

## Рецензия

От проф. Златка Димитрова Димитрова, дфн, ръководител на УНАЛ по Социална фармация, катедра по Физикохимия, Факултет по химия и фармация при СУ "Св. Кл. Охридски"-София, определена за член на Научно жури със заповед №-PD-38-628/22.12.2021г на проф. дфн Анастас Герджиков, Ректор на СУ "Св. Климент Охридски".

**Относно:** процедура за защита на дисертационен труд на тема: "Проучване на ролята и участието на фармацевта в клинични изпитвания на лекарствени продукти" за придобиване на ОНС „Доктор“ на маг. фарм. Владимир Антонов Атанасов, докторант на самостоятелна подготовка в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, Професионално направление 7.3 Фармация, по докторска програма „Социална медицина и организация на здравеопазването и фармацията“ с научни ръководители: доц. д-р Емил Иванов Христов, дф и проф. Илко Николаев Гетов, д.ф.

Настоящата рецензия е изготвена в съответствие с изискванията на ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и на Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ „Св. Климент Охридски“, Глава II. Придобиване на ОНС „Доктор“ и на научната степен „Доктор на науките“, Раздел III. Условия и ред за придобиване на ОНС „доктор“.

**Данни за процедурата.** Със Заповед №-PD-20-700/30.04.2020г маг. фарм. Владимир Антонов Атанасов е зачислен за докторант на самостоятелна подготовка в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, Професионално направление 7.3 Фармация, по докторска програма „Социална медицина и организация на здравеопазването и фармацията“ в катедрата по Физикохимия, Факултет по Химия и Фармация към СУ „Св. Климент Охридски“. Представено е Удостоверение №5, издадено от Деканата на ФХФ от 05.01.2022г. за успешно положен изпит за покриване на докторски минимум по специалността, както и Заповед № PD-20-2630 /20.12.2021г за предсрочно отчисляване на докторанта с право на защита на дисертационния му труд след обсъждането му от катедрения съвет и решение за готовността му за насочване за публична защита. Папката с документите на докторанта съдържа всички изисквани документи за защита на дисертационен труд.

На първото заседание на Научното жури, което се проведе на 4.02.2022г, петък от 13 ч. бяха избрани: председател на научното жури-доц. Сава Огнянов, дф и двама рецензенти: проф. Златка Димитрова, дфн и проф. Валентина Петкова, дфн, а останалите членове на научното жури да представят становища. Срокът за представяне на рецензиите и становищата е 25.02.2022г. НЖ реши да допусне кандидата до оценяване и датата на защитата е 25 март 2022г от 14ч във ФХФ.

**Биографични данни и кариерно развитие на кандидата:** маг. фарм. Владимир Антонов Атанасов е роден на 01.08.1991г. Завършил е специалност фармация и е придобил ОКС магистър фармацевт през м. юли 2015г във ФФ към МУ-София. Работил е като магистър фармацевт –специалист по клинични проучвания във Верум клиникал ООД, г. София от януари 2013 –май 2015г, от май 2015- май 2016г- във фирмата Глаксо Смит Клайн и от май 2016г до сега и продължава- в Ейч Ти Рисърч БГ. През периода 09.2016г- 07. 2018г е завършил магистратура по Обществено здраве и здравен мениджмънт във ФОЗ към МУ-София.

**Актуалност и значимост на дисертационния труд.** До обществено-икономическите промени у нас в края на 1989г възможностите за професионална реализация на маг. фармацевтите бяха силно ограничени- над 82% от новодипломираните фармацевти постъпваха на работа в аптеките, ГФЛ и аптечните складове към околните аптечни предприятия от системата на ДАОл Те работеха и в самото управление на ДАО, в системата за контрол на лекарствените продукти/ ДИКЛС и КАЛ/, около 10 % бяха заети в системата на ДСО „Фармахим“-в производството и контрола на ЛП и в научно изследователските звена /НИХФИ и базите за научно-развойна дейност към фармацевтичните заводи/ и около 8% като военни фармацевти и в регистрираните у нас представителства на чуждестранни фармацевтични фирми както и в единствения в страната ФФ към Медицинска академия. След приватизацията на аптеките и

фармацевтичните заводи и особено след приемането на първия в историята на страната ни самостоятелен Закон за лекарствените продукти и аптеките в РБ на 16.04.2005г и най- вече след присъединяването на България като равноправен член на ЕС от 1.01.2007г и приетият нов ЗЛПХМ през 2007г тези възможности рязко се разшириха. Значително се увеличи броят на маг. фармацевтите, работещи в ИАЛ, която контролира всички дейности и етапи на лекарствоснабдителния процес- от разрешението за употреба, през вноса и износа на ЛП, дистрибуцията и до отпускането им на пациентите от болничните и открити аптеки. Хармонизирането на българското лекарствено законодателство с това на страните от ЕС, от една страна, и от друга- въвеждането на нови задължителни дисциплини в обучението на магистър-фармацевтите в 5 -те ФФ в страната,утвърждаването на нови специалности за маг. фармацевтите /клинична фармация (1994), болнична фармация/(2016), необходимостта от промяна на аптечното обслужване както в болничните , така и в откритите аптеки и внесените промени в съответните нормативни документи са основната предпоставка за новите функции на маг. фармацевтите- експерти по лекарствена регулация, участие в провеждане на клинични изпитвания и проучвания, фармакоикономически и фармакоепидемиологични проучвания, оказване на фармацевтични грижи за определени групи пациенти-с хронични заболявания, възрастните пациенти и децата и др. Навлизането на новите биологични терапии в медицината и биотехнологичната революция във фармацевтичния сектор обусловиха необходимостта от унифициране на изследванията върху хора от предрегистрационните клинични изпитвания, неинтервенционалните и интервенционалните постреги страционни проучвания, епидемиологичните и фармакоепидемиологичните проучвания, фармакоикономическите анализи и т.н. Освен това новият Регламент (ЕС) № 536/2014 за клиничните изпитвания на лекарствени продукти е част от европейската регулаторна рамка, чрез която Европейската комисия даде силен тласък на научните изследвания и индустриалния напредък. Това е ново законодателство, което запълни редица регулаторни пропуски в клиничните изпитвания до сега в страните на ЕС чрез създаването на единна рамка за разрешаване на клинични изпитвания от всички заинтересовани държави-членки с една единствена оценка на резултатите. Ето защо считам ,че дисертационният труд на маг. фарм. Владимир Антонов Атанасов има значима и актуална в научен и практически аспект тема, тъй като той разглежда ролята на маг. фармацевта за спазването на научните, регулаторните и етичните изисквания при планирането,провеждането, отчитането и докладването на клиничните проучвания в съответствие с ДКП и Регламент(ЕС) № 536/2014 г и производството на изпитван ЛП в съответствие с ДПП и ДЛП. Той е посветен на значим проблем за общественото здравеопазване и е актуален и оригинален, тъй като подобно изчерпателно проучване не е провеждано у нас и в други страни.

Представеният ми за рецензия дисертационен труд е в обем от 93 стр/с 3 приложения/, и е онагледен с 6 таблици и 48 фигури. Библиографията включва 164 източници, от които 27 на кирилица и 137 на латиница.

**Обща характеристика на научно-изследователската и научно-приложната дейност на кандидата.**

Дисертационният труд е обсъден, приет и насочен за защита от разширен съвет на катедрата по Физикохимия към ФХФ на СУ„Св. Климент Охридски”.

В първата глава на литературния обзор докторантът представя изчерпателен анализ на проблема за клиничните изпитвания в исторически аспект, а в следващата глава обсъжда мястото и ролята на фармацевта в изготвянето на досието на изследователски лекарствен продукт и неговата оценка и заключава, че голяма част от всички тези етапи и оценки се извършват и до сега традиционно от специалисти с фармацевтично образование.

Според мен определен интерес представлява глава трета от обзора, която представя сравнително нова информация за ролята на болничните фармацевти при провеждане на клинични изпитвания и неинтервенционални проучвания въз основа на прегледа на публикации в литературата и на основата на Европейския стандарт за Болнична фармация,

който има препоръчителен характер. В тази връзка българските власти предприеха промени в Закона на лекарствените продукти в хуманната медицина, Закона за медицинските изделия, Наредба №28 от 09.12.2008 г. за устройството, реда и организацията на работа на аптеките и номенклатурата на лекарствените продукти и Правилата за добра аптечна практика. С тези законови промени се определят условията и реда, по които се получават, съхраняват, предписват и отпускат ЛП и медицински изделия. Следващите 2 глави на обзора обсъждат мястото и функциите на фармацевта в регулаторните процеси и в мониторинговия процес. От обзора ясно проличава широката професионална информираност на докторанта по обсъжданите въпроси, тъй като през целия си професионален път до момента той работи като експерт по клинични проучвания- една сравнително нова област за професионална реализация на маг. фармацевтите у нас. Сериозните предизвикателства пред болничните фармацевти и доброто познаване на нерешените проблеми при реализацията им в тази нова област определят целта и задачите на дисертационния му труд. Целта и задачите на рецензирания дисертационен труд са добре обосновани като е подбрана адекватна методика за реализиране на изследването. Докторантът си поставя значима цел: " Да анализираме и идентифицираме научните, регулаторните, научно-приложните и законовите възможности за участие на фармацевтите в клинични изпитвания, изследвания и неинтервенционни проучвания на ЛП, техните функции и отговорности, права и задължения, възможностите за професионална реализация и да определим реалното участие на фармацевтите в България в клинични изпитвания за периода 2016 г. – 2019 г. вкл".

В резултат на извършения документален анализ на настоящата регулаторна рамка за провеждане на клинични изпитвания на лекарствени продукти в България, докторантът стига до извода, че тъй като Регламентът е законодателен акт на Европейския съюз, който е незабавно изпълним, като правило, във всички държави членки едновременно и основната му цел е постигането на хомо генно право на територията на целия Европейски съюз в сферата на клиничните изпитвания, то фармацевтите са припознати, като единствените медицински специалисти, които притежават необходимите знания и компетентности за гарантиране съхранението и отпускането на изпитвани лекарствени продукти, могат да участват във всички етапи на документиране на процесите, както и в мониторинга и контрола им.

Компетентният анализ на получените данни от респондентите в трите анкетни проучвания, обработени с дескриптивни статистически методи със софтуерния продукт SPSS версия 19, обосновава убедително необходимостта от преодоляване на някои слаби страни в досегашната практика за провеждане на клиничните изследвания у нас:

-В първото анкетно проучване са включени 98 магистри по фармация, работещи като болнични фармацевти в лечебни заведения от цялата страна. Около 50% от анкетираните са придобили допълнителна специалност в три основни научни направления - „Клинична фармация“, „Организация и икономика на фармацията“ и „Болнична фармация“, утвърдена едва през 2016г. По-голямата част от респондентите/65%/ не са участвали в клинични изпитвания до момента, както и не са провеждали обучение по Добра клинична практика, което задължително трябва да предхожда включването им в провеждане на клинични изпитвания. Логично е, че те не познават същността и разликите между интервенционните и неинтервенционните клинични проучвания. СФБ и Асоциацията на болничните фармацевти трябва да се ангажират с допълнителното обучение на маг. фармацевтите, работещи в аптеките към лечебните заведения относно ДКП и новия регламент на ЕС и произтичащите за тях нови професионални отговорности. Освен това основната част от анкетираните фармацевти посочват, че лечебните заведения не са предприели нужните действия по приважване на организацията си на работа в съответствие с приетите нормативни промени.

-Според резултатите от проведеното второ анкетно проучване преобладаващата част /60%/ от главните изследователи /лекари или лекари по дентална медицина/ посочват, че изпитват затруднения в цялостния процес по съхранение на изпитваните лекарствени продукти като част от клинични изпитвания или неинтервенционни проучвания. В същото време повече от

половината от анкетирани респонденти посочват, че не са или не напълно са запознати с промените в Наредба № 28 от 9 декември 2008 г./ изм. и доп. ДВ. бр.81 от 20 Октомври 2015г./, регламентиращи задължителното участие на болничните фармацевти като част от изследователския екип на всяко клинично изпитване. Също така част от респондентите имат известни резерви относно имплементирането на задължителното участие на маг. фармацевтите като част от техните изследователски екипи.

Изхождайки от опита в развитите страни, обаче, може определено да се твърди, че включването на маг. фармацевтите в провеждането на клиничните изследвания ще подобри условията за съхранение на изследователския продукт при подходящи условия, проследяването на наличностите от изпитваното лекарство, получаването и отпускането на изпитвания продукт, проследяването на цялостното състояние на пациентите и идентифициране, докладване на лекарствени взаимодействия, а в някои по-специфични случаи фармацевтът е разслепен и е наясно на какъв лекарствен продукт е всеки пациент, за разлика от част от изследователския екип (включително главния изследовател), които са заслепени и не знаят кой продукт приема пациента. В САЩ има специализирани аптеки за клинични изпитвания, което се обуславя от големия им брой.

- Целевата група в третото анкетно проучване включва 48 сътрудници/ специалисти по клинични изпитвания, участвали в клинични изпитвания на ЛП като монитори, в цялата страна./всички имат магистърска степен и 62% притежават медицинска специалност/. Респондентите категорично заявяват, че голяма част от лечебните заведения, с които работят в ежедневната си практика, болничната аптека не е отговорна за съхранението и отпускането на изпитваните лекарствени продукти. Това поставя в риск цялостния процес по отпускане и съхранение на лекарствени продукти, използвани в клинични изпитвания. Голяма част от анкетирани посочват, че не са напълно информирани относно направените нормативни промени, но също така оценяват сегашната организация по съхранение и отпускане на изпитваните лекарствени продукти като незадоволително.

Този анализ е подчертано актуален в научно-приложен аспект, тъй като разкрива сериозни недостатъци при провеждането на клиничните изпитвания у нас.

Изводите в дисертационния труд произтичат от проведените анализи и от получените резултати и са ясно и точно формулирани. Приемам справката за приносите на докторанта.

**Основни научни и научно- приложни приноси.** В най-обобщена форма по моя преценка приносите и достойнствата на дисертационния труд на маг. фарм. Владимир Антонов Атанасов са следните: Приноси с оригинален характер:

- Замисълът и целта на проучването са оригинални. За първи път в България се прави ретроспективен анализ на нормативната уредба за провеждане на клинични изследвания, който включва и анализ на съдържанието на новия Регламент(ЕС) № 536/2014.

- Въз основа на голям брой литературни чуждестранни и български източници /публикации и Европейския стандарт по болнична фармация/са разкрити разширените възможности на маг. фармацевтите, работещи в болничните аптеки или във фармацевтични фирми за активно и професионално отговорно включване на посочените позиции при провеждането на клинични изпитвания на изследователски лекарствени продукти или в неинтервенционални клинични проучвания.

Според мен прецизно проведените анализи, добре онагледени с многобройни фигури и изводите ще допринесат за по-добрата комуникация и екипна работа при провеждането на клиничните изпитвания, а направените препоръки за допълнително обучение на маг. фармацевтите ще гарантират компетентното им включване в бъдещи клинични изследвания.

Приноси с научно-приложен характер:

- Представени са и са задълбочено анализирани резултатите от проведените 3 анкетни проучвания на мнението и оценката на водещи специалисти в областта на клиничните изследвания у нас –лекари-изследователи и специалисти- монитори относно внесените законодателни промени за включване на маг. фармацевтите в клиничните проучвания и на

болнични фармацевти за установяване на готовността им да се справят с новите си отговорности като преки участници в провеждането на клинични изпитвания на ЛП или като монитори.

- Определен методичен принос имат разработените от докторанта 3 анкетни карти. Разработената методика позволява непосредственото ѝ използване от изследователи, които проявяват специфичен интерес за оценка и анализ на напредъка в готовността на маг. фармацевтите да се включат пълноценно съобразно тяхната компетентност в клинични проучвания на ЛП, което добавя научно-приложен принос на методиката.

Представените приноси и достойнства на дисертационния труд са ценен принос за българската фармацевтична литература и пораждаат идеи за нови аналогични бъдещи проучвания по темата. Докторантът представя добре оформен дисертационен труд, който е структуриран правилно и синтетично отразява най-важните резултати от проучванията в съответствие с поставените задачи. Авторефератът съдържа кратко описание на основните проучвания, изводите и приносите на дисертационния труд.

#### **Отражение на научните публикации на кандидата в специализираната научна литература**

По темата на дисертационния труд са представени 2 публикувани научни статии в списания, които се реферират в Scopus, / Arch Balk Med Union. (2021) 56(Supplement 1): S68-69. и PHARMACIA, vol. 63, No. 2/2016, и 1 публикация в българско списание Наука Фармакология 2016 1(7):19-24. ,1 участие с доклад в чужбина, CBU International Conference on Innovations in Science and Education, Prague, March 23-25, 2016, Vol.4 (2016) 767-772, рефирирано във Web of Science и още 2 участия с доклади на научни форуми у нас с международно участие/ 6th Congress of Pharmacy with International participation, Sandanski Bulgaria, 2016 /и в чужбина / Congress of Pharmacy in Macedonia, Madeconian pharmaceutical bulletin, 62 (suppl) 73-74 (2016), ISSN 1409-8695, UDC:615.065(497) /.

#### **Критични бележки и въпроси към кандидата.**

В дисертацията има дребни пропуски и правописни грешки, които по никакъв начин не намаляват нейната стойност. Така напр. според мен би било добре в обзорната първа глава да се отбележи, че Гален е изпробвал своите съставни лекарства най-напред върху селяните в родината си древна Гърция преди да ги даде на пациентите си от средите на римската аристокрация.


Освен това на стр. 23 се разглеждат само 3 публикации, които според докторанта разглеждат ролята и участието на фармацевта в клинични изпитвания частично и непълно. Но всъщност само 3-та статия напълно корелира с темата на дисертационния труд, тъй като проучването / Дж. Джон и колектив, 2016 г./ разглежда участието на аптека като координиращ център при провеждането на многоцентрови клинични изпитвания чрез управление на дейностите, свързани с изпитвания лекарствен продукт. Другите 2 публикации, а аз открих над 30 такива в библиографския списък, оценяват чрез проведени клинични проучвания резултатите от фармакотерапията на пациентите в резултат от оказани ФГ, но те не са предмет на неговото проучване.

Последната си бележка ще формулирам като въпрос: защо някои публикации във връзка с дисертационния труд, в част от които дисертантът е дори първи автор, не са отразени в текста на дисертационния труд и на автореферата?

**Заключение.** Докторантът маг. фарм. Владимир Антонов Атанасов представя дисертационен труд, посветен на актуален и значим за нашето здравеопазване проблем. Резултатите от проведените изследвания в дисертацията и тяхната интерпретация са на добро научно ниво, те са публикувани в специализираната литература и са докладвани на фармацевтични научни форуми. Дисертационният труд на маг. фарм. Владимир Антонов Атанасов на тема: "Проучване на ролята и участието на фармацевта в клинични изпитвания на лекарствени продукти" за придобиване на ОНС „Доктор“ съдържа редица научни и научно приложни приноси и е оригинален медико-социален анализ. Направени са добре обосновани изводи и препоръки, логически произтичащи от конкретния анализ в дисертацията и са пряко

ориентирани към практиката. Дисертационният труд показва, че кандидатът притежава задълбочени теоретични знания по научната специалност и способности за самостоятелни научни изследвания. Този труд изпълнява всички изисквания на ЗРАСРБ и на Правилника за приложението му/ППЗРАСРБ/ и на Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ „Св. Климент Охридски“ за придобиване на ОНС „доктор“. Давам положителна оценка на дисертационния труд и напълно убедено ще подкрепя присъждането на ОНС „доктор“ по фармация на маг. фармацевт Владимир Антонов Атанасов по докторска програма „Социална медицина и организация на здравеопазването и фармацията“ като гласувам със „За“.

20.02.2022г.

Рецензент:..........  
/проф. Зл. Димитрова, дфн/