

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ ORIGINAL ARTICLES

АНКЕТНО ПРОУЧВАНЕ СРЕД БОЛНИЧНИ ФАРМАЦЕВТИ ЗА ЕФЕКТИТЕ ОТ ПРОМЯНАТА НА ЗАКОНОДАТЕЛСТВОТО, РЕГУЛИРАЩО КЛИНИЧНИТЕ ИЗПИТВАНИЯ В БЪЛГАРИЯ

Лилия Богданова¹, Евгени Григоров^{1,2}, Валентина Белчева², Илко Гетов³

¹Национален център по общественото здраве и анализи (НЦОЗА), София

²Факултет „Фармация“, Медицински университет – Варна

³Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София

QUESTIONNAIRE SURVEY AMONG HOSPITAL PHARMACISTS ON THE EFFECTS OF THE CHANGE IN THE LEGISLATION REGULATING CLINICAL TRIALS IN BULGARIA

Liliya Bogdanova¹, Evgeni Grigorov^{1,2}, Valentina Belcheva², Ilko Getov³

¹National Center of Public Health and Analyses (NCPHA), Sofia

²Faculty of Pharmacy, Medical University of Varna

³Faculty of Pharmacy, Medical University of Sofia

РЕЗЮМЕ

Участието на болничните фармацевти в провеждането на клинични изпитвания е важно, за да се осигури качество и проследимостта при съхранението, разпределянето и отчетността на изпитвания лекарствен продукт (ИМР). Задължителен текст, регулиращ този процес, стана част от местното българско фармацевтично законодателство през 2015 г. През последните години много промени по отношение на тази регулация могат да бъдат наблюдавани при провеждането на клинични изпитвания. Болничните фармацевти са отговорни за управлението на изследователските лекарствени продукти, както е дефинирано според Добрата клинична практика. Те имат жизненоважна роля във връзка с клиничните изпитвания, които са да защитят участниците, медицинските специалисти и доверието, като гарантират, че проучваните лекарства са подходящи за употреба и се снабдяват, обработват, съхраняват и използват безопасно и правилно.

На база на направения анализ на данните от анкетата, проведена с магистър-фармацевти, които са управители на болнични аптеки, могат да се направят следните изводи:

1. Наблюдава се увеличаване на броя на клиничните изпитвания, в екипите на които се включват магистър-фармацевти.

2. Създадени са необходимите условия от страна на лечебните заведения за съхраняване на изпитваните лекарствени продукти в болничната аптека при провеждането на клинични изпитвания.

3. Магистър-фармацевтите, управители на болнични аптеки, се чувстват уверени и добре подготвени за активно участие в провеждането на клинични изпитвания.

Ключови думи: болнични фармацевти, клинични изпитвания, участие, проучване

ABSTRACT

The participation of hospital pharmacists in the conduction of clinical trials is important in order to have quality and traceability of storage, dispensing and accountability for the investigational medicinal product (IMP). A mandatory section regulating this process became a part of the local Bulgarian pharmaceutical legislation in 2015. During the last years, many changes in regard to this regulation can be followed in the conduct of clinical research. Hospital pharmacists have become the responsible ones for IMP management as defined in the Good Clinical Practice. They have a vital role in relation to clinical research, which is to safeguard participants,

healthcare professionals and trust by ensuring investigational medicinal products are appropriate for use and are procured, handled, stored and used safely and correctly.

The following conclusions can be drawn from the analysis of the data from the survey conducted with master pharmacists who are managers of hospital pharmacies:

- 1. There is an increase in the number of clinical trials involving master pharmacist teams.*
- 2. The necessary conditions have been created by the medical establishments to store the tested medicinal products in the hospital pharmacy and to carry out clinical trials.*
- 3. Master pharmacists and hospital pharmacy managers feel confident and well prepared to participate actively in clinical trials.*

Keywords: *hospital pharmacists, clinical trials, participation, survey*

ВЪВЕДЕНИЕ

Фармацията е професия, при която практикуващите носят отговорност за безопасното, ефективно и рационално използване на лекарствата (1). Фармацевтите играят много важна роля в здравната система чрез предоставянето на фармацевтични грижи в световен мащаб (2). Въпреки значителните различия в практиката на болничната фармация в Европа, не само (3) между държавите, но и в техните рамки, този клон продължава да се развива много екстензивно през последните години (4). Европейската асоциация на болничните фармацевти активно работи и за въвеждането на единна следдипломна специализация в тази област. През последните години се наблюдава значително нарастване на ролята на болничните фармацевти при провеждането на клинични изпитвания, като това е водено от редица ключови фактори (5).

Все повече се развива и процесът на оценка на здравните технологии в България и в страните членки на ЕС (6). Болничните фармацевти имат място и взимат активно участие в оценяването както на лекарствени продукти, така и на медицински изделия (7,8).

Участието на фармацевти в клиничните изпитвания непрекъснато се разширява през последните десетилетия (9). В много случаи е необходим фармацевт, за да се осигури добра клинична практика и оптимизиране на резултатите от терапията (10). При провеждането на клинични изпитвания болничните фармацевти играят важна роля, като отговарят за воденето на документацията при получаването, съхраняването, отпускането, връщането на изпитваните продукти и окончателното разпореждане с тях (11). Неспособността за точно документиране на отчетността на изследователския продукт може да подкопае валидността на данните от клиничните изпитвания, което може да доведе до спиране на даден сайт в настоящи или бъдещи изпитвания и до загуба на достъпа на локалните пациенти до съответните из-

питвания. В допълнение, болничните фармацевти помагат да се гарантира безопасността на участниците в изпитванията и да се защити целостта на данните. Добрата комуникация между фармацевтите и пациентите е неделима част от Добрата фармацевтична практика и създава предпоставки за добро съучастие на пациентите и придържане към терапията (12). Фармацевтът е най-достъпният медицински специалист извън клиничните изпитвания и качествената фармацевтичната услуга е условие за доверие у пациента (13). Фармацевтите, които имат опит в областта на клиничните изпитвания, притежават експертни познания за процеса на изпитванията, за защита на пациентите-обекти, както и за националната регулаторна рамка и разпоредби (14).

ЦЕЛ

Целта на изследването бе да се анализира ефектът и въздействието на промяната в Наредба № 28/9.12.2008 г. на МЗ върху практиката на болничните фармацевти, както и до какви локални действия и резултати е довела тя в болничните аптеки в България.

Методология

По време на Единадесетата национална конференция по болнична фармация (20-22 октомври 2017 г. в гр. Трявна) бе проведено еднократно интервю с 50 магистър-фармацевти, членове на Професионалната организация на болничните фармацевти в България (ПОБФБ), която бе организатор на събитието. Всеки един от респондентите практикува фармацевтичната професия и е действащ ръководител на болнична аптека. Интервюто бе структурирано стандартно и се проведе при предварително подготвен стандартизиран въпросник, като методът на провеждането му бе „лице в лице“, което даде възможност за по-добър контакт между интервюиращия и интервюираната. Изборът на този социологически

метод бе свързан с възможността да се проучи мнението на фармацевтите по време на конференцията, тъй като голям брой представители на болнични аптеки посещават събитието. Възможността за лично контактуване и максималното приспособяване на въпросите и обяснение, ако е необходимо от страна на интервюиращия към респондента, повиши точността на резултатите. Форматът на въпросника бе съобразен с обекта на изследване, въпросите бяха подбрани така, че да не предразполагат към обяснителни бележки и тълкувания. Структурата на въпросника включваше: начална част с въвеждащи въпроси, последвани от основни и филтриращи такива. Средното време за провеждане на интервюто бе 10 минути. Въпросите бяха съдържателни, като ясно бе посочена темата в началото (резултати от регулаторната промяна в Наредба №28/2008).

РЕЗУЛТАТИ

След статистическата обработка, получените резултати от анкетата, проведена след промените от 21 октомври 2015 г. в Наредба № 28 за устройството, реда и организацията на работата на аптеките и номенклатурата на лекарствените продукти, са както следва:



Фиг. 1. Разпределение жени/мъже – ръководители на болнични аптеки към лечебни заведения

На база на получените данни от въвеждащия въпрос за пола, може да се направи изводът, че разпределението жени/мъже е 86% към 14%, като се следва общата тенденция на разпределение на фармацевтите, а именно – делът на жените значително да преобладава.

Към януари 2019 г. спрямо направена справка в официалния регистър на Българския фармацевтичен съюз, регистрираните редовни членове са

6492, от които 5176 жени и 1316 мъже, съответно общото съотношение на регистрираните магистър-фармацевти е 80% към 20% в полза на женски пол. Важно е да се уточни, че общият брой регистрирани магистър-фармацевти обхваща не само специалисти, работещи в областта на болничната фармация, а всички магистър-фармацевти, които практикуват професията си (в аптеки за обслужване на амбулаторно болни и граждани, клинични изпитвания, администрация, академични звена, производство, търговия на едро, маркетингови кампании и т.н.).

Както е представено на фигурата по-долу, мнозинството на интервюираните магистър-фармацевти бяха между 36- и 45-годишни, което е нормално, тъй като това са хора с опит, които са развили кариерата си до ръководители на болнична аптека.



Фиг. 2. Трудов стаж по специалността на интервюираните магистър-фармацевти

Следващият въвеждащ въпрос се отнасяше до трудовия стаж по специалността на интервюираните, като нямаше предварително зададени отговори за диапазон на стаж. Диапазонът на стаж на интервюираните бе в доста широки граници 2 до 44 години, като 17 магистър-фармацевти са с трудов стаж до 10 години като болнични фармацевти, 20 са с трудов стаж 11-20 г. вкл., 13 са с трудов стаж 21-44 г.

За да се проследи дали интервюираните магистър-фармацевти продължават своето обучение и провеждат допълнителни курсове за квалификация, те бяха анкетирани и по тази тематика. От 50-те респонденти 40% отговориха, че нямат допълнителна специализация за СДО. Останалите 60% потвърдиха, че имат придобита специалност, а двама от тях имат дори две такива („Клинична фармация” и „Организация и икономика на дистрибуторската и аптекна практика”). Мнозинството от интервюираните управители на болнични аптеки имат придобита специализация „Клинична фармация“, което е нор-

Табл. 1. Резултати от въпроса за допълнително образование и специализации

Допълнителни специализации	Брой	%
Нямам	20	40,0
Организация и икономика на дистрибуторската и аптечна практика	7	14,0
Клинична фармация	15	30,0
Клинична фармация; Организация и икономика на дистрибуторската и аптечна практика	2	4,0
Болнична фармация	2	4,0
Технология на лекарствата и биофармация	3	6,0
Анализ на лекарствените продукти	1	2,0
Общо	50	100,0

мално, тъй като доскоро нямаше възможност за специализация по „Болнична фармация“ в България.

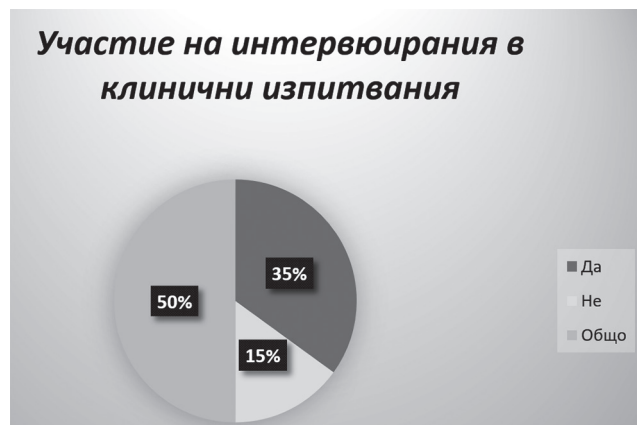
Резултатите от отговорите на въпроса за вида на болницата, в която практикуват интервюираните магистър-фармацевти, показват, че мнозинството от тях работят в лечебни заведения с преобладаваща държавна собственост (52%).

Табл. 2. Резултати от въпроса за вида на болницата, в която практикува интервюираните

Вид болница, в която практикуват	Брой	%
столична общинска	1	2,0
държавна	26	52,0
общинска	12	24,0
частна	11	22,0
Общо	50	100,0

Регулацията, свързана с включването на болнични фармацевти в изследователските екипи по време на провеждане на клинични изпитвания, няма връзка с типа болница и би следвало да бъде спазвана независимо от конкретните случаи.

Към момента на анкетирането, от 50-те отговорили управители на болнична аптека, 35 потвърждават, че участват в изследователски екип и в провеждането на клинични изпитвания към момента. Това е обнадеждаващ резултат, тъй като от една страна това означава, че новата регулация се спазва, а от друга страна, че има възможност за повишаване на качеството на текущите проекти в България поради



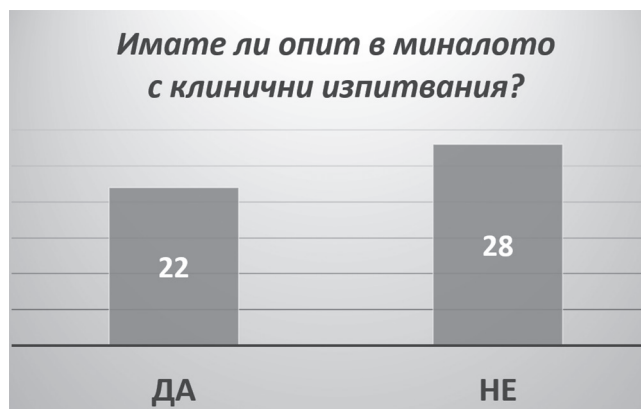
Фиг. 3. Участие на интервюираните магистър-фармацевти в клинични изпитвания към момента на провеждане на интервюто

участието на специалисти, които ще спазват стриктно изискванията за съхранение и работа с изследователски лекарствени продукти. Повечето от анкетираните, които отговориха с „Не“, представиха причината, че към момента в лечебните заведения, където те са ръководители, не се провеждат клинични изпитвания. Съответно съществува вероятността наистина да не се провеждат такива или фармацевтите да не са запознати с моментната ситуация.

В случай че интервюираните магистър-фармацевт потвърди, че участва в провеждането на клинични изпитвания, беше задаван допълнителен въпрос, свързан с техния брой към момента и дали той е включен в тях. Като отговор на въпроса се срещат разнородни отговори в диапазона от 1 до 120. Средната стойност на броя клинични изпитвания, в които магистър-фармацевтите участват в провеждането, към момента е 6,5. Медианата е 2,0, а стандартното

Табл. 3. Резултати от въпроса за брой клинични изпитвания, провеждани към момента, в които магистър-фармацевтите участват в провеждането

Показател	Брой анкетирани	Средна стойност	Медиана	Стандартно отклонение	Мин. отговор	Макс. отговор
Ако „Да“, в колко	48	6,50	2,00	17,501	1	120



Фиг. 4. Опит в провеждането на клинични изпитвания

отклонение е 17,501 – голямата цифра се дължи точно на разнородните отговори, които се срещат.

От 50-те анкетирани магистър-фармацевти 22-ма от 35 в момента участващи потвърждават, че имат опит в миналото при провеждане на изпитвания и не се сблъскват за първи път с тях след промените в Наредбата. Това означава, че едва за 13 от тях участието в клинично изпитване е нова дейност.

От общо интервюираните 50 магистър-фармацевти 39 (78%) потвърждават, че имат сертификат за Добра клинична практика (ДКП/GCP) и са преминали съответното обучение, а само 11 (22%) от тях признават, че нямат и не са придобивали такъв. При преглеждането на анкетите бяха забелязани 2 случая, в които анкетираните признават, че към момента участват в провеждането на клинични изпитвания, но нямат сертификат за ДКП и не са преминали



Фиг. 5. Придобит сертификат за ДКП на интервюираните магистър-фармацевти

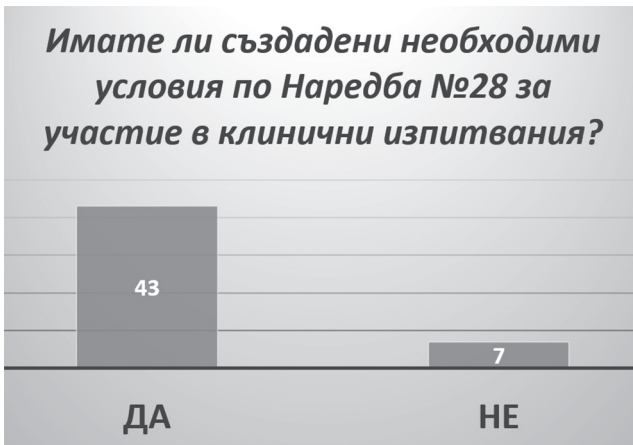


Фиг. 6. Наличие на други магистър-фармацевти от болничната аптека към съответното лечебно заведение, които участват при провеждането на клинични изпитвания

съответното обучение, което е в разрез с правилата. Всеки член на изследователския екип следва да бъде обучен за ДКП и едва след това може да участва в провеждането на изпитване. Добър признак е, че сред анкетираните фармацевти имаше такива, които към момента не участват при провеждането на изпитвания, но въпреки това са преминали обучение и разполагат със съответния сертификат, съответно са обучени по ДКП.

На въпроса „Само Вие ли участвате или има и други колеги?“ 26 от анкетираните 50 фармацевти са потвърдили, че има и друг колега. Този фактор е от значение, тъй като е важно да има заместващ за клиничното изпитване в случай на болест или отпуск.

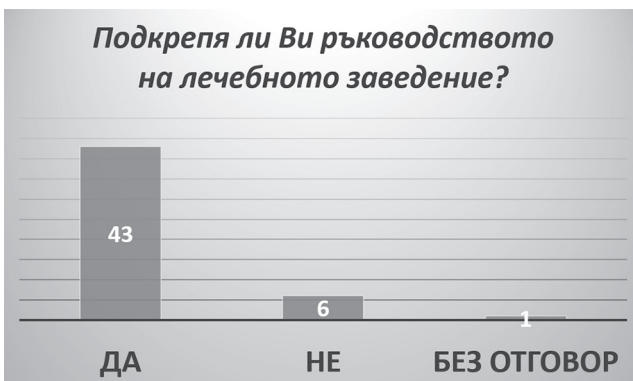
На въпроса дали според респондентите има създадени необходими условия според Наредба № 28 за участие в клинични изпитвания 86% от магистър-фармацевтите отговарят положително. Регламентираното изискване според наредбата е наличието на отделно помещение към болничната аптека, където да бъдат съхранявани изследователските продукти. Според Наредба № 31 и правилата за ДКП – всеки лекарствен продукт за клинично изпитване е необходимо да бъде съхраняван в отделен шкаф или на отделен рафт, като трябва да бъде ясно обозначен номерът на проучването, по което е той. За проследяването на наличните количества изследователски продукти се използват специални доку-



Фиг. 7. Налични необходими условия за провеждане на клинични изпитвания при провеждането на клинични изпитвания

менти (Accountability logs, Dispensing log), в които се проследява тяхната наличност във всеки един момент. Друго важно при провеждането на изпитвания е съхраняването да се провежда при строго определените условия. Това се проследява с добре калибрирани термометри, като всяко едно отклонение се рапортува незабавно, като това е свързано с изпълнението и на определени процедури. Обикновено докладването на температурно отклонение при съхранение е свързано с карантиниране, преместване на засегнатия продукт на отделен рафт или в отделен шкаф (или хладилник) с подходящо обозначаване.

В заключение може да се каже, че помещението към болничната аптека, в което би трябвало да се съхраняват изследователските продукти, трябва да е достатъчно голямо, за да може спокойно да се спазват съответните изисквания, да бъде с ограничен и контролиран достъп и най-важното – да осигурява съответните условия за съхранение.



Фиг. 8. Подкрепа от страна на лечебното заведение за включване в екипите за провеждане на клинични изпитвания

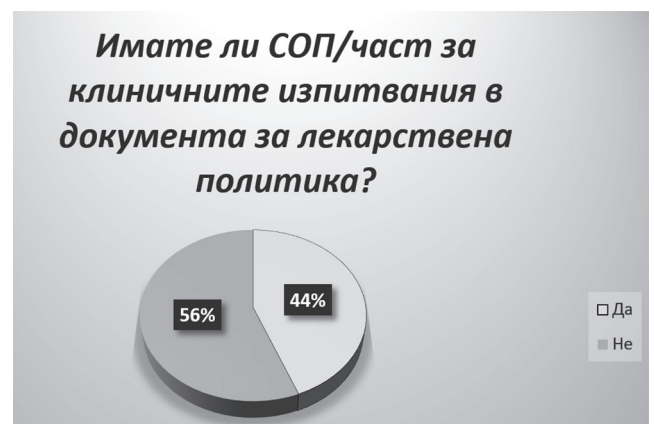
Анкетираните магистър-фармацевти бяха попитани и за това дали имат вътрешен документ, определящ лекарствената политика.

В случай че имат наличен вътрешен документ (напр. стандартна оперативна процедура – СОП), беше поставен следващ въпрос, касаещ дали в съответния документ има и част за клиничните изпитвания, където да се упоменава как се съхраняват лекарствата за тях и съответно какви са задълженията и отговорностите на участващите фармацевти.



Фиг. 9. Наличие на документ, определящ лекарствената политика

Провеждането на клиничните изпитвания е важно да бъде при стриктно спазване на правилата за ДКП, съответния протокол и регулаторните изисквания. При анализиране на готовността на магистър-фармацевтите за участие в клинични изпитвания беше използван методът на Ликертовата скала. Тя представлява въпрос, на който анкетираният трябва да отговори, като отбележи своето мнение в мащаб от 1 до 10, където в нашия случай 1 е „малка готовност“, а 10 е „голяма готовност“. Ликертовата скала е един от най-известните и често използвани видове инструменти както при провеждането на он-



Фиг. 10. Наличие на отделна СОП или раздел за провеждане на клинични изпитвания

лайн анкети, така и при класическите хартиени. За разлика от въпросите, изискващи кратък и еднозначен отговор да/не, при този вид се дава възможност за събиране на по-прецизна и по-лична информация от анкетираните, а именно различни степени на отношение и мнение. При 50-те анкетираните средната стойност, която магистър-фармацевтите дадоха по отношение на готовност за участие в клиничните изпитвания е 7,12, т.е. мнозинството е по-скоро готово за включване в тях. Медианата на показателя е 8,0. Стандартното отклонение е 2,939.

След оценката на готовността на магистър-фармацевтите, логично беше зададен и въпрос за готовността на лечебното заведение за участие в клиничните изпитвания на болничните аптеки и специалистите, работещи в тях. При него респондентите показаха дори по-голяма мотивация и желание за включване при провеждането на проучвания. Преобладаващата част от големите лечебни заведения (напр. УМБАЛ „Свети Георги“ – Пловдив, УМБАЛ „Света Марина“ – Варна и др.) са издали специални заповеди, подписани от техните изпълнителни директори, гласящи че изпитваните лекарствени продукти по всички проучвания на територията на болницата е необходимо да бъдат съхранявани в съответната болнична аптека и отпускането им да става под ръководството на магистър-фармацевт. Тези заповеди до голяма степен си противоречат с правилата за ДКП и раздели:

- 4.1.5. Изследователят трябва да поддържа списък на подходящо квалифицирани членове на екипа, на които той делегира задължения по изпитването, и
- 4.2.5. Изследователят е отговорен да проследява всеки член на екипа, на който са делегирани задължения по изпитването.

На база на тези две точки от правилата за ДКП може да се заключи, че е право на главния изследовател по изпитването да избере своя екип, с който да работи, и не би следвало ръководството на съответното болнично заведение да го задължава да включва задължително магистър-фармацевт от болничната аптека.

Последният въпрос от анкетата, който предполага отговор отново по Ликертовата скала от 1 до 10, е свързан с оценка на интервюираните, свързана с ролята на фармацевта в управлението на лекарствената политика и клиничните изпитвания. Средната стойност при неговите отговори е 6,12, което е в разногласие с въпроса за подкрепа от страна на ръководството на лечебното заведение (86% потвърждават, че имат подобна подкрепа). Според Приложение към чл. 12, ал. 2 от Добрата фармацевтична практика в сила от 24.11.2016 г., чл. 5 т. 7 – създаването, провеждането и проследяването на лекарствената политика, включително относно употребата на лекарствени продукти, внесени в лечебното заведение от пациенти, е отговорност на фармацевтите от персонала на аптеката на лечебното заведение.

Изводи

На база на направения анализ на данните от анкетата, проведена с магистър-фармацевти, които са ръководители на болнични аптеки, могат да се направят следните изводи:

1. Наблюдава се увеличаване на броя на клиничните изпитвания, в екипите на които се включват магистър-фармацевти.
2. Създадени са необходимите условия от страна на лечебните заведения за съхраняване на изпит-

Табл. 4. Резултати от въпроса за степен на готовност за участие в провеждането на клинични изпитвания на територията на лечебното заведение – отговор от 1 до 10

Показател	Брой анкетиран	Средна стойност	Медиана	Стандартно отклонение	Мин. отговор	Макс. отговор
Степен на готовност	50	7,12	8,00	2,939	1	10

Табл. 5. Резултати от въпроса за степен на готовност на лечебното заведение за участие в клиничните изпитвания на територията на лечебното заведение – отговор от 1 до 10

Показател	Брой анкетиран	Средна стойност	Медиана	Стандартно отклонение	Мин. отговор	Макс. отговор
Степен на готовност на болничното заведение	50	8,34	9,50	2,153	1	10

Табл. 6. Резултати от въпроса за степен на оценка на ролята в управлението на лекарствената политика и клиничните изпитвания – отговор от 1 до 10

Показател	Брой анкетиращи	Средна стойност	Медиана	Стандартно отклонение	Мин. отговор	Макс. отговор
Как оценявате ролята си в управлението на лекарствената политика и клиничните изпитвания?	50	6,12	6,00	3,173	1	10

ваните лекарствени продукти в болничната аптека при провеждането на клинични изпитвания.

3. Магистър-фармацевтите, ръководители на болнични аптеки, се чувстват уверени и добре подготвени за активно участие в провеждането на клинични изпитвания.

13. Петрова Г, Петкова В, Гетов И, Стоименова А, Савова А, Манова М, et al. Социална фармация и фармацевтично законодателство. 2017. 360 р.
14. Джамбазов С, Меков Е, Славчев Г, Веков Т. Клинични изпитвания - теория, практика, препоръки. 2018. 11 р.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson S. The state of the world's pharmacy: a portrait of the pharmacy profession. J Interprof Care. 2002 Nov;16(4):391–404.
2. Петкова В. Фармацевтични грижи-съвременен подход в оптимизиране на терапията на пациента. Социална медицина. 2017;2–3(25):3–6.
3. Григоров Е. „Обща обучителна рамка” за следдипломно обучение (специализация) по болнична фармация. Годишник по болнична фармация. 2015;1(1):61–3.
4. LeBlanc J, Dasta J. Scope of International Hospital Pharmacy Practice. Ann Pharmacother. 2005;39(1):183–91.
5. Bogdanova L, Grigоров E, Belcheva V, Getov I. Ad hoc study of the role of hospital pharmacists in clinical trials in Bulgaria. Scr Sci Pharm. 2014;1(1):20–4.
6. Николова А, Григоров Е, Димова А, Колев Ж, Салчев П. Анализ на процеса и осигуреността с експерти за работните комисии по оценка на здравните технологии в България. Социална медицина. 2017;27(4):30–3.
7. Martelli N, Lelong A-S, Prognon P, Pineau J. Hospital-based health technology assessment for innovative medical devices in University hospitals and the role of hospital pharmacists: learning from international experience. Int J Technol Assess Health Care. 2013 Apr 20;29(2):185–91.
8. Прифтис С, Григоров Е, Георгиев С, Янакиева А. Оценка на здравните технологии при медицински изделия. Здравна политика и мениджмънт. 2017;17(2):68–73.
9. Rockwell KJ, Bockheim-McGee C, Jones E, Kwon IW. Clinical research: national survey of U.S. pharmacy-based investigational drug services--1997. Am J Health Syst Pharm. 1999 Feb;56(4):337–44.
10. Гетов И, Костов Е, Лебанова Х, Григоров Е. Клинична фармация-същност, развитие и предизвикателства за практиката. Медицински преглед. 2013;49(3):30–6.
11. Brown JN, Britnell SR, Stivers AP, Cruz JL. Medication Safety in Clinical Trials: Role of the Pharmacist in Optimizing Practice, Collaboration, and Education to Reduce Errors. Yale J Biol Med. 2017 Mar 29;90(1):125–33.
12. Getova V, Stoimenova A, Georgiev S. Overview of the legislative framework for pharmaceutical care and its role in the recognition, prevention and management of adverse drug reactions. Int J Clin Pharm. 2017;39(3):618.

✉ **Адрес за кореспонденция:**
 Маг.-фарм. Лилия Богданова
 НЦОЗА
 бул. „Иван Евст. Гешов“ 15, София 1431
 тел. (+359 2) 8056 365
 e-mail: lilly.bogdanova@gmail.com