аптеката, отговаря на световните стандарти за работа с опасни вещества, т.е. дали е защитен персоналът, който работи с него, продуктът, който се приготвя и околната среда

- Секторът за приготвяне на цитостатици има необходимото ниво на чистота според наличната техника
- Броят на фармацевтите, които работят в аптеката е достатъчен, за да гарантира качеството на процеса
- Асептичната техника на фармацевтите приготвящи разтворите отговаря на международните стандарти
- Личните предпазни средства, които се използват, отговарят на изискванията и се използват по правилния начин.

Наличието на единни държавни стандарти и възможност за сертифициране на аптеките би поставило всички болници пред еднакви условия, които трябва да се изпълнят и би повишило качеството на оказваните фармацевтични услуги. Институциите, които могат да разработят такива стандарти са МЗ и ИАЛ. Така аптеките, които се сертифицират, безусловно ще осигуряват безопасна среда на труд на фармацевтите, които приготвят разтвори, по-качествено лечение на пациентите и по-малък разход на обществени средства. Сертифицирането е свързано с наличието на контролирани и валидирани условия на работа в сектора за асептично приготвяне на парентерални разтвори и би позволило по-голяма микробиологична стабилност на отворените флакони с концентрирани разтвори /при налична химична и физична такава/, които се разреждат, за да могат да се приложат на пациентите. Това ще осигури гарантирано качество на приготвените лекарства и по-малко количество неизползваеми остатъци, част от които се заплащат от НЗОК и част са за сметка на болницата.

4.2. Анализ на лечебните заведения, в които се извършват дейности по медицинска онкология и/или клинична хематология и/или детска клинична онкология и хематология

Противотуморните лекарствени продукти, осигуряващи основното лечение при злокачествени солидни тумори и хематологични заболявания в съответствие с утвърдените фармако-терапевтични ръководства, необходимите еритро-, тромбо- и гранулоцитни колонистимулиращи фактори, имуноглобулините, имуносупресивната терапия и хелиращата терапия, бифосфонатите и другите лекарствени продукти, повлияващи костната структура и минерализация за състояния/усложнения, произтичащи от основното заболяване и лечение, са включени в пакета дейности по системно лекарствено лечение на злокачествени солидни тумори и хематологични заболявания в условията на болнична медицинска помощ. Броят на лечебните заведения за болнична помощ в България от 2019 до 2024 г. не се е променял – той е 341. Въпреки това, обратно на тенденцията броят на леглата в болниците да намалява в много европейски държави, в България той расте и през 2022 г. има 823 болнични легла на 100 000 жители при средно за EU 516 през 2022 г., което я прави държавата с най-голям брой болнични легла на 100 000 жители в EU. На второ и трето място са Румъния и Германия. В България и

осигуреността с болници на 100 000 човека е висока (Табл.1). Броят на болниците, които лекуват злокачествени заболявания в България се увеличава през последните години. 2019 г., 2020 г. и 2021 г. имаме 39 лечебни заведения, в които се извършват дейности по медицинска онкология и/или клинична хематология и/или детска клинична хематология и онкология. След 2022 г. всяка година имаме увеличение и в края на 2024 г. те вече са 44. Лечебните заведения в България са равнопоставени независимо от собствеността си, което означава че НЗОК сключва договори с болниците, ако те отговарят на условията записани в НРД, без значение дали са държавни, общински или частни. Ако през 2019 г. лечебните заведения, които осъществяват системно лечение на злокачествени заболявания са равномерно разпределени по собственост /по 33,33%/, то увеличението на броя на през следващите години е в полза на частните болници, които вече са най-голям брой /41% от всички/. Лечебните заведения, които лекуват пациенти със злокачествени заболявания, са многопрофилни, специализирани или комплексни онкологични центрове.

Табл.1 Сравнение на броя на жителите и броя на болниците в 9 държави от ЕС

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

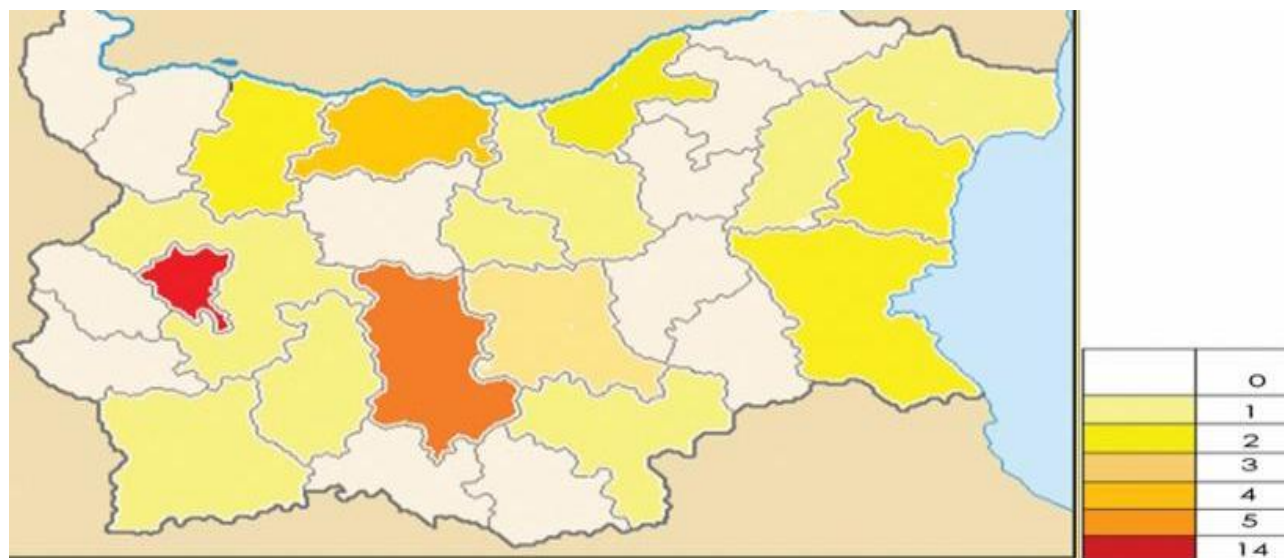
* По данни от сайта <https://worldpopulationreview.com>

Табл.2 Коефициент на осигуреност с болници за лечение на онкологични пациенти и онкохематологични пациенти на 100 000 жители за 9 европейски държави

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

*Взети са предвид само централните онкологични болници

Освен, че България е страната в ЕУ с най-много болнични легла, тя е и с най-висока осигуреност с болници и болници за лечение на пациенти със злокачествени заболявания на 100 000 човека в 9 европейски държави по данни от 2022 г. Въпреки големият им брой, разпределението на лечебните заведения осъществяващи дейности по медицинска онкология и/или клинична хематология и/или детска клинична хематология и онкология в България по области е неравномерно.



Фиг. 2. Разпространение на лечебните заведения за лечение на злокачествени заболявания по области в България към октомври 2024 г.

В 12 области в България няма болници за лечение на злокачествени заболявания (в бяло):

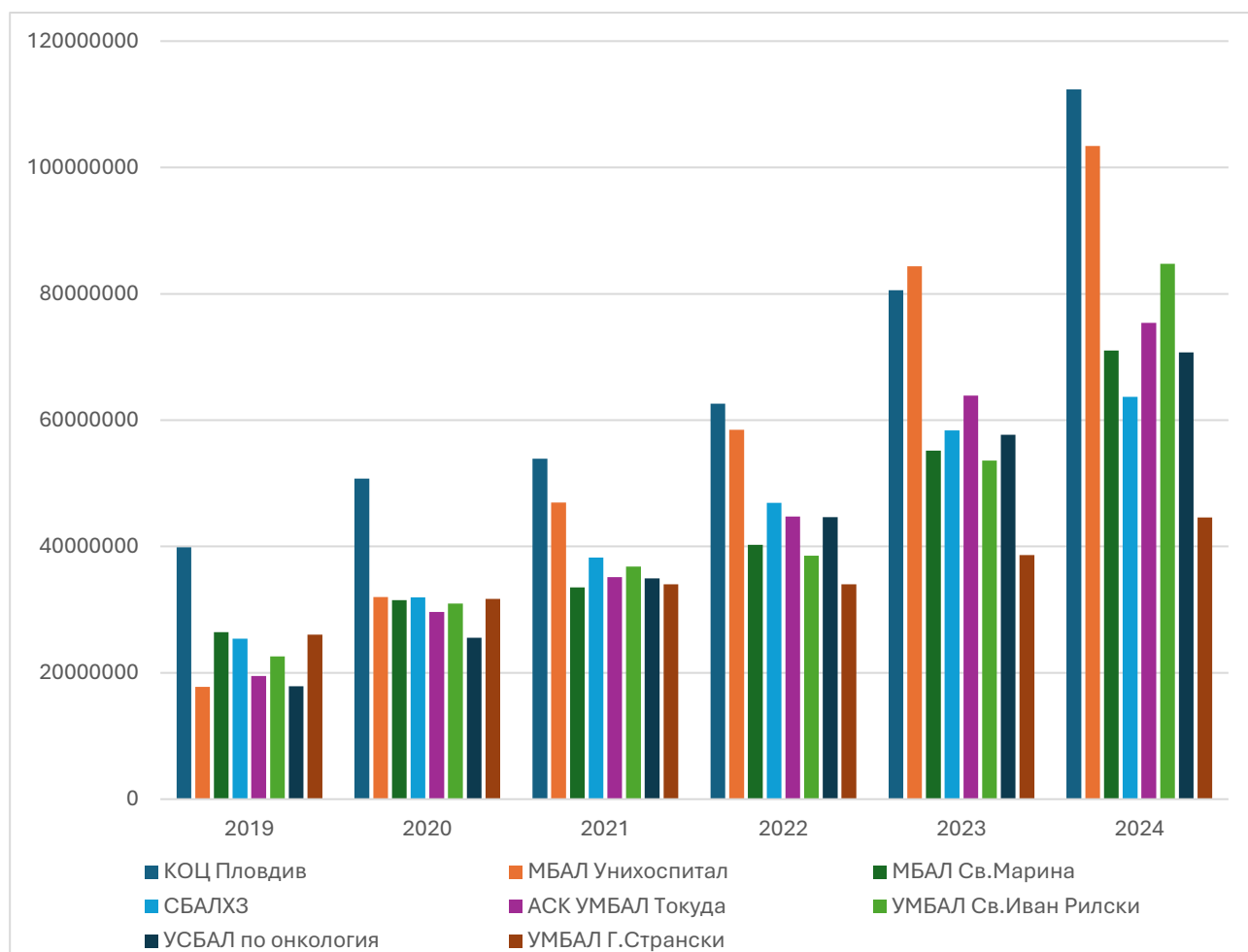
- Видин
- Монтана
- Ловеч
- Търговище
- Разград
- Силистра
- Сливен
- Ямбол
- Кърджали
- Смолян
- Кюстендил
- Перник

2019 г., 2020 г. и 2021 г. имаме 39 лечебни заведения, в които се извършват дейности по медицинска онкология и/или клинична хематология и/или детска клинична хематология и онкология. Петте болници след 2021 г. до края на 2024 г., които започват да лекуват злокачествени заболявания, се намират в области, в които вече има поне едно такова лечебно заведение /Плевен, Стара Загора, Русе и Пловдив/. Към октомври 2024 г., 44% от лечебните заведения, в които се извършва противотуморно лечение, са съсредоточени в две области – София – град и Пловдив. По-голяма част от първите 6 болници, които получават най-много средства от НЗОК за заплащане на противотуморни лекарствени продукти извън цената на клиничните патенти, също се намират в София и Пловдив.

Табл.3 Първите 6 болници получили най-много средства от НЗОК за заплащане на лекарствени продукти за лечение на злокачествени заболявания и ЛП при животозастрашаващи кръвоизливи при пациенти с вродени коагулопатии, подредени в низходящ ред

2019	2020	2021	2022	2023	2024
КОЦ Пловдив	КОЦ Пловдив	КОЦ Пловдив	КОЦ Пловдив	МБАЛ „Уни Хоспитал“ Панагюрище	КОЦ Пловдив
МБАЛ „Сердика“ София	МБАЛ „Уни Хоспитал“ Панагюрище	МБАЛ „Уни Хоспитал“ Панагюрище	МБАЛ „Уни Хоспитал“ Панагюрище	КОЦ Пловдив	МБАЛ „Уни Хоспитал“ Панагюрище
МБАЛ „Св.Марина“ Варна	СБАЛХЗ	СБАЛХЗ	СБАЛХЗ	АСК УМБАЛ Токуда	УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ София
УМБАЛ „Г.Странски“ Плевен	УМБАЛ „Г.Странски“ Плевен	УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ София	АСК УМБАЛ Токуда	СБАЛХЗ	АСК УМБАЛ Токуда
СБАЛХЗ	МБАЛ „Св.Марина“ Варна	АСК УМБАЛ Токуда	УСБАЛ по онкология София	УСБАЛ по онкология София	МБАЛ „Св.Марина“ Варна
АСК УМБАЛ София	УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ София	УСБАЛ по онкология София	МБАЛ „Св.Марина“ Варна	УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ София	УСБАЛ по онкология София

Данните от НЗОК показват, че всяка година средствата за заплащане на лекарствени продукти за лечение на злокачествени заболявания и ЛП при животозастрашаващи кръвоизливи при пациенти с вродени коагулопатии, се увеличават при всички посочени ЛЗ



Фиг. 3. Финансови параметри на лечебните заведения, които в периода 2019 – 2024 г. са били поне две години в първите шест получили най-много средства от НЗОК за заплащане на лекарствени продукти за лечение на злокачествени заболявания и ЛП при животозастрашаващи кръвоизливи при пациенти с вродени коагулопатии

Резултати от анализа на данните:

1. В периода от 2019 – 2024 г. само 8 лечебни заведения са били поне две години в първите шест получили най-много средства от НЗОК за заплащане на лекарствени продукти за лечение на злокачествени заболявания и ЛП при животозастрашаващи кръвоизливи при пациенти с вродени коагулопатии

2. Четири от тези лечебни заведения се намират в София и едно в Пловдив, т.е. 62,5% от болници получили най-много средства от НЗОК за заплащане на лекарствени продукти за лечение на злокачествени заболявания и ЛП при животозастрашаващи кръвоизливи при

пациенти с вродени коагулопатии, се намират в областите с най-много лечебни заведения за лечение на злокачествени заболявания

3. Само две от тези 8 лечебни заведения са частни

4. От публичния регистър на лечебните заведения в сайта на МЗ, се вижда, че всички имат поне две звена, които предписват и прилагат лекарствени продукти за системно лечение на злокачествени заболявания, като най-често са три – по медицина онкология, клинична хематология и лъчелечение. УМБАЛ „Св.Марина“ Варна има и клиника по детска клинична хематология и онкология.

5. От проведеното проучване през 2019 г. относно централизираното приготвяне на цитостатици в болничните аптеки и извършени проверки в периода 26.09.2023–11.10.2023 г. от инспектори от ИАЛ на територията на гр.София за изпълняване на разпоредбите на ЗЛПХМ, Наредба 28 от 9 декември 2008 г. за устройството, реда и организация на работа в аптеките и номенклатурата на лекарствените продукти, както и указанията в глава III от Правилата за добра фармацевтична практика (Приготвяне на лекарствени продукти в аптеки на лечебни заведения) се вижда, че нарушения на законовата уредба се срещат в лечебни заведения с различна собственост и на различни места в страната.

6. Изграждането на помещение за асептично приготвяне на разтвори за директно приложение на лекарствени продукти за системно лечение на злокачествени заболявания, неговото оборудване и намирането на персонал, представлява сериозна инвестиция за лечебното заведение, ако трябва да се покрият дори минималните изисквания разписани в българското законодателство. Спазването им би било сериозно предизвикателство за лечебните заведения с по-ограничен ресурс. Голямата финансова инвестиция поставя въпроса дали тя е оправдана, когато броят на пациентите със злокачествени заболявания, които се лекуват в една болница е малък. От друга страна броят на онкологично болните пациенти се увеличава всяка година, както поради застаряването на населението, така и поради по-добрата диагностика и трябва да се търси начин за улесняване на достъпа до качествено лечение. Опитът в редица европейски страни показва възможни други решения. Широко разпространена е практиката в скандинавските държави една болница да приготвя разтвори освен за собствени нужди, така и за други болници, където те само да бъдат прилагани. Този начин на работа има редица предимства:

- a. Инвестиции в помещение и оборудване се правят на по-малко места, което позволява да се вложат повече средства и да се покрият всички критерии без да се правят компромиси по финансови причини
- b. Недостигът на персонал в лечебните заведения е често явление, както в отделенията, така и в болничната аптека. Съсредоточаването на асептичното приготвяне на разтвори на по-малко места, ще даде възможност само тези аптеки да поддържат по-голям персонал с по-дълго работно време

- c. Повече пациенти и по-голям брой разтвори позволяват по-добро планиране и минимизиране на неизползваемите остатъци без да се прибегва до субдозирание на пациентите.
- d. Ще даде възможност да се назначават и лекарства, които формират голям неизползваем остатък, което в момента се избягва от много болници

4.3. Анализ на отчетените към НЗОК неизползваеми остатъци от приготвянето на лекарствени продукти за системно лечение на злокачествени заболявания в периода 2020 – 2024 г.

Съществуват няколко начина за изчисляване на дозата на противотуморните лекарства:

- **Дозирание въз основа на телесна повърхност (BSA)** - Телесната повърхност (ТП) е използвана за първи път в края на 19 век, когато немският физиолог Карл М. Мий формулира първата формула за ТП. Формулата на Мий, базирана на тегло ($ТП = 12,312 \times \text{тегло}^{2/3}$), първоначално е изведена за животни и по-късно е адаптирана за хора. Формулата обаче неточно отразява сложната връзка между размера на тялото и физиологичните процеси. Формулата на Дю Боа и Дю Боа по-късно е разработена от американския лекар Юджийн Флойд Дю Боа и неговата съпруга и сътрудник Делафийлд Дю Боа, за да се справи с това ограничение. Новата формула включва височината като променлива.

$$BSA (m^2) = 0.007184 \times \text{тегло (kg)}^{0.425} \times \text{ръст (cm)}^{0.725}$$

Дозирането въз основа на телесната повърхност не отчита сложните процеси на елиминиране на цитотоксичните лекарства. Това води до непредсказуеми вариации в ефекта. Предозирането се разпознава лесно, но е възможно неразпознатото недостатъчно дозиране да е по-често срещано и може да се появи при 30% или повече от пациентите, получаващи стандартен режим. Пациентите, които неволно са получили недостатъчно дозиране, са изложени на риск от значително намален противотуморен ефект. Тази формула може също да не е точна при хора със затлъстяване и деца.

- **Дозирание въз основа на теглото** – друг начин за дозиране на противотуморните лекарства. ASCO препоръчва използването на пълни, базирани на теглото дози цитотоксична химиотерапия за лечение на възрастни със затлъстяване и рак.

- **Дозирание според скоростта на гломерулна филтрация** - използва се при Carboplatin. Тъй като бъбречната екскреция е основната променлива, определяща фармакокинетиката на това лекарство, е предложена формула за дозиране, базирана на скоростта на гломерулна

филтрация (GFR), която се използва все по-често при дозирането на карбоплатин. Този метод на дозиране е критично зависим от точното измерване на GFR.

- **Фиксирана доза** – обикновено срещана при моноклонални антитела. Причината е, че те обикновено се разпределят само в кръвната плазма и извънклетъчните течности, които се увеличават по-малко от пропорционално с увеличаването на телесното тегло. Елиминирането се осъществява чрез протеолитичен катаболизъм, неспецифичен път на елиминиране на имуноглобулин G, и вътреклетъчно разграждане след свързване с целта. Последното е основният път на елиминиране и е свързано с нивата на експресия на целта, а не с размера на тялото. Вzeti заедно, незначителните ефекти на размера на тялото върху разпределението и елиминирането на моноклонални антитела и техният обикновено широк терапевтичен прозорец не подкрепят дозирането, базирано на размера на тялото. Това е причината за все по-широкото навлизане на фиксирани дози при моноклоналните антитела.

В случаите, когато дозирането е на базата на теглото или телесната повърхност, при приготвянето на разтворите на противотуморни лекарства могат да се формират остатъци от флаконите, които се налага да се унищожат поради нарушаване на физичната, химичната и/или микробиологичната стабилност на лекарствата. Тези остатъци се наричат **неизползваеми остатъци**. В НРД 2020 -2022 г. е записано, че Националната здравноосигурителна каса заплаща неизползваеми остатъчни количества от лекарствени продукти, които са отразени в приложение № 8е от Наредба № 4 от 2008 г., в размер до 5 % от приложеното на всички здравноосигурени лица от изпълнителя общо количество активно вещество за дадените лекарствени продукти по АТС код за съответния месец. Според НРД остатък формират тези, чиято първична опаковка съдържа доза от активното вещество, която не осигурява предписаната индивидуална терапевтична доза по протокол, съобразно дозировката по утвърдената КХП. Което означава, че не всички лекарства формират остатък. Има различни стратегии за намаляване на остатъците в българските болници, като за осъществяването им е необходима съвместна работа на лекари и фармацевти.

1. Планиране и график за приема на пациентите, който да гарантира най-малък излишък на формите за инфузия и се утвърждава от завеждащия клиниката/отделението. Предвид факта, че в повечето КХП пише, че отворените флакони имат микробиологична стабилност до 24 часа, то има две възможности за планиране на пациентите:

- Ако пациентите, лекувани с един лекарствен продукт са повече, то най-малък остатък ще се получи, ако всеки ден има пациенти и тогава брак от този лекарствен продукт ще има само в петък или събота, в зависимост от работното време на аптеката.
- Ако пациентите, лекувани с един лекарствен продукт, са малко, то стремежът е да се комбинират в един ден или два поредни дни, което не винаги е възможно, тъй като курсът, въпреки че е планиран, може да се отложи поради състоянието на пациента

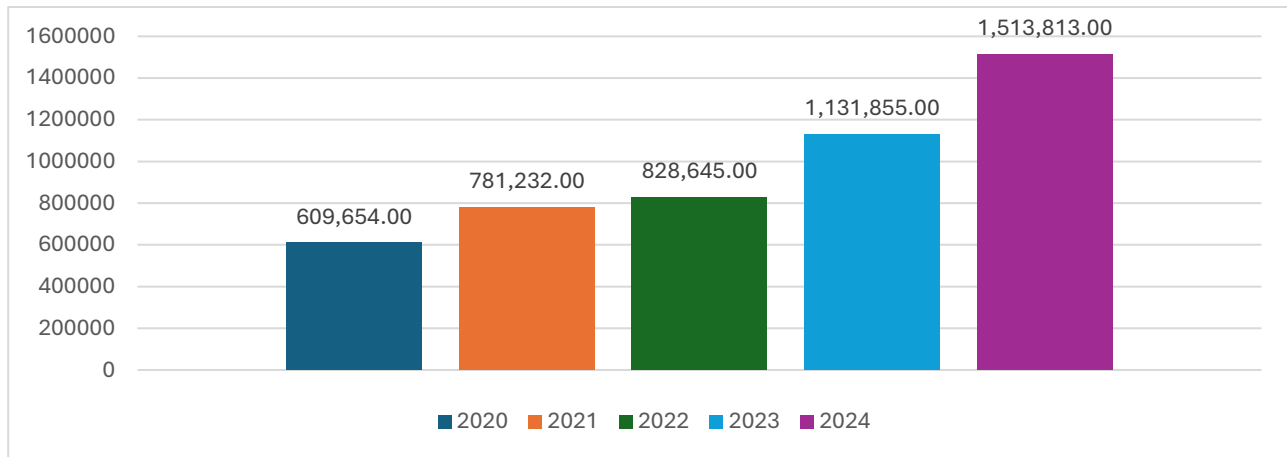
2. Използване на различните дозови форми на едно лекарство, което дава възможност за избор или да се направи комбинация, за да се намали остатъкът. Комбинации могат да се

правят само между различните дозови форми на един и същ търговски продукт на един производител. Често предпоставка за формиране на остатък е неподходящата дозова форма, която е разрешена за употреба и налична в страната.

3. Сертифициране на помещението и оборудването, за да може да се използва по-дълъг срок на отворените флакони, там където КХП го позволява.

При спазването на стратегия и голям брой пациенти, неизползваемите остатъци могат да се намалят до 1-2% от приложеното количество, като болниците с повече онкоболни пациенти имат по-големи възможности за редуциране на бракуваните остатъци. Съществува метод за дозиране, нар. „дозовото ограничение“, който използва предварително определени диапазони на телесна повърхност (BSA), за да изчисли дозата за всеки пациент, като се използва една единствена BSA-стойност за диапазон. По този начин лекарства с достатъчна дългосрочна стабилност могат да се приготвят предварително. Основните предимства на дозовото ограничение са намаляване на времето за чакане на пациентите и подобряване на планирането на капацитета на аптеките; допълнителните ползи включват намаляване на грешките при лекарствата, намаляване на разхищението на лекарства и проспективен контрол на качеството. Този метод е бил разработен с цел оптимизиране на приготвянето на лекарства, като изследванията показват, че за някои препарати това е възможно.

Въпреки че болничните аптеки започват да отчитат неизползваеми остатъци още от януари 2020 г., то първите реимбурсирани от НЗОК количества са от март 2020 г., което означава, че сумата за 2020 г. всъщност не е за цяла година. Наблюдаваната тенденция за нарастване на сумата на реимбурсираните неизползваеми остатъци от НЗОК от 2020 до 2024г. е логична на фона на увеличаващите се ежегодно пациенти, разкриващите се нови звена за лечение на онкологичноболни пациенти, както и на средствата за заплащане на лекарствени продукти за системно лечение на злокачествени заболявания в условията на болничната помощ. Едновременно с това, пероралните противотуморни лекарства и тези с фиксирана доза /за подкожно или интравенозно приложение/ се увеличават все повече, което има положително отражение върху неизползваемите остатъци, тъй като те не формират такива.



Фиг. 4 Реимбурсирани неизползваеми остатъци от НЗОК, получени при приготвянето на разтвори на лекарствени продукти за системно лечение на злокачествени заболявания в периода 2020 – 2024 г. в цялата страна

Количеството на реимбурсираните неизползваеми остатъци е различно от отчетеното от болниците, тъй като НЗОК заплаща в размер до 5 % от приложеното на всички здравноосигурени лица от изпълнителя общо количество активно вещество за дадените лекарствени продукти по АТС код за съответния месец. Това означава, че при голям брой пациенти и правилно планиране, е възможно цялото количество отчетени неизползваеми остатъци за определени лекарства да бъде реимбурсирано от НЗОК, като при това се спазва точно изчислената индивидуална доза. Въпреки това, няма как всички неизползваеми остатъци за всички INN да бъдат реимбурсирани, т.е. да влязат в границата от 5% по 2 причини:

- Има лекарствени продукти, които се прилагат на малък брой пациенти и те трудно могат да се комбинират

- В България към момента няма болнична аптека със сертифициран сектор за асептично приготвяне на разтвори на противотуморни лекарства. Това е така, тъй като няма разработени стандарти в страната, на които да отговарят секторите за приготвяне на цитостатици. Следователно не е възможно да се използва флакон с няколкодневна физична/химична стабилност повече от указаната в КХП обикновено 24 часова микробиологична стабилност, тъй като не е отворен, разтворен/ако е прахообразен/ и съхраняван при контролирани и валидирани условия, което е изискване за по-голяма микробиологична стабилност

Въпреки това, има лечебни заведения, които не отчитат неизползваеми остатъци към НЗОК. Данните са получени по ЗДОИ от НЗОК. Наблюдава се тенденция броят на тези лечебни заведения да намаляват, като през 2020 г. /когато реимбурсирането на неизползваемите остатъци започва/ те са най-много. Прави впечатление, че това са предимно болници, които получили сравнително малко средства от НЗОК за заплащане на лекарствени

продукти за лечение на злокачествени заболявания и ЛП при животозастрашаващи кръвоизливи при пациенти с вродени коагулопатии с изключение на 2020 г.

Табл. 4. Лечебни заведения, които не са отчетели неизползваеми остатъци от приготвянето на разтвори на противотуморни лекарства

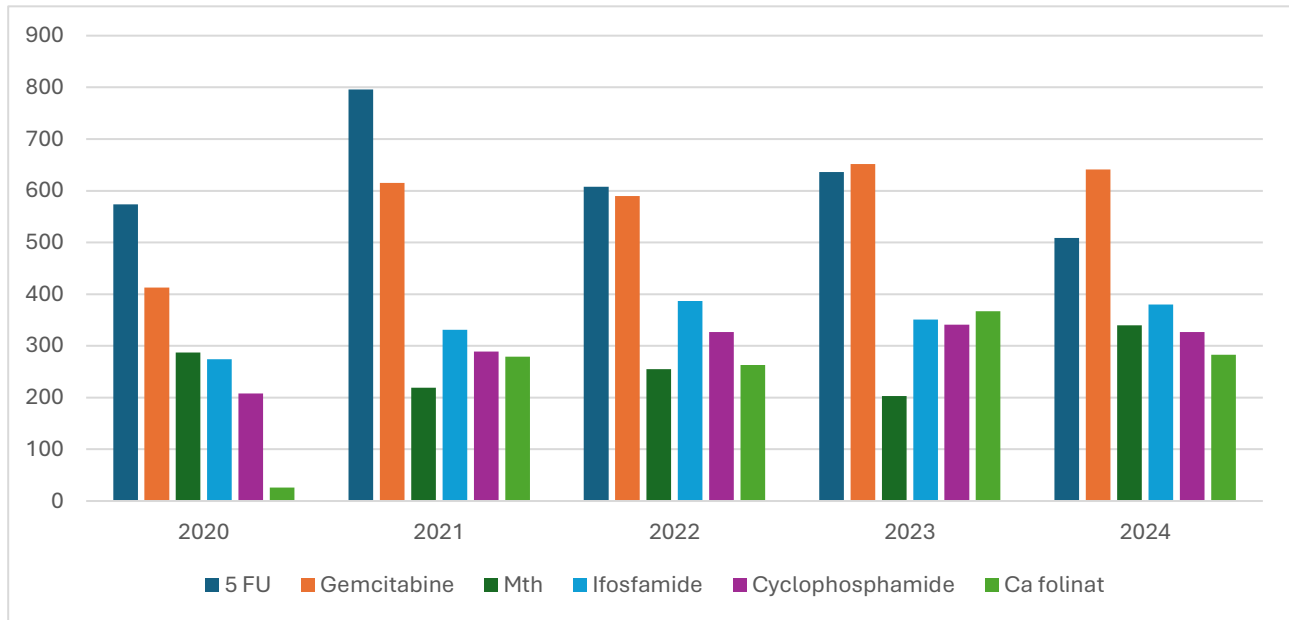
2020	2021	2022	2023	2024
КОЦ Велико Търново	КОЦ Велико Търново	КОЦ Велико Търново	КОЦ Велико Търново	МБАЛ „Христо Ботев“ Враца
МБАЛ „Христо Ботев“ Враца	МБАЛ „Христо Ботев“ Враца	МБАЛ „Христо Ботев“ Враца	МБАЛ „Христо Ботев“ Враца	МБАЛ „Авис Медика“ Плевен
МБАЛ „Авис Медика“ Плевен	МБАЛ „Авис Медика“ Плевен	МБАЛ „Авис Медика“ Плевен	МБАЛ „Авис Медика“ Плевен	СБАЛ „Йоан Павел“
УМБАЛ „Св.Георги“ Пловдив	УМБАЛ „Св.Георги“ Пловдив	УМБАЛ „Св.Георги“ Пловдив	СБАЛ „Йоан Павел“	СБАЛОЗ София област
УМБАЛ „Царица Йоанна“ София	СБАЛ „Йоан Павел“	СБАЛ „Йоан Павел“	СБАЛОЗ София област	УМБАЛ „Медика“ Русе
МБАЛ „Св.София“ София	СБАЛОЗ София област	СБАЛОЗ София област	УМБАЛ „Медика“ Русе	
СБАЛ „Йоан Павел“		МБАЛ „Св.Иван Рилски“ Ст. Загора		
СБАЛХЗ				

Причините за неотчитане на неизползваеми остатъци към НЗОК могат да са различни:

1. Голям брой пациенти – имат дейности по медицинска онкология, клинична хематология, детска клинична хематология и онкология, лъчетерапия, аптеката работи без почивен ден и приготвя ежедневно разтвори
2. Липса на техническа възможност за отчитане на неизползваемите остатъци – през 2020г. все още някои от доставчиците на болничен софтуер не бяха технически готови с отчитането на неизползваемите остатъци
3. Липса на обучение за отчитане на остатъците и липса на заинтересованост от страна на персонала
4. Липса на централизирано разтваряне на цитостатици
5. Закръгляне на индивидуалните дози към цели флакони

Наличната информация не е достатъчна, за да се разбере реалната причина за неотчитане на неизползваеми остатъци в посочените лечебни заведения

Анализът на данните получени от НЗОК по ЗДОИ показва, че лекарствените продукти, от които са отчетени най-голямо количество неизползваеми остатъци, принадлежат към класическите цитостатици. Регистрираните дозови форми обикновено са големи, тъй като и индивидуалните дози много често са високи и малките дозови форми са неудобни за работа в повечето случаи, тъй като отнемат много време на приготвящия разтворите.



Фиг. 5. Лекарствени продукти с най-голямо количество реимбурсирани активни единици неизползваеми остатъци за цялата страна /по информация от НЗОК получено по ЗДОИ/ - количеството е представено в грамове

Сравнявайки петте години, през които се отчитат неизползваеми остатъци, не се наблюдава драстична разлика в реимбурсираните количества активни единици на посочените 6 лекарства. Много ниските количества на Ca folinate през 2020 г. вероятно се дължат на факта, че са налични само дозови форми от 50mg и 100mg, които при високите дози, които се прилагат от този лекарствен продукт изискват повече време за разтваряне, но дават възможност за дозиране до цели флакони/ампули и по-малко неизползваеми остатъци /но формиране на повече опасен отпадък от празните флакони или ампули/. Това определя и малкото количество отчетени неизползваеми остатъци от Ca folinate. През 2021 г. се появява вече дозова форма от 1000mg, която е много по-удобна за приготвяне на разтвори, но съответно формира неизползваем остатък при неправилна стратегия на работа. За получаване на неизползваеми остатъци при приготвянето на един лекарствен продукт голямо значение има броят на пациентите и изготвеният график за техния прием. Както може да се види от табл. 5, броят на пациентите силно варира.

Табл. 5. Брой пациенти в страната през произволно избран един и същ месец от 2020 до 2024 г. по данни от НЗОК за шестте лекарствени продукти с най-голямо количество активни единици реимбурсирани неизползваеми остатъци

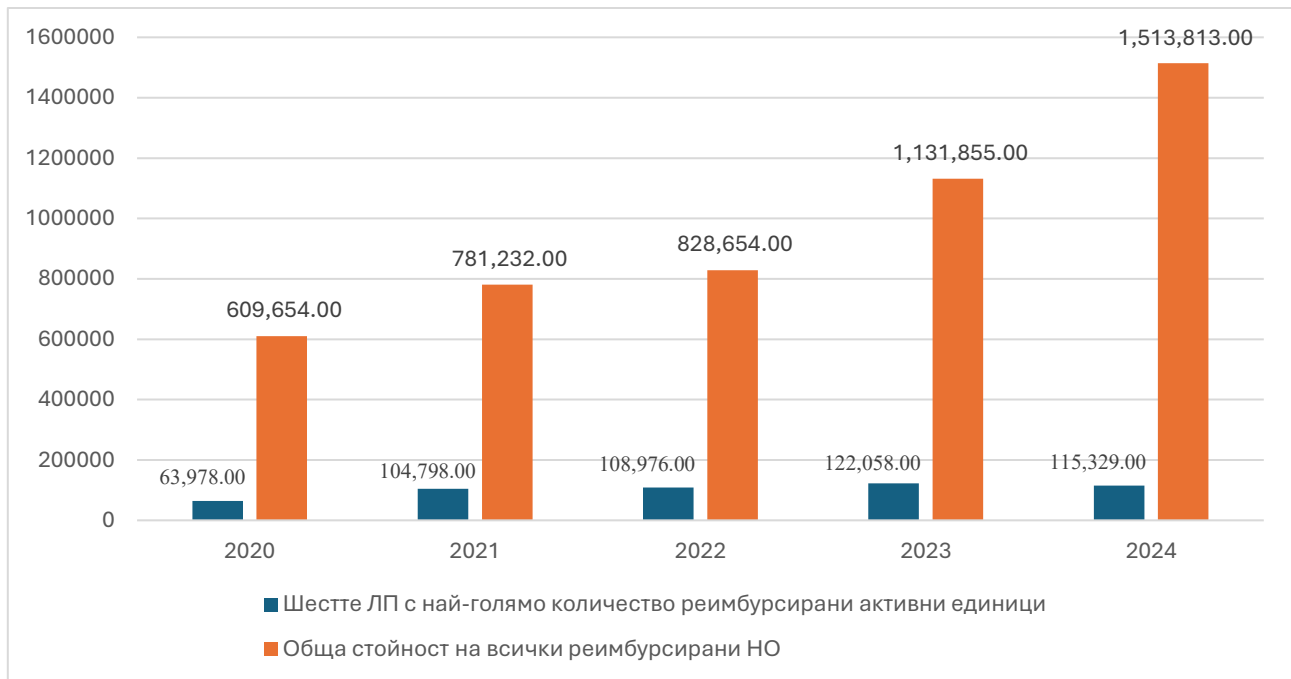
	11.2020	11.2021	11.2022	11.2023	11.2024
5 FU	1674	1748	1895	2063	1941
Gemcitabine	420	501	540	558	531
Methotrexate	62	72	79	65	85
Ifosfamide	94	74	84	101	105
Cyclophosphamide	887	927	968	886	825
Ca folinate	1319	1471	1654	1840	2051

Тъй като посочените лекарства принадлежат към класическата химиотерапия, т.е. те са открити отдавна, генерични лекарствени продукти са, с ниска цена, което съответно определя и ниската стойност техните неизползваеми остатъци. Индикациите и схемите, за които се прилагат са различни, което определя и различният брой пациенти.

Табл.6 Лекарствени продукти с най-голямо количество активни единици реимбурсирани неизползваеми остатъци за цялата страна /по информация от НЗОК получено по ЗДОИ/ - представени като стойност

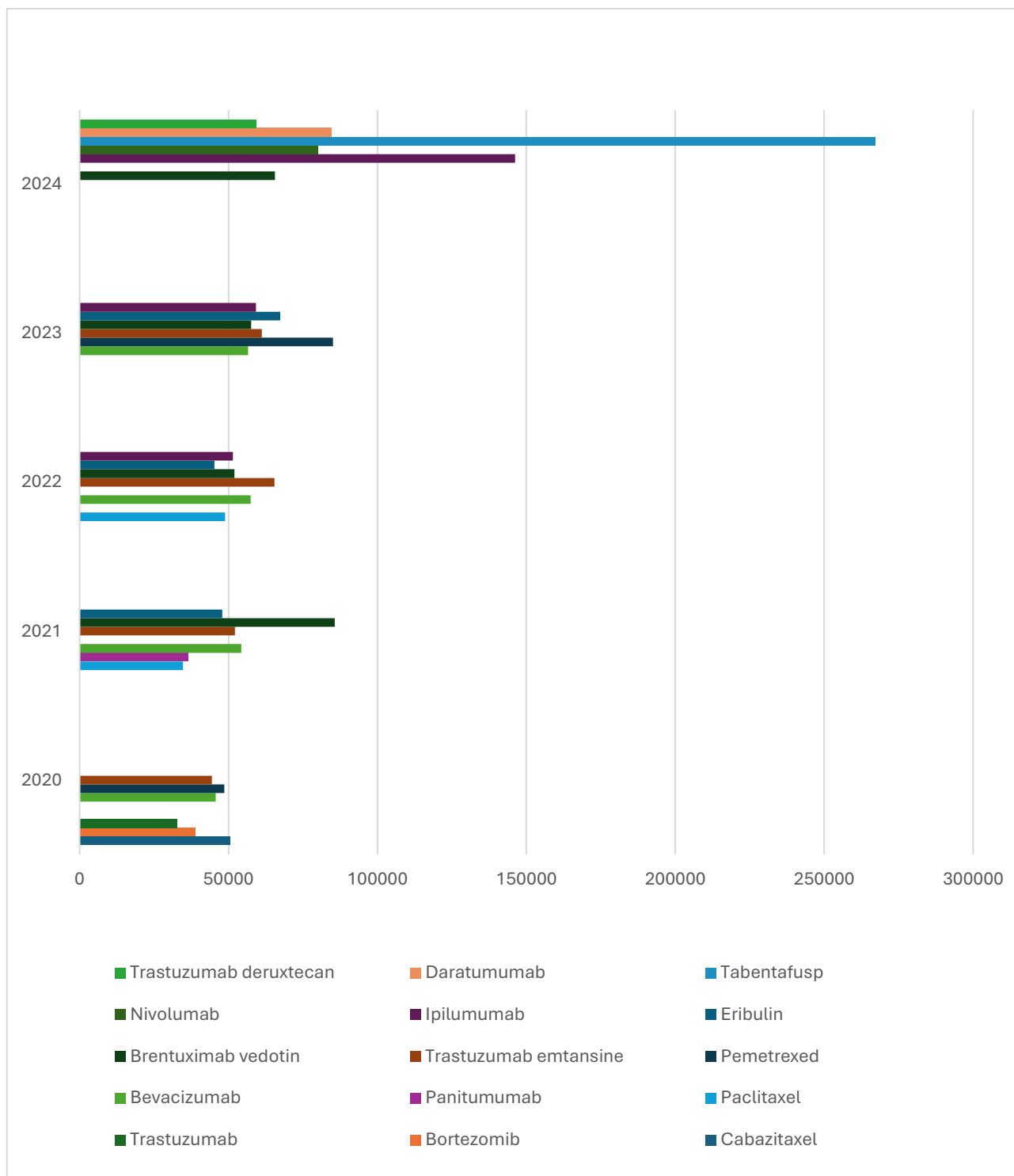
	2020	2021	2022	2023	2024
5 FU	2526,86	3030,71	2307,23	2660,18	2489,69
Gemcitabine	12643,11	17143,85	15029,03	16947,70	16497
Methotrexate	8963,29	6529,97	7528,12	5946,47	9479,48
Ifosfamide	25770,85	31219,53	36477,45	34657,25	38361,72
Cyclophosphamide	10954,88	15142,47	17116,24	18868,90	16179,31
Ca folinate	3119,55	31731,56	30517,57	42 977,34	32321,93
Обща сума	63 978,54	104 798,09	108 975,64	122 057,84	115 329,28

Шестте ЛП с най-голямо количество активни единици реимбурсирани неизползваеми остатъци не формират по-голяма част от сумата заплатена от НЗОК.



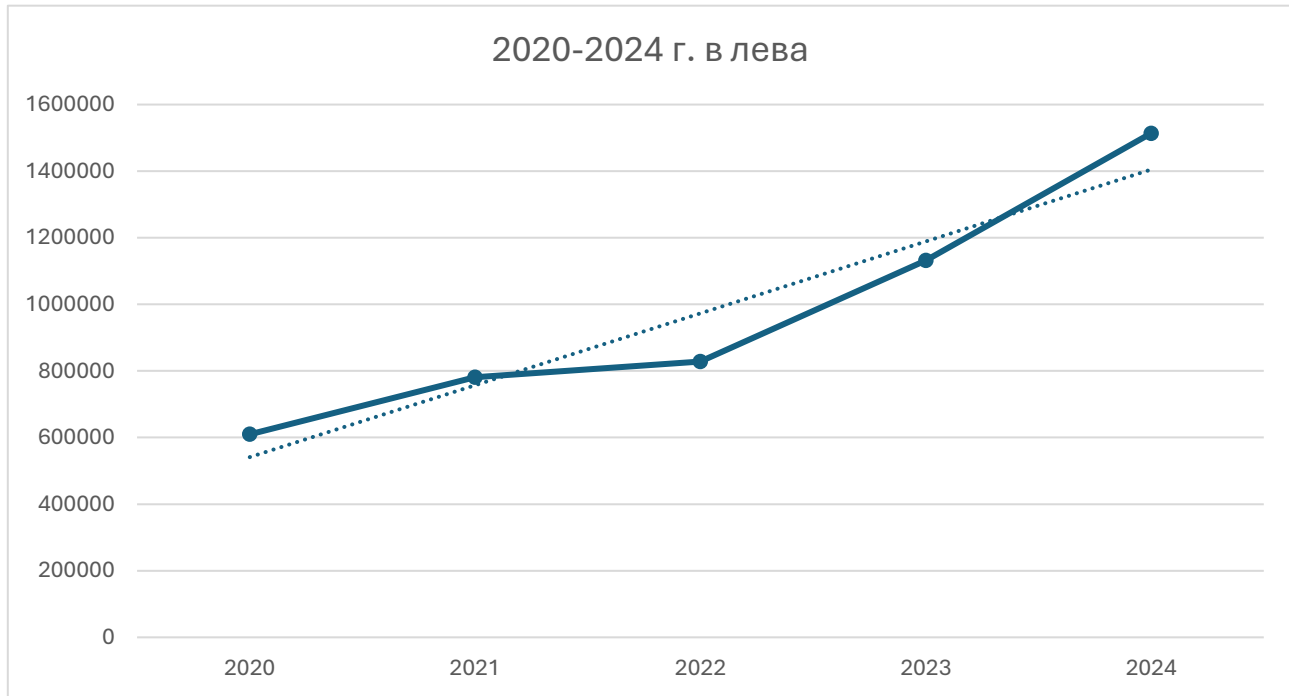
Фиг. 6. Сравнение на нарастването на шестте ЛП с най-голямо количество активни единици реимбурсирани неизползваеми остатъци за цялата страна спрямо реимбурсираните неизползваеми остатъци от всички лекарствени продукти в периода 2020 -2024 г.

Съответно, лекарствата, реимбурсираните неизползваеми остатъци, от които са с най-голяма стойност, са предимно иновативни, често и биологични молекули. За разлика от шестте лекарствени продукта с най-голямо количество реимбурсирани активни единици неизползваеми остатъци, където нарастването е много малко, а през 2024 г. имаме дори и намаление, то при тези лекарства се наблюдава постоянно нарастване / като има разлика всяка година в лекарствените продукти, чиито реимбурсирани неизползваеми остатъци са с най-голяма стойност/. На следващата графика са отразени лекарствените продукти, чиито реимбурсирани неизползваеми остатъци са с най-голяма стойност за всяка година /първите 6/.



Фиг. 7. Лекарствени продукти, чиито реимбурсирани неизползваеми остатъци са с най-голяма стойност за съответната година

Резултат от общия анализ на реимбурсираните неизползваеми остатъци:

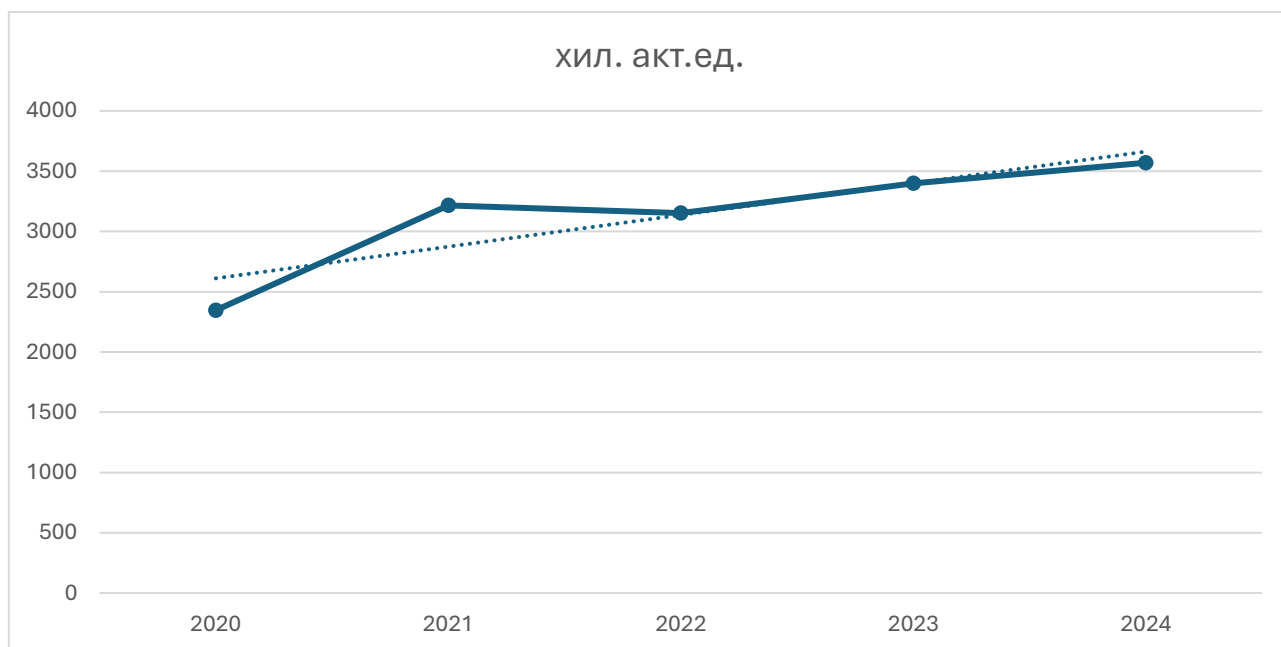


Фиг. 8 Графика на тенденцията в стойността на отчетените неизползвани остатъци в лева в периода 2020 – 2024 г.

1. Стойността на реимбурсираните неизползваеми остатъци от всички лекарствени продукти през 2020 г. е по-ниска, тъй като заплащането им започва от март месец, т.е. числата са за 10 месеца, а не за една година. През тази година е най-голям броят на лечебните заведения, които изобщо не са отчитали остатъци – 8 от 39 (около 20%), някои, от които с голяма дейност – като УМБАЛ „Св.Георги“ Пловдив и СБАЛХЗ.

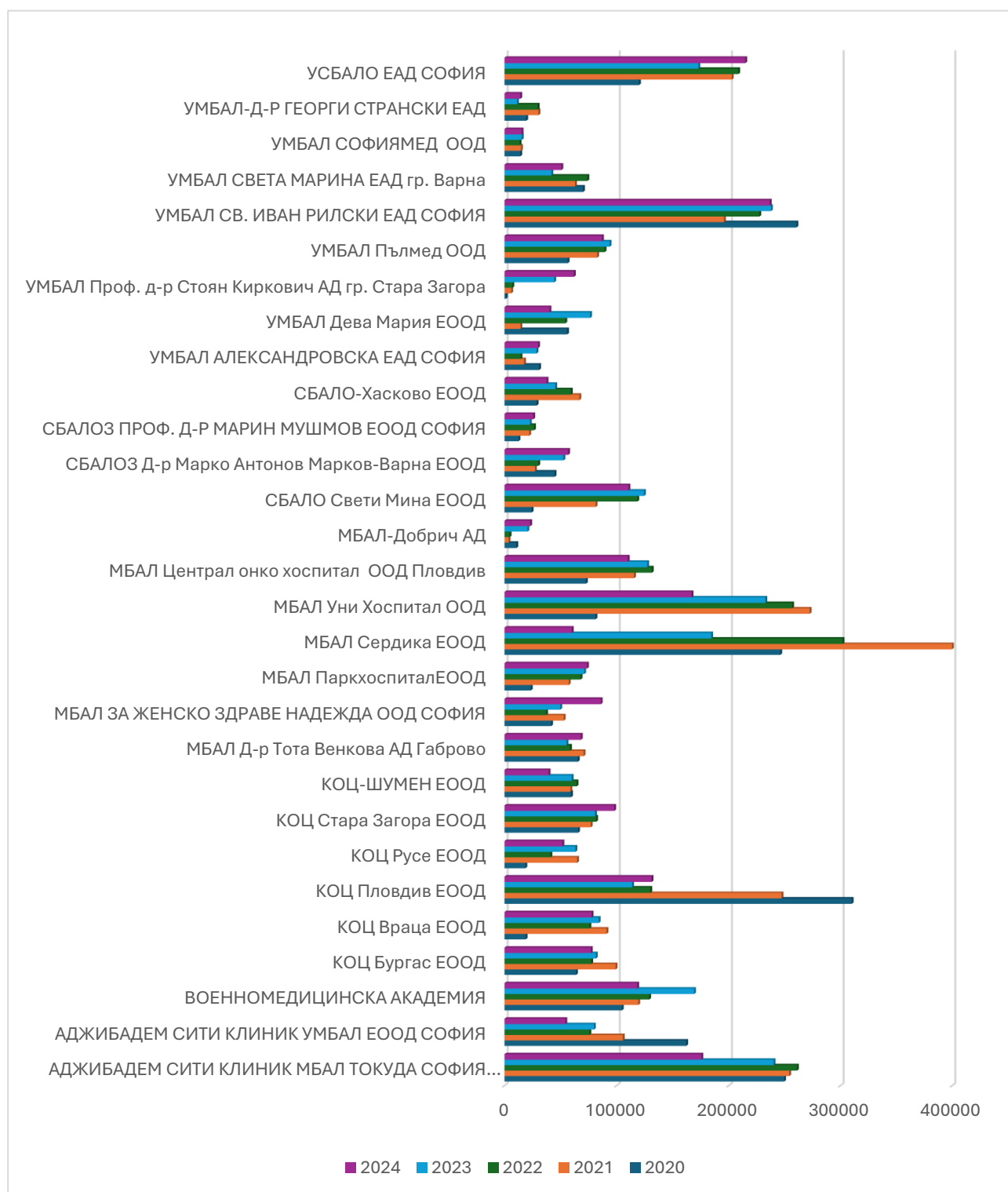
2. Тенденцията в стойността на отчетените неизползвани остатъци в лева в периода 2020 – 2024 г. година е постоянно възходяща през целия период, което е обяснимо, защото всяка година навлизат нови, иновативни лекарствени продукти, одобряват се нови индикации за съществуващи вече терапии, увеличават се пациентите, т.е. потреблението на противотуморни лекарства се увеличава. Има ясно изразен възходящ тренд в стойността на реимбурсираните неизползваеми остатъци – от 609 хил. лв през 2020 г. до над 1.5 млн. лв през 2024 г. Общото увеличение за 5-годишния период е +148%, или около +904 хил. лв. Най-голям ръст спрямо предходната година има през 2024 г. – над +382 хил. лв. Най-малък ръст спрямо предходната

година е през 2022 г., т.е. абсолютен прираст +47 хил. лв. Най-голям абсолютен прираст в стойността на отчетените неизползвани остатъци в лева спрямо предходната година е през 2024 г. (+382 хил. лв.), а най-голям темп на растеж е през 2023 г. (36,59%)



Фиг. 9. Графика на тенденцията в реимбурсираните активни единици на отчетените неизползвани остатъци в периода 2020 – 2024 година.

3. Тенденцията в реимбурсираните активни единици на отчетените неизползваеми остатъци за периода също е възходяща, но трендът на изменение е много по-малък. Общият ръст в количеството неизползвани остатъци в акт. единици в периода 2020 – 2024 година се променя от 2 346 хил. акт.единици до 3 570 хил. (увеличение с 1 224 хил. бр. +52%), като през 2022 г. имаме отрицателен ръст от – 2,08%. Това означава, че се увеличават реимбурсираните неизползваеми остатъци с висока стойност и по-малък брой активни единици.



Фиг. 10. Графика на реимбурсираните неизползваеми остатъци /в акт.единл/ за всички лечебни заведения, отчитали остатъци през периода 2020 – 2024 г.

Табл. 7. Лечебни заведения с най-голяма сума реимбурсирани неизползваеми остатъци за периода 2020 – 2024 г.

Лечебно заведение	УМБАЛ „СВ. ИВАН РИЛСКИ“ ЕАД СОФИЯ	МБАЛ „УНИ ХОСПИТАЛ“ ООД	УСБАЛО ЕАД СОФИЯ	КОЦ Пловдив ЕООД	СБАЛХЗ ЕАД*	АДЖИБАДЕМ СИТИ КЛИНИК УМБАЛ ТОКУДА СОФИЯ ЕАД
Сума	791 547,95	748 139,11	494 695,29	384 674,92	340 607,58	244 861,23

*Включва данни за периода 2021 -2024 г., тъй като за 2020 г. не са отчитали остатъци

Резултат от анализ на данните: От представените данни за конкретните болници можем да направим няколко извода:

1. Лечебните заведения с най-голяма сума реимбурсирани неизползваеми остатъци за периода 2020-2024 г. са УМБАЛ „Свети Иван Рилски“ София и МБАЛ „Уни Хоспитал“ Панагюрище. Съществено увеличение и за двете лечебни заведения се наблюдава през 2023 г. и 2024 г. За УМБАЛ „Свети Иван Рилски“ София през двете години с най-голям относителен дял са лекарствените продукти Daratumumab и Ipilimumab. За МБАЛ „Уни Хоспитал“ през 2023 г. – Pemetrexed и Bevacizumab, а през 2024 г. – Tebentafusp /представлява 69,51% от цялата сума за 2024 г/ и Eribulin.

2. Най-голямото количество реимбурсирани активни единици лекарствени продукти за посочените лечебни заведения са тези, които са валидни за цялата страна (фиг. 5), като самите лекарства варират според лечебното заведение. При КОЦ Пловдив, МБАЛ „Уни Хоспитал“, Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда и СБАЛО, Pemetrexed е също сред лекарствата с най-голямо количество реимбурсирани единици. В КХП на 5FU, Gemcitabine, Ifosfamide и Cyclophosphamide е описана стабилността на продуктите, като физическата и химическата им стабилност е по-голяма от 24 часа. В такъв случай, определяща за срока на годност на отворените или приготвени концентрирани и разредените разтвори е микробиологичната стабилност, която при липсата на контролирани и валидирани условия, каквито са условията във всички болнични аптеки в България, е максимум 24 часа. Това определя необходимостта след изтичане на този срок, неизползваните остатъци да бъдат бракувани съгласно нормативната уредба. При 5 Fluorouracil и Ca folinate пациентите са много (табл. 5), приложеното количество лекарствен продукт е голямо и при спазване на всички стратегии, количеството неизползваем остатък ще бъде малко и в повечето случаи под 5% от цялото приложено количество за месец. При Cyclophosphamide, Ifosfamide, Gemcitabine и Methotrexate броят на пациентите е по-малък и зависи от лечебното заведение – дали има дейности само по медицинска онкология или и клинична хематология, както и от прилагането на стратегиите за намаляване на неизползваемите остатъци.

4. Причина за голямото количество неизползваеми остатъци може да бъде дозовата форма. Регистрирането на повече дозови форми от един лекарствен продукт на един производител е

предпоставка за намаляване на неизползваемите остатъци и подобряване на достъпа до даденото лечение.

- **Methotrexate** - дозовата форма фигурираща в ПЛС, приложение 2, в България е 1000mg. Когато говорим за лечебни заведения, които имат само дейности по медицинска онкология, то при избор на терапия с Mth, болницата бракува между 80 и 90% от всеки флакон. Methotrexate съгласно КХП се прилага в областта на онкологията за лечение на рак на гърдата в доза $40\text{mg}/\text{m}^2$. При средни ръст и тегло на пациентка – 165см и 65кг, телесната ѝ повърхност е 1.72m^2 . Индивидуалната доза ще бъде:

$$D = 1.72 \times 40 = 68,80 \text{ mg}$$

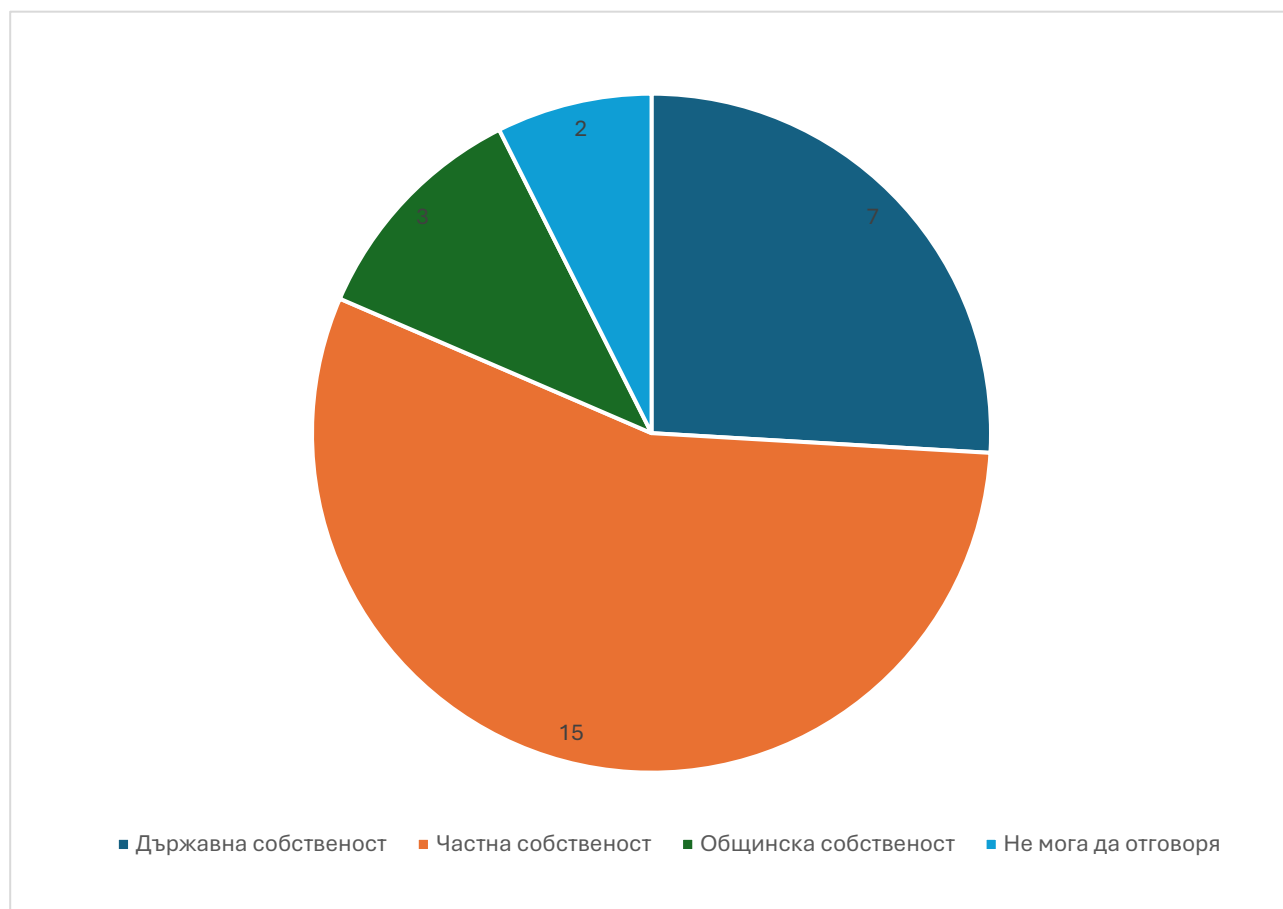
Терапевтичната схема е на 1 и 8 ден от цикъла. Дори да има две или три пациентки с тази терапия в една болница и те да успеят да дойдат в един ден и състояното им да позволява приложение на терапията, то около 800mg /80%/ ще бъдат бракувани.

4.4. Проучване на демографската и професионална характеристика на фармацевтите, които приготвят парентерални разтвори на лекарствени продукти за системно лечение на злокачествени заболявания

За осъществяване на поставената задача на настоящия труд е проведено изследване **ПРОУЧВАНЕ НА НЕОБХОДИМОСТТА ОТ СПЕЦИАЛИЗИРАНО ОБУЧЕНИЕ НА ФАРМАЦЕВТИТЕ ПРИГОТВЯЩИ ПАРЕНТЕРАЛНИ РАЗТВОРИ НА ПРОТИВОТУМОРНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ В БОЛНИЧНИ АПТЕКИ НА ЛЕЧЕБНИ ЗАВЕДЕНИЯ В БЪЛГАРИЯ**, за което е получено положително становище от Комисията по етика на научните изследвания към МУ Варна. Проучването е проведено в периода 01.11.2024 – 31.12.2024 г.

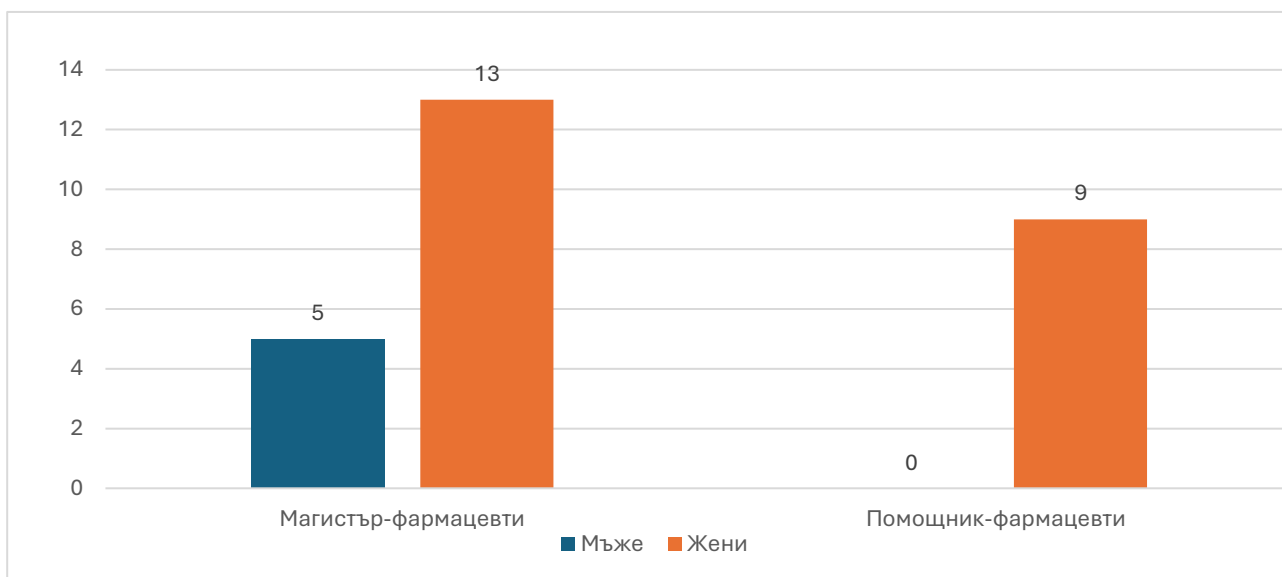
В България през 2024 г. има 44 лечебни заведения, които извършват дейности по медицинска онкология и/или клинична хематология и/или детска клинична хематология и онкология. От 18 от тях /40,9% от всички/ е получена декларация - съгласие от ръководителите на болничните аптеки за участие в онлайн интервю на фармацевтите в аптеката, които приготвят разтвори на противотуморни лекарствени средства. УМБАЛ „Канев“ Русе е изключена от проучването, тъй като няма централизирано приготвяне на противотуморни лекарства, въпреки че има II ниво по клинична хематология.

Изследователските центрове, от които е получена декларация – съгласие, 9 /50%/ са частни болници, 6 /33,33%/ са държавни болници и 3 /16,66%/ са общински /комплексни онкологични центрове/, като тук е включена и УМБАЛ „Канев“. Някои от участниците в проучването не са дали отговор на този въпрос, което означава, че не са запознати лечебното заведение, в което работят с каква собственост е.



Фиг. 11. Разпределение на лечебните заведения по собственост според отговорите на участниците

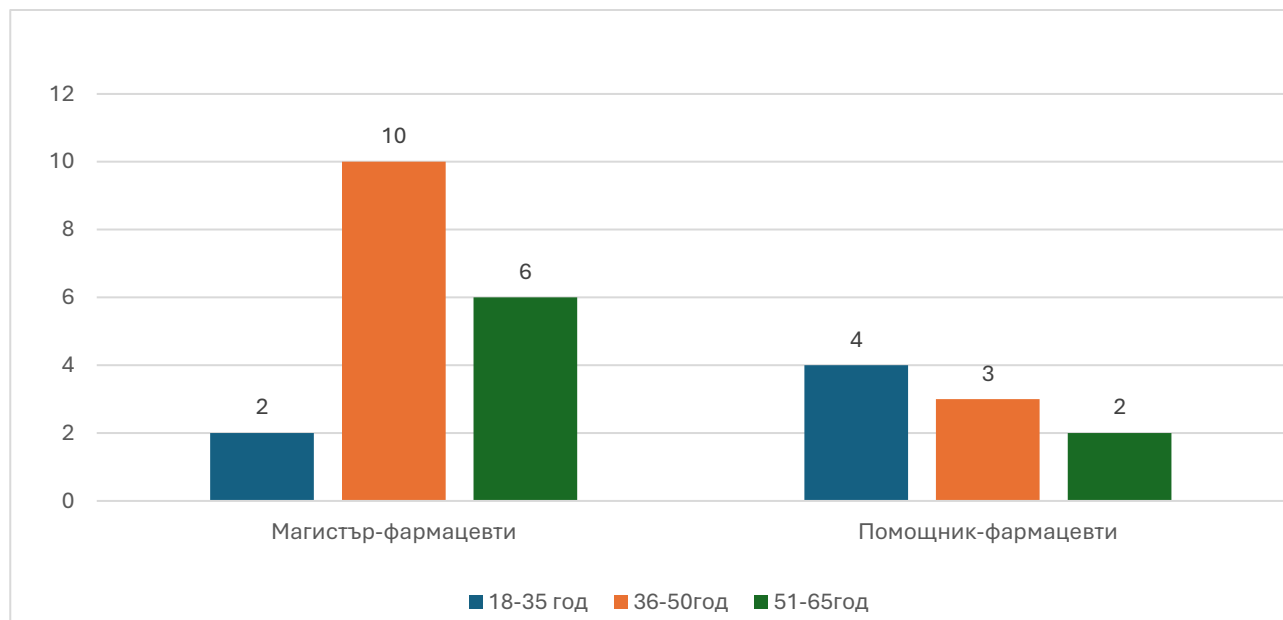
От останалите 17 лечебни заведения /след изключване на УМБАЛ „Канев“ Русе/ отговори са получени от 32 фармацевти /20 магистър-фармацевти и 12 помощник-фармацевти/, като 5 човека са изключени от проучването, тъй като не са дали разрешение за достъп до тяхната поверителна информация на изследователите или регулаторните органи при поискване. От останалите 27 фармацевти – 18 /66,66%/ са магистър-фармацевти, а 9 /33,33%/ са помощник-фармацевти. От магистър-фармацевтите – 13 /72,22%/ са жени, а 5 /27,77%/ са мъже. Всички помощник-фармацевти /100%/ са жени.



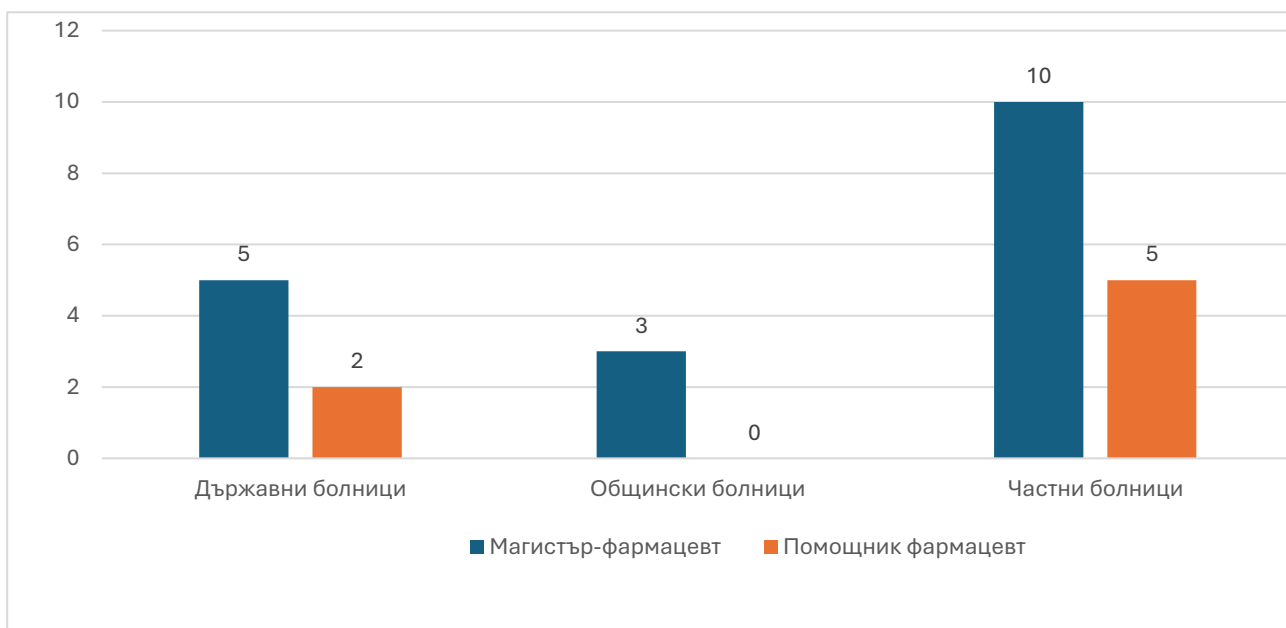
Фиг. 12. Разпределение на участниците в проучването по образование и пол

Възрастта на респондентите е разделена в три групи:

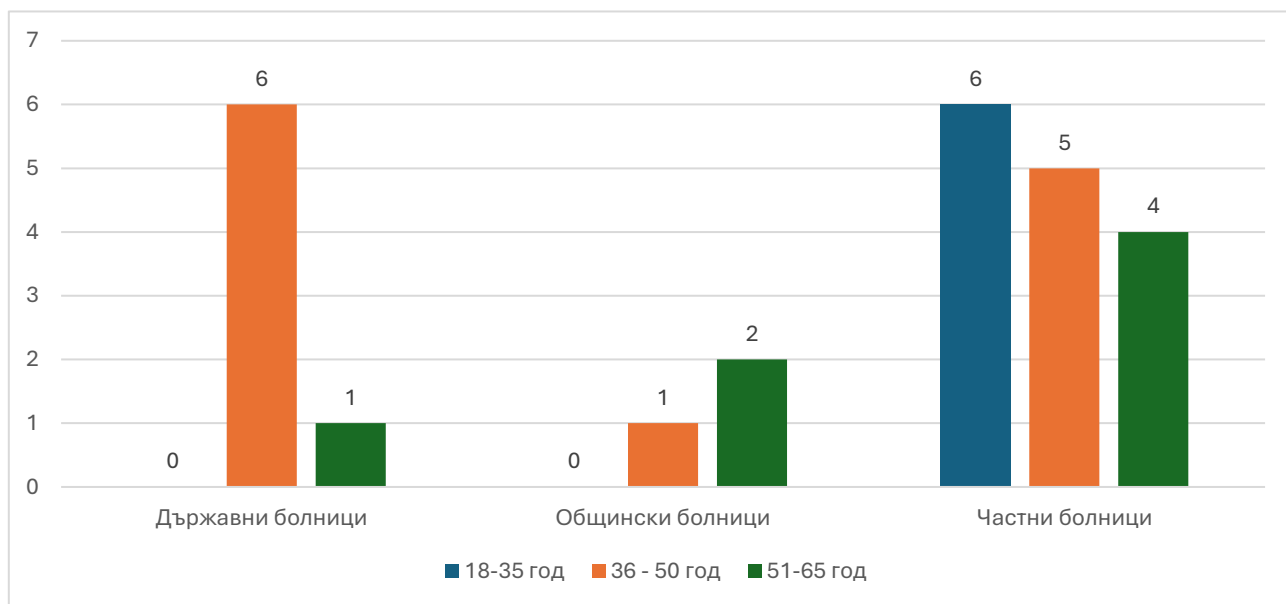
1. 18 – 35 години - 22,22%
2. 36 – 50 години - 48,15%
3. 51 – 65 години - 29,62%



Фиг. 13. Разпределение на участниците в проучването по образование и възраст



Фиг. 14. Разпределение на участниците в проучването по образование в лечебните заведения с различна собственост¹



Фиг. 15. Разпределение на участниците в проучването по възраст и месторабота¹

¹ В тези графики не са взети предвид отговорите на двама помощник-фармацевти, тъй като те не могат да определят собствеността на болницата, в която работят

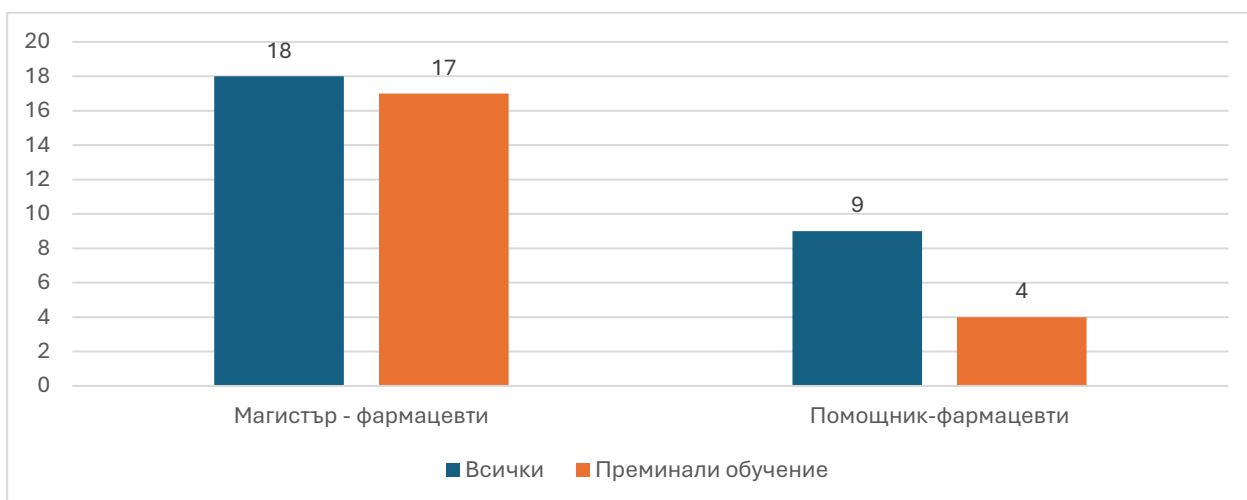
Резултати от проучването относно демографската и професионална характеристика на фармацевтите, които приготвят парентерални разтвори на лекарствени продукти за системно лечение на злокачествени заболявания:

1. Разтвори се приготвят и от магистър-фармацевти, и от помощник-фармацевти.
2. В лечебните заведения, които приготвят разтвори на цитостатици, работят повече магистър-фармацевти, отколкото помощник-фармацевти
3. Приготвящите разтвори на противотуморни лекарства фармацевти преобладаващо са жени, като мъжете са предимно магистър-фармацевти
4. Най-голяма част от участващите в проучването фармацевти /магистри и помощници/ са във възрастовата група от 36 до 50 години
5. Млади фармацевти, на възраст между 18 и 35 год, работят предимно в частните болници, което може да се обясни с по-добро заплащане
6. Преобладаващата възраст на магистър-фармацевтите приготвящи цитостатици е между 36 и 50, следвани от възрастовата група 51 – 65 години, а най – малко са тези между 18 и 35 години. За разлика от тях, помощник – фармацевтите на възраст 18 и 35 години преобладават, докато групата от 51 до 65 години е най-малка.
7. **Приготвянето на готови за приложение разтвори на противотуморни лекарствени продукти в страната се извършва предимно от магистър-фармацевти, жени, на възраст между 36-50 години**
8. Една от причините по-малко фармацевти на възраст 18-35 години да приготвят разтвори на лекарствени продукти за системно лечение на злокачествени заболявания, е страхът от токсичното действие на цитостатиците и потенциалният им ефект върху репродуктивните възможности на работещите с тях. В условията на България, това не е лишено от основание, имайки предвид липсата на утвърдени подробни стандарти за оборудването в тази област и адекватния им контрол.

4.5. Проучване на подготовката на персонала на аптеките извършващи централизирано разтваряне на цитостатици

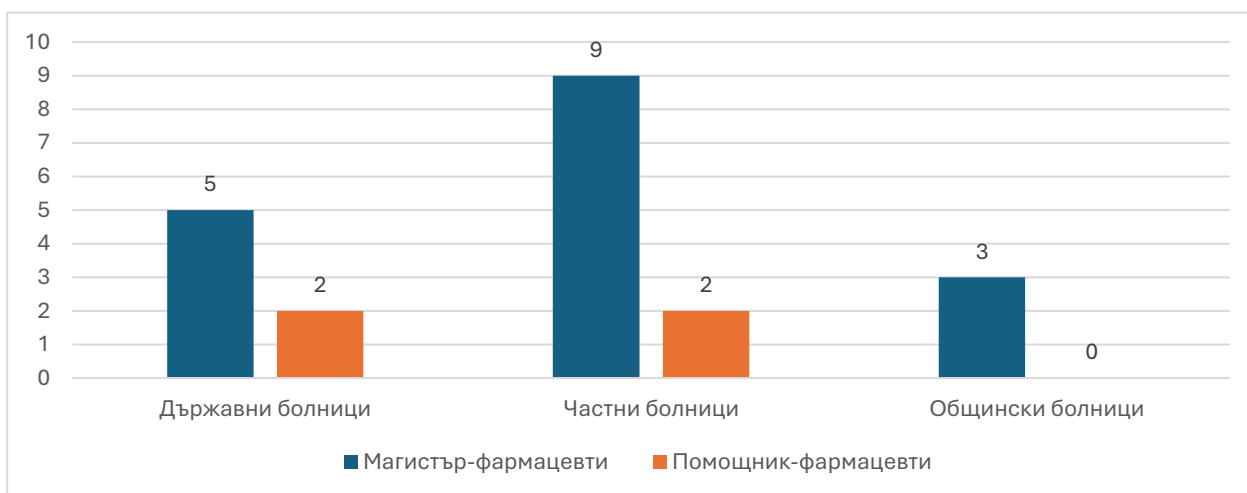
Приготвянето на готови за приложение разтвори на лекарствени продукти за системно лечение на злокачествени заболявания е специфична, високоспециализирана фармацевтична дейност, която изисква специални знания и умения. Към момента в България няма нормативен документ, който да указва какви точно са необходимите компетенции за извършване на тази дейност, както и единна одобрена национална обучителна програма, която да обхваща както теоретични, така и практически аспекти на процеса. Подготовката на служителите се решава на ниво лечебно заведение и обикновено е доброволна, въпреки че е критично важна за защитата на персонала и качеството на приготвения продукт. Целта на проучването е да се

събере информация в участвалите болници каква подготовка имат фармацевтите, извършващи централизирано разтваряне на цитостатици.



Фиг.16 Сравнение на преминалите обучение спрямо общия брой фармацевти участващи в проучването

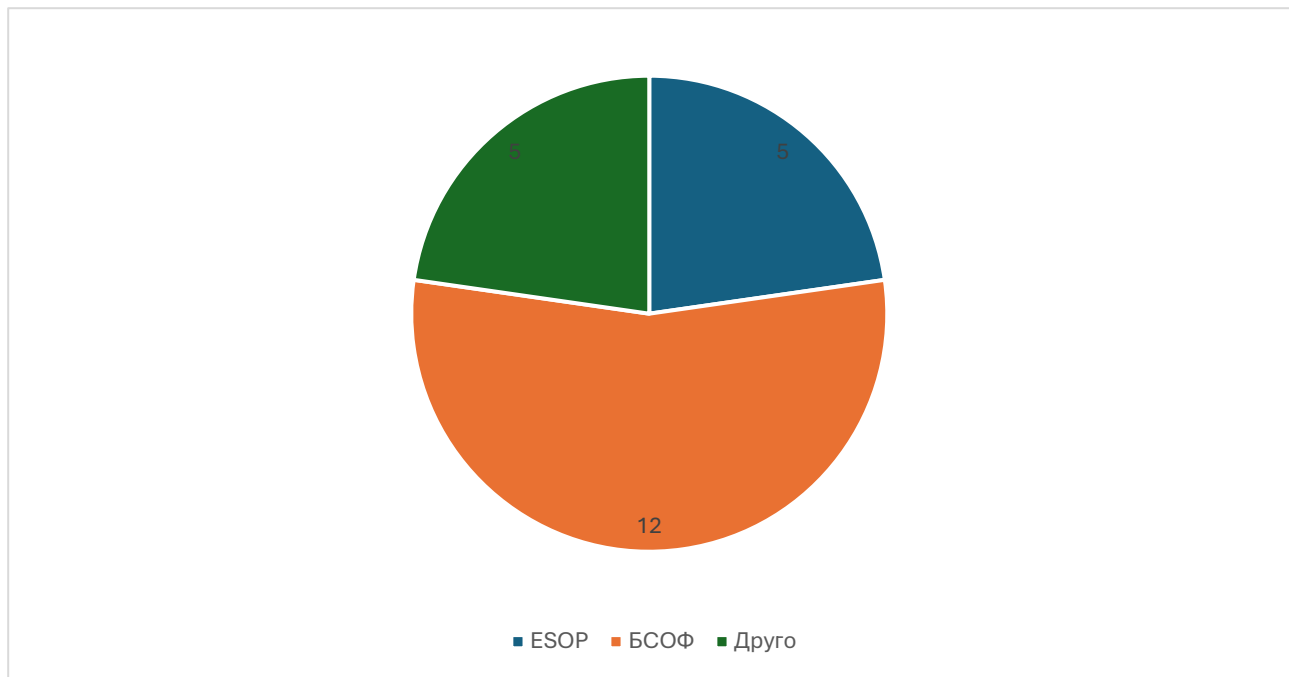
Собствеността на лечебното заведение не е решаваща за посещаването на курсове, тъй като фармацевти от включени в изследването болници, които имат с различна собственост, са преминали обучение.



Фиг.17 Разпределение на участвалите в обучение фармацевти според местоработата им¹

¹ В тази графика не е взет предвид отговорът на един помощник-фармацевт, тъй като не може да определи собствеността на болницата, в която работи

Обучителните курсове, които основно се посещават от българските фармацевти са тези, организирани от European Society of Oncology Pharmacy /ESOP/ и Българско сдружение за онкологична фармация /БСОФ/, като българската програма е по-кратка и засяга предимно базисни знания и умения. Някои от фармацевтите са посетили и двете обучения.



Фиг.18 Видове обучения, посетени от фармацевтите участвали в проучването

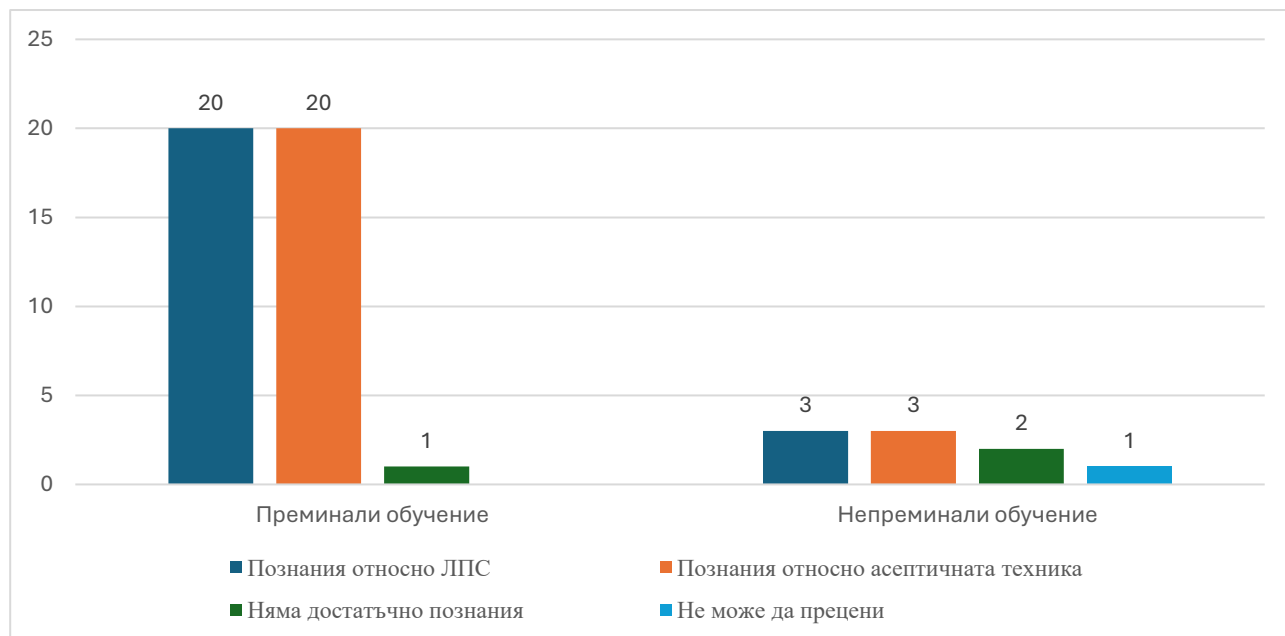
Участниците в проучването посочват, че практически тренинг е проведен от:

- колеги фармацевти
- представители на фирми
- медицински сестри

Един от участниците се е обучавал сам.

Според европейската практика обучението на фармацевтите свързано с работата с опасни лекарства бива два вида – обучение на нов персонал и надграждащо обучение. Особено внимание трябва да се обръща на обучението на нов персонал, основни теми в което са: видовете лични предпазни средства, стандартите, на които трябва да отговарят и правилното им използване, както и асептичната техника /теория и практика/ при приготвянето на парентерални разтвори на противотуморни лекарства. ЛПС са последното ниво от йерархията на контролите, но служителите разчитат в голяма степен на тях. Асептичната техника определя

качеството на продукта. Два от въпросите в проучването са свързани със самооценката на фармацевтите относно познанията им тези две области. Очаквано, почти всички от посетилите някакво обучение смятат, че са добре подготвени.



Фиг.19. Самооценка на фармацевтите приготвящи парентерални разтвори на противотуморни лекарства относно познанията им по отношение на ЛПС и асептичната техника, които използват

Резултати от проучване на подготовката на персонала на аптеките извършващи централизирано разтваряне на цитостатици:

1. 94,44% от всички участвали в проучването магистър-фармацевти и 44,44% от всички участвали помощник-фармацевти са преминали някакво обучение, което показва важността му за служителите, които приготвят разтвори на противотуморни лекарства.
2. Основните обучения, които са посетили интервюираните фармацевти, са организирани от неправителствени, професионални организации – ESOP и БСОФ
3. Почти всички посетили обучение оценяват познанията си относно ЛПС и асептичната техника на работа като достатъчни
4. Тъй като няма разработени национални задължителни критерии относно знанията и уменията в тази област, за да имаме съпоставимост, както няма и разработена и одобрена система за контрол, то самооценката на фармацевтите свързана с

познанията им относно вида и употребата на ЛПС и асептичен метод на работа до голяма степен е субективна, без да почива на валидирани резултати.

4.6. Препоръки за подобряване на нормативната уредба, както и обучението на фармацевтите приготвящи разтвори на противотуморни лекарства

След въвеждането на промените в Наредба 28 от 9 декември 2008 г. за устройството, реда и организацията на работата на аптеките и номенклатурата на лекарствените продукти на Министерство на здравеопазването на Република България, през октомври 2015 г. година и стартирането на централизираното приготвяне на готови за приложение парентерални разтвори на лекарствени продукти за системно лечение на злокачествени заболявания, практиката се развива. Появяват се редица проблеми и въпроси, които нямат решение в настоящата нормативна уредба. Изменения в законодателството биха довели до редица положителни промени в сектора, касаещи както по-добри условия на работа и защита на персонала, гарантирано качество на приготвените продукти и повишаване ефективността при използване на противотуморните лекарствени продукти.

1. Министерство на труда и социалната политика

Голяма част от противотуморните лекарства са класифицирани като „опасни лекарства“ според NIOSH и служителите, които работят с тях, трябва да бъдат защитени чрез въвеждането на йерархия на контролите. Записаното в ЗЗБУТ и Наредба № 10 от 26 септември 2003 г. за защита на работещите от рискове, свързани с експозиция на канцерогени, мутагени или токсични за репродукцията вещества при работа (загл. изм. - ДВ, бр. 28 от 2024 г., в сила от 05.04.2024 г.) е стъпка в правилната посока. Измененията приети в наредбата от 2024 г. конкретизират донякъде минималните мерки, които трябва да се предприемат за защита при работата с „опасни лекарства“. Но могат да се идентифицират няколко практически проблема:

- поради липсата на директна връзка между канцерогени, мутагени или токсични за репродукцията вещества и „опасни лекарства“ в цитираната наредба, гледната точка на лечебните заведения по въпроса е твърде индивидуална и има голяма свобода на действие, която не винаги гарантира защитата на персонала, който ежедневно е в досег с противотуморни лекарства

- нямаме официално признат списък с „опасни“ лекарства в България. Това че даден списък е препоръчителен означава работодателите в повечето случаи да го неглижират

- приетата наредба не е позната сред институциите и отговорните лица в областта на защита на труда в лечебните заведения, за да могат поне част от описаните мерки да бъдат въведени възможно най-бързо

2. Министерство на здравеопазването

Конкретно за болничните аптеки, изискванията на които трябва да отговаря секторът за приготвяне на цитостатици, са посочени в Правилата за добра фармацевтична практика. Имайки предвид, че Наредба 28 от 9 декември 2008 г. за устройството, реда и организацията на работата на аптеките и номенклатурата на лекарствени продукти, е нормативният акт, в който е описано устройството на аптеките, то стандартите, на които трябва да отговаря болнична аптека, в която има централизирано приготвяне на лекарствени продукти, би трябвало да са разписани в нея. Сега съществуващите трябва да бъдат разширени, задълбочени и детайлизирани, така че лечебното заведение има ясни критерии, които трябва да се изпълнят, за да получи аптеката лиценз.

Изследователският екип препоръчва прецизиране на стандартите за устройство и оборудване, които трябва да има секторът за централизирано разтваряне. Като основа могат да служат „Правилата за добра фармацевтична практика“, но те трябва да се разширят. При разработване на изискванията трябва да се има предвид, че централизирано приготвяне може да има не само на противотуморни лекарства, а и на други, които не влизат в групата „опасни“ – напр.антибиотици. Двете групи лекарства не могат да се приготвят в един сектор, поради опасността от замърсяване на антибиотиците с токсични лекарства. Изключение правят лекарствени продукти за парентерално приложение, които нямат CMR свойства, но се употребяват в терапията на онкологично болните пациенти. Това прави необходимо разработването на критерии за сектор за централизирано приготвяне на „опасни лекарства“ и за такива, които не са опасни. Задължително трябва да се посочи необходимият клас на първични инженерни контроли според добрите европейски и световни практики, както и изискванията за вторичните контроли /помещението/, които зависят от първичните.

3. Изпълнителна агенция за лекарствата и МЗ

Сертифициране на аптеката за GMP, за да се гарантира:

- качеството на приготвения продукт
- възможност за по-дълга микробиологична стабилност на отворените флакони с концентрирани или разтворени, но неизползвани все още лекарства, което намалява количеството на неизползваемите остатъци при приготвяне на разтворите

Сертифицирането трябва да се прави от независима оторизирана институция /напр. Министерство на здравеопазването или Изпълнителна агенция по лекарствата/ по предварително разработени, одобрени и валидирани стандарти. Като база могат да служат документи и ръководства на EU и отделни страни, в които това се практикува отдавна

4. Министерство на образованието и МЗ

Да се въведе изискване фармацевтите, които приготвят разтвори на противотуморни лекарства задължително да са преминали начално специализирано обучение по одобрена национална програма. И в момента в ЗЗБУТ е записано, че работодателят трябва да осигури

обучение. Предвид факта, че няма нормативен документ, който да указва какви точно са необходимите компетенции за извършване на тази дейност, то преценката остава в работодателя какво обучение да осигури. Проведеното проучване ясно показва, че фармацевтите смятат за необходимо преминаването на специализиран тренинг, какъвто не се извършва по време на следването в университетите, поради което по-голяма част от интервюираните са преминали такова доброволно.

5. Медицинските университети с факултети по фармация

Разработването и одобрението на специфична програма за обучение, която да се преминава от всички фармацевти задължително, преди да започнат да разтварят цитостатици, несъмнено ще осигури равен достъп до нужните базисни знания и умения, свързани със защитата на работното място и качеството на приготвения продукт, независимо от местоработата им. Подготовката трябва да включва задължително два модула: теоретичен и практически и да бъде с продължителност няколко дни. Теоретичната част трябва да включва задължително следните теми:

- Система за контрол на качеството и управление на риска;
- Познаване на националните и регионални закони, правила, регулации и най-добрите практики;
- Безопасна работа с опасни вещества в рамките на сектора;
- Опасности и предпазни средства, оборудване и унищожаване на замърсения материал;
- Превенция и контрол на инциденти;
- Работа с опасни отпадъци;
- Лекарства и лекарствени форми;
- Стабилност и несъвместимости;
- Управление на приготвянето;
- Работа в асептична среда; Техническо оборудване, необходимо за разтваряне и работа с цитостатици;
- Лекарствени ефекти и фармакология;
- Патология и реакция на промяна в дозата;
- Управление на клинични изследвания с цитостатици;
- Контрол на качеството;

Практическата част трябва да включва:

- Асептични техники на работа и тяхното валидиране в симулация на работен процес;
- Работа с медицински изделия за еднократна употреба;
- Симулация на инциденти и овладяването им;
- Работа с различни системи за документиране;
- Опаковки, системи за контрол на качеството при доставка и унищожаване на замърсения материал;
- Методи за оценка на практическото обучение;

- Работа с комплект за деконтаминация;

Възниква въпросът кой ще провежда обучението. В различните държави има различни варианти – могат да са частни или държавни институции, професионални организации – самостоятелно или в сътрудничество с университети. Докато теоретичната част би могла да се провежда във висшите училища, то практическата задължително трябва да се провежда в реалната среда на болнична аптека, от практикуващи, сертифицирани магистър-фармацевти, за да има желаният ефект. Обучението би трябвало да завършва с изпит и сертификат, който да удостоверява преминатия курс.

6. Народно събрание

Ако се поучим от опита на другите държави за повишаване на ефективността в използването на противотуморни лекарства, можем да помислим за изменения в законодателството, които да позволят една болнична аптека да приготвя разтвори за парентерално приложение и за други близки лечебни заведения по примера на скандинавските държави. Това би дало възможност големите инвестиции в материална база и персонал да се правят от по-малко болници, но пък те да отговарят на всички изисквания. Също така, приготвянето на повече разтвори от една сертифицирана аптека би довело до избягване на субдозирание на пациентите с цел намаляване на неизползваемите остатъци, съответно до компрометиране на лечението на болните, липса на очаквания ефект и по-голяма икономическа тежест за здравната система поради неспазване на терапевтичните ръководства. Това е особено валидно за болници с малък брой легла, по-ниско ниво на компетентност и липса на персонал. Създаването на сектор за приготвяне на цитостатици, който да отговаря на всички стандарти е твърде голяма инвестиция, която е и икономически неоправдана при малък брой болни. При занижения контрол, който съществува в момента, аптеките на множество болници не отговарят дори на съществуващите минимални изисквания, но въпреки това продължават да извършват дейност. Резултатът е незадоволителна защита на персонала с потенциална опасност от развитие на множество заболявания в бъдещето в резултат на експозиция на работното място и лечение, което не отговаря на терапевтичните ръководства и следователно с ефект под въпрос, но въпреки това, заплатено с обществени средства. Предвид факта, че страната не е с обширна територия и има наличие на голяма мрежа от болници, то приложението на определени противотуморни лекарства дори може да се разшири в региони, където в момента това не се прави, ако решението за лечението и приготвянето на разтворите се прави в болници отговарящи на всички стандарти.

Обобщение на препоръките за подобряване на нормативната уредба, както и обучението на фармацевтите приготвящи разтвори на противотуморни лекарства:

1. Разширяване, задълбочаване и детайлизиране на стандартите за устройство и оборудване, които трябва да има секторът за централизирано разтваряне, като трябва да се разработят отделно за „опасни“ лекарства и такива, които нямат CMR свойства
2. Сертифициране на болничната аптека за GMP, както и разработване на процедури за контролиране и валидиране на процесите
3. Въвеждане на изискване фармацевтите, които приготвят разтвори на противотуморни лекарства задължително да са преминали начално специализирано обучение, състоящо се от теоретична и практическа част по одобрена национална програма, което да се удостовери със сертификат. Практическата част трябва да се провежда в реална среда, в акредитирана за целта болнична аптека.
4. Промени в законодателството, които да позволят една болнична аптека за приготвя парентерални разтвори за други лечебни заведения.

V. Изводи

1. В периода от 2019 – 2024 г. само 8 лечебни заведения са били поне две години в първите шест получили най-много средства от НЗОК за заплащане на лекарствени продукти за лечение на злокачествени заболявания и ЛП при животозастрашаващи кръвоизливи при пациенти с вродени коагулопатии. Само две от тези 8 лечебни заведения са частни. Четири от тях се намират в София и едно в Пловдив, т.е. 62,5% от болници получили най-много средства от НЗОК за заплащане на лекарствени продукти за лечение на злокачествени заболявания и ЛП при животозастрашаващи кръвоизливи при пациенти с вродени коагулопатии, се намират в областите с най-много лечебни заведения за лечение на злокачествени заболявания.

2. Проведено проучване през 2019 г. относно централизираното приготвяне на цитостатици в болничните аптеки и извършени проверки в периода 26.09.2023–11.10.2023 г. от инспектори от ИАЛ на територията на гр.София за изпълняване на разпоредбите на ЗЛПХМ, Наредба 28 от 9 декември 2008 г. за устройството, реда и организация на работа в аптеките и номенклатурата на лекарствените продукти, както и указанията в глава III от Правилата за добра фармацевтична практика (Приготвяне на лекарствени продукти в аптеки на лечебни заведения), показват че **не всички лечебни заведения спазват нормативната уредба в България свързана с централизираното приготвяне на разтвори за системно лечение на злокачествени заболявания**. Те имат различна собственост и се намират в различни части на страната.

3. Има неравнопоставеност на болниците – тези, които спазват законодателството са в по-неизгодно положение от тези, които не го спазват, тъй като те са вложили сериозен финансов ресурс, за да покрият изискванията, касаещи централизирано приготвяне на цитостатици, който не се отделя от всички засегнати лечебни заведения по различни причини. Предвид факта, че това продължава години след промяната в законодателството, означава, че болниците нарушители не са санкционирани, следователно, контролът на компетентните органи е силно занижен.

4. Болниците, които не са покрили изискванията на наредбата и Правилата за добра фармацевтична практика имат различна собственост – частна, държавна и общинска, т.е. неспазването на нормативната уредба не е свързано със собствеността, а с управлението на лечебното заведение

5. Качеството на клиничните изпитвания с противотуморни лекарства, провеждано в лечебни заведения, които не отговарят на нормативните изисквания се поставя под съмнение, тъй като то се определя от всички планирани и систематични действия, които са установени с цел да се осигури, че данните са получени, документирани (записани) и докладвани и че

изпитването се провежда в съответствие с Добрата клинична практика и приложимите нормативни изисквания.

6. В момента никоя институция в България не може да каже **реално** във всички болници, в които има дейности по медицинска онкология и/или клинична хематология и/или детска хематология и онкология дали:

- Разтворите за системно лечение на злокачествени заболявания се приготвят в болничната аптека от фармацевти
- Оборудването, което има аптеката, отговаря на световните стандарти за работа с опасни вещества, т.е. дали е защитен персоналят, който работи с него, продуктът, който се приготвя и околната среда
- Секторът за приготвяне на цитостатици има необходимото ниво на чистота според наличната техника
- Броят на фармацевтите, които работят в аптеката е достатъчен, за да гарантира качеството на процеса
- Асептичната техника на фармацевтите приготвящи разтворите отговаря на международните стандарти
- Личните предпазни средства, които се използват, отговарят на изискванията и се използват по правилния начин.

7. Реимбурсирането от НЗОК на неизползваемите остатъци отговарящи на изискванията, които се формират при приготвянето на парентерални разтвори на противотуморни лекарства започва през 2020 г. Тенденцията в стойността на отчетените неизползвани остатъци в лева в периода 2020–2024 година е постоянно възходяща през целия период, което е обяснимо, защото всяка година навлизат нови, иновативни продукти, одобряват се нови индикации за съществуващи вече терапии, увеличават се пациентите, т.е. потреблението на противотуморни лекарства се увеличава. Общото увеличение за 5-годишния период е +148%, или около +904 хил. лв

8. Тенденцията в реимбурсираните активни единици на отчетените неизползваеми остатъци за периода също е възходяща, но трендът на изменение е много по-малък. Общият ръст в количеството неизползвани остатъци в акт. единици в периода 2020–2024 година се променя от 2 346 хил. акт.единици до 3 570 хил. (увеличение с 1 224 хил. бр. +52%), като през 2022 г. имаме отрицателен ръст от – 2,08%. Това означава, че се увеличават лекарствените продукти с висока стойност на реимбурсираните неизползваеми остатъци и по-малък брой активни единици.

8. Лечебните заведения с най-голяма сума реимбурсирани неизползваеми остатъци за периода 2020-2024 г. са УМБАЛ „Свети Иван Рилски“ София и МБАЛ „Уни Хоспитал“ Панагюрище. Съществено увеличение и за двете лечебни заведения се наблюдава през 2023 г. и 2024 г. За УМБАЛ „Свети Иван Рилски“ София през двете години с най-голям относителен

дъл са лекарствените продукти Daratumumab и Ipilimumab. За МБАЛ „Уни Хоспитал“ през 2023 г. – Pemetrexed и Bevacizumab, а през 2024 г. – Tebentafusp /представлява 69,51% от цялата сума за 2024г/ и Eribulin.

9. В КХП на голяма част от лекарствата формиращи остатъци, е отбелязана физична и химична стабилност по-дълга от 24 часа. В такъв случай, определяща за срока на годност на отворените или приготвени концентрирани и разредените разтвори е микробиологичната стабилност, която при липсата на контролирани и валидирани условия, каквито са условията във всички болнични аптеки в България, е максимум 24 часа. Това определя необходимостта след изтичане на този срок, неизползваните остатъци да бъдат бракувани съгласно нормативната уредба. При голям брой пациенти и прилагането на стратегии за намаляване на неизползваемите остатъци, формираното количество неизползваем остатък ще бъде малко и в повечето случаи под 5% от цялото приложено количество за месец. Причина за голямото количество неизползваеми остатъци може да бъде дозовата форма. Регистрирането на повече дозови форми от един лекарствен продукт на един производител е предпоставка за намаляване на неизползваемите остатъци и подобряване на достъпа до даденото лечение.

10. Приготвянето на разтвори за директно приложение на лекарства за системно лечение на злокачествени заболявания е дейност изискваща специализирана подготовка според европейските практики. Към момента в България няма нормативен документ, който да указва какви точно са необходимите компетенции, които се изискват от фармацевтите работещи в сектора за приготвяне на цитостатици. Проведеното за целта на този труд проучване показва, че 94,44% от всички участвали в проучването магистър-фармацевти и 44,44% от всички участвали помощник-фармацевти са преминали доброволно някакво обучение, което показва важноста му за служителите, които приготвят разтвори на противотуморни лекарства. Основните обучения, които са посетили интервюираните фармацевти, са организирани от неправителствени, професионални организации – ESOP и БСОФ

11. Почти всички фармацевти посетили обучение оценяват познанията си относно ЛПС и асептичната техника на работа като достатъчни. Тъй като няма разработени национални задължителни критерии относно знанията и уменията в тази област, за да имаме съпоставимост, както няма и разработена и одобрена система за контрол, то самооценката на фармацевтите свързана с познанията им относно вида и употребата на ЛПС и асептичен метод на работа до голяма степен е субективна, без да почива на валидирани резултати.

12. Според проведеното за целта на настоящия труд изследване, приготвянето на готови за приложение разтвори на противотуморни лекарствени продукти в страната се извършва предимно от магистър-фармацевти, жени, на възраст между 36-50 години.

13. Наличната нормативна уредба в областта на централизираното приготвяне на лекарствени продукти за системно лечение на злокачествени заболявания има редица

непълноти и не покрива всички аспекти на процеса. Има сериозна нужда от ревизирането ѝ в няколко направления:

1. Разширяване, задълбочаване и детайлизиране на стандартите за устройство и оборудване, които трябва да има секторът за централизирано разтваряне, като трябва да се разработят отделно за „опасни“ лекарства и такива, които нямат CMR свойства
 2. Сертифициране на аптеката за GMP, както и разработване на процедури за контролиране и валидиране на процесите
 3. Въвеждане на изискване фармацевтите, които приготвят разтвори на противотуморни лекарства задължително да са преминали начално специализирано обучение, състоящо се от теоретична и практическа част по одобрена национална програма, което да се удостовери със сертификат. Практическата част трябва да се провежда в реална среда, в сертифицирана болнична аптека.
 4. Промени в законодателството, които да позволят една болнична аптека за приготвя парентерални разтвори за други лечебни заведения. Този начин на работа има редица предимства:
 - a. Инвестиции в помещение и оборудване се правят на по-малко места, което позволява да се вложат повече пари и да се покрият всички критерии без да се правят компромиси по финансови причини
 - b. Недостигът на персонал в лечебните заведения е често явление, както в отделенията, така и в болничната аптека. Съсредоточаването на асептичното приготвяне на разтвори на по-малко места, ще даде възможност само тези аптеки да поддържат по-голям персонал с по-дълго работно време
 - c. Повече пациенти и по-голям брой разтвори позволяват по-добро планиране и минимизиране на неизползваемите остатъци без да се прибегва до субдозирание на пациентите.
 - d. Ще даде възможност да се назначават и лекарства, които формират голям неизползваем остатък, което ще подобри достъпа на пациентите до качествено лечение.
14. Запазването на съществуващата ситуация в сектора:
- увеличава неравенството между лечебните заведения,
 - поставя в риск персонала от експозиция на опасни вещества поради некачествени контроли
 - липса на гаранция за качеството на приготвения продукт, поради невалидирани методи на работа,
 - запазва риска от субдозирание на пациентите с цел намаляване на неизползваемите остатъци, което компрометира лечението
 - увеличаване на обществените средства, заплатени за лечението на болните със злокачествени заболявания

VI Заключение

Въвеждането на централизираното приготвяне на готови за приложение разтвори на противотуморни лекарствени продукти издига болничната фармация в България на ново ниво. Защитата на персонала, качеството на приготвения продукт и повишаване ефективността при използването на противотуморни лекарс, заплащани с обществените средства, се приоритизират, като болничната аптека вече има съществена роля в процеса. Промените в нормативната уредба задължават всички лечебни заведения, които лекуват пациенти със злокачествени заболявания да инвестират в болничните си аптеки, а фармацевтите, които работят в тях да придобият нови знания и умения. Възникват и редица проблеми. Забавянето на критериите, на които трябва да отговаря секторът за приготвяне на цитостатици с една година след въвеждането на централизирано приготвяне дава свобода на лечебните заведения сами да изберат какви стандарти да покрият. Подходът на отделните болници е различен – ако едни решават да покрият утвърдени европейски ръководства, то други дори не въвеждат процеса по различни причини, най-често финансови и кадрови. Липсата на адекватен контрол поставя лечебните заведения в неравностойно положение – независимо дали има въведено централизирано приготвяне на противотуморни лекарства или не, всички сключват договор с НЗОК и извършват дейности по медицинска онкология, клинична хематология и детска клинична хематология и онкология. През изследвания период, 2016–2024 г., въпреки трудностите и предизвикателствата, до голяма степен и благодарение на усилията на болничните фармацевти, процесът се развива и надгражда. Увеличава се персоналът на аптеките, тъй като централизираното приготвяне на парентерални разтвори изисква наличието на достатъчен брой фармацевти, които трябва да имат адекватна теоретична подготовка и подходящи практически умения.

VII Приноси

1. Научно-теоретични

- За първи път се прави анализ на централизираното разтваряне на лекарства за системно лечение на злокачествени заболявания в България след въвеждането му през 2015 година;
- Систематизирани и анализирани са нормативните документи в България, които регламентират централизираното приготвяне на лекарства за системно лечение на злокачествени заболявания;
- Обобщени са пропуските и непълнотите в законодателството в нашата страна, касаещо работата с цитостатици в болничните аптеки;
- Анализирани данни за лечебните заведения, извършващи дейности по медицинска онкология, клинична хематология и детска клинична хематология и онкология;
- За първи път се прави проучване на демографските характеристики на фармацевтите приготвящи парентерални разтвори на противотуморни лекарства;
- За първи път се прави проучване на обучението, което са преминали фармацевтите приготвящи парентерални разтвори на противотуморни лекарства;
- За първи път се прави анализ на реимбурсираните неизползваеми остатъци по стойност и активни единици, които се получават при разтварянето на лекарствени продукти за системно лечение на злокачествени заболявания от стартирането на реимбурсирането от НЗОК през 2020 до 2024 г.;

2. Научно-практически

- Правят се предложения за законодателни изменения в сектора, които ще доведат до осигуряване пълна защита на персонала, високо качество на приготвените продукти и ефективно използване на обществените средства във всички лечебни заведения, които лекуват злокачествени заболявания;
- Прави се предложение за създаване на национално одобрена и призната програма за обучение на фармацевтите приготвящи разтвори за системно лечение на злокачествени заболявания;

VIII Публикации и участия в научни форуми свързани с дисертационния труд

1. Публикации, свързани с дисертационния труд

Drenska, M., **V. Grigorova**, S. Elitova, E. Naseva, I. Getov. The off-label use of medicines in pediatric outpatients in Bulgaria based on an analysis of their prescription data. *Drugs & Therapy Perspectives* (ISSN print: 1172-0360, e-ISSN: 1179-1977), 2019;35(10): 391-395.

DOI: 10.1007/s40267-019-00638-4

Реферирено в Scopus I Web of Science, Impact factor= 0,7

Григорова, В., Ц. Стефанова, Е. Григоров. Въвеждане на централизирано разтваряне на цитостатици в България. *Годишник по болнична фармация* (ISSN print: 2367-8763, ISSN online: 2603-3852), 2019;5(1):19-23.

DOI: 10.14748/ahp.v5i1.6140

Григорова, В., Е. Григоров. Анализ на централизираното приготвяне на лекарства за системно лечение на злокачествени заболявания в 9 европейски държави. *Годишник по болнична фармация* (ISSN print: 2367-8763, ISSN online: 2603-3852), 2022;8(1):17-22. DOI: 10.14748/ahp.v8i1.8607

Григорова, В., А. Сербезова, Е. Григоров, Ц. Вълчанова. Клинични фармацевтични услуги в болниците за лечение на злокачествени заболявания в България. СПИСАНИЕ НА БЪЛГАРСКОТО ОНКОЛОГИЧНО НАУЧНО ДРУЖЕСТВО (ISSN print:2367-797X), 2024;3:34-40.

Григорова, В., Е. Григоров. Как да работим безопасно с опасни лекарства *Годишник по болнична фармация* (ISSN print: 2367-8763, ISSN online: 2603-3852), 2025;11(1):@-@ (под печат)

2. Участие в научни форуми, свързано с дисертационния труд

- Български национален конгрес по онкология с международно участие 29.12.22 – 01.10.2022 г., София – лектор
- XVI Национална конференция по болнична фармация 07.10.2022 – 09.10.2022 г., Пловдив - лектор
- VIII конгрес по фармация с международно участие 27.04.2023 – 30.04.2023 г., х-л Рила, Боровец - лектор
- XI Национална конференция по онкологична фармация 01.06.2023 – 03.06.2023 г. – лектор
- Български фармацевтични дни 2023 23.06.2023 – 25.06.2023 г., х-л Рила, Боровец - лектор

- XVII Национална конференция по болнична фармация - 13 - 15.10.2023 г., Бургас – лектор
- IX Фармацевтичен бизнес форум – 20 - 21.10.2023, Варна – доклад
- Ist SINDFARM international conference – 03 - 05.11.2023 г., Bucharest, Romania – лектор
- 28-ми Конгрес на ЕАНР Бордо 20 - 22,03,2024 – орална презентация на постер
- Национална конференция по онкология – нови лекарствени продукти, нови индикации и предварителна диагностика в медицинската онкология 29 – 30.03.2024г. - лектор
- XII Национална конференция по онкологична фармация и Мастър-клас по онкологична фармация – 07 - 09.06.2024 г. – лектор
- XVIII Национална конференция по болнична фармация – 18 – 20.10.2024 г. – лектор
- Четвърта национална научна конференция по имуноонкология с международно участие – 21 – 24.11.2024 г. – лектор
- Национална конференция по онкология: Нови лекарствени продукти, нови индикации и предварителна диагностика в медицинската онкология 21 -22.02.2025г.

Благодарности

Изказвам своята благодарност към семейството ми, които ме подкрепяше през всичките години на разработване на дисертационния труд.

Искрено благодаря на колегите от болничните аптеки, които взеха участие в проведеното проучване за целите на научната разработка

Големи благодарности на научните ми ръководители и Катедра „Организация и икономика на фармацията“ към Факултет „Фармация“ при МУ Варна