

ЛИТЕРАТУРНО ПРОУЧВАНЕ НА ЗАКОНОДАТЕЛНИТЕ ИЗИСКВАНИЯ И ЛЕКАРСТВЕНАТА ТЕРАПИЯ НА БЪБРЕЧНО ТРАНСПЛАНТИРАНИ

С. Георгиева¹, А. Савова², Е. Паскалев³ и Г. Петрова²

¹Болнична аптека, УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет – София

²Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София,

³Клиника по нефрология и трансплантация, УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет – София

LITERATURE REVIEW ON REGULATORY REQUIREMENTS AND MEDICINAL THERAPY OF PATIENTS WITH KIDNEY TRANSPLANTS

S. Georgieva¹, A. Savova², E. Paskalev³ and G. Petrova²

¹Hospital Pharmacy, UMHAT “Alexandrovska”, MU – Sofia,

²Faculty of Pharmacy, MU – Sofia,

³Clinic of Nephrology and Transplantation, UMHAT “Alexandrovska”, MU – Sofia

Резюме. Цел на настоящия литературен преглед е да се обобщят нормативни документи и проучванията на лекарствената терапия на бъбречно трансплантирани, с оглед изясняване на насоките за развитието им. Извършен е хронологичен анализ на българското и европейското законодателство в областта на трансплантациите, както и анализ на научните проучвания по този въпрос. Анализът на законодателната уредба за трансплантирането и лечението на болни след трансплантация показва, че България има модерна законодателна система, която урежда този въпрос. Нещо повече, в сравнение с останалите държави България също така подкрепя пациентите при покриване на голяма част от разходите за трансплантация, както и за лекарствена терапия до края на техния живот. Лекарствената терапия на трансплантираните е съвременна и включва всички нови имunosупресивни продукти. Проучванията в тази област показват, че основният лимитиращ фактор, който ограничава достъпа на трансплантираните до лекарства, са икономическите ограничения, които в редица държави са законодателно регламентирани.

Ключови думи: бъбречна трансплантация, лекарствена терапия, нормативно регламентиране

Summary. The goal of the current literature review is to summarize the regulatory requirements towards the medicinal therapy of patients with kidney transplants in Bulgaria and to clarify their further development. A chronological analysis was performed of the current European and Bulgarian transplantation-related regulations, as well as a literature search of the scientific articles in the field. The analysis of regulatory requirements has shown that Bulgaria possesses a modern transplantation-related legislation, harmonized with the European ones. Even further, in comparison with some other countries, Bulgaria is supporting the patient's access to medicinal therapy for life and covers its cost by 100%. The medicinal therapy is contemporary and includes all classic, as well as newly developed immunosuppressors. Studies in that field have shown that the main limiting factor of the access to medicines is the economic one, sometimes supported by the legislation.

Key words: kidney transplantation, medicinal therapy, regulatory requirements

ВЪВЕДЕНИЕ

Първата успешна бъбречна трансплантация в света е осъществена в Бостън, САЩ, през 1954 г., а в България през 1968 г.

Бъбречната трансплантация е предпочитан оптимален метод за лечение на пациенти с терминална напреднала бъбречна недостатъчност. Трансплантацията удължава живота и подобрява качеството на живот на трансплантираните реципиенти, като също така води до намаляване на разходите за лечение, дължащо се на разликата в разходите между диализата и следтрансплантационното имunosупресивно лечение.

Пациентите, претърпели бъбречна трансплантация, получават дългосрочно лечение с имunosупресиращи лекарства. Главните цели на това лечение са да се намали рискът от отхвърляне на трансплантата, но те пораждат също така риск от инфекции, причинен от потискането на имунната система. Съвременните терапевтични режими обичайно включват калциневринов инхибитор (CI) едновременно с поне още едно друго лекарство.

Цел на настоящия литературен преглед е да се обобщят нормативни документи и проучванията на лекарствената терапия на бъбречно трансплантирани у нас, с оглед изясняване на насоките за развитието им.

МЕТОДИКА

Приложен е хронологичен, законодателен анализ на европейските и българските документи, регламентиращи трансплантацията на бъбреци и лекарствената терапия на пациентите. Обсъдени са следните нормативни документи:

– Закон за трансплантация на органи, тъкани и клетки, в сила от 01.01.2004 г., обнародван в ДВ, бр. 83 от 19 септември 2003;

– Директива 2004/23/ЕО на Европейския парламент и на Съвета на Европа от 31 март 2004 година;

– Наредба № 6 от 5 март 2007 г. за утвърждаване на медицински стандарт за трансплантация на органи, тъкани и клетки, издадена от Министерството на здравеопазването, обнародвана в ДВ, бр. 23 от 16 март 2007 г., изм. ДВ, бр. 65 от 10 август 2007 г.;

– Наредба № 29 от 2007 г. за възстановяване на разходите и за относителния дял на средствата за труд за дейности по трансплантация, финансирани от Министерството на здравеопазването, в сила от 01.01.2007 г., издадена от

Министерството на здравеопазването, обнародвана в ДВ, бр. 65 от 10 август 2007 г., изменена в ДВ, бр. 59 от 2 август 2011 г.

– Наредба 34 на МЗ, от бюджета на министерството, по смисъла на 33 (№ наредба и № 33);

– Наредба № 38 за определяне на списъка на заболяванията, за чието домашно лечение Националната здравноосигурителна каса заплаща лекарства, медицински изделия и диетични храни за специални медицински цели напълно или частично.

Нормативните документи са обсъдени от гледна точка на гарантиране безопасността на трансплантираните и достъпа им до лекарствена терапия.

Проведено е търсене в базите данни за медицинска литература Scopus, PubMed, Google Scholar с оглед идентифициране на публикациите в областта на нормативното регламентиране на достъпа на трансплантирани до лекарства. Общо са систематизирани 24 публикации, които са анализирани от гледна точка на националните различия.

РЕЗУЛТАТИ

Законодателно регулиране на трансплантациите в България

Основният нормативен документ в областта на трансплантациите в Република България е Законът за трансплантация на органи, тъкани и клетки, в сила от 01.01.2004 г., обнародван в ДВ, бр. 83 от 19 септември 2003 г., с неколкостепенни изменения до 2009 г. [22]. Този закон урежда условията и реда за извършване на трансплантация на органи, тъкани и клетки в хуманната медицина.

Съгласно дефинициите на закона трансплантацията е съвкупност от медицински и други дейности, свързани с вземане на органи, тъкани и клетки от човешки или животински труп или от живо лице и присаждането им на друго лице с лечебна цел. Трансплантацията е и вземането и присаждането на хемопоеични стволни клетки, както и на ембрионални органи, тъкани и клетки. Трансплантацията е и вземането на органи, тъкани и клетки с животински произход и присаждането им в човешкия организъм. Трансплантацията е и автотрансплантацията, когато вземането и присаждането са извършени в рамките на повече от една инвазивна процедура.

Трансплантацията се извършва при условия, които гарантират равни права на нуждаещите се

от трансплантация пациенти, както и защита на човешките права и свободи на действителните и потенциалните донори и реципиенти. Тя се осъществява съгласно медицински стандарти и критерии за подбор, утвърдени с наредба на министъра на здравеопазването. Трансплантацията се извършва само когато други методи на лечение са с по-малка ефективност или не са приложими и след провеждане на необходимите медицински изследвания съгласно утвърдените медицински стандарти за трансплантация, гарантиращи максимална сигурност за здравето на донора и реципиента. Медицинските специалисти са длъжни да осигурят условия за намаляване на риска от предаване на трансмисивни инфекции и други заболявания от донора на реципиента.

Етичните изисквания на закона забраняват човешките органи, тъкани и клетки да бъдат предмет на възмездна сделка. Забранява се рекламата за наличие на органи, тъкани и клетки с цел търсене на материална изгода, както и предлагането на материална облага с цел получаване на органи, тъкани и клетки с оглед на опазване на общественото здраве.

Националната система за трансплантация включва държавни органи и лечебни заведения, извършващи дейности, свързани с организацията, управлението и контрола на трансплантационния процес. Министърът на здравеопазването провежда държавната политика в областта на трансплантацията чрез Изпълнителна агенция по трансплантация. Към Министерския съвет се създава Етична комисия по трансплантация, която дава становища по деонтологични и етични въпроси в областта на трансплантацията и разрешава вземане на органи и тъкани от лица в предвидените в този закон случаи.

Вземане и/или експертиза, обработка, преработка, етикетиране, съхраняване, предоставяне и присаждане на органи, тъкани и клетки се извършват от лечебни заведения за болнична помощ, получили разрешение по реда на чл. 48, ал. 1, от Закона за лечебните заведения, в което изрично са посочени съответните дейности [21].

Министерството на здравеопазването възстановява направените разходи от лечебните заведения за дейностите по трансплантация на органи и всички свързани с това разходи, включително за донора и реципиента, както и разходите за диагностика и лечение на реципиента в следтрансплантационния период. Министерството на здравеопазването финансира и нацио-

нални здравни програми в областта на трансплантацията. Националната здравноосигурителна каса и дружествата за доброволно здравно осигуряване могат да финансират дейностите по трансплантация въз основа на договор с лечебното заведение, който поражда действие след одобряване от Изпълнителната агенция по трансплантация и вписване в регистъра ѝ.

Вземане на органи, тъкани и клетки с цел трансплантация може да се извърши от човешки труп, след като смъртта е установена съгласно медицинските критерии и ред, определени с наредба на министъра на здравеопазването. Не се допуска вземане на органи, тъкани и клетки за присаждане, ако лицето приживе е изразило писмено несъгласие за това.

Вземането на органи, тъкани и клетки от жив донор се извършва само при условие, че не представлява опасност за живота му и е получено нотариално заверено писмено съгласие от него, след като предварително са му обяснени на достъпен език рисковете, които поема. Донорът трябва да бъде информиран за правата си, медицинските процедури и мерките за безопасност по този закон от лекар, който не е включен в екипа, извършващ вземане или присаждане. Донорът може да оттегли даденото съгласие по всяко време, преди да е извършено вземането на органи, тъкани и клетки.

За трансплантация може да се вземе само един от чифтните органи или част от самовъзстановяващ се орган от жив донор при следните условия: след предварително установяване, че органът, съответно неговата част, които се вземат, и оставащият орган, съответно неговата част, имат напълно запазена функция; след предварително извършване на необходимите изследвания за изключване на възможността за предаване на инфекции и за установяване на биологична съвместимост между донора и потенциалния реципиент.

Донор на органи и тъкани може да бъде само лице, което е съпруг или роднина на реципиента по права линия или по съребрена линия до четвърта степен, включително при родство, възникнало въз основа на осиновяване, но не по-рано от три години от осиновяването, в случаите, когато реципиентът е осиновител, което се доказва с официален документ. По изключение с разрешение на Етичната комисия по трансплантация се допуска донор на органи и тъкани да бъде лице, което: фактически съжителства с реципиента без сключен граждански брак в про-

дължение на повече от две години и за това са налице безспорни доказателства; е биологичен родител на реципиента и не го е припознал по установения от закона ред.

Изпълнителната агенция по трансплантация създава и поддържа: публичен регистър; служебен регистър, в който се вписват и имената на лицата, изразили несъгласие за вземане на органи, тъкани и клетки. Изпълнителната агенция по трансплантация извършва инспекции на лечебните заведения, които осъществяват дейности по този закон [22].

Релевантни актове от Европейското законодателство са Директива 2004/23/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 31 март 2004 година относно установяването на стандарти за качество и безопасност при даряването, доставянето, контрола, преработването, съхраняването, съхранението и разпределянето на човешки тъкани и клетки [22].

Медицинските стандарти в областта на трансплантациите в България се регламентират с Наредба № 6 от 5 март 2007 г. за утвърждаване на медицински стандарт за трансплантация на органи, тъкани и клетки, издадена от Министерството на здравеопазването, обнародвана в ДВ, бр. 23 от 16 март 2007 г., изм. ДВ, бр. 65 от 10 август 2007 г. Дейностите по трансплантации се осъществяват при спазване на стандарта от всички лечебни заведения, които ги извършват. Медицински стандарт за трансплантация на органи, тъкани и клетки регламентира изискванията при осъществяване на: вземане на органи, тъкани и клетки от човешки труп или от жив донор и присаждането им на друго лице с лечебна цел; Трансплантация на органи се прилага при наличие на заболяване или увреда на съответния орган на реципиента, поради която той не може да функционира и другите методи за лечение са с по-малка ефективност или не са приложими [25].

Дефинират се критерии за подбор на реципиенти: Реципиенти на органи могат да бъдат лица, които отговарят на изискванията на ЗТОТК и са включени в служебния регистър на Изпълнителната агенция по трансплантация за подбор на конкретен реципиент на орган [25]. При подбор на реципиенти за бъбречна трансплантация на органи се спазват следните медицински критерии: присаждане на бъбрек може да се извършва при пациенти с напреднала бъбречна недостатъчност, подложени на хемодиализа, които не страдат от онкологични заболявания в краен стадий или други заболявания,

които могат да компрометират крайния резултат от трансплантацията, и то след установена биологична съвместимост, така че трансплантираният орган или неговата част да не бъдат отхвърлени от организма на реципиента [25].

Възстановяването на разходите за трансплантациите, в това число лечението на усложненията, и поддържащата терапия в следтрансплантационния период се регламентират със следните нормативни документи: Наредба № 29 от 2007 г. за възстановяване на разходите и за относителния дял на средствата за труд за дейности по трансплантация, финансирани от Министерството на здравеопазването, в сила от 01.01.2007 г., издадена от Министерството на здравеопазването, обнародвана ДВ, бр. 65 от 10 август 2007 г., изменена ДВ, бр. 59 от 2 август 2011 г. [26]. Тази наредба определя: условията, реда и размера за възстановяване на разходите за дейности по трансплантация, финансирани от Министерството на здравеопазването; относителния дял на средствата за положения труд за дейностите по трансплантация.

Министерството на здравеопазването възстановява разходите на лечебните заведения за лекарствени продукти и медицинските изделия, необходими за предоперативното лечение, реанимацията и следоперативния период до изписване на пациентите от лечебното заведение; диагностика и лечение на реципиента в следтрансплантационния период. Лекарствените продукти и медицинските изделия, необходими за предоперативното лечение, реанимацията и следоперативния период, включват: лекарствени продукти и медицински изделия, необходими за живия/трупния донор и за реципиента в периода на подготовката им за трансплантация; лекарствени продукти и медицински изделия, необходими в периода на болничния престой на живия донор и на реципиента до изписването им от лечебното заведение.

Дейностите по диагностика и лечение на реципиента в следтрансплантационния период включват: изследвания, пряко свързани с извършената трансплантация; медицински изделия, пряко свързани с извършената трансплантация, лечение на остро и хронично отхвърляне на орган, лечение на възникнали усложнения или интеркурентни заболявания, лечение с хиперимунен серум при пациенти с реинфекция на присадения орган с хепатит В и С и профилактика на CMV инфекция, които не се финансират от други източници.

Финансирането се извършва въз основа на сключен договор между ръководителя на лечебното заведение и министъра на здравеопазването, който съдържа описание на финансираните дейности, техния максимален брой и относителния дял на средствата за положен труд [26] (съгласно приложения № 1-5 от Наредба № 29).

Приложение № 2 към чл. 13, ал. 4, от Наредба № 29 регламентира възстановяването на разходи при осъществено присаждане на органи, тъкани или клетки:

<i>Вид присадени органи, тъкани или клетки</i>	<i>Средства за възстановяване на разходите в лв.</i>
Бъбрек от трупен и жив донор	до 20 000

Средствата включват всички разходи на лечебното заведение, свързани с извършеното присаждане (болничния престой на реципиента и живия донор, разходите по диагностика, лечение, труд и др.), до изписването на реципиента.

Приложение № 4 към чл. 13, ал. 7, от Наредба № 29 регламентира възстановяване на разходите за диагностика и лечение на реципиента в следтрансплантационния период:

<i>Дейности</i>	<i>Първа година след изписване от болницата</i>	<i>Всяка следваща година след изписване от болницата</i>
За профилактика на CMV инфекция	Лечение – до 20 000	Лечение – до 20 000

Средствата включват всички разходи за проведени изследвания и медицински изделия, пряко свързани с извършената трансплантация. Разходите за лечение на остро и хронично отхвърляне на орган и лечение на възникнали усложнения или интеркурентни заболявания се възстановяват, както следва:

Отхвърляне на присаден орган: годишно:

- бъбрек до 10 000 лв.
- сърце до 25 000 лв.
- черен дроб до 20 000 лв.

Пациенти с реинфекция на присадения орган с хепатит В и С за лечение с хиперимунен серум до 100 000 лв. [26].

До 2011 година заплащането на лекарствени продукти за трансплантирани пациенти се извършваше съгласно изискванията на Наредба

34 на МЗ, от бюджета на министерството, по смисъла на 33 (№ наредба и № 33). С изменението от бр. 13 от 11.02.2011 г., в сила от 1.02.2011 г., наличието на трансплантирани органи и тъкани беше включено в Наредба № 38 за определяне на списъка на заболяванията, за чието домашно лечение Националната здравноосигурителна каса заплаща лекарства, медицински изделия и диетични храни за специални медицински цели напълно или частично [26]. НЗОК заплаща за поддържащото лечение на трансплантирани пациенти от 01.03.2011 г. [27]. Това направи предписването и отпускането на лекарствени продукти, прилагани при наличие на трансплантирани органи и тъкани, регламентируеми от изисквания на НЗОК за провеждане на поддържащо лечение при бъбречно трансплантирани пациенти в извънболничната помощ.

До 1 юли 2012 г. изисквания на НЗОК бяха при издаване на протоколи за провеждане на лечение на бъбречно трансплантирани пациенти протоколът (тип IA) да се издава от специализирана комисия в лечебни заведения за болнична помощ, сключили договор с НЗОК. Първият и всеки следващ протокол се издават за период до 6 месеца [23]. Всички протоколи се подаваха и заверяваха в РЗОК, но преминаваха задължително одобрение от Комисията по чл. 78, т. 2, от ЗЗО в ЦУ на НЗОК.

От 01.07.2012 г. пациентите с бъбречна, сърдечна или чернодробна трансплантация получават своето поддържащо лечение по улеснена процедура [24]. За целта режимът на отпускане на лекарствени продукти бе променен и те се изписват с протокол IC вместо досегашната практика с IA [27]. Досега протоколите за продължаване на терапията, когато не се налага промяна на лекарствения продукт или дозата, се заверяваха единствено в Националната здравноосигурителна каса (НЗОК). От 01.07.2012 г. те се заверяват в Районните здравноосигурителни каси (РЗОК), без да е необходимо да се разглеждат и утвърждават от комисия в НЗОК [27]. С тази промяна се скъси едномесечният срок за разглеждане и утвърждаване на протоколите [24].

В НЗОК се разглеждат само документите на такива пациенти, които започват своето лечение за първи път, както и при смяна на терапията с друго лекарство или при промяна на определената доза [27].

Към днешна дата се осигуряват лекарства на над 430 пациенти с бъбречна, сърдечна или чернодробна трансплантация [24]. Очаква се

законодателните промени да подобрят достъпа на трансплантираните до лекарства.

Достъп на пациентите до лекарствена терапия след бъбречна трансплантация

Бъбречната трансплантация е оптимален метод за лечение на пациенти с напреднала бъбречна болест. Трансплантацията подобрява качеството на живот на трансплантираните реципиенти и води до намаляване на разходите за лечение, дължащо се на разликата в разходите между диализите и имunosупресорите [15]. Не всички здравни системи обаче заплащат разходите за лекарствена терапия след трансплантиране до края на живота на пациентите, което оказва влияние върху преживяемостта и разходите за терапия [7].

Пациентите, претърпели бъбречна трансплантация, получават дългосрочно лечение с имunosупресиращи лекарства. Съвременните терапевтични режими обичайно включват калциневринов инхибитор (CI), или Cyclosporin, или Tacrolimus, едновременно с поне още едно друго лекарство [12].

Дългосрочният терапевтичен опит [18] с Cyclosporine е представен от гледна точка на здравеопазването в Италия през 2004 година. Обхванати са 638 бъбречно трансплантирани от трупен донор, от които 571 са проследени повече от 12 месеца. Оценена е вероятността за 15-годишна преживяемост. Преживяемостта над 15 години на пациентите и на присадката от трупен донор съответно е 82.7% и 56.1% с 19.5 години полуживот. Най-честите причини за загуба на трансплантата са хронично отхвърляне (33%) или смърт на реципиента (24%). Основни причини за смърт са сърдечно съдови и онкологични заболявания.

Хроничната нефропатия на трансплантата е най-главната причина за връщане на диализа (2008 г., Франция). В голямата част от случаите тя е свързана с хистологични промени за клетъчно и/или хумурално отхвърляне, нефротоксичност на калциневриновите инхибитори или неспецифични лезии на интерстициална фиброза и тубулна атрофия [20]. Друга честа причина е повишената чувствителност на пациенти с предходни неуспешни трансплантации и създадени антитела [8].

Tacrolimus получи разрешение от FDA за приложение при чернодробни трансплантации през 1994 и приблизително 3 години по-късно е одобрен за превенция на остро отхвърляне при

бъбречна трансплантация. През последното десетилетие Tacrolimus се превърна в калциневринов инхибитор на избор за превенция на отхвърляне при бъбречна трансплантация [1]. Многобройни клинични изпитвания показват, че Tacrolimus превъзхожда Cyclosporine в превенцията на остро отхвърляне, и неотдавнашни проучвания демонстрират превъзходството на Tacrolimus над Cyclosporine по отношение на преживяемостта на алоприсадката. След трансплантационният диабет остава по-често при употреба на Tacrolimus, отколкото на Cyclosporine, въпреки по-ниските дози както на Tacrolimus, така и на кортикостероидите [1]. Tacrolimus остава важен имunosупресор за превенция на остро отхвърляне [1]. В голямо проспективно, рандомизирано, многоцентрово проучване при възрастни и деца, преминали трансплантация на пълтен орган, Tacrolimus осигурява по-добра ефикасност от микроемулсия Cyclosporin по отношение на преживяемостта на пациента и присадката. По-ниското разпространение на епизодите на отхвърляне след бъбречна трансплантация при реципиенти на Tacrolimus се отразява и в подобрената стойностна ефективност [19].

Въпросите, свързани с поносимостта, могат да бъдат фактор при избора на калциневринов инхибитор. Има тенденция Cyclosporin да бъде свързан с по-високо разпространение на хипертония, хиперлипидемия, хирзутизъм, гингивити и хиперплазия на венците, докато разпространението на някои видове нефротоксичност, смущения в глюкозния метаболизъм, диария, пруритус и алоpecia могат да са по-високи при лечение с Tacrolimus [19]. Оптималният имunosупресивен режим зависи от балансирането на фактори като ефикасност на отделните лекарства, тяхната поносимост, възможност за лекарствени взаимодействия и фармакоикономически показатели [19]. Бъбречната присадка страда от прогресивно намаляване на степента на гломерулна филтрация (GFR), дължащо се на няколко фактора, включително причинената от калциневриновите инхибитори (CNI) нефротоксичност. Превключването към Sirolimus може да подобри тази неблагоприятна прогноза [6]. Нефротоксичността е трудна за различаване от хроничното отхвърляне на алоприсадката и е специфичен проблем при бъбречна трансплантация [3]. Хроничната нефропатия на трансплантата е най-главната причина за връщане на диализа [9].

Хипотезата за комбинирана лекарствена терапия е базирана на идеята, че ако се използват повече имunosупресори, тогава дозата на всеки един от тях може да бъде намалена, с минимизиране на нежеланите реакции [20]. Екип на Университета на Албърта, Канада, публикува през 2000 г. проучване относно използване на Мусорphenolate mofetil при трансплантирани реципиенти. Мусорphenolate mofetil (MMF) е имunosупресор, който действа, като инхибира Т- и В-клетъчната пролиферация чрез блокиране на продукцията на гуанозинови нуклеотиди, необходими за синтеза на ДНК. Той също предотвратява гликозилирането на прилепващите молекули, които са привлечени в прикрепянето на лимфоцитите към ендотела и потенциално в левкоцитната инфилтрация на алоприсадката по време на имунния отговор. Позволявайки редуция на дозата на CsA, MMF може да стабилизира или да подобри бъбречната функция на присадката при пациенти със свързана с CsA нефротоксичност или хронична нефропатия на алоприсадката. Основните нежелани ефекти, свързани с пероралния или интравенозния MMF, са гастроинтестинални и хематологични реакции. Въпреки че директните разходи за употреба на MMF срещу Azathioprine (AZA) са по-високи, намалената честота на остро отхвърляне при пациенти, лекувани с MMF, подкрепя неговата употреба като стойностно-ефективна възможност след трансплантация. Въпросите, които предстои да бъдат решени при клинични изпитвания, включват ролята на MMF при липсата на други мощни агенти, напр. като монотерапия или със стероиди, но без калциневринови инхибитори; дали MMF ще има влияние върху хроничната дисфункция на алоприсадката; и стойностната ефективност на лечението след първата година след трансплантацията [11].

Проучване на възможностите за спестяване на разходи при лечение с Мусорphenolate и стероид установява, че при бъбречно трансплантирани реципиенти, които са били на имunosупресивна терапия с микроемулсия Cyclosporine Neoral, Мусорphenolate mofetil (MMF) не е подобър от Azathioprine в предотвратяването на остро отхвърляне на 21-вия месец след трансплантацията и е 15 пъти по-скъп [17].

Петгодишната преживяемост на присадката при бъбречно трансплантирани реципиенти от трупен донор е еквивалентна при пациенти,

получаващи CsA- или Tac-базирана имunosупресия, и при тези, получаващи MPA или AZA [14]. Поради еднаквата преживяемост и с модерните лекарства в Германия се вземат мерки за намаляване на разходите за съвременни имunosупресори [14].

Използването на моно- и поликлонални антитела като антитяло базирана индукционна терапия при бъбречна трансплантация намалява риска от епизоди на остро отхвърляне и може да подобри резултатите за преживяемост на присадката. Антитимоцитният глобулин (ATG) е най-често използваният антитяло индуциращ агент за бъбречна трансплантация, независимо от негативния профил на безопасност и високите разходи в сравнение с интерлевкин-2-рецепторните антагонисти (IL2-RA) [13]. Basiliximab (Simulect), моноклонално антитяло, е показан за превенция на остро органно отхвърляне при възрастни и педиатрични бъбречно трансплантирани реципиенти в комбинация с други имunosупресивни агенти [2].

В САЩ, 2007 г., е проучено използването на Basiliximab. Той е химерично химерно моноклонално антитяло, което селективно се свързва с алфа-субединицата (CD25) на IL-2 рецепторите на повърхността на активирани Т-лимфоцити, и е високоефективен профилактиращ агент срещу отхвърляне на орган-трансплантирани реципиенти. Индукцията с Basiliximab показва отличен профил на безопасност, без увеличение в степента на малигнизация, инфекции или смърт. Basiliximab, прилаган на дни 0 и 4 след трансплантацията, е безопасна и стойностно-ефективна алтернатива за имунопрофилактика при реципиенти с трансплантация на плътни органи, особено при бъбречна и чернодробна трансплантация, когато се прилага съвместно с двойна или тройна имunosупресивна терапия [2, 16].

В различните страни имunosупресивното лечение е реимбурсирано в различна степен. Към момента в България се използва референтно реимбурсиране, като на 100% се реимбурсира имunosупресорът с най-ниска цена сред лекарствените продукти, съдържащи едно и също активно вещество. Реимбурсирането е от трансплантацията доживот. Понастоящем американската програма на Medicare покрива имunosупресиращото лечение за 3 години след трансплантацията за незастаряващи, неинвалидизирани пациенти и в момента има предложение това покритие да се разшири от 3 години на

доживот за всички трансплантирани реципиенти. След изтичане на настоящата 3-годишна помощ някои пациенти са неспособни да си позволят да платят за лекарства със собствени средства и това води до загуба на присадката и връщане на диализа [5, 15]. Авторите отчитат, че реимбурсирането на лекарствата доживот удължава преживяемостта над 10 години при 16% повече трансплантирани.

Минимизирането на разходите за лекарствена терапия след трансплантация, използването на генерици, управлението на метаболизма, наблюдение на инфекциите вместо профилактика и пътища на прилагане, носещи предимства, са някои от стратегиите, които могат да бъдат използвани за намаляване на разходите за лекарства за имунотерапия [4].

Разходите, свързани с бъбречната трансплантация, са значителни и икономическите оценки са полезни при установяване на имunosупресивните режими, които носят оптимални клинични и икономически ползи [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализът на законодателната уредба за трансплантирането и лечението на болни след трансплантация показва, че България има една модерна законодателна система, която урежда този въпрос. Нещо повече, в сравнение с останалите държави България също така подкрепя пациентите при покриване на голяма част от разходите за трансплантация, както и за лекарствена терапия до края на техния живот, като реимбурсира 100% стойността им.

Лекарствената терапия на трансплантираните е съвременна и включва всички нови имunosупресивни продукти. Проучванията в тази област показват, че основният лимитиращ фактор, който ограничава достъпа на трансплантираните до лекарства, са икономическите ограничения, които в редица държави са законодателно регламентирани.

Библиография

1. B o w m a n , L. J. et D. C. Brennan. The role of tacrolimus in renal transplantation. – *Expert Opin. Pharmacother.*, **9**, 2008, № 4, 635-643.
2. C h a r m a n , T. M. et G. M. Keating. Basiliximab: a review of its use as induction therapy in renal transplantation. – *Drugs*, **63**, 2003, № 24, 2803-2835.
3. D e M a t t o s , Am., A. J. Olyaei et W. M. Bennett. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: long-term consequences and challenges for the future. – *Am. J. Kidney Dis.*, **35**, 2000, № 2, 333-346.
4. F a r n e y , A. C. et al. Cost-effective immunosuppressive options for solid organ transplantation: a guide to lower cost for the renal transplant recipient in the USA. – *Immunotherapy*, **2**, 2010, № 6, 879-888.
5. G i l l , J. S. et M. Tonelli. Penny wise, pound foolish? Coverage limits on immunosuppression after kidney transplantation. – *NEJM*, February 1, 2012, available at: www.NEJM.org.
6. G o n z á l e z , F. et al. Effectiveness and cost of replacing a calcineurin inhibitor with sirolimus to slow the course of chronic kidney disease in renal allografts. – *Transplant. Proc.*, **42**, 2010, № 1, 284-287.
7. G u e y e , A. S. et al. The role of the economic environment in kidney transplant outcomes. – *Kidney Transplant.*, **23**, 2009, 643-652.
8. H a r a n o , M. et al. Long-term results of kidney transplantation in preformed antibody-positive highly sensitized recipients. – *Transplantation proceedings*, **31**, 1999, 2863-2866.
9. H a z z a n , M. et al. Immunosuppressive strategies and chronic graft dysfunction in kidney transplantation. – *Nephrol. Ther.*, **4**, 2008, Suppl. 3, S208-S213.
10. L a z z a r o , C., T. McKechnie et M. McKenna. Tacrolimus versus cyclosporin in renal transplantation in Italy: cost-minimisation and cost-effectiveness analyses. – *J. Nephrol.*, **15**, 2002, № 5, 580-588.
11. M e l e , T. S. et P. F. Halloran. The use of mycophenolate mofetil in transplant recipients. – *Immunopharmacology*, **47**, 2000, № 2-3, 215-245.
12. M i n e r s , A. H. et al. Economic evaluations of calcineurin inhibitors in renal transplantation: a literature review. – *Pharmacoeconomics*, **25**, 2007, № 11, 935-947.
13. N e i d l i n g e r , N. A. et H. W. Sollinger. Is there any role for antithymocyte induction in renal transplantation? – *Transplant. Proc.*, **42**, 2010, № 5, 1402-1407.
14. O p e l z , G. et B. Döhler. Collaborative Transplant Study. Influence of immunosuppressive regimens on graft survival and secondary outcomes after kidney transplantation. – *Transplantation*, **87**, 2009, № 6, 795-802.
15. P a g e , T. F. et R. S. Woodward. Cost-effectiveness of Medicare's coverage of immunosuppression medications for kidney transplant recipients. – *Expert. Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.*, **9**, 2009, № 5, 435-444.
16. R a m i r e z , C. B. et I. R. Marino. The role of basiliximab induction therapy in organ transplantation. – *Expert Opin. Biol. Ther.*, **7**, 2007, № 1, 137-148.
17. R e m u z z i , G. et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of chronic allograft dysfunction in renal transplantation: the MYSS follow-up randomized, controlled clinical trial. – *J. Am. Soc. Nephrol.*, **18**, 2007, № 6, 1973-1985. Epub 2007 Apr 25.
18. S a n d r i n i , S. et al. Experience with cyclosporine. – *Transplantation proceedings*, **36**, 2004, Suppl. 2S, 152S-157S.
19. S c o t t , L. J. et al. Tacrolimus: a further update of its use in the management of organ transplantation. – *Drugs*, **63**, 2003, № 12, 1247-1297.
20. T a y l o r , R. M. Monoclonal and polyclonal antibodies: clinical aspects. – *Immunol. Lett.*, **29**, 1991, № 1-2, 113-116.
21. З а к о н за лечебните заведения. ДВ/62/1999. в.с. изм. и допълн. вкл. изм. ДВ/60/2011.
22. З а к о н за трансплантация на органи, тъкани и клетки. ДВ/83/2003. в.с. изм. и допълн. вкл. изм. ДВ/41/2009.
23. И з и с к в а н и я на НЗОК за провеждане на поддържащо лечение при бъбречно-трансплантирани пациенти в извънболничната помощ. www.nhif.bg, [10](http://www.nhif.bg/web/guest/search?p_p_id=search_WAR_qaportlet&p_p_lifecycle=1&p_p_state=normal&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-</div><div data-bbox=)

- 1&p_p_col_count=2&search_WAR_qaportlet_javax.portlet.action=do_generic_search, 10.06.2012 г.
24. Изисквания на НЗОК за провеждане на поддържащо лечение при бъбречно-трансплантирани пациенти в извънболничната помощ в сила от 01.07.2012 г., www.nhif.bg, http://www.nhif.bg/c/document_library/get_file?uuid=6b6068b8-0356-4d85-a0a2-d3c57be871a7&filename=iziskvania_kidney_transplant-01-12-2011.doc&groupId=10139, 08.07.2012 г.
25. Н а р е д б а № 6 от 5 март 2007 г. за утвърждаване на медицински стандарт за трансплантация на органи, тъкани и клетки. ДВ/23/2007. вс. изм. и допълн. вкл. изм. ДВ/65/2007.
26. Н а р е д б а № 29 от 2007 г. за възстановяване на разходите и за относителния дял на средствата за труд за дейности по трансплантация, финансирани от Министерството на здравеопазването (загл. изм. – ДВ/59/2011). ДВ/65/2007. вс. изм. и допълн. вкл. изм. ДВ/59/2011.
27. Н З О К улеснява достъпа до лекарства на пациенти с трансплантации и пациенти с болест на Паркинсон., www.nhif.bg.
28. www.nhif.bg, http://www.nhif.bg/web/guest/news_home?p_p_id=newsdisplay_WAR_newspportlet_INSTANCE_F8aH&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-2&p_p_col_count=1&_newsdisplay_WAR_newspportlet_INSTANCE_F8aH_action=view_single_announcement&_newsdisplay_WAR_newspportlet_INSTANCE_F8aH_entryId=233178&_newsdisplay_WAR_newspportlet_INSTANCE_F8aH_redirect=http%3A%2F%2Fwww.nhif.bg%2Fweb%2Fguest, 08.07.2012 г.

✉ Адрес за кореспонденция:

Д-р С. Георгиева
Болнична аптека
УМБАЛ „Александровска“
бул. „Св. Г. Софийски“ № 1
1431 София

✉ Постъпила – 17.07.2012 г.

ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА

организира

курс

ОСНОВИ НА ИНФОРМАЦИОННАТА ГРАМОТНОСТ БИОМЕДИЦИНСКА ИНФОРМАЦИЯ – ПОТРЕБИТЕЛСКИ СТРАТЕГИИ ЗА ИЗДИРВАНЕ, ОБРАБОТКА И ИЗПОЛЗВАНЕ

•• структура и правила за работа в медицинска библиотека, с библиотечни каталози и специализирани информационни източници от областта на естествените науки, клиничната медицина и здравеопазването •• избор на източници и разработване на стратегии за търсене във всеки от тях •• работа с индекси и особено с тезауруса на МЕДЛАЙН •• мултимедийни продукти в различни медицински области •• издирване в интернет на медицинска информация, отговаряща на критериите за научност •• оформяне на научни публикации и аналитико-синтетична обработка на информацията.

Хорариум – 20 часа – 10 часа лекции и 10 часа семинари и упражнения.

Дати за провеждане ще се насрочат при записване на не по-малко от 5 души.

За информация: Д-р Ж. Сурчева – тел. 952-05-16; e-mail: surcheva_j@abv.bg