

СОФИЙСКИ УНИВЕРСИТЕТ „СВЕТИ КЛИМЕНТ ОХРИДСКИ“
ФАКУЛТЕТ ПО ХИМИЯ И ФАРМАЦИЯ
КАТЕДРА „ФИЗИКОХИМИЯ“
УЧЕБНО-НАУЧНА ЛАБОРАТОРИЯ „СОЦИАЛНА ФАРМАЦИЯ“

МАГ. ФАРМАЦЕВТ СТЕФКА СТОЯНОВА СТОЯНОВА

**АНАЛИЗ НА ДИАГНОСТИЧНИТЕ И ТЕРАПЕВТИЧНИ СТРАТЕГИИ
ПРИ ПАЦИЕНТИ С АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ ЧРЕЗ МЕТОДИТЕ
ЗА ИЗМЕРВАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНАТА ИЗПОЛЗВАЕМОСТ
И РАЦИОНАЛНАТА ЛЕКАРСТВЕНА УПОТРЕБА НА МАКРОРАВНИЩЕ
В БЪЛГАРИЯ**

АВТОРЕФЕРАТ

На дисертация за присъждане на научна степен „доктор по фармация“
Област на висшето образование – 7. Здравеопазване и спорт
Професионално направление – 7.3 Фармация
Научна специалност „Социална медицина и организация на здравеопазването и
фармацията“

Научен ръководител
проф. д-р Емил Христов, дф

СОФИЯ
2023

Дисертационният труд съдържа 124 страници и е онагледен с 19 таблици и 45 фигури. Използваната литература включва 189 източници.

Дисертантът е докторант редовна форма на обучение към УНАЛ „Социална фармация“ при Катедра по физикохимия, Факултет по химия и фармация, СУ „Свети Климент Охридски“, гр. София

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита от Катедра по физикохимия, Факултет по химия и фармация, СУ „Свети Климент Охридски“, гр. София

Материалите по защитата са на разположение в Катедра по физикохимия, Факултет по химия и фармация, СУ „Свети Климент Охридски“, гр. София

Съдържание:

I.	ВЪВЕДЕНИЕ	6
II.	ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ	9
III.	МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ	10
IV.	АНАЛИЗ НА РЕЗУЛТАТИТЕ ОТ ПРОУЧВАНИЯТА	11
V.	ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ	50
VI.	ОСНОВНИ ИЗВОДИ ОТ ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	53
VII.	ПРИНОСИ	55
VIII.	НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	57

Използвани съкращения

Съкращения на кирилица:	
АН	Артериално налягане
АРБ	Ангиотензин-рецепторен блокер
АТ	Ангиотензиноген
АХ	Артериална хипертония
БВП	Брутен вътрешен продукт
БОК	Болести на органите на кръвообращението
ВНС	Вегетативна нервна система
ДоН	Диастолично налягане
ЗЛПХМ	Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина
ИАЛ	Изпълнителна агенция по лекарствата
ИБС	Ишемична болест на сърцето
ЛП	Лекарствен продукт
МЗ	Министерство на здравеопазването
МКБ	Международна класификация на болестите
МСО	Минутен сърдечен обем
НЗОК	Национална здравноосигурителна каса
НЛР	Нежелана лекарствена реакция
НЦОЗА	Националният център по обществено здраве
НСЦРЛП	Национален съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти
ПКК	Пълна кръвна картина
ПЛС	Позитивен лекарствен списък
ПСС	Периферно съдово съпротивление
РААС	Ренин-ангиотензин-алдостеронова система
РУ	Разрешение за употреба
СЗО	Световна здравна организация
СоН	Систолно налягане
СН	Сърдечна недостатъчност
ССР	Сърдечносъдов риск
ССС	Сърдечносъдова система
СЧ	Сърдечна честота
УО	Ударен обем
ХНБ	Хронични незаразни болести
ХОББ	Хронична обструктивна белодробна болест
ХСН	Хронична сърдечна недостатъчност
ЦНС	Централна нервна система

Съкращения на латиница:		
ACE	Angiotensin-converting enzyme	Ангиотензин-конвертиращ ензим
ATC code	Anatomical Therapeutic Chemical code	Анатомо-терапевтична-химична класификация
BiPAP	Bilevel positive airway pressure	Двустепенно положително налягане
BMI	Body mass index	Индекс на телесна маса
BP	Blood pressure	Кръвно налягане
CAD	Coronary artery disease	Коронарна артериална болест
CML	Central Medical Library	Централна медицинска библиотека
CVD	Cardiovascular disease	Сърдечносъдово заболяване
CPAP	Continuous positive airway pressure	Постоянно положително налягане
DDD	Defined daily dose	Дефинирана дневна доза
EMA	European Medicines Agency	Европейска агенция по лекарствата
ESC	European Society of Cardiology	Европейско кардиологично дружество
ESH	European Society of Hypertension	Европейско дружество по хипертония
GDP	Gross Domestic Product	Брутен вътрешен продукт
HMOD	Hypertension-mediated organ damage	Хипертонично органно увреждане
HTC	Hydrochlorothiazide	Хидрохлоротиазид
INN	International nonproprietary name	Международно непатентно наименование
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses	Ръководство за предпочитани елементи за докладване на систематични прегледи и мета-анализи
PTRA	Percutaneous transluminal renal angioplasty	Перкутанна транслуминална бъбречна ангиопластика
PWV	Pulse wave velocity	Скорост на пулсова вълна
RCTs	Randomized clinical trials	Рандомизирани клинични проучвания

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Артериалната хипертония (АХ) се дефинира като амбулаторно измерено систолно артериално налягане ≥ 140 mmHg и/или диастолно артериално налягане ≥ 90 mmHg. Дефинирани са два основни вида артериална хипертония – първична и вторична.

Първичната (есенциална) хипертония е с все още неизяснена етиология. Малко вероятно е разнообразните патофизиологични и хемодинамични нарушения, свързани с нея, да са единствен причинител. Счита се, че е налице наследствена предиспозиция, но точният механизъм не е ясен. Хигиенно-диетичните фактори – като прием на натрий, наднормено тегло и стрес, имат ефект само или предимно върху генетично предразположени индивиди. Патогенетичните механизми в крайна сметка водят до повишаване на периферното съдово съпротивление (ПСС), предизвиквайки вазоконстрикция, увеличават минутния сърдечен обем и/или и двете, водейки до високо артериално налягане. Вторичната хипертония се асоциира със заболявания като хроничен гломерулонефрит или пиелонефрит, хронично бъбречно заболяване, феохромоцитом, синдром на Кушинг, първичен хипералдостеронизъм, бременност и други. Освен това се свързва и с прекомерна употреба на алкохол, прием на орални контрацептиви, симпатомиметици, кортикостероиди и кокаин.

При първичната хипертония не се откриват ранни патологични изменения. В хода на заболяването се развива генерализирана склероза на артериолите. Характеризира се с медиална хипертрофия, хиперплазия и хиалинизация, засягаща най-често малките артериоли – очни дъна и особено изразена в бъбреците (нефросклероза). Постепенно се развива левокамерна хипертрофия. Хипертонията ускорява атерогенезата и атеросклерозата е по-често изразена при тези пациенти.

В зависимост от наличието и степента на увреждане на прицелните органи, според класификацията на СЗО, артериалната хипертония преминава през три стадия: I стадий – без органични увреждания; II стадий – леки органични увреждания – хипертрофия на лявата сърдечна камера, начална ретинопатия, наличие на белтък в урината, незначително повишен креатинин; III стадий – тежки органични увреждания – сърдечна недостатъчност, мозъчен инсулт, хипертонична енцефалопатия, бъбречна недостатъчност.

Артериална хипертония се наблюдава при около 25 000 души на 100 000 население. Честотата ѝ нараства с напредване на възрастта, като при лица над 60 г. е над 50%, а над 65 годишна възраст засяга над 75% от населението. Около 5% от децата имат АХ. В около 90% от случаите, не може да се установи етиологията, като неусложнената АХ най-често е асимптоматична. Трайно повишеното артериално налягане увеличава общия риск от заболяемост и смъртност.

Според СЗО, хипертонията е едно от най-сериозните социалнозначими заболявания, водещо до и увеличаващо рисковете от сърдечни, мозъчни, бъбречни и други усложнения. Около 1,13 милиарда души по света имат хипертония, повечето (2/3) от които, живеят в страни с ниски и средни доходи. През 2015 г., 1 на 4 мъже и 1 на 5 жени са имали хипертония. По-малко от 1 на всеки 5 души с хипертония е с добър контрол, като тя е основна причина за преждевременна смърт в световен мащаб. Още през 2002 година СЗО алармира, че световната епидемия от нарастване на сърдечносъдовите заболявания е свързана с нарастване броя на лицата с наднормено тегло и затлъстяване.

Интересни данни се съобщават за САЩ – над 65 милиона от населението (1/5) имат артериална хипертония, като 70% от тях са наясно, че имат здравословен проблем, 59% провеждат лечение, като само при 34% се установява адекватен контрол.

В България честотата на хипертонията е около 55%, при средна за Европа – 30-45%. У нас хипертониците са около 2 милиона, като адекватно лекувани, с постигнат контрол в последните години, са около 37%. Наднорменото тегло, затлъстяването и уседналият начин на живот, се считат за основни рискови фактори, като не трябва да се забравя и тютюнопушенето и употребата на алкохол.

По данни на Българското ендокринологично дружество, затлъстяване у нас имат 34,93% от населението на повече или на 20 г., а наднормено тегло – 38,95%. Това означава, че всеки втори български мъж (45%) и всяка трета българска жена (32,4%), между 30-60 години, е с наднормено тегло.

През 2014 г., равнищата на тютюнопушенето са най-високи в ЕС, като 28 % от възрастните в България пушат тютюневи изделия всеки ден.

Нивата на епизодична злоупотреба с алкохол (като мярка за прекомерна консумация) са по-ниски в сравнение с другите държави от ЕС, но общото му потребление на алкохол на глава от населението е петото най-високо.

Разпространението на затлъстяването е ниско, но се увеличава бързо, особено сред юношите. Законодателните усилия за смекчаване на рисковите фактори все още не са ефективни.

Очакваната продължителност на живота при раждане е била 74,7 години през 2015 г., което е второто най-ниско равнище в ЕС и почти с 6 години под средното за ЕС. Сърдечносъдовите и онкологичните заболявания причиняват над четири пети от всички смъртни случаи.

Водещите причини за смъртност остават сърдечните заболявания и инсултите. Смъртността от сърдечносъдови заболявания в България се оценява на 56%, като смъртността от инсулт се определя на 21%, от ИБС, респективно инфаркт на миокарда – 12%, друга сърдечносъдова смърт – 23%.

По този показател България заема негативното първо място в ЕС, като сърдечносъдовата смъртност е 3 пъти по-висока от средната за държавите-членки.

Избрахме и формулирахме темата на дисертационния труд така, защото:

- 1. Измерването на показателите за лекарствена използваемост на макроравнище е същностен елемент във всяка национална лекарствена политика, особено при формирането на стратегии за профилактика, диагностика и лечение на социалнозначими заболявания.**
- 2. Ранното откриване и диагностициране на есенциалната артериална хипертония е от съществено значение за профилактиката на сърдечносъдовите заболявания и редуцията на сърдечносъдовата смъртност.**
- 3. Параметрите на лекарствената използваемост на национално равнище дават възможност да са оцени по най-адекватен начин и рационалната лекарствена употреба, която изисква пациентите да получават лекарствени продукти, подходящи за техните клинични нужди в дози, които отговарят на техните индивидуални потребности за достатъчен период от време и при възможно най-ниска цена за тях и тяхната общност.**
- 4. Анализът на рационалната лекарствена употреба ще ни даде възможност да оценим качеството и ефективността на системата за профилактика и ранно откриване на заболяването, програмите за превенция и здравословен начин**

на живот, спазването на националните стандарти и препоръките на наличните и валидни фармакотерапевтични ръководства, спазването на утвърдените стандарти в реалната клинична и фармацевтична практика, и да се измери терапевтичната ефективност на различните стратегии.

Приемливи допускания, ограничения на проучването, уместност и достоверност на обобщения и заключения

1. Анализите и съответстващите резултати в този дисертационен труд обхващат времето от 2017 до 2021 г. През този период в България няма утвърдено по съответния ред от НСЦРЛП фармакотерапевтично ръководство по кардиология. Фармакотерапевтичното ръководство по кардиология е прието с Наредба № 2 от 7 септември 2023 г. за приемане на фармакотерапевтично ръководство по кардиология и е обнародвано в ДВ, бр. 80 от 19.09.2023 г. Поради тази причина всички изводи и обобщения могат да се считат за достоверни.
2. Част от анализите и графичните изображения съдържат търговски наименования на лекарствени продукти така, както са разрешени за употреба.
3. Дисертационният труд е предназначен за представяне, обсъждане и разпространение, преимуществено, сред медицински специалисти, поради което считаме, че не се нарушават правилата за промоция и реклама на лекарствени продукти.
4. Считаме, че за целите на дисертационния труд посочването на търговските наименования обогатява приложната стойност на получените резултати и дава възможност на читателите да разсъждават и да потърсят самостоятелно допълнителни причини и съответстващата към тях мотивация на предписващите специалисти защо точно определени предписания преобладават.
5. Мястото и ролята на бета-блокери в лекарствената терапия според различни автори и стандарти продължава да бъде дискутабилно. Авторът на този труд е възприел разбирането, че изборът трябва да бъде добре обоснован и по-консервативен, предвид високия процент на нежелани лекарствени реакции.

II. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

II.1. ЦЕЛ

Първична цел на проучването е да направим анализ на лекарствената използваемост при лечение на неусложнена есенциална артериална хипертония в България, чрез използването на количествени и качествени измерители на национално равнище.

Вторична цел – да оценим получените данни през призмата на рационалната лекарствена употреба, като определим съответствието на диагностичните и терапевтични стратегии при пациенти с неусложнена есенциална артериална хипертония със стандартите за лечение и валидните национални и международни фармакотерапевтични ръководства.

Ще определим дела на болните с неусложнена артериална хипертония от общия дял хипертоници в България. Чрез косвени количествени параметри ще определим преваляване и заболяемост, ще направим анализи на избраните терапевтични подходи.

II.2. ЗАДАЧИ

Ще бъдат разрешени следните задачи:

1. Анализ на национални програми за превенция на артериалната хипертония.
2. Определяне на общия брой пациенти, диагностицирани с първична хипертония, които са част от системата за реимбурсиране на лекарствената терапия. Определяне на процентното съотношение между пациентите с различен вид усложнение на първичната есенциална хипертония (класифицирани по международната класификация на болестите (МКБ)).
3. Посочване на най-предписваните лекарствени продукти по INN, според изплатените от бюджета на НЗОК, суми.
4. Определяне на най-предписваните лекарствени продукти по INN, определени като абсолютен брой DDD.
5. Представяне на разходите за лекарствени продукти, изчислени като брой опаковки.
6. Откриване на първите 10 моно лекарствени продукти по INN, количество на активно вещество и брой таблетки в опаковка, изчислени според показателя DDD/на пациент/за година.
7. Дефиниране на най-предписваните комбинирани лекарствени продукти, като разход съдържащи фиксирани дозови форми по търговско наименование и INN.
8. Упоменавање на най-предписваните комбинирани лекарствени продукти като DDD/година, съдържащи фиксирани дозови форми по търговско наименование и INN.
9. Изчисляване DDD на човек от населението за 1 година и DDD на 1000 човека от населението за 1 година.

III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Дизайн на проучването – ретроспективно, обсервационно проучване на информационни бази-данни.

Период на проучването – януари 2017 г. – декември 2021.

Анализирахме публично достъпни данни от регистрите на Националната здравноосигурителна каса (НЗОК), свързани с артериалната хипертония, класифицирана по МКБ (Международна класификация на болестите) с код I10 - Есенциална (първична) хипертония (*Hypertensio arterialis essentialis (primaria)*) – брой болни, реимбурсна сума, видове лекарствени продукти по INN (международно непатентно наименование), продукти по търговски наименования.

Анализите на лекарствената използваемост са направени, в съответствие с АТС/DDD методологията на СЗО.

Регистрационният статус на лекарствените продукти е проверен и е в съответствие с данните от публичните регистри на ЕМА и ИАЛ.

Резултатите са обработени с дескриптивни статистически методи и са представени в абсолютни и относителни величини, средни стойности, медиана, мода.

Ограничения на проучването и приемливи допускания:

Поради липса на публично достъпни данни, анализите за лекарствена използваемост не включват демографски показатели като пол и възраст.

Не е определена средна възраст за поява на артериална хипертония, продължителността на заболяването, превключването от една терапия на друга.

Допускаме, че измерването на DDD на макроравнище е достатъчно да оценим дали е налице адекватно дозиране, съответствие със стандартите за лечение и оценка на терапевтичния подход.

Избрахме да направим анализи само върху МКБ I10, защото разходите за лечение на хипертонията в този сегмент се поемат на 100% от НЗОК, от началото на 2017 г. и считаме, че това ще гарантира прецизност и достоверност на изчисленията.

Проучването не включва вторична хипертония.

IV. АНАЛИЗ НА РЕЗУЛТАТИТЕ ОТ ПРОУЧВАНИЯТА

IV. 1. Резултати по Задача №1:

Направихме литературно търсене по ключовите думи „артериална хипертония“ на интернет страниците на компетентните органи в страната – Министерство на здравеопазването (МЗ), Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ) и НЗОК. При анализиране на данните става ясно, че обществените усилия в България, имащи за цел превенция на артериалната хипертония, са силно ограничени. Търсенето завърши с откриване на три резултата.

- Поради доказаната причинно-следствена връзка между модифицируемите рискови фактори (факторите на околната среда и начин на живот) и заболяемостта от хроничните незаразни болести (ХНБ) през 2013 година, с постановление на Министерски съвет, се приема Национална програма за превенция на хроничните незаразни болести.

Според СЗО, ХНБ са сред водещите причини за високи нива на инвалидност и смърт в световен мащаб. Позовавайки се на статистически данни, се допуска, че честотата и тежестта на ХНБ нарастват. Съгласно дефиницията на СЗО за ХНБ, като такива се приемат – злокачествени новообразувания, ХОББ, диабет, психични болести, но основно болестите на органите на кръвообращението, т.е и обекта на настоящия дисертационен труд – артериалната хипертония.

В рамките на тази Програма е заложено да се проследи влиянието на факторите на околната среда върху здравето на населението, познанието и поведението на пациентите, като получената информация е в основата за разработване на бъдещите цели и стратегии. Като част от Националната програма за превенция на ХНБ са разписани ежегодни образователни кампании, както на пациентската популация, така и на медицинските специалисти, като се използват различни подходи и форми на обучение. Цели се пациентите да се информират за възможни профилактични прегледи и консултации. Насърчава се безплатното измерване на артериалното налягане в достъпни за пациентите обществени места – аптеки, читалища и пенсионерски клубове. Инициират се кампании за безплатни скрининг прегледи на пушачи, създават се клубове за здравословно хранене и стимулиране на редовна физическа активност.

Отговорен за мониторинга и оценката на дейностите, свързани с Програмата, е Национален програмен съвет, който включва представители от МЗ, Национален център по обществено здраве и анализи (НЦОЗА), Регионални здравни инспекции, НЗОК, неправителствени организации и други. Тъй като този модел на профилактика е международно признат и оценен като ефективен в другите държави, Министерски съвет утвърждава продължение на Програмата, в срок 2021 – 2025 година. И в рамките на това продължение, в дългосрочен план, в областта на сърдечносъдовите заболявания, сред основните цели е намаляване на честотата на артериалната хипертония във възрастовата група 25 – 64 години с 5%.

- На сайта на НЦОЗА е публикувана информационна бланка, предназначена за пациентите, в която са описани причините за поява на АХ и съвети за поддържане на оптимално ниво на АН. Тази брошура е създадена през 2017 година от МЗ, съвместно с НЦОЗА, но оттогава няма данни за нейното актуализиране или проследяване на ефекта от нея.

- Като част от дейностите, свързани с превенция на АХ, ежегодно се отбелязва Световният ден за борба с хипертонията, който е на 17 май. Кампанията се изразява в безплатно измерване на артериалното налягане в специализирано обособени пунктове в областните градове и раздаване на обучителни материали.

Въпреки това, липсват категорични доказателства за положителен ефект от въведената национална програма за превенция и съпътстващите я събития.

IV.2. Резултати по Задача №2 ÷ №9:

Класифицирането на лекарствените продукти в България е в съответствие с АТС/DDD класификационната система на СЗО. Тя служи за основа при класифицирането и в процедурите по разрешаване за употреба, както и в процедурите по ценообразуване и реимбурсиране. Направихме анализ на съотношението лекарствени продукти по АТС/DDD на СЗО, използвани за лечение на артериална хипертония изобщо, срещу включени в българския ПЛС, лекарствени продукти.

В съответствие със Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (ЗЛПХМ), на пазара в България могат да бъдат пускани лекарствени продукти само след като са получили разрешение за употреба (РУ) по съответния ред и имат регистрация на цена. Следователно един лекарствен продукт може да бъде дефиниран като наличен само ако е разрешен за употреба и има регистрирана цена. Същият лекарствен продукт се дефинира като достъпен, ако е наличен и е включен в системата за реимбурсиране от публичния фонд.

Актуализираната версия на АТС/DDD Index 2020 съдържа 121 кода на IV ниво и 609 INN на V ниво. От тях, за налични в България, можем да считаме 41 кода на IV ниво и 102 INN на V ниво така, както са описани включените в ПЛС, лекарствени продукти. На IV ниво по АТС продуктите в България са 3 пъти по-малко от всички АТС по СЗО или 33.88%, а като продукти на V ниво, 6 пъти по-малко или 16.74% (Таблица 1).

Таблица 1. Сравнение между включени лекарства в АТС/DDD Index 2020 на СЗО и наличните в България лекарства

Група	BG	СЗО	BG	СЗО
1. Сърдечна терапия	7	18	12	140
2. Антихипертензивни	7	28	13	74
3. Диуретици	5	20	7	72
4. Периферни вазодилататори	3	7	3	39
5. Вазопротектори	0	10	0	49
6. Бета-блокери	3	15	7	65
7. Блокери на калциевите канали	4	7	11	39
8. Вещества, действащи на РААС	9	9	40	67
9. Липидни модификатори	3	7	9	74
ОБЩО	41/33.88%	121/100%	102/16.74%	609/100%

Заболяванията в България се кодират по МКБ и всички здравни институции, вкл. и единственият публичен здравен фонд – НЗОК, използват тази система като основа за

цялостната си дейност. Предписването и отпускането на лекарствените продукти по лекарско предписание, също се осъществява по МКБ. Позитивният лекарствен списък, който е основа за реимбурсиране на лекарствените продукти, използва МКБ за определяне на заболяванията, чието лечение ще се заплаща в съответствие с терапевтични показания на лекарствените продукти. Отчетността на разходите за лекарствени терапии се изготвя в съответствие с МКБ.

Според официалните данни на НЗОК за 2017 година, броят на всички пациенти, с каквато и да било първична хипертония, които са включени в системата за реимбурсиране на лечението, е 1 393 037. Пациентите с първична неусложнена есенциална артериална хипертония, с код по МКБ I10, са 185 671 или 13.33% от всички хипертоници. Най-голям дял заемат болните с хипертонично сърце без (застойна) сърдечна недостатъчност – 1 013 822 или 72.78%. На второ място са болните с хипертонично сърце със (застойна) сърдечна недостатъчност – 186 718 или 13.40%, последвани от пациенти с усложнена първична хипертония със съчетание на хипертонично сърце с хипертоничен бъбрек и със (застойна) сърдечна недостатъчност – 4 733 души, като относителният дял на тази група хипертоници е по-малко от 1%. Броят болни и тяхното разпределение по вида на усложненията на първичната есенциална хипертония, класифицирани по МКБ, са представени в Таблица 2.

Таблица 2. Брой болни през 2017 година с различни видове първична хипертония по МКБ, лечението на които се заплаща от НЗОК

Код	Видове първична артериална хипертония	Брой болни n / Относителен дял %
I10	Hypertensio arterialis essentialis (primaria)	185 671 / 13.33
I11	Morbus cordis hypertensivus	
I11.0	Morbus cordis hypertensivus cum insufficientia cordis (congestiva)	186 718 / 13.40
I11.9	Morbus cordis hypertensivus sine insufficientia cordis (congestiva)	1 013 822 / 72.78
I12	Morbus renalis hypertensivus	
I12.0	Morbus renalis hypertensivus cum insufficientia renis	574 / 0.04
I12.9	Morbus renalis hypertensivus sine insufficientia renis	564 / 0.04
I13	Morbus cordis et morbus renis hypertensivus	
I13.0	Morbus cordis et morbus renis hypertensivus cum insufficientia cordis (congestiva)	4 733 / 0.34
I13.1	Morbus cordis et morbus renis hypertensivus cum insufficientia renis	551 / 0.04
I13.2	Morbus cordis et morbus renis hypertensivum cum insufficientia cordis (congestiva) et insufficientia renis	404 / 0.03

За да анализираме лекарствената използваемост, приложихме различни качествени индикатори. За основа на всички анализи, като изходна позиция, използвахме общите бюджетни разходи за заплащане на лечението за неусложнена есенциална хипертония.

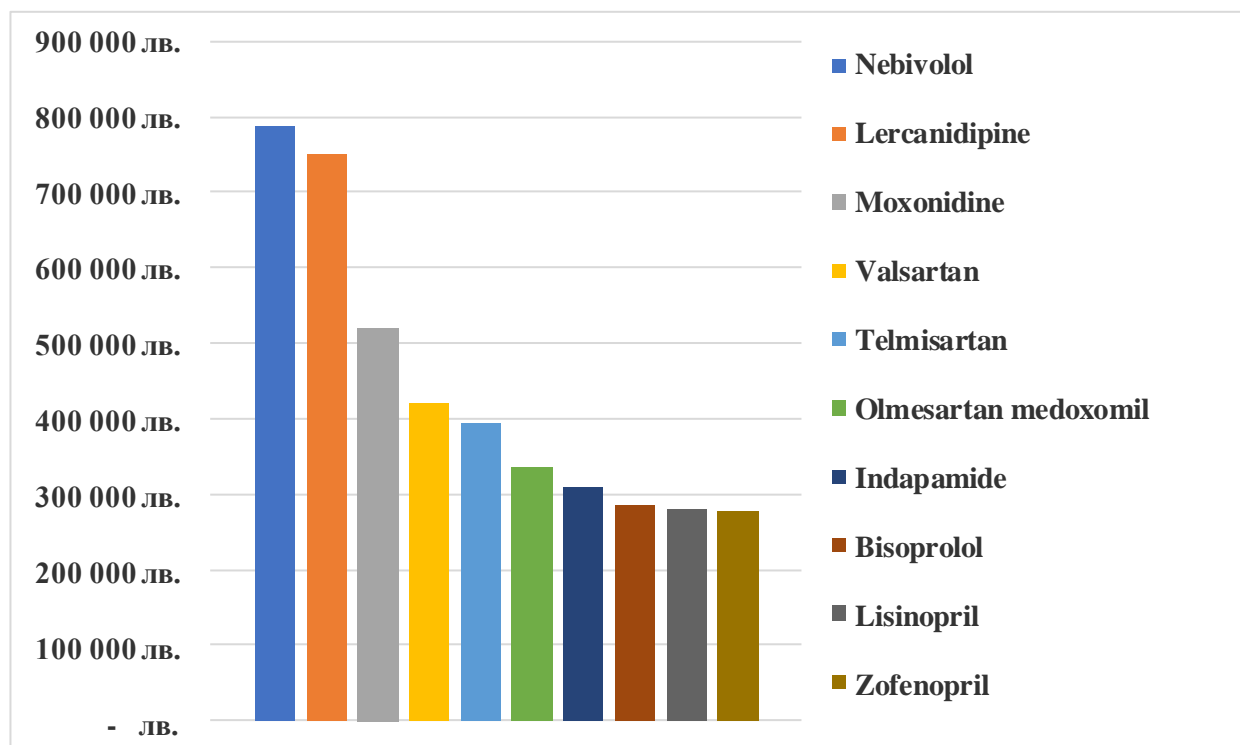
Разходите на НЗОК за 2017 г. (cost per year) за заболяването (МКБ I10) са 9 796 940.12 лв. Разходът за един пациент на година (cost per capita per year) е 52.76 лв., месечният разход (cost per month) е 4.40 лв., а разходът на ден (cost per treatment day) – 0.14 лв. Сумата от 9 796 940.12 лв. се разделя на две големи групи – разходи за

монопродукти 6 454 818.90 лв. (относителен дял 65.88%) и разходи за комбинирани лекарствени продукти 3 342 121.22 лв. (относителен дял 34.12%).

Преизчислихме разходите като дял от brutния вътрешен продукт (GDP) на глава от населението (cost as a proportion of gross national product). GDP на глава от населението за 2017 г. преизчислено през PPP (purchasing power parity-паритет на покупателната способност) е 13 600 евро. По този показател България е на последно място в ЕС, като средната стойност за ЕС е 28 900 евро.

Отделяните от НЗОК суми за лечение на есенциална артериална хипертония за един пациент, са равни на 0.19% от brutния продукт на глава от населението. Важно би било да добавим, че 15.5% от населението живее под прага за бедност, валиден за ЕС.

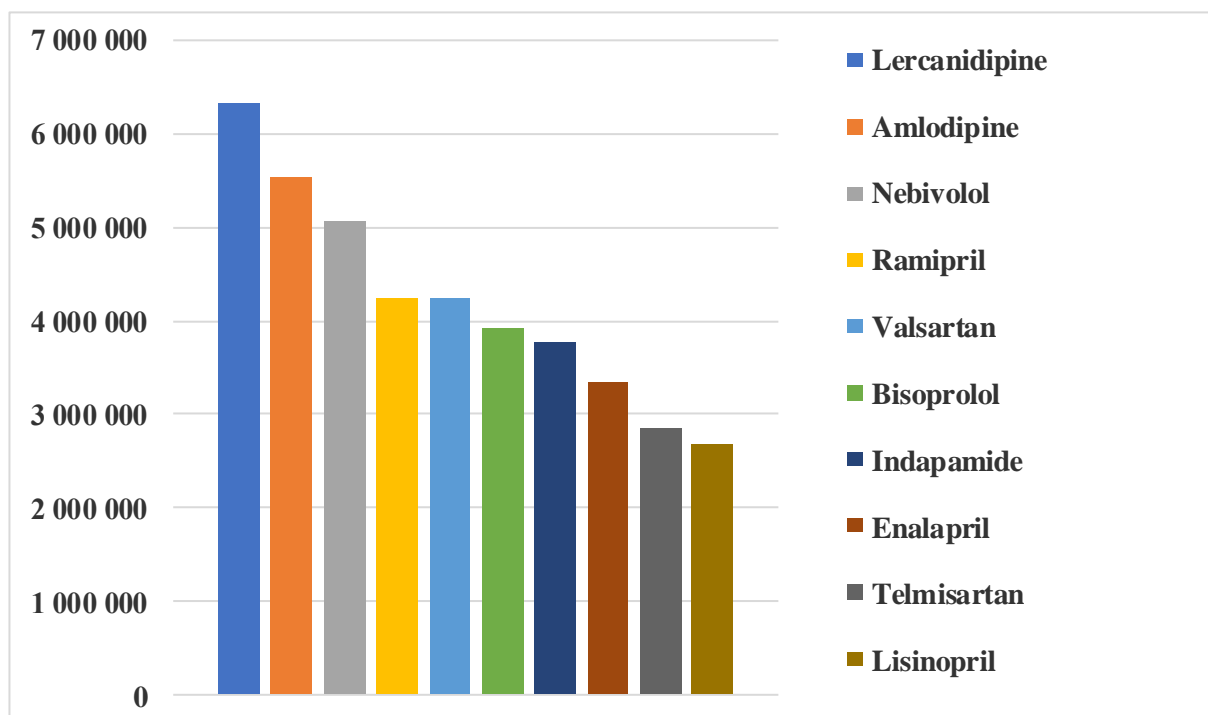
Друг важен индикатор за оценка на лекарствената използваемост е изчисляване на разходите като съотношение от общите здравни разходи (Cost as a proportion of total health costs). Общите разходи за реимбурсиране на лекарственото лечение на амбулаторно болни пациенти за 2017 г. са 798 571 600 лв. Разходите за лекарства за лечение на първична есенциална хипертония, като дял от общите здравни разходи за лекарства на НЗОК, са равни на 1.23%. Изследваният сегмент е реимбурсен, с ясно определен ред за предписване и отпускане на лекарствените продукти, поради което приемаме, че разходите за DDD (cost per defined daily dose) и разходите за PDD (cost per prescribed daily dose) са идентични. Определихме един от най-важните индикатори – drug utilization (DU) 90% (90% лекарствена използваемост), по известен в практиката като „top-ten list“ (списък на първите 10). На Фигура 1 представяме първите 10 INN, като дял от изплатените суми от НЗОК.



Фигура 1. Най-предписвани лекарствени продукти по INN, според изплатените от бюджета на НЗОК суми (top ten) през 2017 година. Разходите са посочени в левове (1 Euro=1.95583 BGN)

Прави впечатление, че най-предписвани лекарствени продукти по INN са бета-блокери (Nebivolol и Bisoprolol), АРБ (Valsartan, Telmisartan, Olmesartan) и АСЕ-инхибитори (Lisinopril, Zofenopril). Впечатлява изолираното, и то твърде високо, присъствие в разходната част на Са-антагонист Lercanidipine, централно действащия Мохонидин и сулфонамидния диуретик Indapamide. Цитираните лекарствени продукти заемат дял от 4 352 085.09 лв. от разходите на НЗОК, около 1/2 от общата прескрипция или 44.42% от разходите за лечение на първична есенциална артериална хипертония. Изчислим общия брой DDD по INN, заплатени от НЗОК (Фигура 14). Най-голяма е използваемостта на Lercanidipine – 6 327 284 DDD за една година. Всеки 10-ти пациент приема по 1 DDD Lercanidipine/per day. Общият брой DDD за първите 10 продукта е 41 736 639 DDD/per year. Или всеки пациент с есенциална хипертония приема поне 0,6 DDD от първите 10 най-използвани лекарства.

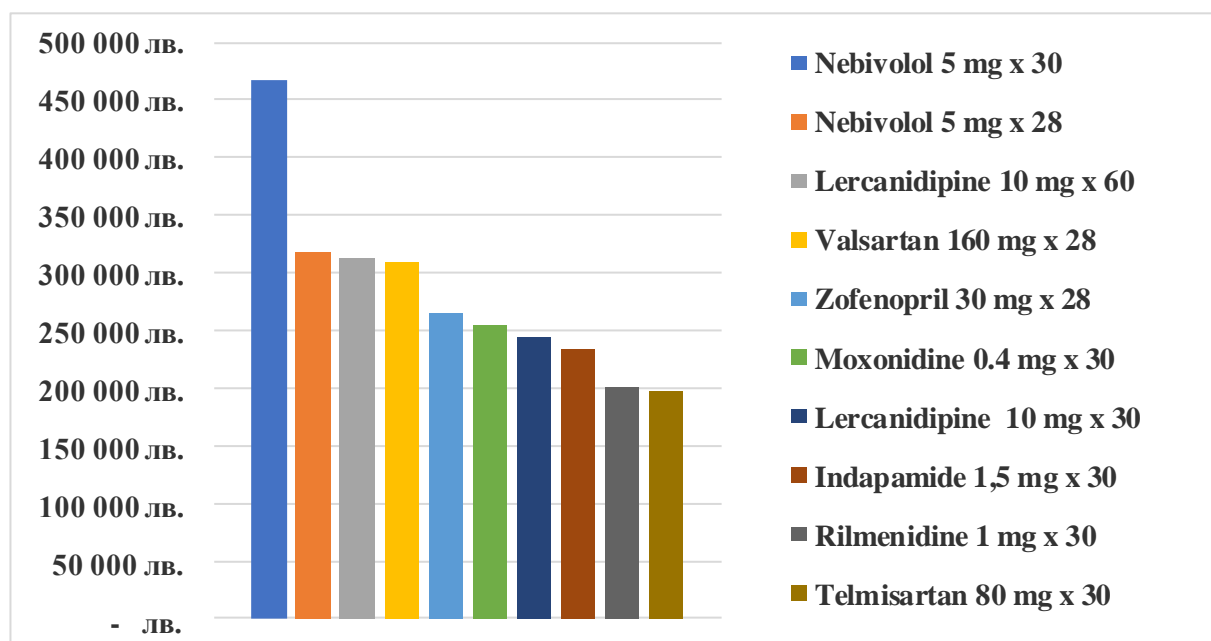
Лекарското предписание, определено чрез общия брой DDD, показва различия с предписанието, определено по реимбурсна сума, т.е. установява се разлика между предписанието на лекарствени продукти по реимбурсна сума и DDD, което най-вероятно се дължи на изобилието от генерични лекарствени продукти. В групата на първите 10 лекарствени продукта се появяват две нови международни непатентни наименования (INN) – Amlodipine и Enalapril, за сметка на Olmesartan medoxomil и Zofenopril. Изместването на двата продукта се дължи на по-високите регистрирани цени в системата на ПЛС за Olmesartan medoxomil и Zofenopril, което обяснява по-високия бюджетен разход за тях, срещу по-малък брой дефинирани дневни дози.



Фигура 2. Най-предписвани лекарствени продукти по INN, определени като абсолютен брой DDD през 2017 година

Определихме първите 10 най-предписвани лекарствени продукти като брой опаковки според изплатените от бюджета на НЗОК, суми. Изчисленията са косвени чрез преобразуване на общите бюджетни разходи в разходи за количество активно лекарствено вещество и брой таблетки в опаковка (Фигура 3).

Най-предписваните продукти са Nebivolol и Lercanidipine. Разходите за двете презентации на Nebivolol доближават 750 000 лв., а за Lercanidipine – 550 000 лв. Делът на тези продукти от общото потребление, определен през разходи за опаковка, е 13.26 % от общите разходи или 20.13% от разходите за монопродукти. Прави впечатление значимото присъствие в тази група на двата централно действащи антиадренергични агенти – Rilmenidine и Moxonidine, които взети заедно заемат трето място в разходите за брой опаковки, с относителен дял от 7.00% от общите разходи за опаковки за монопродукти.

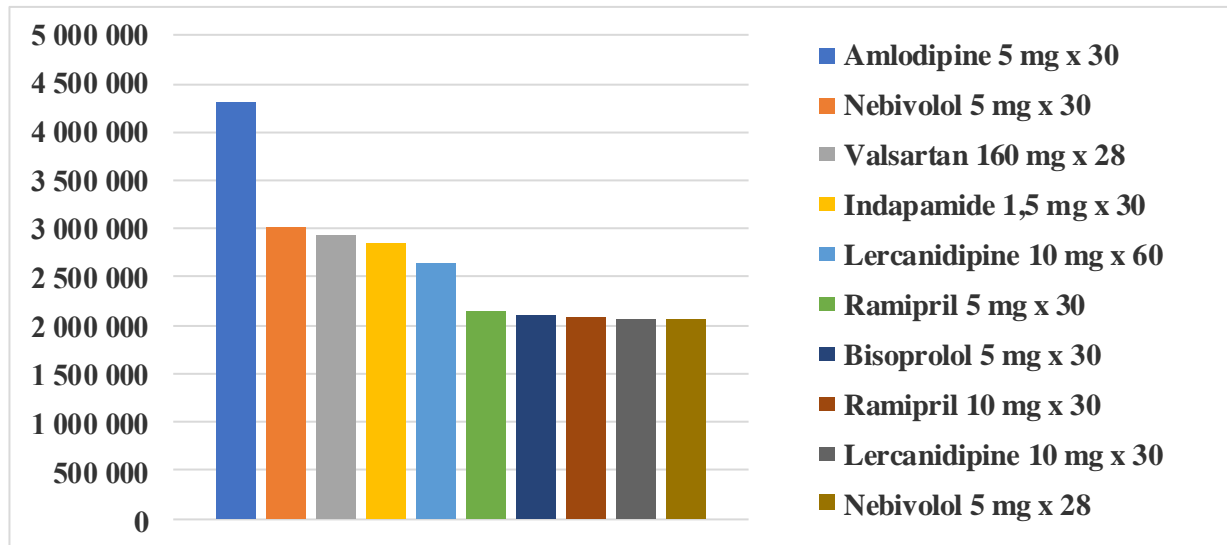


Фигура 3. Разходи за лекарствени продукти за 2017 година, изчислени като брой опаковки

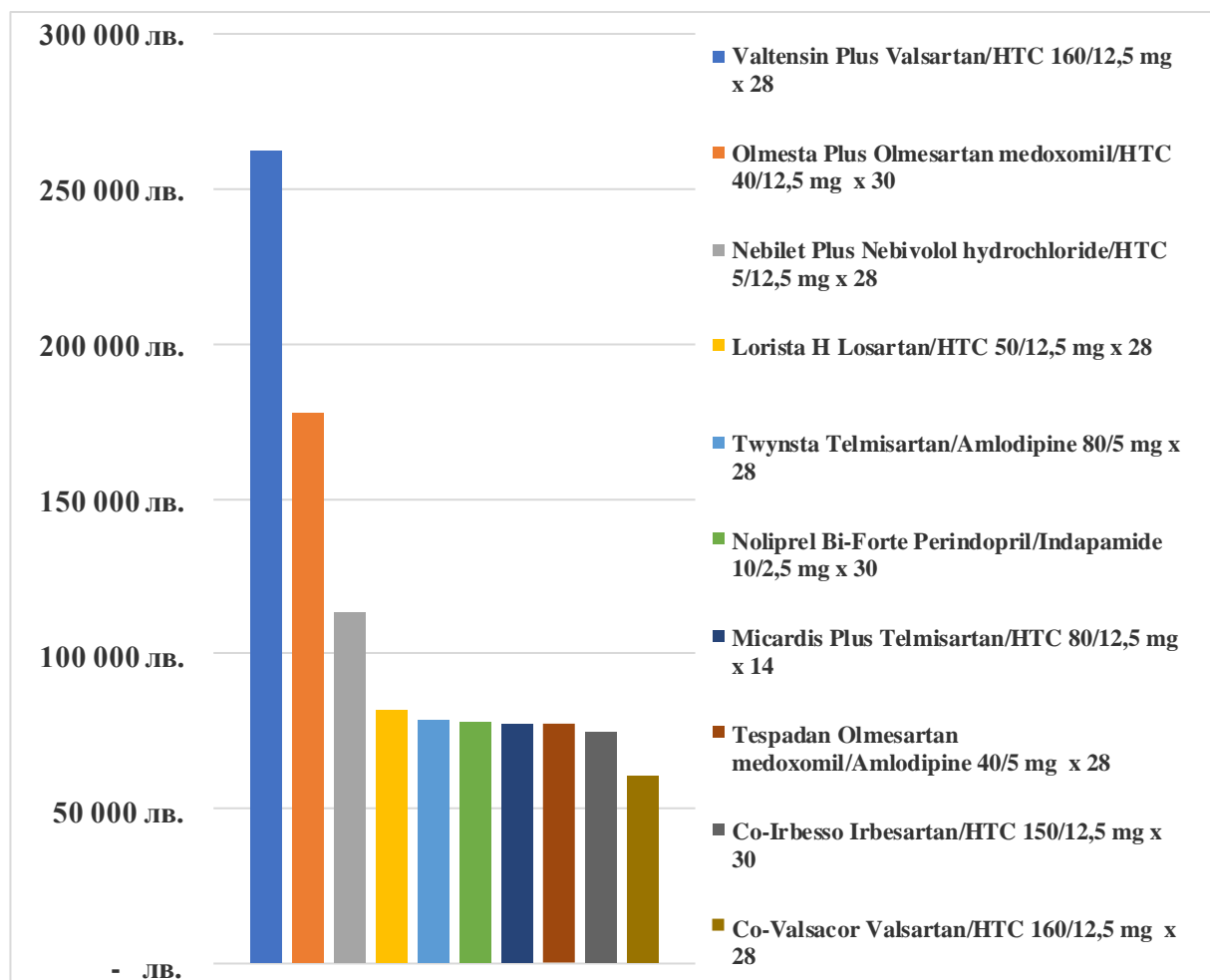
На фигура 4 представяме първите 10 моно лекарствени продукти по INN, количество на активно вещество и брой таблетки в опаковка, като изчислихме показателя DDD/на пациент/за година. Най-висок относителен дял по този параметър, заема групата на калциевите антагонисти – Amlodipine и Lercanidipine, последвани от бета-блокери – Nebivolol и Bisoprolol. На трета позиция се нарежда единственият сартан, попаднал в тази група – Valsartan, последван от диуретика от групата на сулфонамидите Indapamide.

Както вече посочихме, комбинираните лекарствени продукти заемат дял от 1/3 от общото потребление на лекарствени продукти за лечение на есенциална хипертония в сегмента, реимбурсиран от здравната каса. На фигури 5 и 6 са представени 10-те най-предписвани комбинирани лекарствени продукти по международни непатентни наименования, като реимбурсен разход в левове и като DDD. Най-използваните комбинирани лекарствени продукти съдържат комбинации от сартани и тиазидни диуретици. В първите 10 се откриват 6 такива лекарствени продукта. Прави впечатление изразената употреба на комбинацията Valsartan/Hydrochlorothiazide и по двата оценявани измерителя – разход в абсолютна стойност и DDD, в сравнение с всички останали комбинирани лекарствени продукти. Значително е количественото предписание по DDD на Valsartan/Hydrochlorothiazide – приблизително 5 милиона DDD/per year или 0,07 DDD

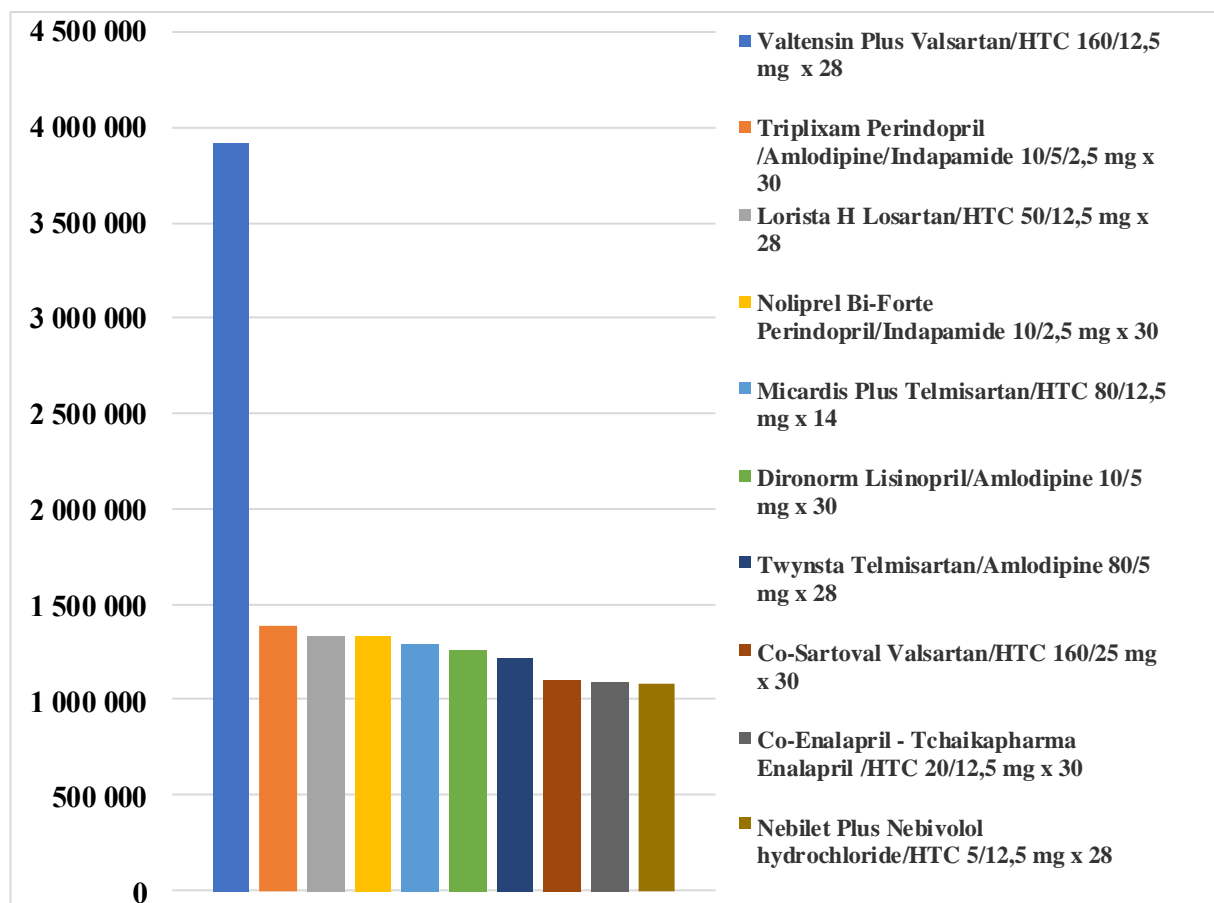
per patient per year, като втората в класацията лекарствена комбинация е чувствително назад с 1 250 000 DDD/per year.



Фигура 4. Първите 10 лекарствени продукти по INN, количество на активно вещество и брой таблетки, определени като DDD/година през 2017 година



Фигура 5. Най-предписвани комбинирани лекарствени продукти, като разход съдържащи фиксирани дозови форми по търговско наименование и INN през 2017 година



Фигура 6. Най-предписвани комбинирани лекарствени продукти като DDD/година, съдържащи фиксирани дозови форми по търговско наименование и INN през 2017 година

Изчислихме още два съществени показателя на лекарствената използваемост – DDD на човек от населението за 1 година (DDD per inhabitant per year) и DDD на 1000 човека от населението за 1 година (DDD per 1000 inhabitants per day) (Таблица 3).

Анализите са направени към населението на България 7 101 859 жители, отнесено към 2017 г., според данни на Евростат.

На първите 3 позиции са калциеви антагонисти и бета-блокери, като Lercanidipine изпреварва чувствително останалите лекарствени продукти.

Таблица 3. DDD на човек от населението за 1 година (DDDs per inhabitant per year) и DDD на 1000 човека от населението за 1 година (DDDs per 1000 inhabitants per day) за 2017 година

INN	DDD	DDD/inhabitant/year	DDD/1000/day
Lercanidipine	6 327 284	0.89	2.44
Amlodipine	5 543 138	0.78	2.14
Nebivolol	5 082 087	0.72	1.96
Ramipril	4 241 123	0.60	1.64
Valsartan	3 982 124	0.56	1.54
Bisoprolol	3 924 263	0.55	1.51
Indapamide	3 760 958	0.53	1.45
Enalapril	3 338 725	0.47	1.29
Telmisartan	2 850 469	0.40	1.10
Lisinopril	2 686 469	0.38	1.04

По аналогичен начин, извършихме анализа на информацията, предоставена ни от електронната база данни на НЗОК, за целия период на нашето проучване. През 2018 година броят пациенти, независимо от вида първична хипертония, чието лечение е било заплащано от бюджета на здравноосигурителния фонд, е 1 202 704. Пациентите, които са диагностицирани с първична неусложнена есенциална артериална хипертония (т.е с код по МКБ I10), са 129 376 души или малко над 10% от общия брой население на България, което провежда лечение за високо артериално налягане.

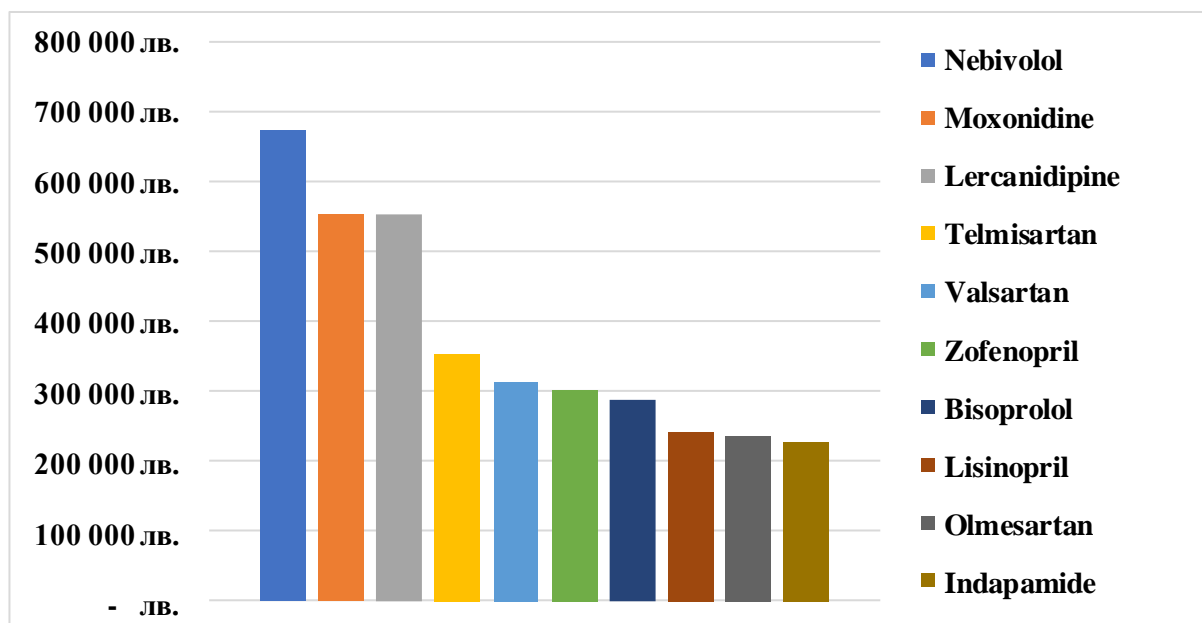
Делът от бюджета на НЗОК, който е разпределен за осигуряване на качествена и ефективна терапия на пациенти с неусложнена есенциална хипертония през 2018 година, възлиза на 8 437 096.38 лв. След като направим разбивка на тези средства, се установява, че разходът за един пациент за година (cost per capita per year) е 65.21 лв., месечният разход (cost per month) е 5.43 лв., а дневният разход за лечение (cost per treatment day) – 0.18 лв.

В сравнение с предходната 2017 година, установихме, че разходите, които НЗОК покрива за МКБ I10, са намалели, но за сметка на това, разходът за пациент на година, е увеличен, респективно и за месец/ден. Сумата от 8 437 096.38 лв. покрива в по-голяма степен лечението на пациентите с монопродукти – 5 703 224.74 лв. (относителен дял 67.60%) и 2 733 871.64 лв. за лечение с комбинирани лекарствени продукти (относителен дял 32.40%).

Разходите за реимбурсиране на лечението на амбулаторно болни пациенти за 2018 година са 1 222 986 555 лв. Разходите за лекарства за лечение на първична есенциална хипертония, като дял от общите здравни разходи за лекарства на НЗОК, са равни на 0.69%.

Отделените от НЗОК средства за лечение на неусложнена есенциална хипертония, за един пациент през 2018 година, са равни на 0.34% от brutния продукт на глава от населението (който е 14 800 евро).

Съгласно правилото „top-ten list“ (списък на първите 10), най-предписваните и използвани за лечение INN за 2018 година са:



Фигура 7. Най-предписвани лекарствени продукти по INN, според изплатените от бюджета на НЗОК суми (top ten) през 2018 година. Разходите са посочени в левове (1 Euro=1.95583 BGN)

Прави впечатление, че няма промяна в десетте най-предписвани лекарствени продукти по INN. Избор за лечение на неусложнена есенциалната хипертония са: бета-блокери (Nebivolol, Bisoprolol), АСЕ-инхибитори (Zofenopril, Lisinopril), АРБ (Telmisartan, Valsartan, Olmesartan).

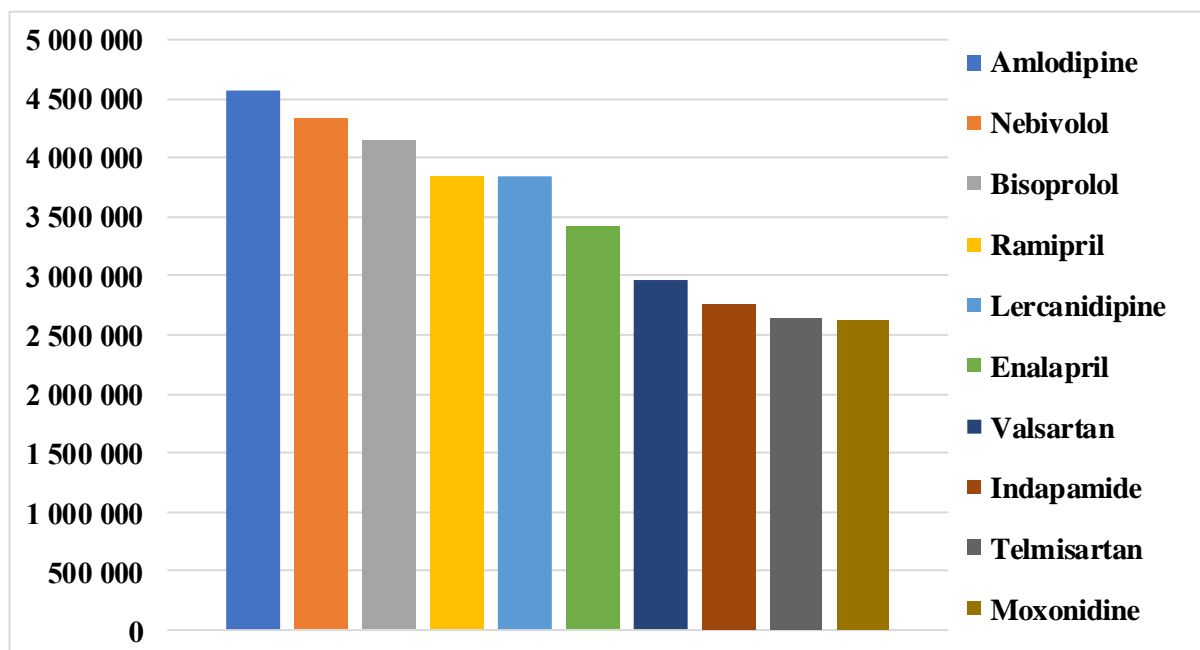
Отново се вижда, че в реалната българска практика, често изписвани са и Са-антагонист Lercanidipine и централно действащият Мохонидин. Сулфонамидният диуретик Indapamide също е сред top ten, но в сравнение с 2017 година, общата реимбурсна сума, която НЗОК заплаща за лечение с него е по-ниска.

Посочените лекарствени продукти заемат дял от 3 732 673 лв. лв. от бюджета на НЗОК, който дял е близо половината от общата прескрипция или 44.24% от разходите за лечение на първична есенциална артериална хипертония.

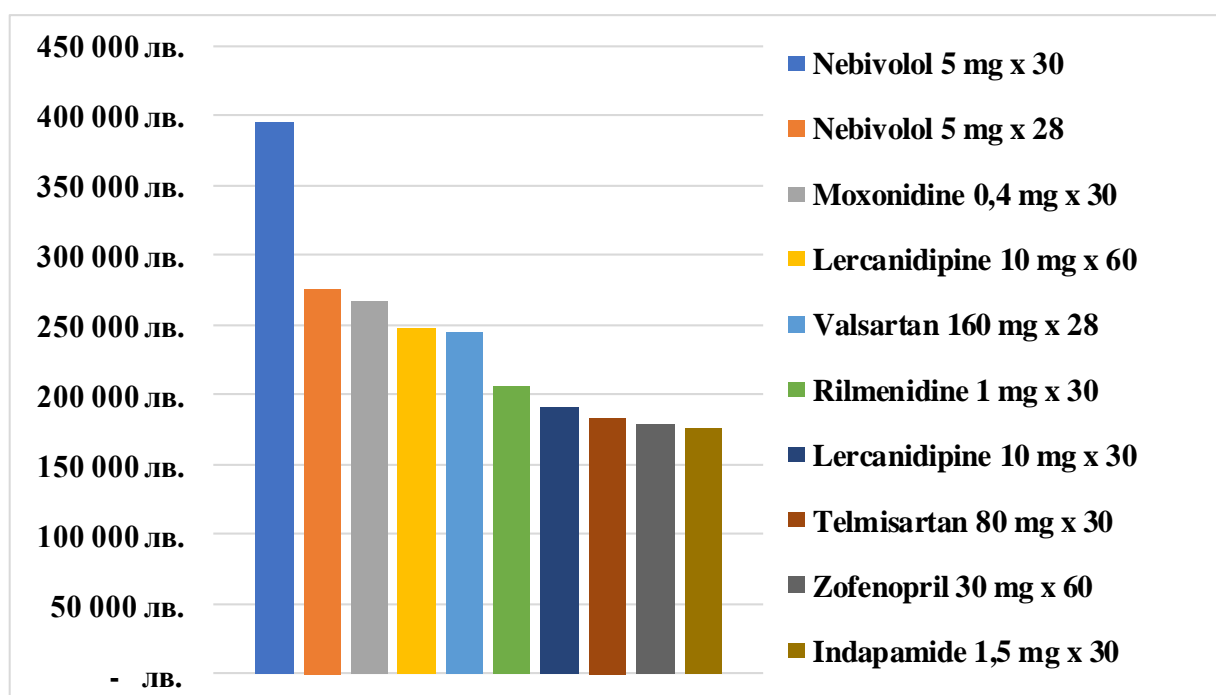
По аналогия с 2017 година, изчислихме общия брой DDD по INN, заплатени от НЗОК (Фигура 8). Десетте най-предписвани лекарствени продукти по INN, които се определят по абсолютен брой DDD са – Amlodipine, Nebivolol, Bisoprolol, Ramipril, Lercanidipine, Enalapril, Valsartan, Indapamide, Telmisartan и Мохонидин.

В сравнение с предходната година, най-голяма използваемост има Amlodipine – 4 576 629 DDD за една година. През 2017 година, на първо място е Lercanidipine, а през 2018 този продукт вече заема пето място. Това довежда до извода, че предписването, респективно отпускането и употребата на този продукт, спада.

Общият брой DDD за първите 10 продукта е 34 823 113 DDD/per year, което представлява 36,08% от общия абсолютен брой DDD на монопродуктите и комбинираните продукти. По този критерий за анализ се наблюдава още едно различие в сравнение с 2017 година – Lisinopril не присъства, неговата позиция е „зета“ от Мохонидин.



Фигура 8. Най-предписвани лекарствени продукти по INN, определени като абсолютен брой DDD през 2018 година



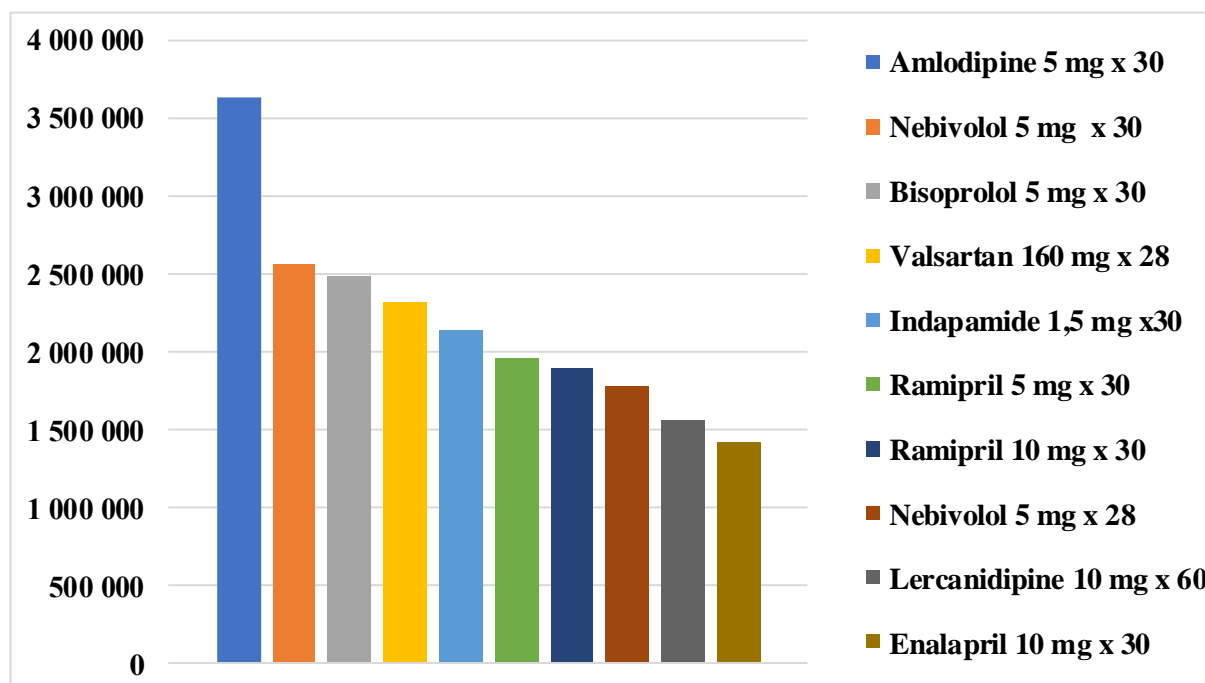
Фигура 9. Разходи за лекарствени продукти за 2018 година, изчислени като брой опаковки

С цел изучаване на лекарствената използваемост в сегмента на неусложнена есенциална хиперотония, отново определихме първите 10 най-предписвани лекарствени продукти като брой опаковки според изплатените от бюджета на НЗОК суми.

Най-предписваните продукти са Nebivolol и Lercanidipine. Разходите за двете вариации на опаковката на лекарствен продукт с INN Nebivolol 5 mg са около 670 880 лв.

Разходите за Lercanidipine са 437 395 лв. Общата стойност на първите два INN – Nebivolol и Lercanidipine е 1 108 275 лв., което като дял от общото потребление, определен през разходи за опаковка, е 13.14% от общите разходи или 19.44% от разходите за монопродукти.

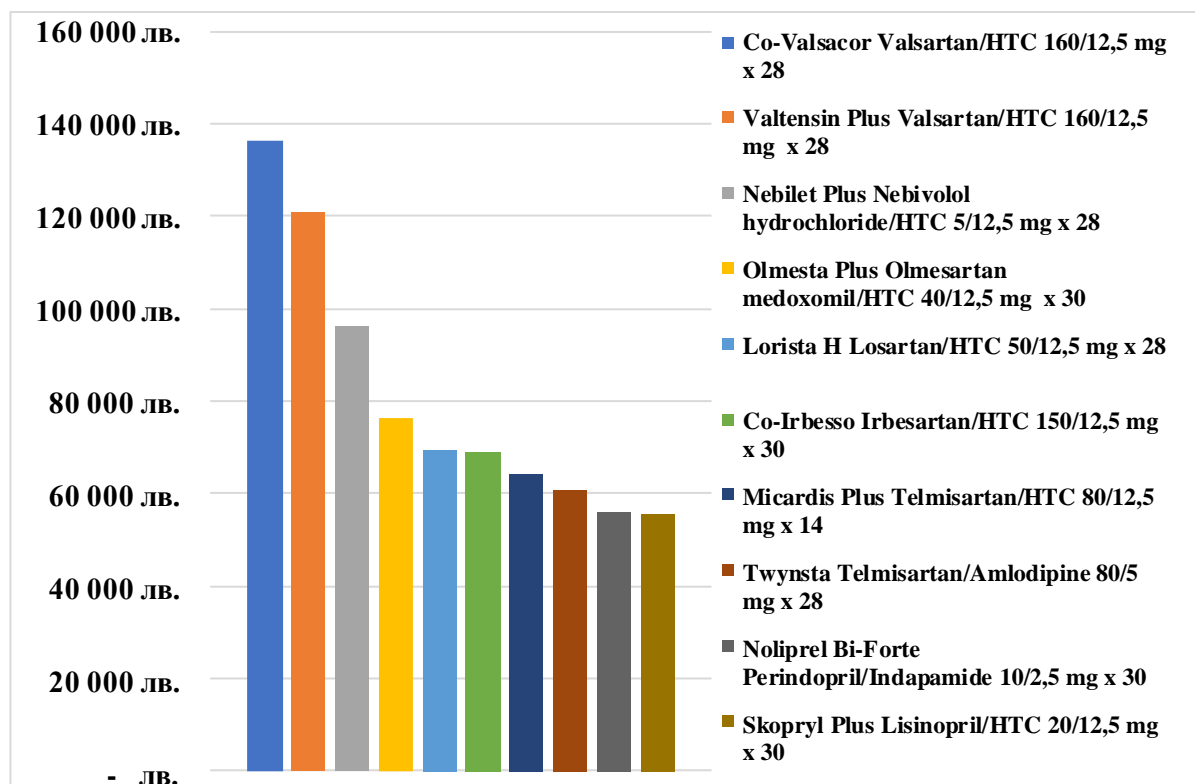
Както през 2017 година, така и през 2018 година, прави сериозно впечателние присъствието на двата централно действащи антиадренергични агенти – Rilmenidine и Мохонidine. Те запазват трето място в разходите за брой опаковки, с дял от 5.60% от общите разходи или 8.30% от разходите за лекарствени продукти, съдържащи едно фармакологично активно вещество.



Фигура 10. Първите 10 лекарствени продукти по INN, количество на активно вещество и брой таблетки, определени като DDD/година през 2018 година

За да проверим на макроравнище дали е налице или съответно липсва рационална лекарствена употреба при лечението на пациенти с неусложнена есенциална хипертония, за 2018 година изчислихме показателя DDD/година и установихме първите моно лекарствени продукти по INN, количество на активно вещество и брой таблетки в опаковка.

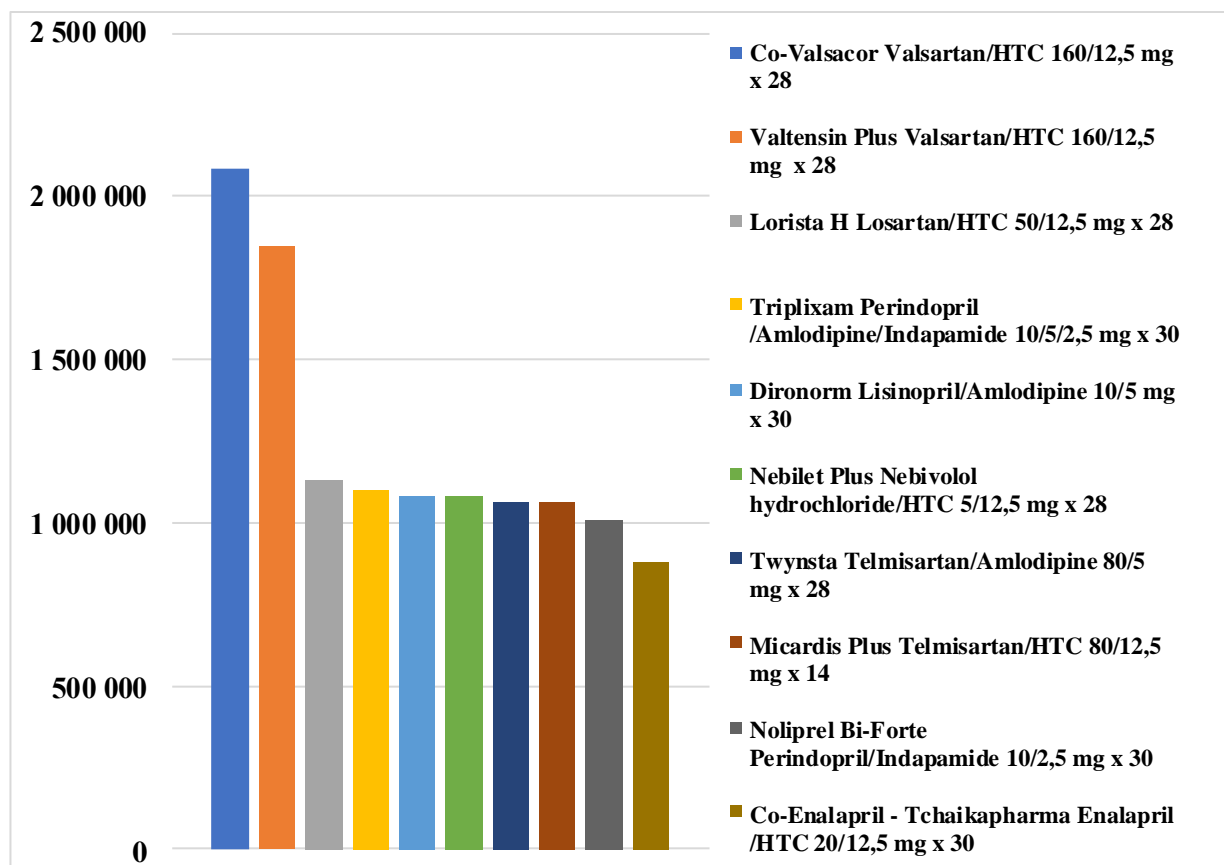
За разлика от 2017 година, през 2018 година най-висок дял по този показател заема групата на ACE-инхибиторите – Enalapril и Ramipril. Те изместват от първото място калциевите антагонисти – Amlodipine и Lercanidipine и изместената група попада през 2018 година на трето място. Второто място се заема от групата на бета-блокериите – Nebivolol и Bisoprolol. Valsartan за поредна годината остава единственият представител на групата на АРБ. Той запазва своя относителен дял според горепосочените критерии. Сходна е ситуацията при лечението с единствения представител на сулфонамидите – Indapamide.



Фигура 11. Най-предписвани комбинирани лекарствени продукти, като разход съдържащи фиксирани дозови форми по търговско наименование и INN през 2018 година

По отношение комбинирани антихипертензивни лекарствени продукти като избор за лечение на МКБ II0, тенденцията се запазва – заемат дял от близо 1/3 от общото потребление на лекарствени продукти в сегмента, реимбурсиран от здравната каса. На фигурата представяме най-предписваните комбинирани лекарствени продукти по международни непатентни наименования, като реимбурсен разход в левове.

Най-често предписваните отново са лекарствените продукти, съдържащи комбинации от АРБ и тиазиден диуретик (Valsartan/Telmisartan/Irbesartan/Olmesartan/Losartan в комбинация с Hydrochlorothiazide), като заемат дял от 6.35% от общите разходи или 19.60% от разходите за комбинирани лекарствени продукти. Шест от първите десет комбинации, са от АРБ и тиазиден диуретик, по подобие на 2017 година. По посочения критерий най-честият избор за терапия отново е Valsartan/Hydrochlorothiazide. В същото време се отчита и значителен ръст в употребата на комбинирания лекарствен продукт – Nebivolol/Hydrochlorothiazide.



Фигура 12. Най-предписвани комбинирани лекарствени продукти като DDD/година, съдържащи фиксирани дозови форми по търговско наименование и INN през 2018 година

Направихме анализ на най-предписваните комбинирани лекарствени продукти като DDD/година за 2018 година. Установихме, че първите три позиции се заемат от лекарствен продукт, който е комбинация от АРБ и тиазиден диуретик, като най-предписвани са Valsartan/Hydrochlorothiazide и Losartan/Hydrochlorothiazide. Общият брой DDD/година за тези три продукта е 5 061 563 DDD. Това представлява дял от 5.24% от общия брой DDD/година или 10.47% от дела на комбинираните лекарствени продукти. Наблюдаваме сходство сред първите десет представители през 2018 година спрямо 2017 година като единствените различия се определят от разликата в общия брой DDD/година за съответните лекарствени продукти.

Изчислихме още два съществени показателя на лекарствената използваемост – DDD на човек от населението за 1 година (DDDs per inhabitant per year) и DDD на 1000 човека от населението за 1 година (DDDs per 1000 inhabitants per day). Анализите са направени, според числеността на населението на България – 7 000 039 жители за 2018 година. На първите 3 позиции са калциев антагонист и бета-блокери.

Таблица 4. DDD на човек от населението за 1 година (DDD per inhabitant per year) и DDD на 1000 човека от населението за 1 година (DDD per 1000 inhabitants per day) за 2018 година

INN	DDD	DDD/inhabitant/year	DDD/1000/day
Amlodipine	4 576 629	0.65	1.79
Nebivolol	4 337 491	0.62	1.70
Bisoprolol	4 148 905	0.59	1.62
Ramipril	3 845 862	0.55	1.51
Lercanidipine	3 485 397	0.50	1.36
Enalapril	3 414 463	0.49	1.34
Valsartan	2 970 768	0.42	1.16
Indapamide	2 759 667	0.39	1.08
Telmisartan	2 651 718	0.38	1.04
Moxonidine	2 632 215	0.38	1.03

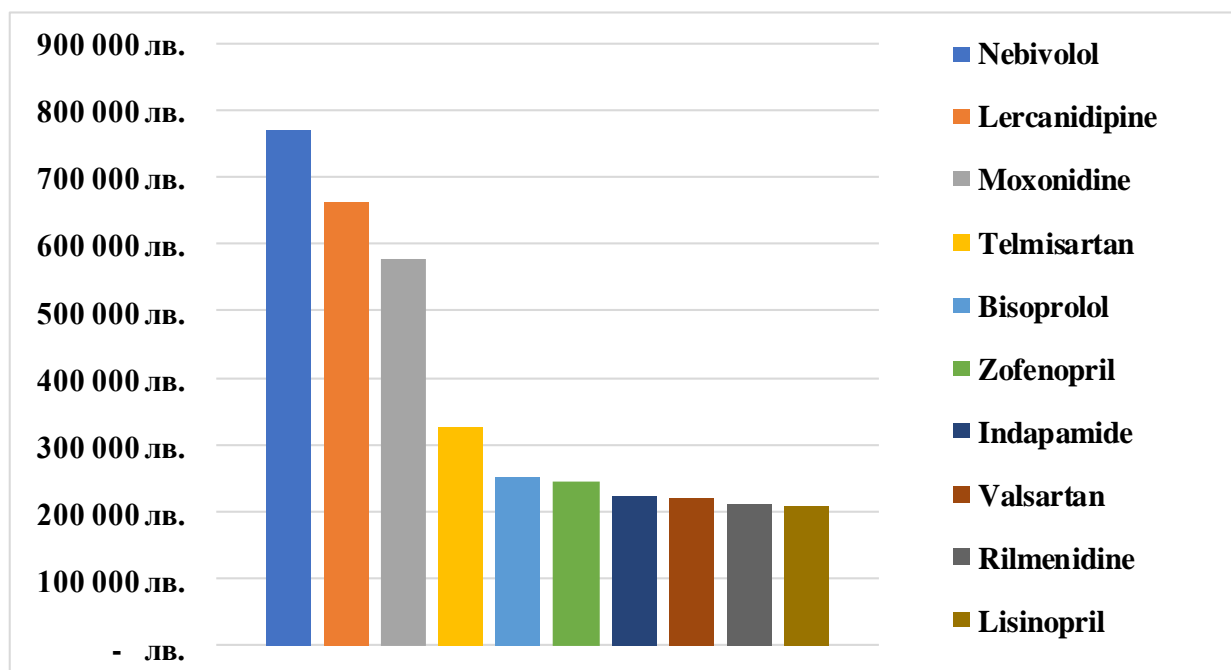
През следващата календарна година се наблюдава спад в общия брой пациенти, диагностицирани с първична есенциална хипертония, чието амбулаторно лечение се заплаща от бюджета на НЗОК – 1 181 706 души. Пациентите с неусложнена есенциална артериална хипертония са 119 240 души.

Средставата, които са необходими, за да обезпечат лечението на тези пациенти, възлизат на 8 029 776.18 лв. Или това са 67.34 лв. за един пациент, за една календарна година, 5.61 лв. за тридесет дневен период или малко над 0.18 лв. на дневна база. Сумата от 8 029 776.18 лв., преимуществено служи за осигуряване на лечение на пациентите с монопродукти – 5 560 631.74 лв. (относителен дял 69.25%), срещу 2 425 658.41 лв. за лечение с комбинирани лекарствени продукти (относителен дял 30.21%).

Отделените от НЗОК пари за лечение на неусложнена есенциална хипертония, за един пациент, през 2019 година са равни на 0.36% от brutния продукт на глава от населението, изчислен чрез паритет на покупателната способност (14 800 евро). В сравнение с 2018 година, установяваме ръст от 0.04% на средствата, отделени от НЗОК, за лечение на пациенти с есенциална хипертония.

Разходите за реимбурсиране на лечението на амбулаторно болни пациенти за 2019г. са 1 313 770 234 лв. Разходите за лекарства за лечение на първична есенциална хипертония като дял от общите здравни разходи за лекарства на НЗОК са равни на 0.61%. Наблюдава се спад в процентното изражение на тези разходи спрямо предходните години, част от дисертационния труд.

Следвайки вече установения ред за проследяване на терапевтичните стратегии при пациенти с артериална хипертония, направихме същите анализи и за 2019 година.



Фигура 13. Най-предписвани лекарствени продукти по INN, според изплатените от бюджета на НЗОК, суми (top ten) през 2019 година. Разходите са посочени в левове (1 Euro=1.95583 BGN)

Сред първите 10 лекарствени продукти, които са най-предписвани, съгласно изплатените от бюджета на НЗОК суми, попадат следните INN: бета-блокери (Nebivolol, Bisoprolol), АРБ (Telmisartan, Valsartan), АСЕ-инхибитори (Zofenopril, Lisinopril), Са-антагонисти (Lercanidipine), централно действащи антихипертензивни (Moxonidine, Rilmenidine), сулфонамидни диуретици (Indapamide).

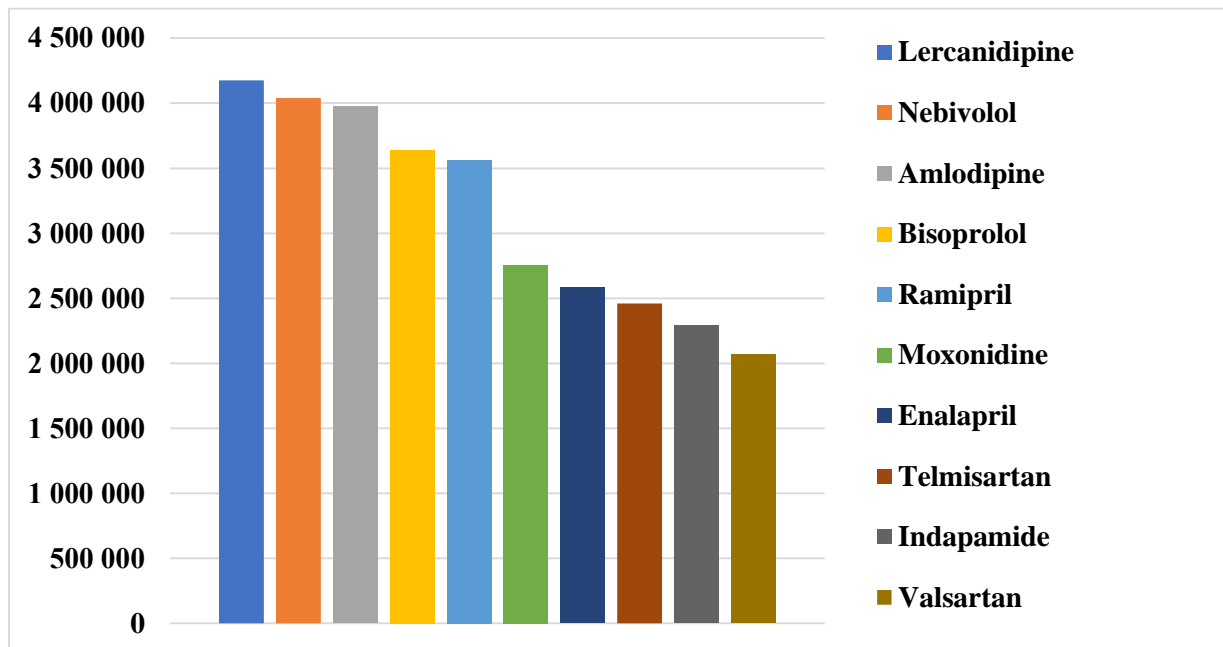
Сравнявайки данните с тези от 2018 година, установихме, че INN Olmesartan, който според препоръката на ESC и ESH за поведение при лечение на артериална хипертония, е сред първите избори за лечение, бива изместен от списъка на първите 10. Интересен факт е, че сред първите 10 се появява още един представител на групата на централно действащите антихипертензивни лекарства – Rilmenidine.

Общата стойност, на посочените във Фигура 13 продукти, е 3 698 612 лв. Делът им спрямо общите разходи на НЗОК за 2019 година за лечение на първична есенциална хипертония е 46.06%, което представлява нарастване спрямо 2018 година.

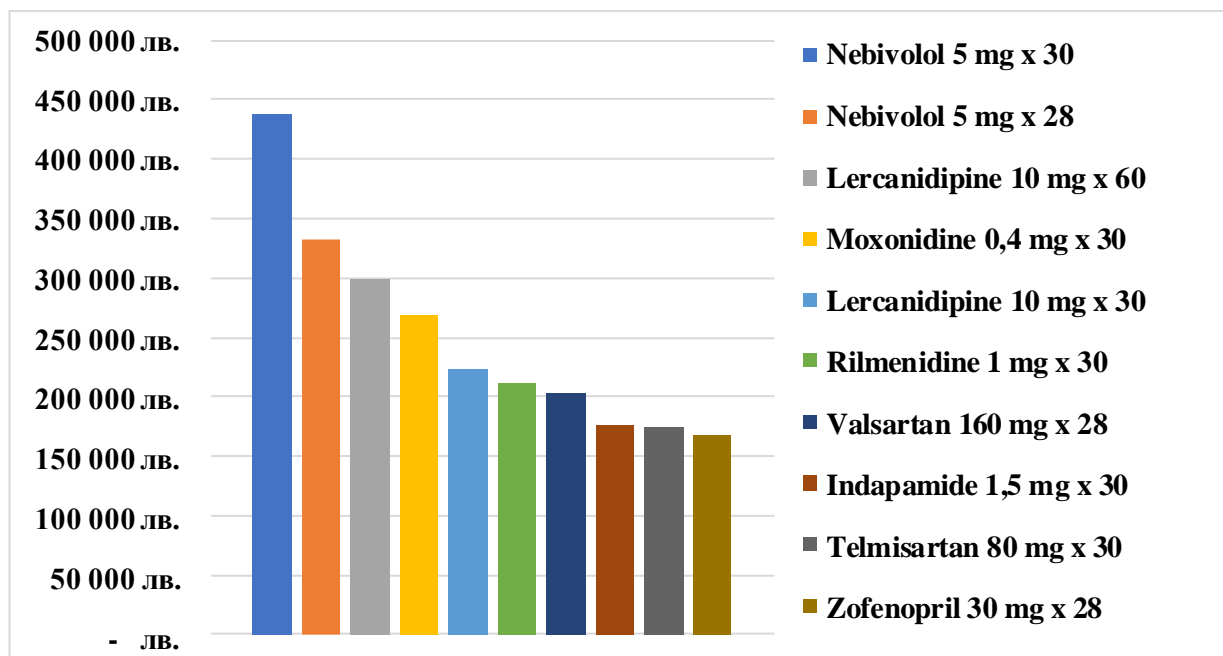
Изследвахме кои са най-предписваните лекарствени продукти по INN на базата на абсолютен брой DDD за 2019 година (Фигура 14). В тази класация взимат участие следните продукти: Amlodipine, Nebivolol, Bisoprolol, Ramipril, Lercanidipine, Enalapril, Valsartan, Indapamide, Telmisartan и Moxonidine. Няма промяна в продуктите в този списък, в сравнение с 2018 година. Но за разлика от предходната година, през 2019 година на първа позиция по абсолютен брой DDD е Са-антагонист Lercanidipine с 4 176 124 DDD. Това показва, че неговата използваемост през 2019 година е нарастнала и той от пета позиция, сега заема първото място. Второ място се запазва от бета-блокера Nebivolol, а на трета позиция застава Са-антагонист Amlodipine. Очевидно от данните става ясно, че от първите три продукта два са Са-антагонисти.

Според препоръките на Европейското кардиологично дружество и Европейското дружество по хипертония, калциевите антагонисти не са първи избор за лечение на артериална хипертония, включително и като се вземе предвид и риска от възникване на

редица нежелани лекарствени реакции. Общият брой DDD на първите 10 продукта е 31 551 773 DDD, което представлява дял от 35.28% от общия абсолютен брой DDD на монопродуктите и комбинираните продукти за лечение на есенциална артериална хипертония (фигура 15).



Фигура 14. Най-предписвани лекарствени продукти по INN, определени като абсолютен брой DDD през 2019 година



Фигура 15. Разходи за лекарствени продукти за 2019 година, изчислени като брой опаковки

Следващият показател, който изчислихме за текущата година определя кои са най-предписваните и използвани за лечение във въпросния сегмент лекарствени продукти, според броя опаковки, които НЗОК заплаща.

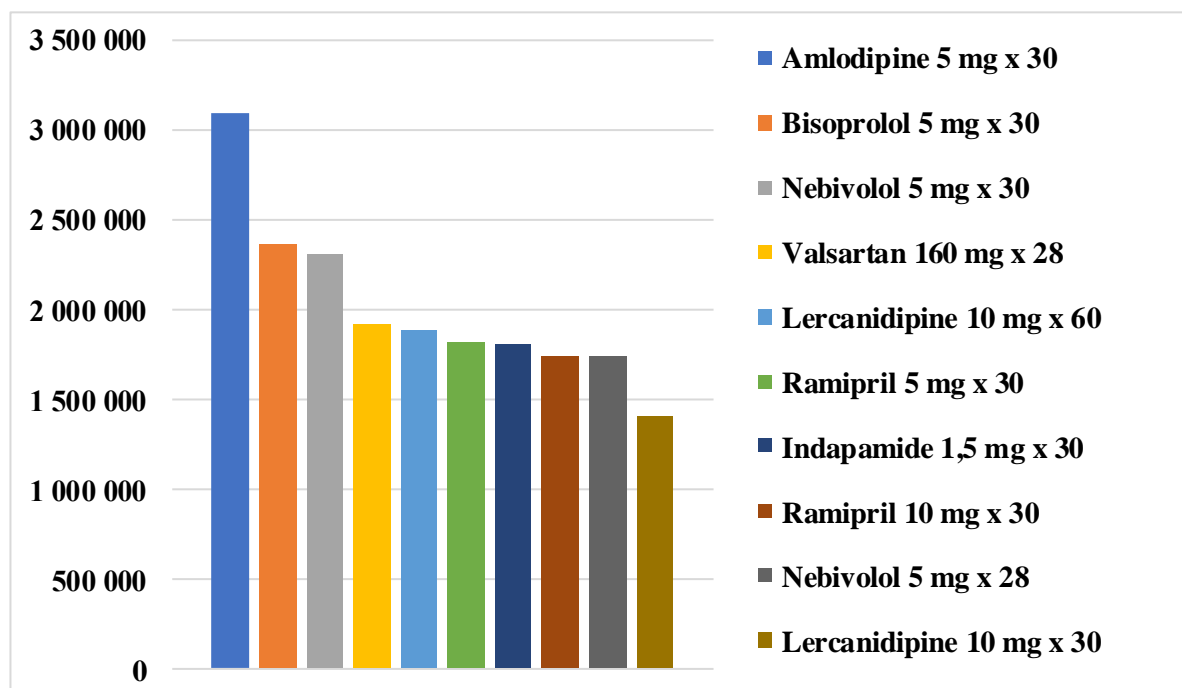
Не се наблюдава промяна в продуктите, присъстващи в този списък, в сравнение с 2018 година.

На първо място, по обща стойност на разходите се позиционира отново бета-блокертът Nebivolol, чрез своите разновидности в броя на таблетките в опаковка – 770 567 лв. На второ място е Са-антагонист Lercanidipine с 521 452 лв. Третото място се заема от централно действащия Мохонидин – 269 244 лв. Общата стойност на първите два INN – Nebivolol и Lercanidipine е 1 292 019 лв., което е значителен ръст спрямо 2018 година. Делът на тези продукти е 16.09% от общите разходи или 23.25% от разходите за монопродукти. Антиадренерчините продукти Rilmenidine и Мохонидин, запазват третото място, като група и имат дял от 5.99% от общите разходи или 8.65% от разходите за монопродукти. Това е показателно, че има лекарствената използваемост на тези продукти, противно на разписаните препоръки в европейските фармакотерапевтични ръководства.

След направен анализ на първите 10 лекарствени продукти по INN, количество на активно вещество, което съдържат, както и брой таблетки в опаковка, определени като DDD/година, установихме, че в тази група попадат: бета-блокертите – Bisoprolol и Nebivolol, Са-антагонисти – Amlodipine, Lercanidipine, АСЕ инхибитори – Ramipril, АРБ– Valsartan и сулфонамидни диуретици – Indapamide (Фигура 16).

За разлика от 2018 година, през 2019 година сред първите 10 не попада АСЕ-инхибиторът Enalapril, а на негово място се появява още една разновидност на Са-антагонист – Lercanidipine, опаковка с 30 таблетки.

През 2019 година, най-висок дял в тази класация имат бета-блокертите – Nebivolol и Bisoprolol – 6 403 221 DDD/година. Те изместват от първото място Са-антагонисти, които заемат втората позиция. Третото място отново е за групата на АСЕ-инхибиторите. За поредна година, единственият АРБ в този анализ е Valsartan.



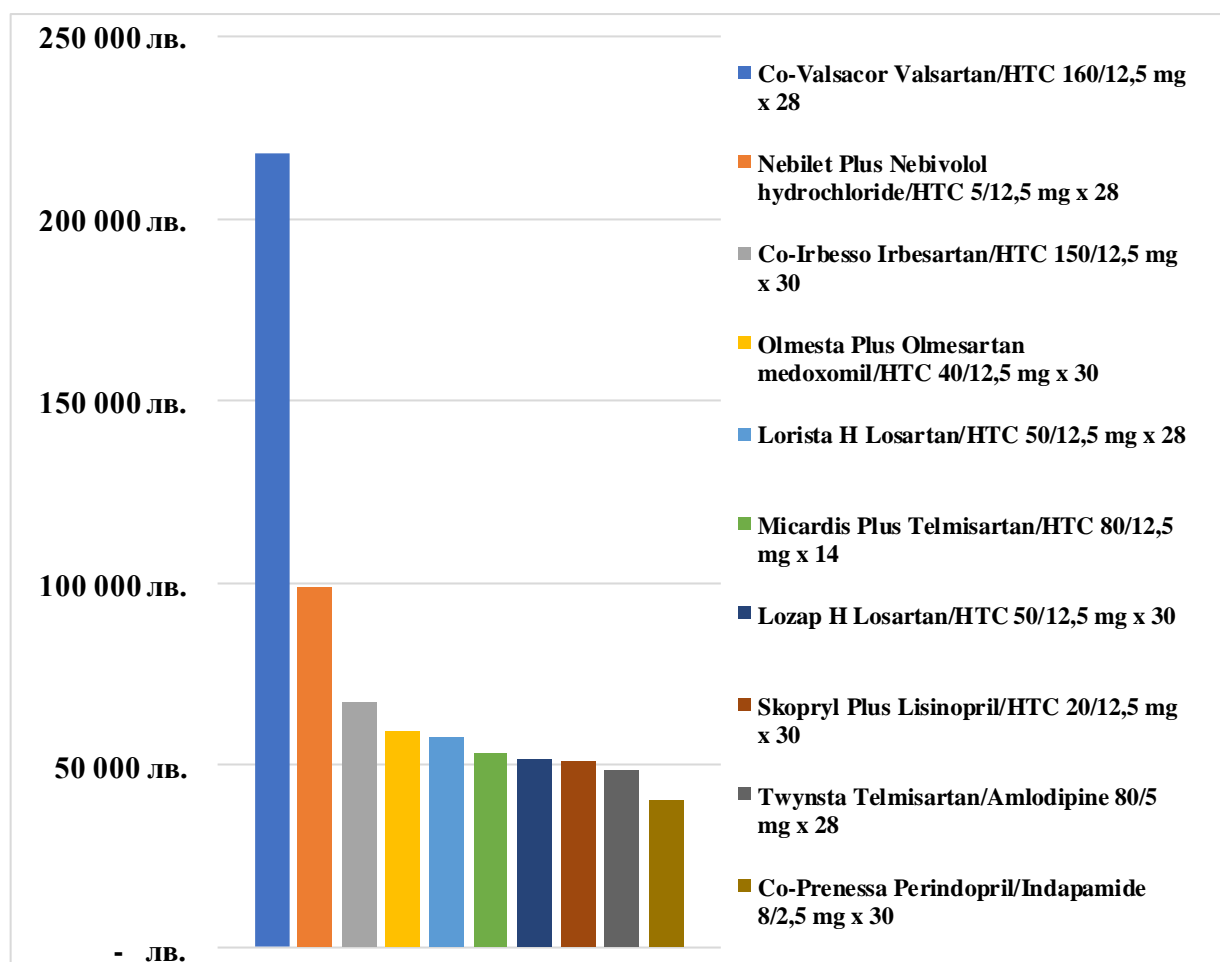
Фигура 16. Първите 10 лекарствени продукти по INN, количество на активно вещество и брой таблетки, определени като DDD/година през 2019 година

В сравнение с 2018 година, през 2019 имаме промяна в първите 10 най-предписвани комбинирани лекарствени продукти като разход съдържащи фиксирани дозови форми по търговско наименование и INN (Фигура 17).

Най-честият избор за лечение е комбинацията Valsartan/Hydrochlorothiazide (с търговско име – Co-Valsacor) и бележи огромен ръст спрямо предходната година. На второ място се нарежда комбинацията от бета- блокер и хидрохлоротиазид (с търговско наименование - Nebilet Plus). В сравнение с 2018 година, той запазва своята стойност.

От топ 10 отпада комбиниран продукт, съдържащ Valsartan/Hydrochlorothiazide (с търговско име – Valtensin Plus) и се появява друг лекарствен продукт, съдържащ същите видове активни вещества – а именно още една комбинация от Losartan/Hydrochlorothiazide (с търговско име – Lozap H).

Както и през 2018 година, така и през 2019 година, комбинираните продукти, съдържащи АРБ/хидрохлоротиазид са шест от десет. Те заемат 6.32% дял от общите разходи или 20.92% от разходите за комбинирани лекарствени продукти. В сравнение с 2018 година, това е ръст с близо 1.32%. Очевидно тази комбинация става все по-предпочитана от практикуващите лекари.



Фигура 17. Най-предписвани комбинирани лекарствени продукти, като разход съдържащи фиксирани дозови форми по търговско наименование и INN през 2019 година

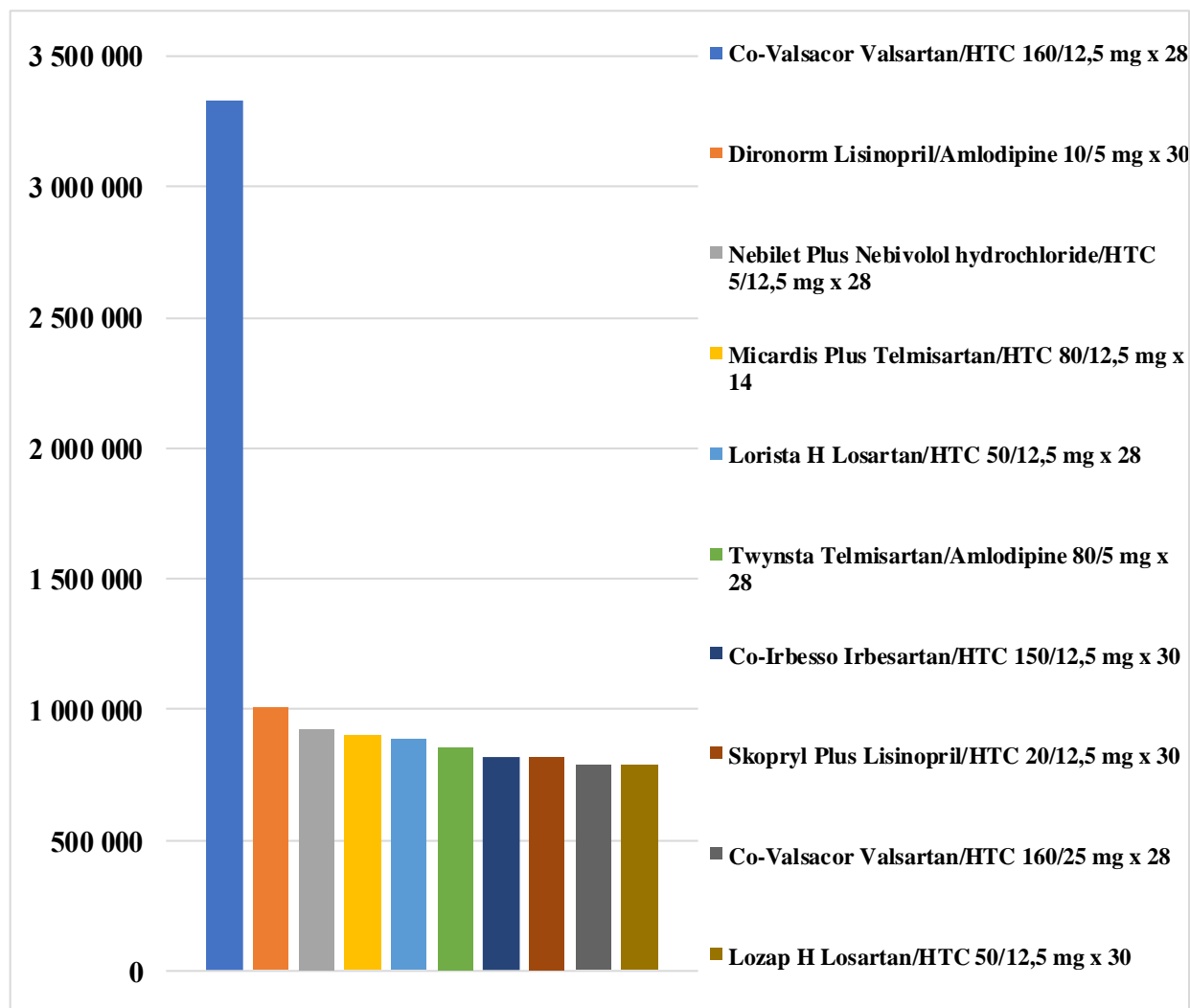
След направен анализ на най-предписваните комбинирани лекарствени продукти като DDD/year за 2019 година, установихме, че първото място се заема отново от комбинацията Valsartan/Hydrochlorothiazide (Co-Valsacor), която има огромен ръст от

близо 62.59%, в сравнение с 2018 година. Имаме промяна в представителите, заемащи второто и третото място (Фигура 18).

През 2018 година тези места се заемаха от Valtensin Plus (съответно Valsartan/Hydrochlorothiazide) и Lorista H (Losartan/Hydrochlorothiazide), които са представители на комбинацията АРБ/хидрохлоротиазид.

През 2019 година, на второто и третото място застават комбинациите Dironorm (Lisinopril/Amlodipine) и Nebilet Plus (Nebivolol/Hydrochlorothiazide).

През 2019 година, имаме повишено предписване на комбинираните продукти със състав АРБ с тиазиден диуретик, като техният брой в топ 10 вече е шест, за разлика от 2018 година, когато са само 4 продукта.



Фигура 18. Най-предписвани комбинираните лекарствени продукти като DDD/година, съдържащи фиксирани дозови форми по търговско наименование и INN през 2019 година

Анализите за изчисление на DDD на човек от населението за 1 година (DDDs per inhabitant per year) и DDD на 1000 човека от населението за 1 година (DDDs per 1000 inhabitants per day) са направени съобразно населението на България към декември 2019 година, а именно – 6 951 482 жители.

На първите 3 позиции са калциеви антагонисти и бета-блоккер.

Използваемостта на Са-антагонисти се е увеличила през 2019 година.

Таблица 5. DDD на човек от населението за 1 година (DDD per inhabitant per year) и DDD на 1000 човека от населението за 1 година (DDD per 1000 inhabitants per day) за 2019 година

INN	DDD	DDD/inhabitant/year	DDD/1000/day
Lercanidipine	4 176 124	0.60	1.65
Nebivolol	4 041 366	0.58	1.59
Amlodipine	3 974 056	0.57	1.57
Bisoprolol	3 641 297	0.52	1.44
Ramipril	3 562 829	0.51	1.40
Moxonidine	2 754 901	0.40	1.09
Enalapril	2 581 859	0.37	1.02
Telmisartan	2 459 170	0.35	0.97
Indapamide	2 290 523	0.33	0.90
Valsartan	2 069 648	0.30	0.82

Според данните, предоставени ни от НЗОК за 2020 година, общият брой пациенти с първична хипертония е 1 147 943 души. Продължава да се наблюдава спад в броя пациенти, които получават лечение по линия на здравноосигурителния фонд (около 33 000 пациенти по-малко в сравнение с 2019 година). Пациентите с първична неусложнена есенциална артериална хипертония, с код по МКБ I10, са 109 246 или 9.52 % от всички хипертоници.

Таблица 6. Брой болни през 2020 година с различни видове първична хипертония по МКБ, лечението на които се заплаща от НЗОК

Код	Видове първична артериална хипертония	Брой болни n / Относителен дял %
I10	Hypertensio arterialis essentialis (primaria)	109 246 / 9.52
I11	Morbus cordis hypertensivus	
I11.0	Morbus cordis hypertensivus cum insufficientia cordis (congestiva)	160 265 / 13.96
I11.9	Morbus cordis hypertensivus sine insufficientia cordis (congestiva)	873 373 / 76.08
I12	Morbus renalis hypertensivus	
I12.0	Morbus renalis hypertensivus cum insufficientia renis	399 / 0.03
I12.9	Morbus renalis hypertensivus sine insufficientia renis	398 / 0.03
I13	Morbus cordis et morbus renis hypertensivus	
I13.0	Morbus cordis et morbus renis hypertensivus cum insufficientia cordis (congestiva)	3 659 / 0.32
I13.1	Morbus cordis et morbus renis hypertensivus cum insufficientia renis	339 / 0.03

И13.2	Morbus cordis et morbus renis hypertensivum cum insufficientia cordis (congestiva) et insufficientia renis	264 / 0.02
--------------	--	------------

Най-голям дял заемат болните с хипертонично сърце без (застойна) сърдечна недостатъчност – 873 373 души или 76.08%. На второ място са болните с хипертонично сърце със (застойна) сърдечна недостатъчност – 160 265 души или 13.96%. Броят болни и тяхното разпределение по вида на усложненията на първичната есенциална хипертония, класифицирани по МКБ, са представени в Таблица 6.

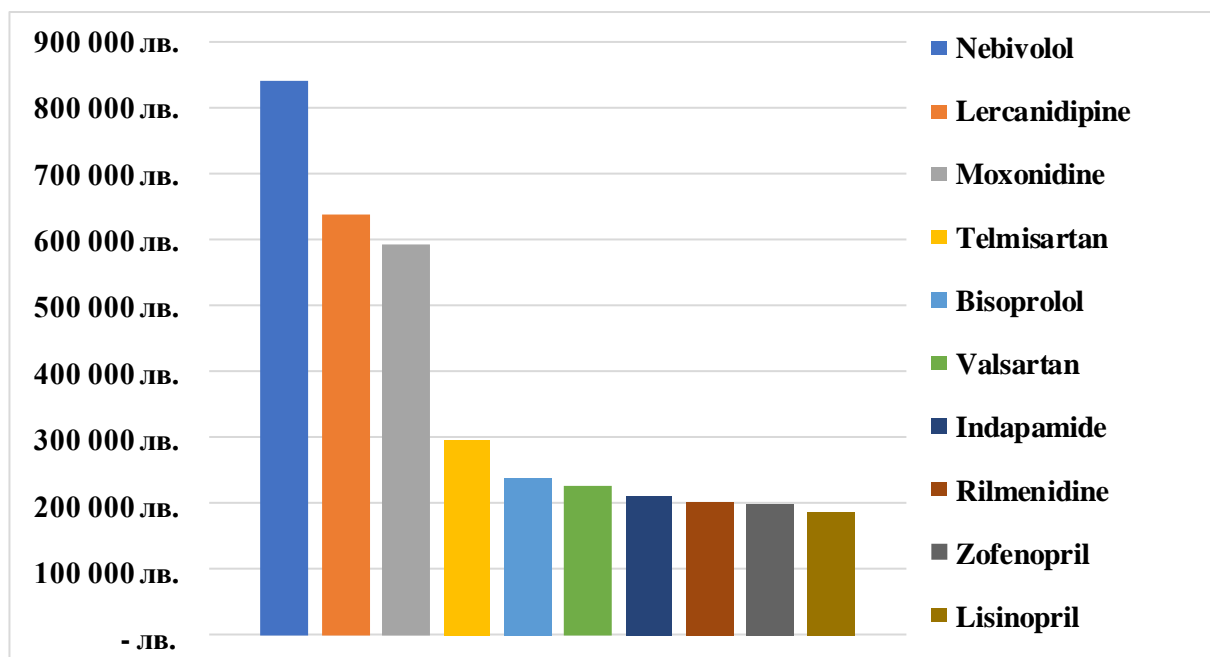
През 2020 година, НЗОК отделя от своя бюджет 7 728 217.13 лв. за лечение на заболяването по МКБ I10. Според тази сума, разходът за един пациент на година (cost per capita per year) е 70.74 лв., месечният разход (cost per month) е 5.90 лв., а разходът на ден (cost per treatment day) – 0.19 лв. Очевидно разходът за един пациент, в сравнение с предходните години, се увеличава. Сумата от 7 728 217.13 лв. се разделя отново на две големи групи – разходи за монопродукти 5 322 141.85 лв. (относителен дял 68.87%) и разходи за комбинирани лекарствени продукти 2 406 075.25 лв. (относителен дял 31.13%).

Отделените от НЗОК средства за лечение на неусложнена есенциална хипертония за един пациент през 2020 година са равни на 0.41% от brutния продукт на глава от населението, изчислен чрез паритет на покупателната способност (16 268 евро). В сравнение с 2019 година, установяваме ръст от 0.05% на средствата, отделени от НЗОК за лечение на пациенти с есенциална хипертония.

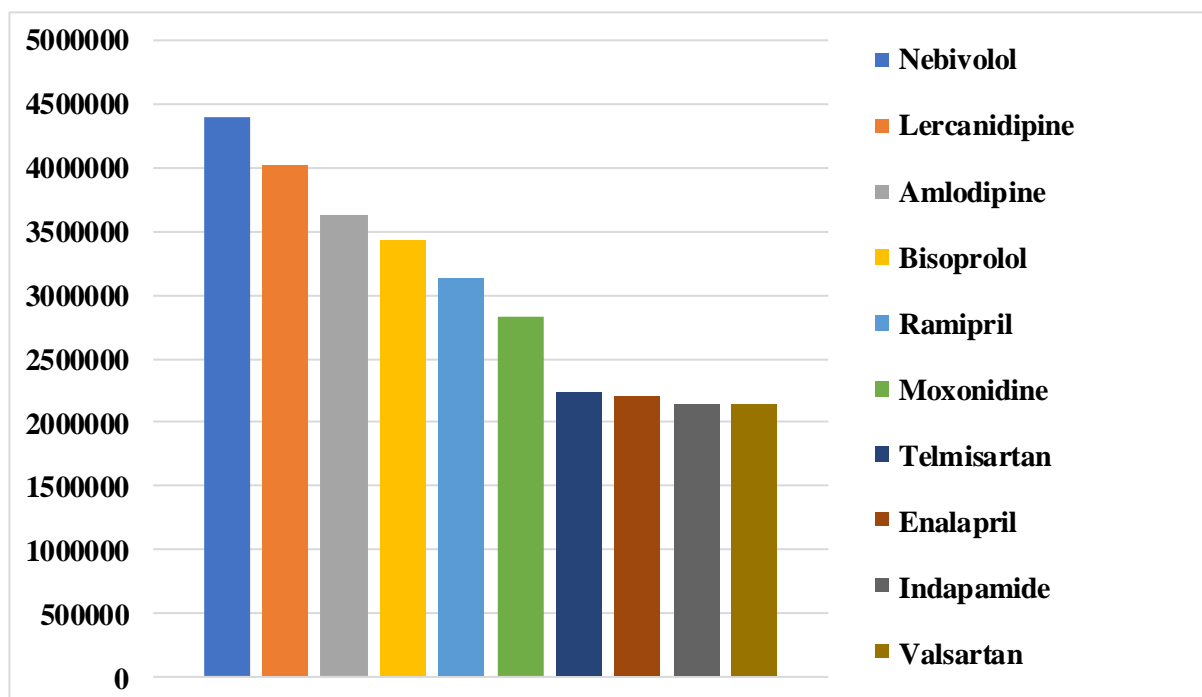
Разходите за реимбурсиране на лечението на амбулаторно болни пациенти за 2020 г. са 1 513 045 143 лв. Разходите за лекарства за лечение на първична есенциална хипертония, като дял от общите здравни разходи за лекарства на НЗОК, са равни на 0.51%. Тенденциозният спад в тези разходи, спрямо предходните години, продължава и през 2020 година.

По аналогия с предишните години, нашият анализ за лекарствената използваемост в изучавания сегмент започва с проучване на най-предписваните лекарствени продукти по INN, според изплатените от бюджета на НЗОК суми. На първите 10 места попадат: бета-блокери (Nebivolol, Bisoprolol), АРБ (Telmisartan, Valsartan), АСЕ-инхибитори (Zofenopril, Lisinopril), Са-антагонисти (Lercanidipine), централно действащи антихипертензивни (Moxonidine, Rilmenidine), сулфонамидни диуретици (Indapamide).

При направеното сравнение с 2019 година, установихме, че няма промяна в top-ten листата. Общата стойност на първите 10 продукта е 3 626 334 лв. и съответно техният дял спрямо общите разходи на НЗОК за 2020 година за лечение на първична есенциална хипертония, е 46.92%, което потвърждава тенденцията на ръст по този показател, тъй като през 2019 година, техният дял е 46.06%, а през 2018 година – 44.24%.



Фигура 19. Най-предписвани лекарствени продукти по INN, според изплатените от бюджета на НЗОК, суми (top ten) през 2020 година. Разходите са посочени в левове (1 Euro=1.95583 BGN)



Фигура 20. Най-предписвани лекарствени продукти по INN, определени като абсолютен брой DDD през 2020 година

През 2020 година, няма промяна в продуктите, съдържащи се в списъка на първите 10 най-предписвани лекарствени продукти по INN, определени като абсолютен брой DDD. За разлика от 2019 година, през 2020 година на първо място по този

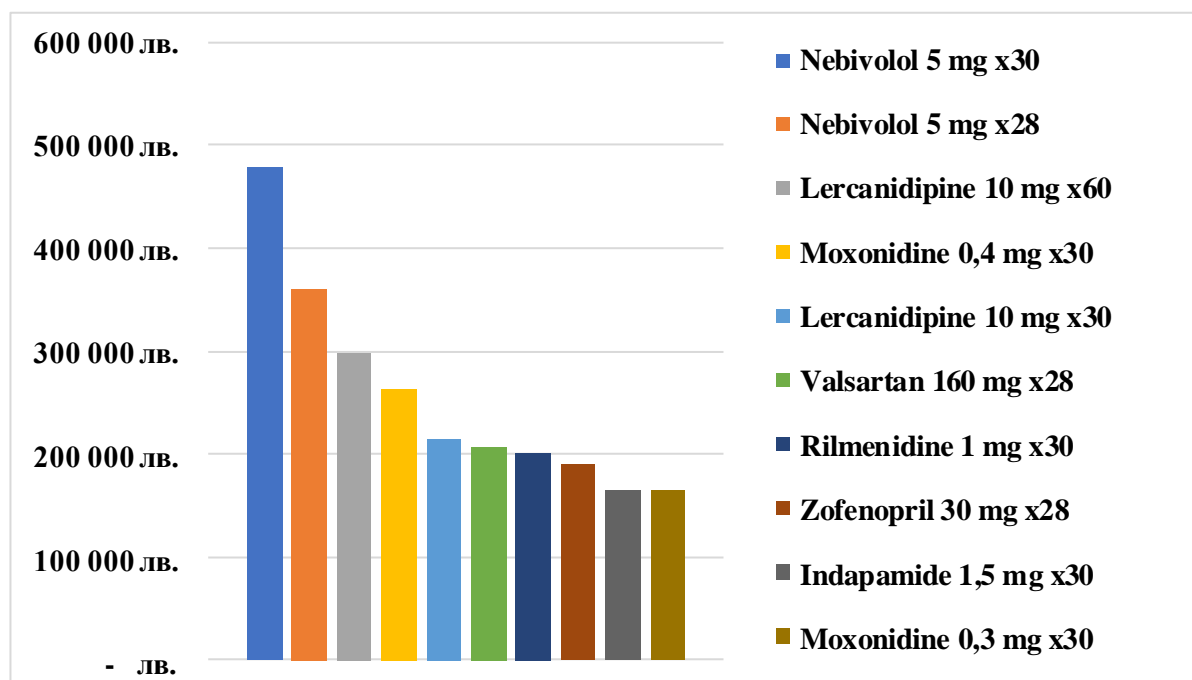
показател се намира бета-блокертът Nebivolol, с абсолютен брой DDD – 4 398 532, който измества Са-антагонист – Lercanidipine от първото място. Lercanidipine заема второ място в тази класация. Третата позиция се запазва от Са-антагонист Amlodipine. Отново сред първите три продукта имаме два представителя на групата на Са-антагонисти, които не се считат като първи избор за лечение. Общият абсолютен брой DDD на първите 10 продукта е 30 136 082 DDD, което представлява 35.24% от общия абсолютен брой DDD на монопродуктите и комбинираните продукти за лечение на есенциална артериална хипертония.

След измерване на направените разходи за лекарствени продукти, изчислени като брой опаковки, установихме съществени промени сред първите 10 продукта спрямо 2019 година (Фигура 21).

През 2020 година, в този списък не попада АРБ с INN Telmisartan, който е сред едни от първите линии за лечение на неусложнена есенциална хипертония. Централно действащият антиадренергичен Мохонидин вече има две разновидности сред първите 10 продукта в анализа.

Първото място отново се заема от бета-блокера Nebivolol, с обща стойност – 838 668 лв. На второ място излиза групата на централно действащите антихипертензивни продукти, с представители – Мохонидин и Rilmenidine – 628 892 лв. Те изместват от второто място Са-антагонист Lercanidipine, който заема вече третото място, с обща стойност – 513 988 лв, но въпреки това остава с твърде висок дял на лекарствена използваемост. Първите две групи лекарства са с обща стойност от 1 467 560 лв., което е 18.99% от общите разходи или 27.57% от разходите за монопродукти. Lercanidipine има дял от 6.65% от общите разходи или 9.66% от разходите за монопродукти.

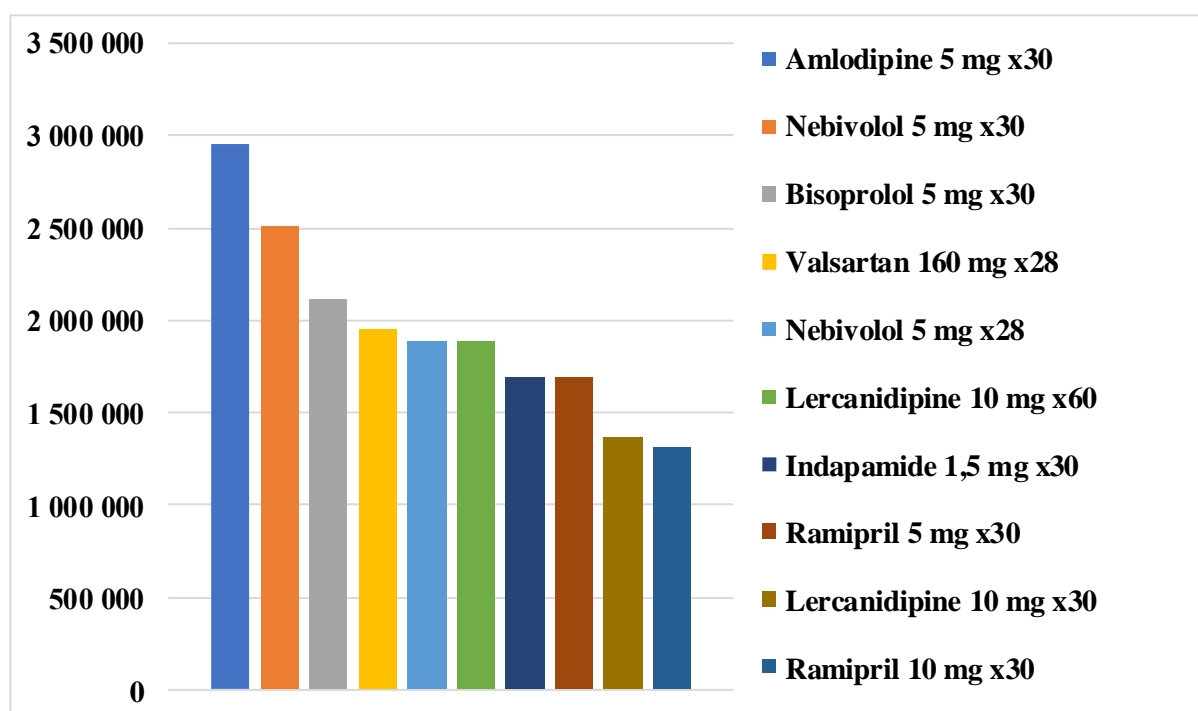
В разрез с международно приетите препоръки, се повишава използваемостта на лекарствени продукти, които не са първа линия на терапия за есенциална артериална хипертония.



Фигура 21. Разходи за лекарствени продукти за 2020 година, изчислени като брой опаковки

На Фигура 22 е илюстрирано сравнението между първите 10 лекарствени продукта по INN, количество на активно вещество и брой таблетки, определени като DDD/година за 2019 и 2020 година. Не наблюдаваме промяна в продуктите, присъстващи в тази листа. Най-предписван отново са бета-блокериите Nebivolol и Bisoprolol – 6 509 899 DDD/година, което, в сравнение с 2019 година, представлява значителен ръст.

Няма промяна във второто и третото място в тази класация. Valsartan запазва своя дял, като има малък ръст през 2020 година като относителна стойност. Идентичен е случаят и със сулфонамидния диуретик – Indapamide.



Фигура 22. Първите 10 лекарствени продукти по INN, количество на активно вещество и брой таблетки, определени като DDD/година през 2020 година

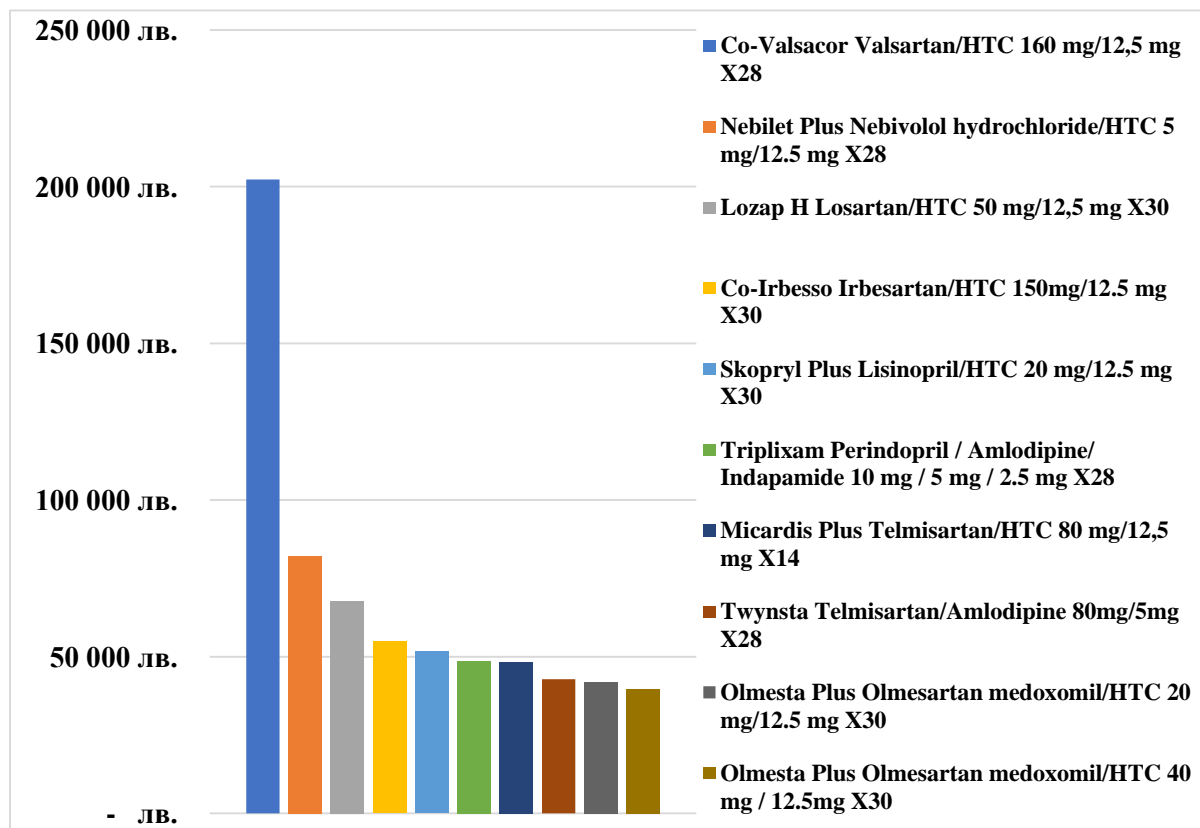
Най-предписваните комбинирани лекарствени продукти, като разход съдържащи фиксирани дозови форми по търговско наименование и INN за 2020 година, са комбинациите от АРБ/хидрохлоротиазид (Co-Valsacor, Lozap H, Co-Irbesso, Micardis Plus, Olmesta Plus 20/12,5 и Olmesta Plus 40/12,5), АСЕ инхибитор/тиазиден диуретик (Skopryl Plus), бета-блокери/тиазиден диуретик (Nebilet Plus), АРБ/Са-антагонисти (Twynsta) и тройната комбинация АСЕ инхибитор/Са-антагонист/тиазиден диуретик (Triplixam) – Фигура 23.

Първото място отново се заема от комбинацията Valsartan/Hydrochlorothiazide от представителя Co-Valsacor. За разлика от 2019 година, през 2020 година в топ 10 не влиза един от представителите на Losartan/Hydrochlorothiazide – с търговско наименование Lorista H, а се отчита по-висока лекарствена употреба на Olmesartan/Hydrochlorothiazide и тази комбинация вече има два представителя в топ 10. Друг интересен факт е, че през 2020 година за първи път в този измерител се появява и тройна фиксирана комбинация – Triplixam (Perindopril/Amlodipine/Indapamide).

Според ръководството на ESC/ESH съчетанието на три активни вещества се използва в случаите на резистентна хипертония, а в конкретния случай дялът на този лекарствен продукт е значителен. Сред първите 10 не присъства и друг лекарствен продукт Perindopril/Amlodipine (Co-Prenesaa).

Комбинациите между АРБ и тиазиден диуретик заемат дял от 5.88% от общите разходи за лечение на неусложнена артериална хипертония или това са 18.90% от разходите за комбинирани лекарствени продукти.

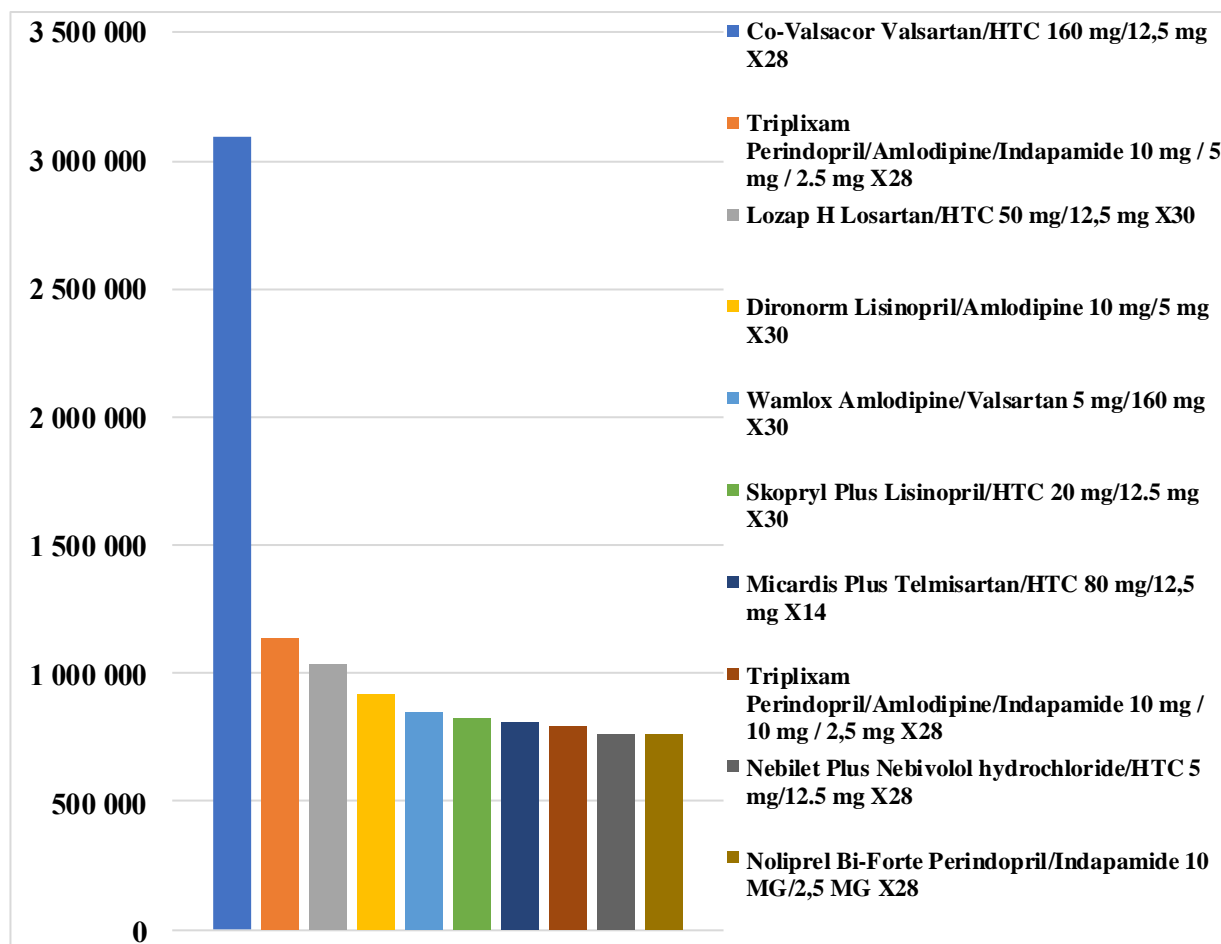
Сравнявайки с 2019 година, установяваме, че има спад с около 2% в предписването и употребата на тази лекарствена комбинация.



Фигура 23. Най-предписвани комбинирани лекарствени продукти, като разход съдържащи фиксирани дозови форми по търговско наименование и INN през 2020 година

През 2020 година, най-предписваните комбинирани лекарствени продукти като DDD/година, са Valsartan/Hydrochlorothiazide (Co-Valsacor), тройната комбинация Perindopril/Amlodipine/Indapamide в две разновидности (Triplixam), Losartan/Hydrochlorothiazide (Lozap H), Lisinopril/Amlodipine (Dironorm), Amlodipine/Valsartan (Walmox), Lisinopril/Hydrochlorothiazide (Scopryl Plus), Telmisartan/Hydrochlorothiazide (Micardis Plus), Nebivolol/Hydrochlorothiazide (Nebilet Plus) и Perindopril/Indapamide (Noliprel Bi-Forte), което може да се види на Фигура 24.

Първото място отново се заема от Valsartan/Hydrochlorothiazide с 3 091 900 DDD/year – 3.62% от общия дял или 7.05% от дела на комбинирани лекарствени продукти на база DDD/година. И в този измерител, през 2020 година, установихме повишено предписване на лекарствения продукт с три активни вещества – Perindopril/Amlodipine/Indapamide (Triplixam). Общият им брой DDD/година е 1 936 481 DDD. Това е 2.26% от общия дял или 4.42% от дела на комбинирани лекарствени продукти на база DDD/година.



Фигура 24. Най-предписвани комбинирани лекарствени продукти като DDD/година, съдържащи фиксирани дозови форми по търговско наименование и INN през 2020 година

През 2020 година, населението на България е било 6 916 548 жители. Взимайки предвид тази стойност, отново изчислихме DDD на човек от населението за 1 година и DDD на 1000 човека от населението за 1 година. На първите 3 позиции са отново калциеви антагонисти и бета-блокери. Използваемостта на Ca-антагонисти се запазва и през 2020 година.

Таблица 7. DDD на човек от населението за 1 година (DDD per inhabitant per year) и DDD на 1000 човека от населението за 1 година (DDD per 1000 inhabitants per day) за 2020 година

INN	DDD	DDD/inhabitant/year	DDD/1000/day
Nebivolol	4 398 532	0.64	1.74
Lercanidipine	4 025 066	0.58	1.59
Amlodipine	3 625 564	0.52	1.44
Bisoprolol	3 423 558	0.49	1.36
Ramipril	3 127 033	0.45	1.24
Moxonidine	2 825 210	0.41	1.12
Telmisartan	2 237 267	0.32	0.89
Enalapril	2 200 471	0.32	0.87
Indapamide	2 141 046	0.31	0.85
Valsartan	2 132 335	0.31	0.84

За целите на този дисертационен труд, проучихме какво е предписването и респективно употребата на лекарствени продукти за контрол на неусложнена есенциални хипертония и през 2021 година. Според системата на НЗОК, за посочената календарна година, са разходени средства за заплащане лечението на 1 099 608 души, диагностицирани с всички видове първична хипертония.

Таблица 8. Брой болни през 2021 година с различни видове първична хипертония по МКБ, лечението на които се заплаща от НЗОК

Код	Видове първична артериална хипертония	Брой болни n / Относителен дял %
I10	Hypertensio arterialis essentialis (primaria)	103 027 / 9.37
I11	Morbus cordis hypertensivus	
I11.0	Morbus cordis hypertensivus cum insufficientia cordis (congestiva)	149 936 / 13.64
I11.9	Morbus cordis hypertensivus sine insufficientia cordis (congestiva)	842 108 / 76.58
I12	Morbus renalis hypertensivus	
I12.0	Morbus renalis hypertensivus cum insufficientia renis	340 / 0.03
I12.9	Morbus renalis hypertensivus sine insufficientia renis	367 / 0.03
I13	Morbus cordis et morbus renis hypertensivus	
I13.0	Morbus cordis et morbus renis hypertensivus cum insufficientia cordis (congestiva)	3 306 / 0.30
I13.1	Morbus cordis et morbus renis hypertensivus cum insufficientia renis	307 / 0.03
I13.2	Morbus cordis et morbus renis hypertensivum cum insufficientia cordis (congestiva) et insufficientia renis	217 / 0.02

103 027 души са с първична неусложнена есенциална артериална хипертония (с код по МКБ I10), като това са с близо 83 000 души по-малко, в сравнение с първата година, част от 5-годишния изследван от нас период, и с 6 000 души по-малко от 2020 година.

Запзва се тенденцията за най-голям брой пациенти с хипертонично сърце без (застойна) сърдечна недостатъчност – 842 108 или 76.58% от хипертониците.

На второ място са болните с хипертонично сърце със (застойна) сърдечна недостатъчност – 149 936 или 13.64% от общия брой. Класификацията по МКБ на броя болни според вида усложнения е подробно разписана в таблица 8.

Общите разходи от бюджета на НЗОК за 2021 година за заболяването (МКБ I10) са 7 145 778.91 лв.

Разходът за един пациент на година (cost per capita per year) е отново по-висок, в сравнение с предходните години – 69.36 лв., месечният разход (cost per month) е 5.78 лв., а разходът на ден (cost per treatment day) се запазва – 0.19 лв.

За поредна година се наблюдава, че превес в разпределението на средствата от НЗОК имат монопродуктите – лечението на пациентите с тях възлиза на 4 838 944.43 лв. или това са 67.72% от общия разход. Следователно терапията, включваща комбинирани лекарствени продукти, струва на НЗОК 2 306 834.48 лв. / 32.28%.

Преизчислявайки отново тези разходи, като дял от brutния вътрешен продукт на глава от населението през паритет на покупателна способност, се установява, че отделяните суми от здравно-осигурителния фонд са 0.45% от бюджета.

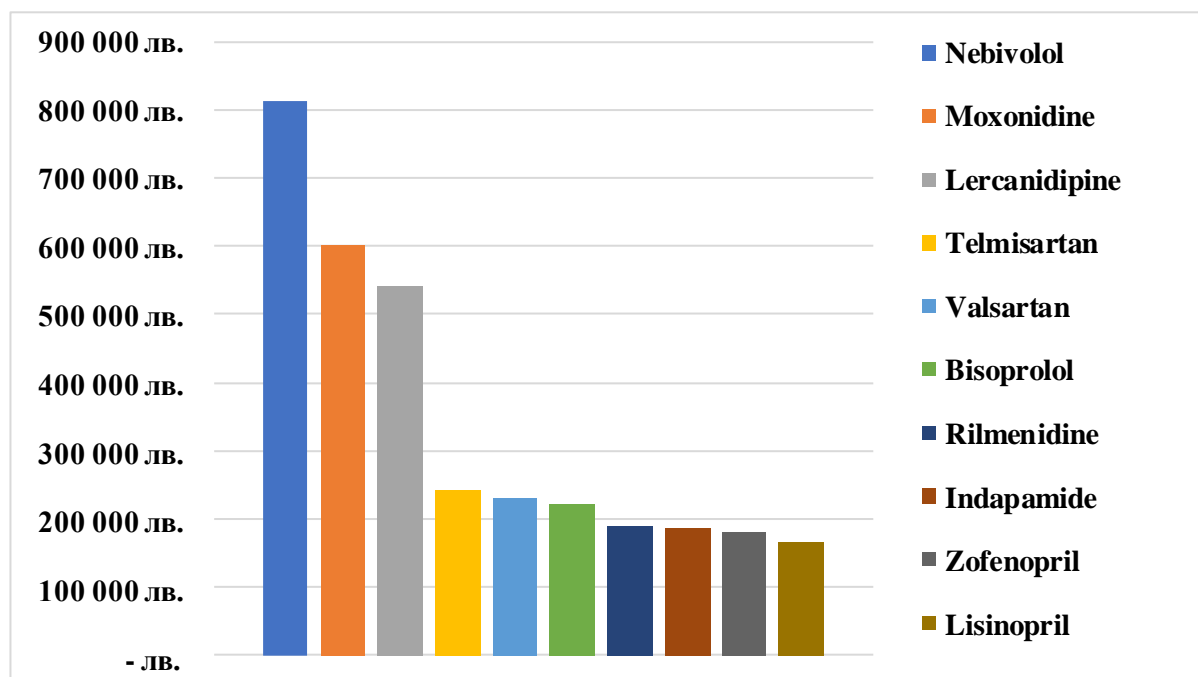
Разходите, заплащани от НЗОК за лечение на амбулаторно болни пациенти, за 2021 година, са 1 630 016 055 лв. Разходите за лекарства за лечение на неусложнена есенциална хипертония, като дял от общите здравни разходи за лекарства, са равни на 0.44%.

На фигура 25 сме посочили един от ключовите индикатори за определяне на лекарствената използваемост – първите 10 INN, като дял от изплатените суми от НЗОК.

В сравнение с 2020 година, няма промяна в продуктите, присъстващи в този списък. На първо място продължава да бъде бета-блокърът Nebivolol. Интересен факт е, че на второ място излиза централно действащият антихипертензивен лекарствен продукт – Мохонidine, който през 2020 година заемаше третото място. На трето място през 2021 година е Са-антагонист – Lercanidipine.

Но въпреки това разместване в класирането, отново наблюдаваме тенденция за масирано предписване на лекарствени продукти, които не попадат в международно признатите научно-приложните стандарти и възпрети от професионалната медицинска общност, като първи избор за лечение на неусложнена есенциална хипертония.

Общата стойност на продуктите в top-ten списъка е 3 377 139 лв., което представлява дял от 47.26% от общите разходи на НЗОК за 2021 година за лечение на първична есенциална хипертония и се затвърждава тенденцията за ръст, тъй като делът им през 2020 година бе 46.92%, а през 2019 година – 46.06%.



**Фигура 25. Най-предписвани лекарствени продукти по INN, според изплатените от бюджета на НЗОК, суми (top ten) през 2021 година.
Разходите са посочени в левове (1 Euro=1.95583 BGN)**

По вече установения модел, проучихме и най-предписваните лекарствени продукти по INN, определени като абсолютен брой DDD и представихме във Фигура 28.

В тази подредба присъстват: бета-блокери (Nebivolol, Bisoprolol), АСЕ-инхибитори (Ramipril, Enalapril), Са-антагонисти (Lercanidipine, Amlodipine), централно действащи антихипертензивни продукти (Moxonidine), АРБ (Valsartan, Telmisartan) и сулфонамидни диуретици (Indapamide).

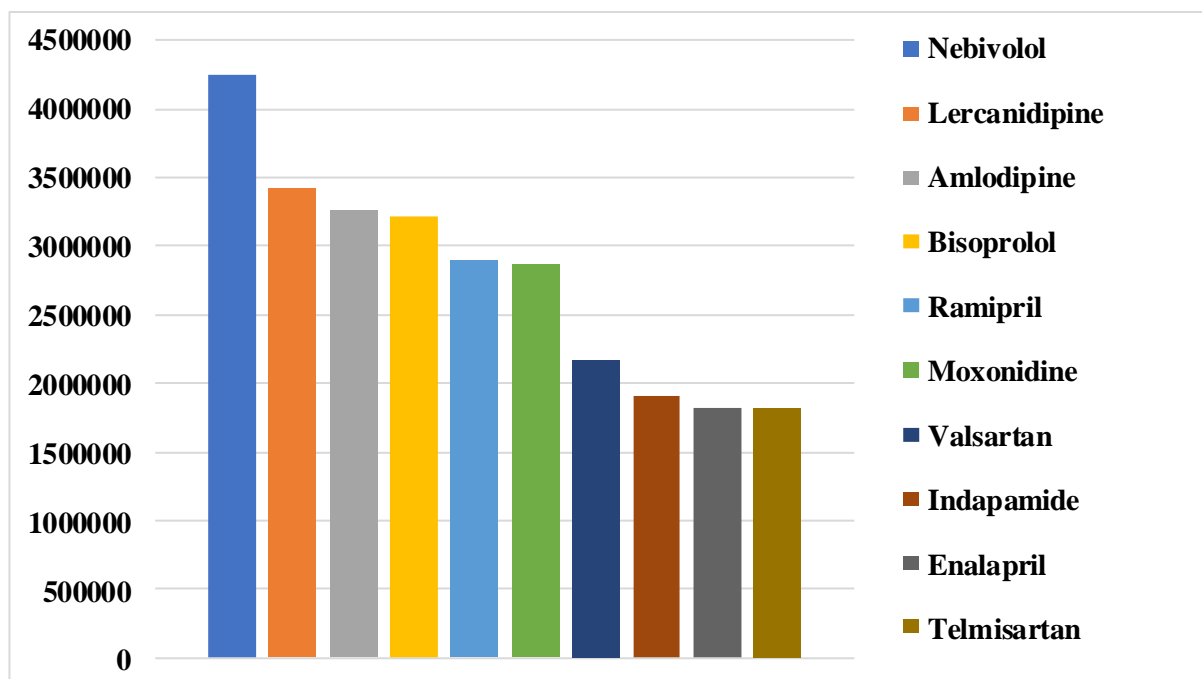
Правейки препратка към 2020 година, забелязваме, че през 2021 година този списък не търпи промени.

На първо място отново е бета-блокерт Nebivolol с абсолютен брой DDD – 4 255 143. Lercanidipine заема второто място с абсолютен брой DDD – 3 419 760.

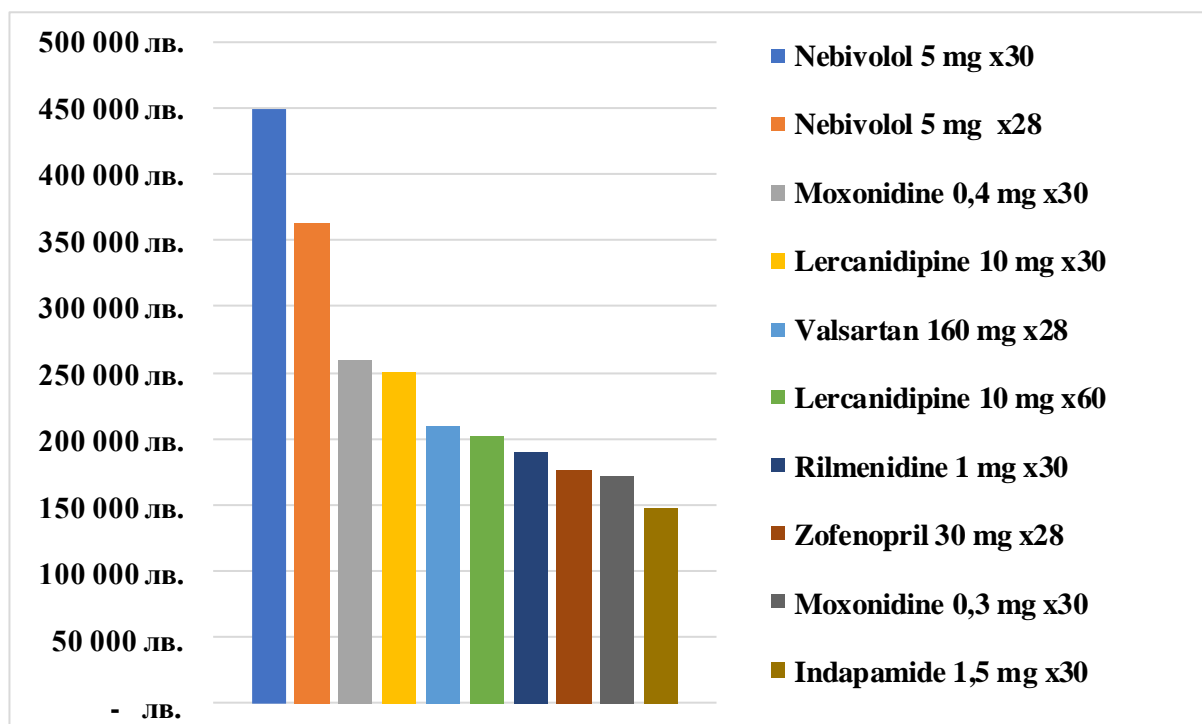
Третата позиция се запазва от Са-антагонист Amlodipine с абсолютен брой DDD – 3 260 970.

Запазва се тенденцията в топ 3 да присъстват продукти, които не са първа линия на лечение на есенциална артериална хипертония.

Общият абсолютен брой DDD на първите 10 продукта е 27 649 525, което представлява 34.17% от общия дял.



Фигура 26. Най-предписвани лекарствени продукти по INN, определени като абсолютен брой DDD през 2021 година

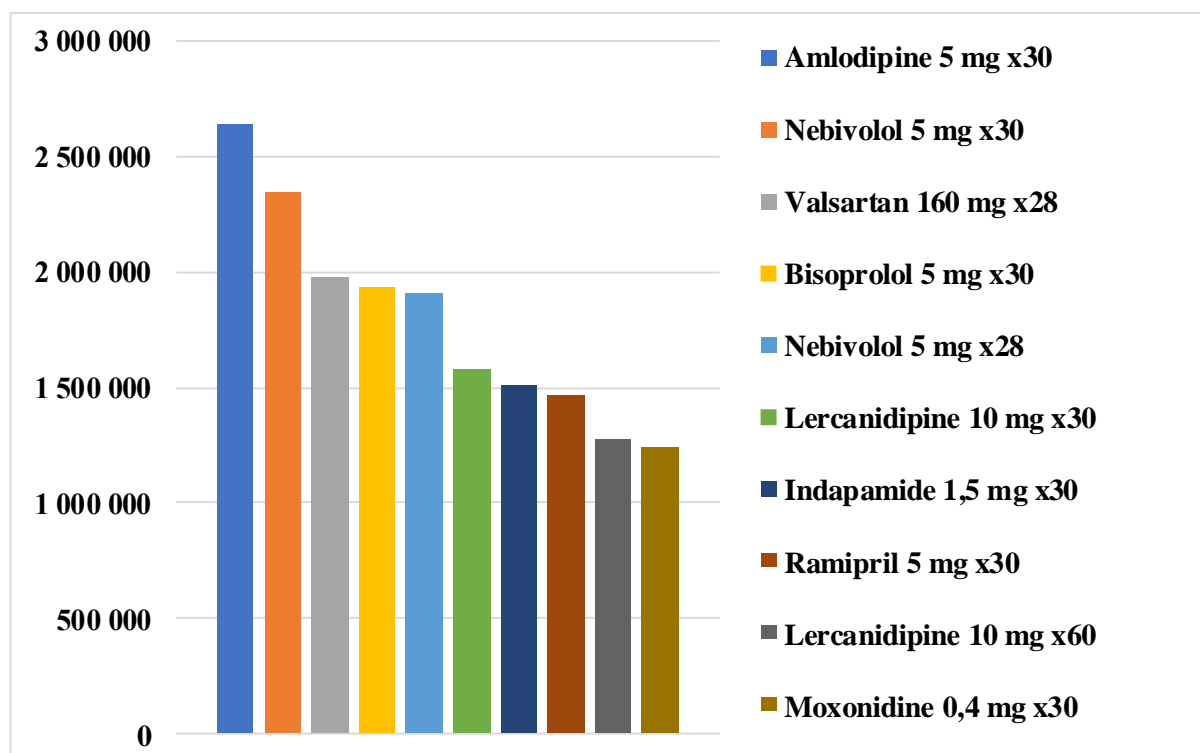


Фигура 27. Разходи за лекарствени продукти за 2021 година, изчислени като брой опаковки

Продължава да се наблюдава стабилност и по отношение продуктите, заемащи първите 10 позиции, на база направен анализ на разходите за лекарствени продукти, изчислени като брой опаковки.

Първото място отново се заема от бета-блокера Nebivolol – 811 328 лв. Второто място е на централно действащите антихипертензивни – Мохонидин и Rilmenidine – 620 788 лв. Третото място остава на Са-антагонист Lercanidipine – 451 262 лв., с дял от 6.32% от общите разходи или 9.33% от разходите за монопродукти. Тук се отчита спад в сравнение с 2020 година.

С обща стойност от 1 432 116 лв., първите две групи лекарства имат дял 20.04% от общите разходи или 29.60% от разходите за монопродукти. Това е увеличение спрямо 2020 година.



Фигура 28. Първите 10 лекарствени продукти по INN, количество на активно вещество и брой таблетки, определени като DDD/година през 2021 година

През 2021 година, сред първите присъстващи лекарствени продукти има промяна спрямо 2020 година. В първите 10 навлиза централно действащият антиадренергичен агент – Мохонидин, а една от разновидностите на АСЕ-инхибитора Ramipril напуска тази top-ten листа.

Установихме положителен тренд в използваемостта на Valsartan – предписването му се е увеличило спрямо 2020 година и през 2021 година, той заема трето място.

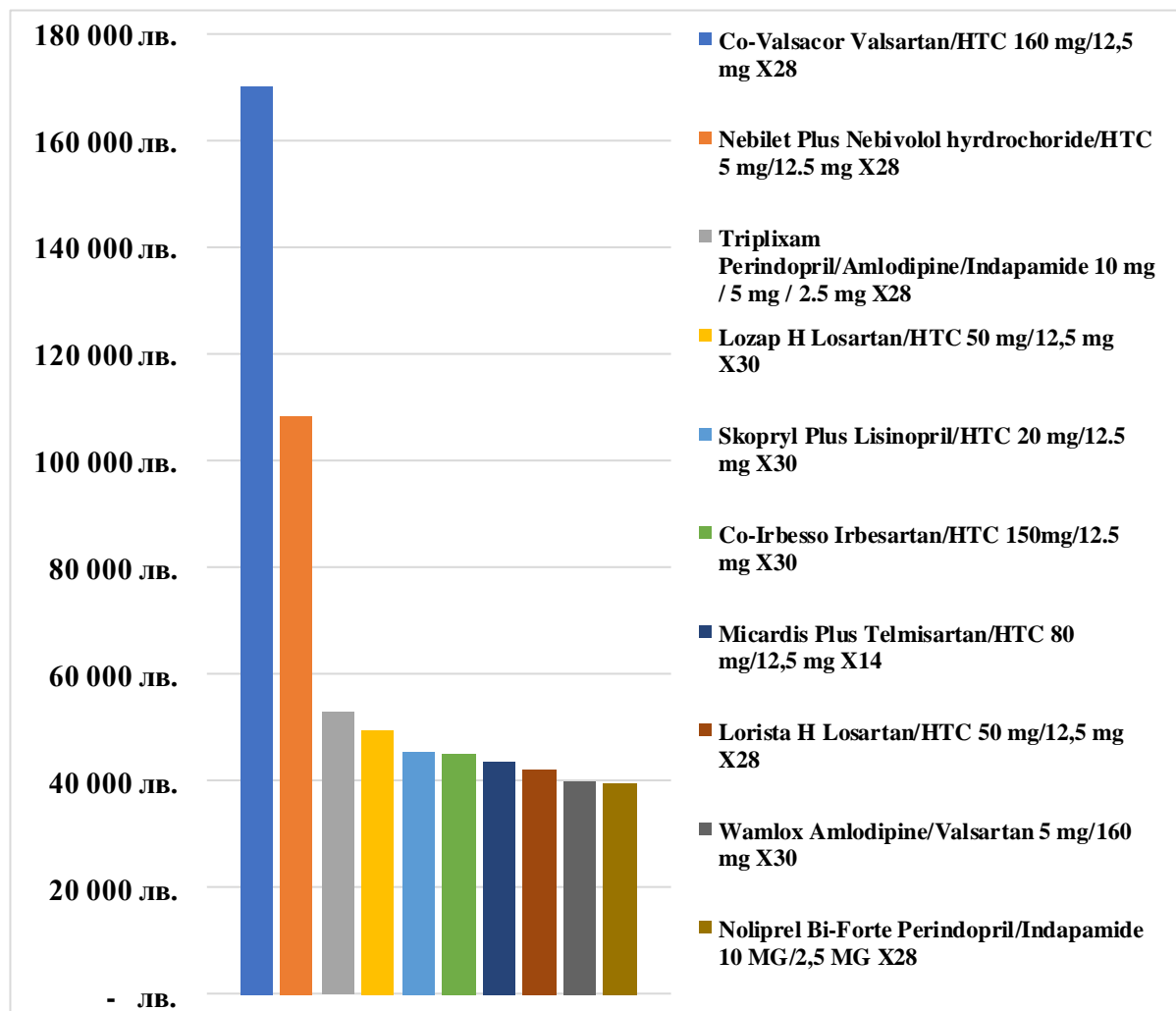
Първото място отново остава за бета-блокериите Nebivolol и Bisoprolol – 6 184 701 DDD/година. Второто място се заема от Са-антагонисти – Amlodipine и Lercanidipine.

Тенденцията за запазване на широката употреба на лекарствени продукти, които не са първа линия на лечение на неусложнена есенциална хипертония, отново е налице.

Направихме анализ на най-предписваните комбинирани лекарствени продукти, като разход съдържащи фиксирани дозови форми по търговско наименование и INN за 2021 година.

За поредна годината, първото място се заема от комбинация Valsartan/Hydrochlorothiazide, чрез представителя Co-Valsacor. Виждаме, че в челните 10 имаме само пет представители на комбинацията АРБ с тиазиден диуретик, за разлика от 2020 година, през която имам шест представители. Второто място се заема от

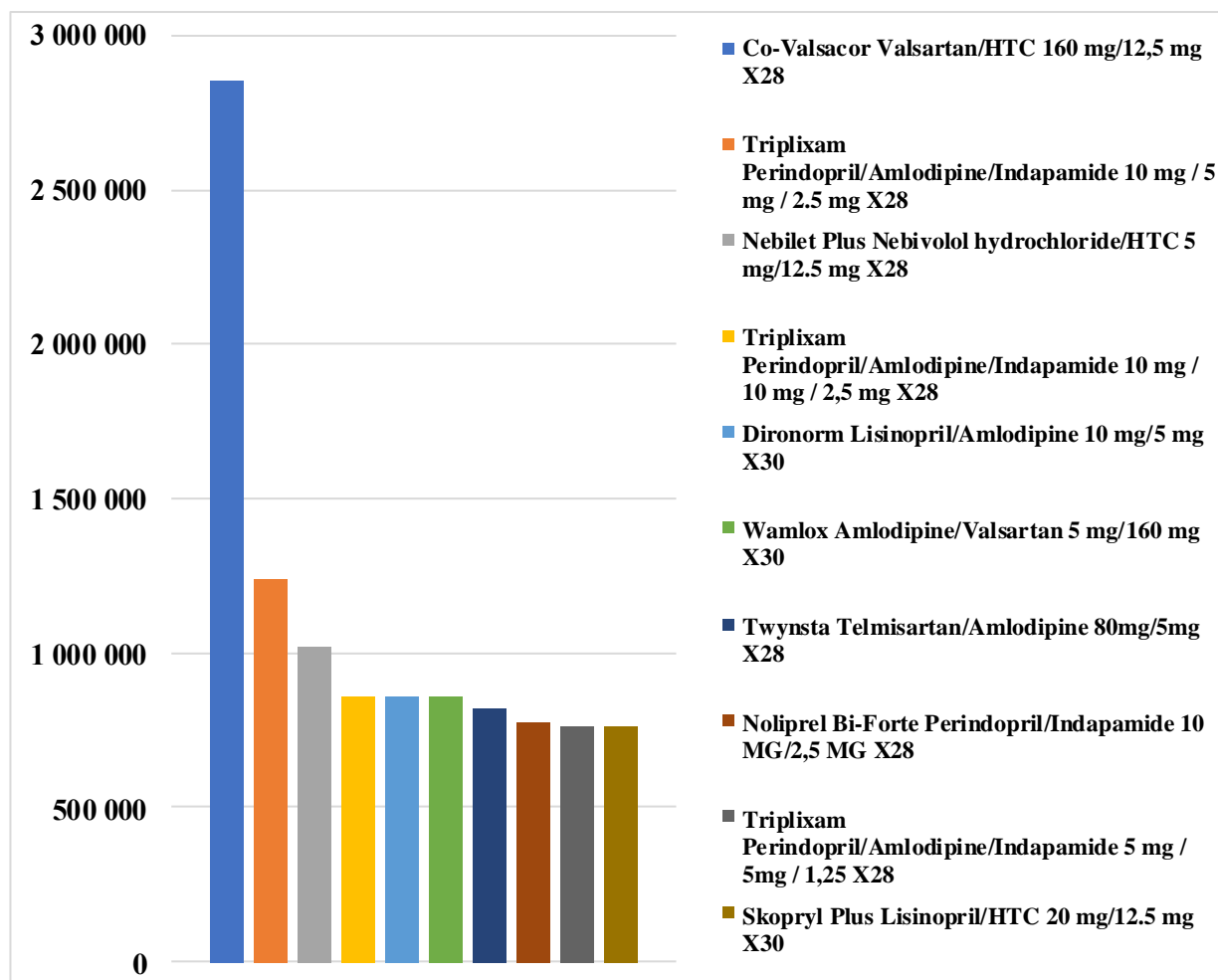
комбинацията бета-блоккер/тиазиден диуретик (Nebivolol/Hydrochlorothiazide – Nebilet Plus).



Фигура 29. Най-предписвани комбинирани лекарствени продукти, като разход съдържащи фиксирани дозови форми по търговско наименование и INN през 2021 година

За поредна година, установихме повишено предписване на лекарствения продукт, съдържащ три активни вещества – Perindopril/Amlodipine/Indapamide (Triplixam). Той заема трето място през 2021 година, докато през 2020 година беше на шесто място по предписване. Комбинацията Telmisartan/Amlodipine (Twynsta) отпада от първите 10 по посочения критерий, като установихме, че има повишено предписване на Valsartan/Amlodipine (Wamlox). Представителите на Olmesartan/Hydrochlorothiazide, които през 2020 година заемаха девето и десето място, вече през 2021 година не фигурират в направения анализ на посочения индикатор.

В първите 10 през 2021 година влизат Losartan/Hydrochlorothiazide (Lorista H) и Perindopril/Indapamide (Noliprel Bi-Forte). Представителите на комбинацията АРБ с тиазиден диуретик (Hydrochlorothiazide) са вече пет от първите 10 комбинирани лекарствени продукти, за разлика от предишни години, когато са шест от десет. През 2021 година те заемат дял от 4.90% от общите разходи или 15.18% от разходите за комбинирани лекарствени продукти.



Фигура 30. Най-предписвани комбинирани лекарствени продукти като DDD/година, съдържащи фиксирани дозови форми по търговско наименование и INN през 2021 година

След проучване и на последния индикатор за оценяване на лекарствената използваемост и рационална лекарствена употреба при пациенти с неусложнена есенциална хипертония, а именно – определяне на най-предписваните комбинирани лекарствени продукти като DDD/година за 2021 година, установихме, че първото място се заема отново от комбинирания продукт Valsartan/Hydrochlorothiazide (Co-Valsacor), с общ брой DDD/година – 2 852 557, което представлява дял 3.53% от общия дял или 6.64% от дела на комбинираните лекарствени продукти на база общ брой DDD/година. Това е значително понижение, в сравнение с 2020 година.

Установихме увеличение в предписването на комбинацията Nebivolol/Hydrochlorothiazide (Nebilet Plus), която от девета позиция през 2020 година, през 2021 година е на трето място. Честотата на лечение с тройната фиксирана комбинация Perindopril/Amlodipine/Indapamide (Triplixam) остава отново висока и продуктът запазва своите позиции.

За съжаление населението на България продължава чувствително да намалява и през 2021 година вече е 6 519 789 жители. Изчислихме и другите два показателя, които сме заложили като необходим източник на данни за целите на нашето проучване – DDD на човек от населението за 1 година и DDD на 1000 човека от населението за 1 година.

На първите 3 позиции са калциеви антагонисти и бета-блокери.

Лекарствената използваемост на Са-антагонисти се запазва и през 2021 година.

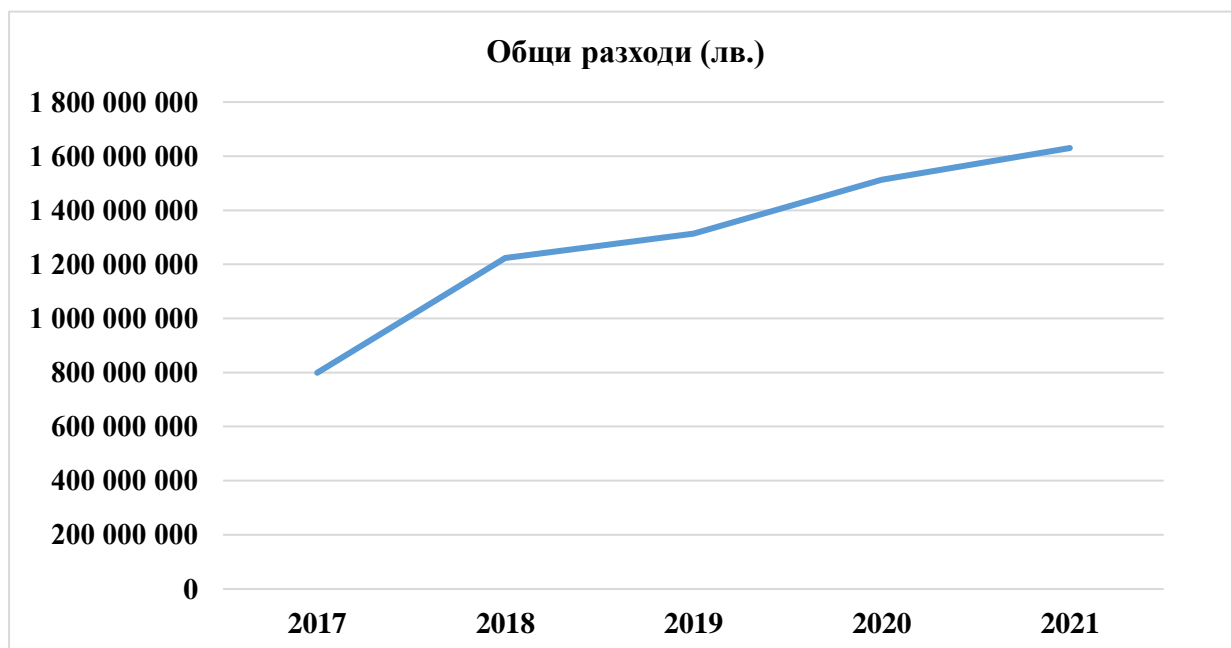
Таблица 9. DDD на човек от населението за 1 година (DDDs per inhabitant per year) и DDD на 1000 човека от населението за 1 година (DDDs per 1000 inhabitants per day) за 2021 година

INN	DDD	DDD/inhabitant/year	DDD/1000/day
Nebivolol	4 255 143	0.65	1.79
Lercanidipine	3 419 760	0.52	1.44
Amlodipine	3 260 970	0.50	1.37
Bisoprolol	3 217 302	0.49	1.35
Ramipril	2 900 357	0.44	1.22
Moxonidine	2 868 629	0.44	1.21
Valsartan	2 175 405	0.33	0.91
Indapamide	1 906 635	0.29	0.80
Enalapril	1 824 151	0.28	0.77
Telmisartan	1 821 173	0.28	0.77

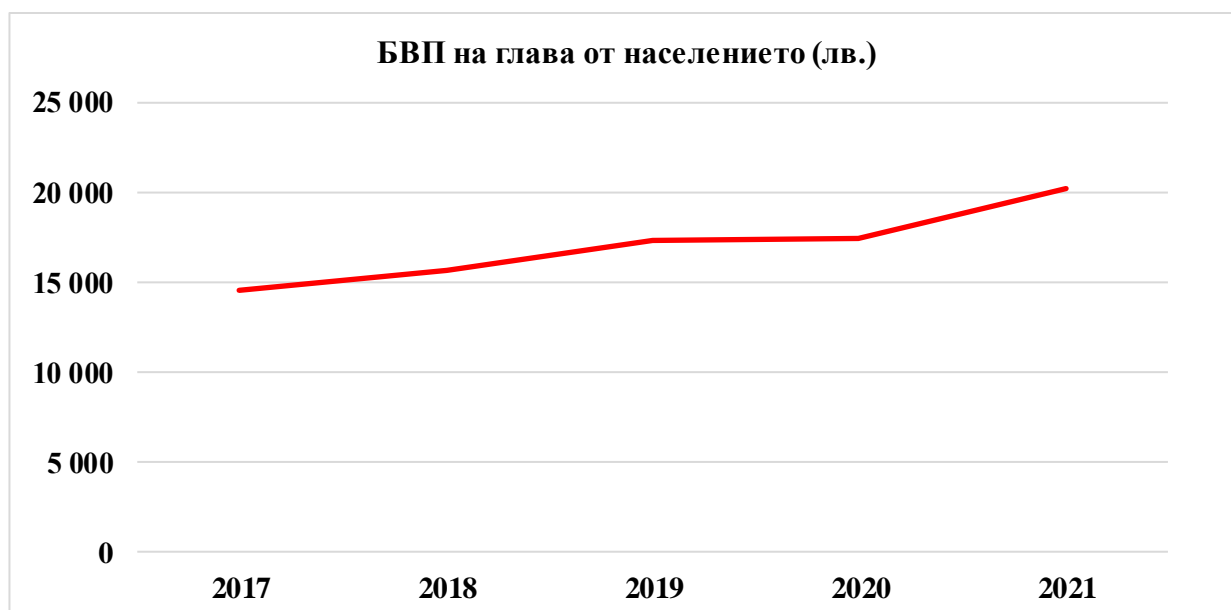
За да очертаем тенденциите в разходване на бюджетните средства на здравноосигурителния фонд, в сегмента есенциална артериална хипертония, изчислихме дялови съотношения и връзки за избрания 5-годишен период на анализ.

Таблица 10. Съотношение разходи за лечение на пациенти по МКБ I10 / общи разходи за лечение на амбулаторно болни

Година	2017	2018	2019	2020	2021
Общи разходи (лв.)	798 571 600	1 222 986 555	1 313 770 234	1 513 045 143	1 630 016 055
Разходи (лв.) МКБ I10	9 796 940	8 437 096	8 029 776	7 728 217	7 145 779
Разходи МКБ I10 / Общи разходи	1.23%	0.69%	0.61%	0.51%	0.44%

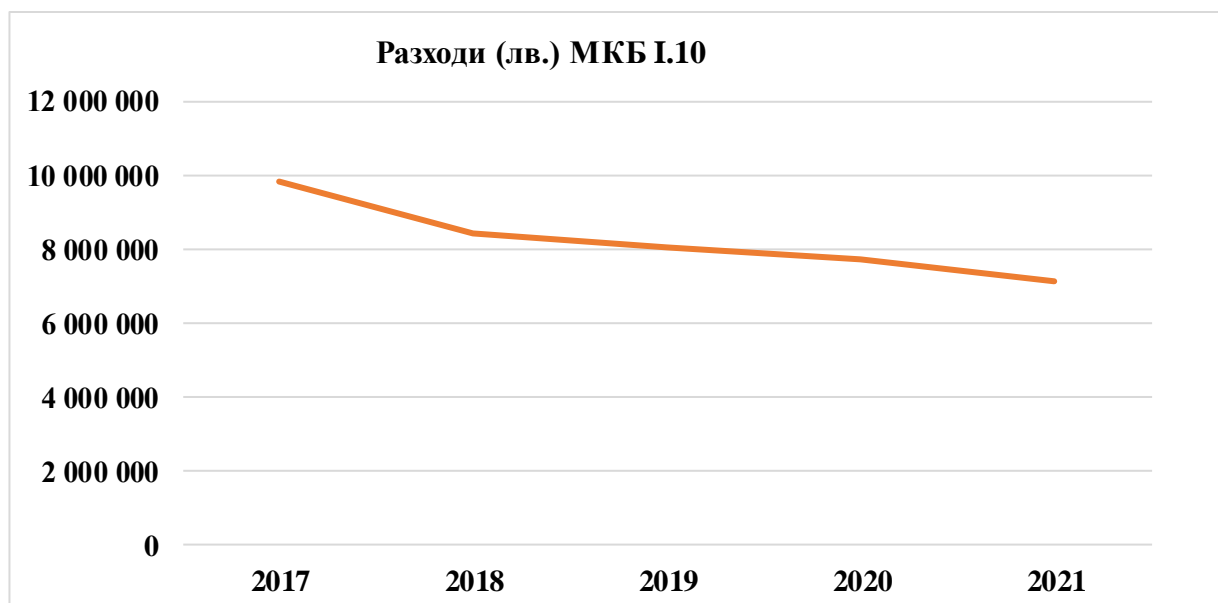


Фигура 31. Разходи за лечение на амбулаторно болни за периода 2017 година – 2021 година

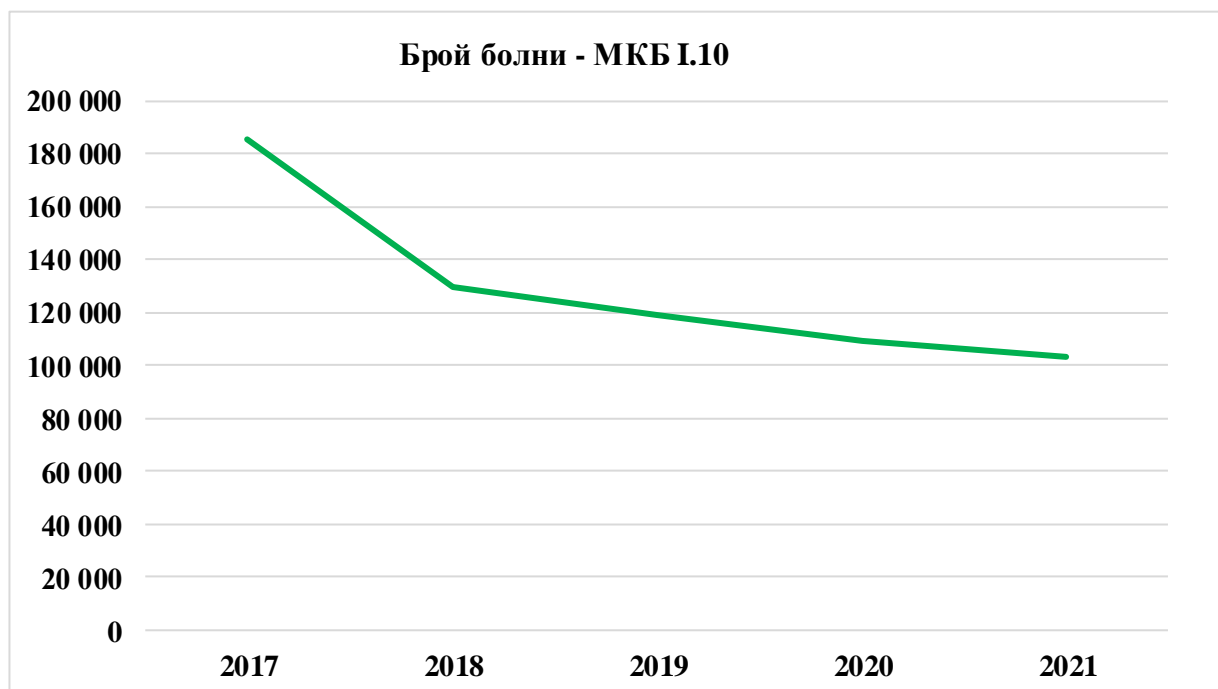


Фигура 32. Промяна в БВП на глава от населението за България в периода 2017 година – 2021 година

Наблюдава се ръст в разходите на НЗОК за реимбурсиране на лечението на амбулаторно болни пациенти, за периода 2017 – 2021 година. Това се дължи на появата на нови здравни технологии, но и на повишаването на brutния вътрешен продукт на глава от населението, който е показател за увеличен държавен бюджет, респективно по-голям финансов дял за системата на здравеопазването. Значение има и инфлационният индекс.



Фигура 33. Разходи за лечение на пациенти с есенциална артериална хипертония в периода 2017 година – 2021 година



Фигура 34. Брой болни с есенциална артериална хипертония (МКБ I10)

При анализиране на предоставените от НЗОК данни, се очертава тенденция за значително покачване на разходите на годишна база, с които здравноосигурителният фонд покрива домашното лечение на всички пациенти. На този фон, с всяка следваща изминала година средствата, необходими за заплащане на терапията на пациенти с първична хипертония, намаляват.

Пропорционално с този спад, намалява и броят на пациентите, на които им е поставена тази диагноза.

Тези резултати могат да се тълкуват в три направления:

- Възможно е част от новодиагностицираните пациенти да си осигуряват предписаното им антихипертензивно лечение по линия на т.нар. „свободен пазар“ и по този начин да не попадат в статистиката на НЗОК.
- Разликата в броя пациенти, за отделните години, може да се дължи на недиагностицирана хипертония.
- Според статистически данни към 2017 година, при пациенти на възраст под 65 години, степента на смъртност поради хипертония или ИБС, в България е много висока – почти четири пъти повече, в сравнение със средните стойности за ЕС за АХ и 1.5 пъти повече от средното за ЕС за ИБС. Поради тази причина се насърчават всички дейности, свързани с промоция на здравето и активно профилактиране. Възможно е да е постигнат прогрес в тази насока, водещ до флукутация в броя болни с МКБ I10.

V. ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

За да оценим адекватно лекарствената използваемост и наличието на рационална лекарствена употреба, трябва да отговорим на поредица от специфични въпроси, разработени от СЗО:

1. Защо се предписват точно тези лекарства?
2. Кой са предписващите?
3. За кого предписват предписващите?
4. Дали пациентите приемат правилно лекарствата си?
5. Какви са ползите и рисковете от лекарствата?

Фундаментална основа за измерването на рационалната употреба и лекарствената използваемост е наличието на прецизни епидемиологични данни, които могат да се извличат от надлежно поддържани регистри по заболявания на национално равнище.

За съжаление, такива регистри в България не се поддържат и се позоваваме на екстраполации по литературни данни и по данни на съпоставими в демографско и социално-икономическо развитие на България други държави.

По епидемиологични и литературни данни, в България би трябвало да има между 1 750 000 – 2 000 000 души с есенциална артериална хипертония, било то неусложнена или усложнена.

По данни на НЗОК, пациентите с различни видове хипертония, чието лечение се реимбурсира са между 1 393 037 и 1 099 608 души.

Налице е статистически значима девиация между епидемиологичните и реимбурсните данни, в диапазон от 350 000 до 500 000 души.

Възможна причина това да е така, е голяма част от пациентите да приемат антихипертензивно лечение по линия на т.нар. „свободен пазар“ и да не попадат в статистиките на НЗОК или пък тази разлика да се дължи на случаи на недиагностицирана хипертония. Тези суспекции би било редно да бъдат обект на допълнителни изследвания.

Разходите за лечение на пациенти с есенциална артериална хипертония (МКБ I10) за петгодишния период 2017 – 2021 година възлизат на 41 137 809 лева. Общият бюджет за лекарствено лечение на амбулаторно болни пациенти е 6 478 389 587 лева.

Относителният дял на разходите на НЗОК за антихипертензивните лекарства е 0.64% от общия бюджет.

Нивото на реимбурсиране от НЗОК на лекарствени продукти за лечение на първична хипертония (МКБ I10) е 100%, което означава, че пациентите, диагностицирани с това заболяване, имат осигурен достъп до безплатно лечение.

Въпреки това, niskият относителен дял на антихипертензивни лекарства по линия на НЗОК, затвърждава тезата, че голям процент от хората заплащат самостоятелно лечението си и/или не са диагностицирани своевременно.

Анализът на включените в ПЛС лекарствени продукти и INN в ATC/DDD Index 2020 на СЗО, показва, че наличните на пазара в България лекарствени продукти осигуряват адекватен терапевтичен избор за лечение на пациентите с първична есенциална хипертония.

Големите разлики в относителните дялове се дължат на липсата на вазопротективни лекарствени продукти в българския ПЛС, отпадането на неселективните бета-блокери от стратегиите за лечение на хипертония, ограничаването на диуретичната терапия, основно към hydrochlorothiazide от групата на тиазидните диуретици, намалената употреба на периферни вазодилатори и продуктите от т.нар. сърдечна терапия, която не попада в домейна на лекарствата за лечение на хипертония.

В българската терапевтична практика, в този сегмент – МКБ I10.0 Hypertensio arterialis essentialis (primaria), не се установява свръхпредписване на лекарствени продукти – средно за петте години, всеки пациент приема не повече от 1 DDD/ per day.

Интересни тенденции се установяват в терапевтичното поведение. В България все още няма прието национално фармакотерапевтично ръководство за поведение при лечение на артериалната хипертония.

Българското кардиологично дружество препоръчва директно рефериране към европейските и американски ръководства. Според тези ръководства, препоръчително би било лечението да се започва с тиазидни диуретици, инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим, ангиотензин рецепторни блокери, калциеви антагонисти.

Нашите данни показват, че сред най-предписваните продукти по INN се открива един тиазидо-подобен диуретик и е налице сериозен дял на бета-блокери (Bisoprolol, Nebivolol).

В групата попадат 2 ACE-инхибитора, 3 рецепторни блокери, 1 калциев антагонист. Налице е относително съответствие с препоръките. В групата на първите 10 продукта по DDD се запазва същата тенденция.

Разходите за брой опаковки от лекарствените продукти, обаче определят различни тенденции – най-предписваните продукти са бета-блокерите Nebivolol и Bisoprolol и калциевият антагонист Lercanidipine.

Прави впечатление големият разход за централно действащите антиадренергични агенти Rilmenidine и Moxonidine. В тази група се установява чувствително разминаване със стандартите за избор на терапия.

При обобщен анализ, основаващ се на DDD, INN и разходи за брой опаковки, прави впечатление, че в българската терапевтична практика най-предписваните продукти са бета-блокери, калциеви антагонисти и централно действащите антиадренергични агенти. АРБ са представени преимуществено от Valsartan.

При всички срезови анализи в различните направления прави впечатление значителната употреба на Lercanidipine.

Лекарствените продукти, съдържащи едно активно лекарствено вещество, са предпочитани при неусложнена есенциална хипертония. Заемат 2/3 от лекарското предписание, в сравнение с комбинираните лекарствени продукти, въпреки че новите тенденции са лечението на есенциалната хипертония да започва директно с фиксирани дозови комбинации.

Ролята на профилактиката при откриването на социално значими заболявания е безспорно доказана. При направените от нас литературни търсения и прегледи, открихме данни само за една приета Национална програма за превенция на хроничните незаразни болести. В рамките на 38 страници са разписани дейностите по намаляване на заболяемостта и смъртността от различни хронични незаразни болести, като проблематиката в областта на артериалната хипертония е повърхностно засегната.

Пирамидата на заболяемостта с различни видове хипертония е обърната наобратно – за 2021 г. 9,7% са болните с есенциална хипертония, докато болните с хипертонична болест със или без сърдечна недостатъчност са над 90% от всички болни с хипертония. Това дялово разпределение може да се тълкува разнопосочно – липса на ефективна профилактика, късно откриване на хипертонията, дълъг латентен период на безсимптомна хипертония, лечение извън системата на реимбурсирането, неправилно кодиране и отчитане на заболяването и т.н.

VI. ОСНОВНИ ИЗВОДИ ОТ ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. В България все още няма утвърдено национално фармакотерапевтично ръководство за лечение на артериална хипертония.
2. Въпреки, че е възприета практика за директно рефериране на медицинските специалисти към европейските и международни стандарти, липсата на утвърдено и задължително за приложение Фармакотерапевтично ръководство от Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти е анахронизъм и води до девиации в реалната практика.
3. Според препоръките на ESC и ESH за лечение на есенциална артериална хипертония, трябва да се прилагат пет основни класа лекарствени продукти – ACE-инхибитори, АРБ, калциеви антагонисти, бета-блокери и тиазидни диуретици. Всички видове лекарствени продукти с терапевтични показания за лечение на артериална хипертония са налични и достъпни на българския аптекен пазар.
4. В клиничната практика в България, реален избор за лечение на пациенти с есенциална хипертония (МКБ I10) са монопродуктите – те заемат 2/3 от общия дял антихипертензивни лекарства.
5. Разходите за лечение на пациенти по МКБ I10 намаляват с всяка изминала година в рамките на 5-годишното ни проучване, за разлика от общите разходи на НЗОК, при които се установява тенденция за нарастване.
6. В разрез с европейските препоръки за поведение при първична артериална хипертония, в България често предпочитан първи избор за лечение на пациенти е калциевият антагонист – Lercanidipine.
7. Сериозен дял заема групата на централно действащите антиадренергични лекарства (Moxonidine, Rilmenidine), които обаче според актуалните препоръки на ESC и ESH, могат да се прилагат само при резистентна хипертония, когато всички алтернативи са неефективни.
8. В клиничната практика сред най-предписваните лекарствени продукти, определени през разходите за лечение на НЗОК, както и по брой опаковки, сериозен дял заемат бета-блокерите, респективно INN Nebivolol. Изборът на бета-блокери трябва да бъде добре обоснован, предвид високия процент на нежелани лекарствени реакции, които биха възникнали вследствие от употребата им.
9. Няма адекватен механизъм за проследяване на болните с есенциална хипертония, провеждащи лечение през т.н. „свободен пазар“.
10. Проведените от нас анализи пораждат подозрение за късно диагностициране на есенциалната хипертония и късно започване на лекарствено лечение, но не сме в състояние да посочим адекватен алгоритъм за доказване на тези суспекции.

- 11. В клиничната практика не откриваме въведени адекватни профилактични програми, които да са ориентирани към населението и да дават положителен резултат.**
- 12. Епидемиологичните данни в направлението артериална хипертония са несигурни. Не откриваме логични взаимовръзки между реалната статистика, научно-изследователските данни, екстраполирането и генерализирането на данни от европейската и световна практика.**

VII. ПРИНОСИ

ПРИНОСИ С НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕН ХАРАКТЕР И ОРИГИНАЛНОСТ НА РАЗРАБОТКАТА

1. За първи път в България се прави анализ на диагностичните и терапевтични стратегии при пациенти с артериална хипертония чрез измерване на лекарствената използваемост и рационалната лекарствена употреба.
2. За първи път е направен систематичен преглед на научни публикации по стандарт PRISMA за оценка на диагностичните и терапевтични стратегии при пациенти с артериална хипертония.
3. За първи път в България се провежда ретроспективен компаративен анализ между епидемиологични и реимбурсни данни за оценка на профилактика и ефективност на лечение на социалнозначими заболявания.
4. Проучването разкрива нови теоретични и приложни аспекти на ретроспективните анализи на записи на данни от здравноосигурителните системи и по специално – как да използваме реимбурсни данни за рационализиране на лекарствените терапии при социално значими заболявания.

МЕТОДИЧНИ ПРИНОСИ

1. Разработена е оригинална постановка за оценка на положителните и обратните връзки между ефективна профилактика, своевременна диагностика, научно обосновано лечение, реимбурсиране, разход-ефективни терапии и здравен резултат чрез измерване на лекарствената използваемост (количествени параметри).

ПРИНОСИ С НАУЧНО – ПРИЛОЖЕН ХАРАКТЕР

1. Проучването обогатява познанията на медицинските специалисти (лекари и фармацевти) за практическото приложение на лекарствената използваемост и рационалната лекарствената употреба при лечение на социално значими заболявания.
2. Проучването разкрива влиянието и възможностите, чрез законово закрепени мерки в системите за ценообразуване и реимбурсиране, да се въвеждат изискванията за рационална лекарствена употреба на национално равнище.
3. Проучването показва наличие на научни и регулаторни проблеми при утвърждаването и прилагането в реалната практика на фармакотерапевтичните ръководства от националните компетентни органи за лечение на различни групи заболявания.

ПРИНОСИ С ПОТВЪРДИТЕЛЕН ХАРАКТЕР

1. Въвеждането на критериите за рационална лекарствена употреба в клиничната практика и системите за реимбурсиране трябва да стане задължителен елемент от лекарствената политика.

VIII. НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ, СВЪЗРАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Публикации и доклади, публикувани в научни издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация

1. **Stoyanova S**, Yordanov E, Petrova L, Hristov E. Evaluation of the pharmacotherapeutic approaches for treatment of arterial hypertension by measuring the drug utilization. The 37th Balkan Medical Week “Perspectives of the Balkan Medicine in the Post COVID-19 Era” & The 8th Congress on Urology, Dialysis and Kidney Transplant from the Republic of Moldova with International Participation “New Horizons In Urology”, Balkan Medical Union. Chisinau, Republic of Moldova, June 7-9, (2023), p.38/Abstract book. Arch Balk Med Union.
2. Nachev N, **Stoyanova S**, Rangelov A, Yordanov E, Hristov E, Parvova I, Petkova V. Retrospective analysis of drug utilization and rational drug use in the treatment of uncomplicated essential arterial hypertension in Bulgaria. Journal of Generic Medicines. (2022), 18(2):88–98. <https://doi.org/10.1177/17411343211055896>

Публикации и доклади, публикувани в нереферирани списания с научно рецензиране или публикувани в редактирани колективни токове

1. **Стоянова С**, Йорданов Е, Христов Е, Първова И. Съвременни подходи за лечение на пациенти с артериална хипертония. // III Национална студентска конференция по фармацевтични и химични науки, Факултет по химия и фармация, СУ „Св. Климент Охридски“, София, България, 05-06 Октомври 2022, ISBN 978-954-07-4639-5; ISSN 2738-8247 (Online)
2. Начев Н, **Стоянова С**, Рангелов А, Йорданов Е, Христов Е, Първова И, Петкова В. Анализ на лекарствената използваемост и рационалната лекрствена употреба при лечението на есенциална артериална хипертония в България. // III Национална студентска конференция по фармацевтични и химични науки, Факултет по химия и фармация, СУ „Св. Климент Охридски“, София, България, 05-06 Октомври 2022, ISBN 978-954-07-4639-5; ISSN 2738-8247 (Online)
3. **Стоянова С**, Христов Е. Ретроспективно, обсервационно, лонгитуидално проучване на лекарствената употреба за лечение на неусложнена есенциална артериална хипертония в България. // Първа научна конференция за студенти и докторанти „ФармаНова“, 16-17 Декември 2022, ФФ, МУ-София, България
4. **Стоянова С**, Начев Н, Йорданов Е, Христов Е. Оценка на фармакотерапевтичните подходи за лечение на артериална хипертония чрез измерване на лекарствената използваемост. // VIII конгрес по фармация, 27-30 Април 2023, Хотел „Рила“, Боровец, България
5. Начев Н, **Стоянова С**, Христов Е. Анализ на диагностичните и терапевтичните стратегии за лечение на артериална хипертония – систематичен преглед. // VIII конгрес по фармация, 27-30 Април 2023, Хотел „Рила“, Боровец, България