

Съвременна Медицина

Modern
medicine

LXVII 1-2/2023



Съюз на българските медицински специалисти

Една стъпка може да промени резултата¹

Действайте сега, за да намалите двойния сърдечносъдов и бъбречен риск за Вашите пациенти с ХБЗ (с албуминурия), свързано със ЗДТ2

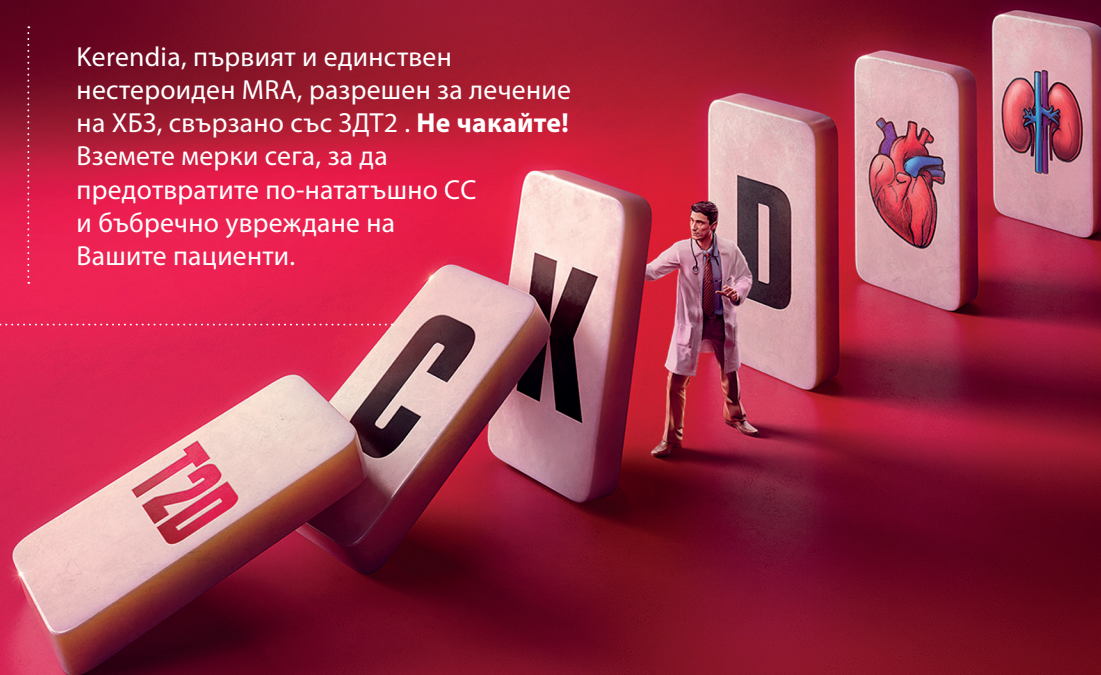


Намаляване на риска от СС събития



Забавяне на прогресията на ХБЗ

Kerendia, първият и единствен нестероиден MRA, разрешен за лечение на ХБЗ, свързано със ЗДТ2. **Не чакайте!** Вземете мерки сега, за да предотвратите по-нататъшно СС и бъбречно увреждане на Вашите пациенти.



ХБЗ=хронично бъбречно заболяване; СС=сърдечносъдов; eGFR=изчислена скорост на гломерулна филтрация; ЗДТ2=захарен диабет тип 2; MRA – антагонист на минералкортикоидния рецептор

Библиография: 1. Европейска кратка характеристика на продукта Kerendia (КХП); февруари 2023 г.

Показания: Kerendia е показан за лечение на хронично бъбречно заболяване (с албуминурия), свързано със захарен диабет тип 2 при възрастни пациенти

Kerendia 10 mg филмирани таблетки

Kerendia 20 mg филмирани таблетки

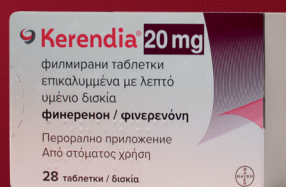
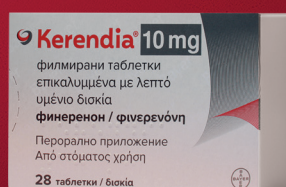
▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение.

(Моля, прочетете пълната КХП преди да предписвате)

Режим на отпускане: Лекарствен продукт по лекарско предписание за лица над 18 години. Съдържа финеренон (finerenone)

Притежател на разрешението за употреба: Bayer AG, 51368 Leverkusen, Германия

Дата на актуализация на текста: 02/2023



1-2/2023

LXVII



Съвременна медицина

Орган на Съюза на българските медицински специалисти

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

Главен редактор:

Проф. Б. Богов

E-mail: bbogov@gmail.com

Зам. гл. редактор:

Проф. Зл. Коларов

E-mail: zkolarov@abv.bg

Научен секретар:

Доц. Р. Кръстева

E-mail: krasteva_r@yahoo.com

Членове:

Чл.-кор. проф. А. Гудев

Проф. А. Йонков

Проф. А. Постаджиян

Доц. В. Василев

Доц. В. Велчев

Доц. В. Гегусков

Проф. Г. Куртева

Проф. Д. Буланов

Проф. Д. Генов

Проф. Д. Желев

Проф. Д. Костадинов

Проф. Д. Свиначков

Доц. Д. Цонева-Тобова

Проф. Е. Наумова

Доц. Е. Хаджиев

Проф. З. Каменов

Проф. И. Салтиров

Проф. К. Антонов

Проф. К. Карамфилов

Доц. К. Рамшев

Проф. К. Янев

Акад. проф. Л. Трайков

Доц. М. Атанасова

Проф. М. Георгиев

Проф. М. Любомирова

Доц. М. Николова

Проф. Н. Габровски

Доц. Р. Иванова

Проф. Р. Петков

Проф. С. Монов

Доц. С. Ценов

Доц. Т. Гатева

Проф. Т. Седлоев

Проф. Ю. Петрова

СЪДЪРЖАНИЕ

Оригинални статии

- М. Георгиева, В. Белчева, А. Дачева, Г. Славчев, С. Джамбазов, А. Георгиев, Е. Кръпчева, В. Тодорова, Й. Вутова. Скрининг програма за ранно откриване на рак на маточната шийка 3
- Г. В. Тодорова, А. М. Акишева, В. В. Тодоров. Фармакоикономически анализ на лечението на реналната анемия с еритропоеза стимулиращи агенти при пациенти с хронично бъбречно заболяване 11

Клинични случаи

- В. Г. Велев, Ст. Г. Иванов. Вторична туберкулоза на перитонеума при 45-годишен мъж 21

Обзори

- Л. Богданова, Д. Илиева-Тончева, Е. Григоров. Въвеждане на единната Информационна система за клинични изпитвания (CTIS) на територията на Европейското икономическо пространство 25
- Св. Стоев, Б. Кирилов, Х. Лебанова. Наративен преглед на нутрацевтични продукти със здравни претенции за подкрепа на мъжкия фертилитет? Препоръки, основани на доказателства 35

Адрес на редакцията:

СБМС, София, 1431, ПК-63, ул. "Св. Георги Софийски" № 1

ISSN 0562-7192

Original articles

- M. Georgieva, V. Belcheva, A. Dacheva, G. Slavchev, S. Dzhambazov, A. Georgiev, E. Krapcheva, V. Todorova, Y. Vutova.* Screening program for early detection of cervical cancer 3
- G. V. Todorova, A. M. Akisheva, V. V. Todorov.* Pharmacoeconomic analysis of treatment for renal anemia with erythropoiesis stimulating agents in patients with chronic kidney disease 11

Case reports

- V. G. Velev, S. G. Ivanov.* Secondary tuberculosis of the peritoneum in a 45-year-old man 21

Surveys

- L. Bogdanova, D. Ilieva-Tonova, E. Grigorov.* Implementation of centralized Clinical Trials Information System (CTIS) in the territory of the European Economic Area 25
- Sv. Stoev, B. Kirilov, H. Lebanova.* Narrative review of nutraceutical products with health claims to boost male fertility. Evidence-based recommendations 35

EDITORIAL BOARD

Editor in chief:

Prof. B. Bogov

E-mail: bbogov@gmail.com

Deputy editor:

Prof. Zl. Kolarov

E-mail: zkolarov@abv.bg

Scientific secretary:

Assoc. prof. R. Krasteva

E-mail: krasteva_r@yahoo.com

Editorial staff:

Corr. memb. prof. A. Gudev

Prof. A. Yonkov

Prof. A. Postadjian

Assoc. Prof. V. Vasilev

Assoc. Prof. V. Velchev

Assoc. Prof. V. Geguskov

Prof. G. Kurteva

Prof. D. Bulanov

Prof. D. Genov

Prof. D. Zhelev

Prof. D. Kostadinov

Prof. D. Svinarov

Assoc. Prof. D. Tsoneva-Tobova

Prof. E. Naumova

Assoc. Prof. E. Hadzhiev

Prof. Z. Kamenov

Prof. I. Saltirov

Prof. K. Antonov

Prof. K. Karamfilov

Assoc. Prof. K. Ramshev

Prof. K. Yanev

Acad. Prof. L. Traykov

Assoc. Prof. M. Atanasova

Prof. M. Georgiev

Prof. M. Lyubomirova

Assoc. Prof. M. Nikolova

Prof. N. Gabrovski

Assoc. Prof. R. Ivanova

Prof. R. Petkov

Prof. S. Monov

Assoc. Prof. S. Tsenov

Assoc. Prof. T. Gateva

Prof. T. Sedloev

Prof. Yu. Petrova

Editorial address:

UNION OF MEDICAL SPECIALISTS IN BULGARIA

1, Sv. G. Sofiysky, Sofia 1431 Bulgaria

СЪВРЕМЕННА МЕДИЦИНА 1-2/2023



Централна медицинска библиотека, МУ – София

Езикова редакция: *И. Митева, В. Колев (англ.)*

Страниране: *Д. Александрова*

Печат: j-point plus

СКРИНИНГ ПРОГРАМА ЗА РАННО ОТКРИВАНЕ НА РАК НА МАТОЧНАТА ШИЙКА

**М. Георгиева¹, В. Белчева², А. Дачева¹, Г. Славчев¹, С. Джамбазов¹, А. Георгиев¹,
Е. Кръпчева¹, В. Тодорова¹, Й. Вутова¹**

¹HTA Ltd., София

²Медицински колеж, Тракийски университет – Стара Загора

Резюме. Целите и мотивацията за въвеждане на скринингова програма за ранно откриване на рак на маточната шийка (РМШ) включват възможно най-широк обхват на скрининга, както и осигуряване на подходящ механизъм и скринингови методи. Ранното диагностициране предполага съкратена продължителност и повишена ефективност на лечението при по-висок шанс за възстановяване. Контролът на заболяването в ранен стадий е доминиращ подход спрямо лечението на късен стадий – генерират се спестявания при значимо подобрена преживяемост на пациент с РМШ. В скрининговата програма разходите са представени в два сценария, покриващи до 30% от жените във възрастовата група 25-64 г. до 2027 г. В I сценарий четиригодишният кумулативен разход е 59 383 581,80 лв., а във II сценарий – 38 179 338,60 лв.

Ключови думи: рак на маточната шийка, скрининг, ранно диагностициране

SCREENING PROGRAM FOR EARLY DETECTION OF CERVICAL CANCER

**M. Georgieva¹, V. Belcheva², A. Dacheva¹, G. Slavchev¹, S. Dzhambazov¹, A. Georgiev¹,
E. Krapcheva¹, V. Todorova¹, Y. Vutova¹**

¹HTA Ltd., Sofia

²Medical College, Trakia University – Stara Zagora

Abstract. The goals and motivation for implementing a cervical cancer screening program include the widest possible coverage of the screening, as well as the assurance of appropriate screening mechanisms and methods. Early diagnosis implies reduced duration and increased effectiveness of treatment with a higher chance of recovery. Control of early-stage disease is the dominant approach compared to late-stage treatment – savings are generated with significantly improved survival of a patient with RMS. In the screening program, costs are presented in two scenarios covering up to 30% of women in the 25-64 age group by 2027. The four-year cumulative cost is BGN 59,383,581.80 in scenario 1 and BGN 38,179,338.60 in scenario 2.

Key words: cervical cancer, screening, early diagnosis

Използвани съкращения:

ЕС – Европейски съюз

РМШ – рак на маточната шийка

HIV – човешки имунодефицитен вирус (human immunodeficiency virus)

HPV – човешки папиломен вирус (human papillomavirus)

HSV – херпес вирус (herpes simplex virus)

IARC – Международна агенция за изследване на рака (International Agency for Research on Cancer)

ICUR – инкрементално съотношение на разходната ефективност (incremental cost utility ratio)

QALY – добавени години живот с добро качество (quality-adjusted life year)

ВЪВЕДЕНИЕ

Целите и мотивацията за въвеждане на скринингова програма за ранно откриване на рак на маточната шийка (РМШ) включват възможно най-широк обхват на скрининга, ангажиране на общопрактикуващите лекари в процеса, осигуряване на подходящ механизъм и скринингови методи в съответствие с европейските и световните стандарти. Ранното откриване предполага съкратена продължителност и повишена ефективност на лечението при по-висок шанс за възстановяване. Диагностицирането на злокачественото заболяване в ранен етап води до повече случаи, лекувани с по-малко инвазивни процедури, което от своя страна подобрява качеството на живот на пациентите [1, 2].

ЦЕЛ

Основната цел на анализа е изготвяне на план за въвеждане на скринингова програма за РМШ за откриване на заболяването в ранен стадий, което от своя страна води до повишена ефективност на лечението, намаляване на смъртността и подобряване качеството на живот на пациентите.

МЕТОДОЛОГИЯ

За целите на програмата е направен анализ на разходите въз основа на екстраполация на локални епидемиологични данни, както и анализ на разходната ефективност чрез моделиране на данните за здравни ползи от програма за превенция на РМШ.

Епидемиология

Ракът на маточната шийка е на четвърто място по честота и смъртност сред жените в световен мащаб. През 2022 г. по данни на GLOBOCAN в света са диагностицирани 662 301 нови случая на рак на маточната шийка и 348 874 смъртни случая вследствие на цервикален карцином. Повечето случаи на рак на маточната шийка са предотвратими чрез рутинен скрининг и лечение на предракови лезии. Голяма част от болелите живеят в региони с неподходящи скринингови

протоколи [3]. Сумарно 84% от всички нови случаи и 88% от смъртните случаи, причинени от рак на маточната шийка, са в страни с ниски и средни доходи [4].

Всяка година в Европа са диагностицирани повече от 60 000 нови случая на РМШ и над 25 000 жени умират вследствие на заболяването. РМШ е второто най-често срещано заболяване сред жените на възраст между 15 и 44 години. Възрастово стандартизираната заболяемост от РМШ в Европа е средно 11,2/100 000 жени, а стандартизираната смъртност – 3,8/100 000 жени [5].

През 2018 г. има общо 15 759 жени в България, диагностицирани с карцином на маточната шийка. Заболяемостта е 23,5 на 100 000 души. През 2018 г. смъртността поради карцином на маточната шийка е 8,4 на 100 000 души [6]. Близко 27% от новооткритите случаи са диагностицирани в III или IV стадий. Смъртността от РМШ в България е близо два пъти по-висока от средната за ЕС (9/100 000 спрямо 5/100 000) и докато средната стойност за ЕС е с тенденция към намаляване в смъртността от РМШ, в България е с тенденция към нарастване. Петгодишната преживяемост в България също е под средната за Европа, 55% при 63% за ЕС. В рамките на Европа България е на трето място по смъртност след Румъния и Молдова.

В България 3,1 млн. жени (≥ 15 -годишна възраст) са изложени на риск от развитие на карцином на маточната шийка. Ежегодно новодиагностицираните случаи на карцином на маточната шийка в страната са 1009, а смъртните случаи – 503. Честотата на заболяването в България е над средната норма за Източна Европа и света [7].

Заболяването има огромно социално въздействие. РМШ представлява голяма икономическа тежест за системите на здравеопазване, за пациентите и техните семейства, както и за обществото. През последните няколко десетилетия разпространението и смъртността на цервикалния карцином значително се понижават в много страни в резултат на успешно въвеждане на скринингова

програма. Засилено предаване на персистираща HPV инфекция е наблюдавано все още в страни, в които липсват ефективни скринингови програми (Балтийските страни, части от Източна Европа и Западна Азия) [8, 9].

Етиология

Основната причина за предракови и ракови цервикални лезии е инфекция с високорисков или онкогенен човешки папиломен вирус (human papillomavirus, HPV) [10]. Инфекцията с HPV е най-честата полово предавана инфекция и е причина за над 99% от раковите заболявания на маточната шийка [8, 9]. HPV представляват обширна група от двойноверижни епителотропни ДНК вируси без протеинова обвивка от семейството *Papillomaviridae* [11]. Въпреки че по-голямата част от инфекциите с HPV отшумяват спонтанно без симптоми, персистиращата инфекция на маточната шийка с HPV може да прогресира до високостепенни лезии и инвазивен карцином. HPV причинява почти 5% от всички онкологични заболявания при жените и мъжете по света, които включват рак на шийката на матката, ануса, пениса, вагината, вулвата и орофарингеален рак. При нелекувани жени периодът между инфектирането и развитието на РМШ се измерва с десетилетия, обикновено 20-30 години [12].

Международната агенция за изследване на рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) класифицира дванадесет типа мукозни HPV като канцерогени за човека (група 1). Това са типовете HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59 [13]. 70% от случаите на РМШ се дължат на инфекции с високорисковите типове HPV 16 и 18 [8, 9].

Трансмисивността на HPV е една от най-високите сред вирусните полово предавани инфекции, няколко пъти по-висока от тази на човешкия имунодефицитен вирус (human immunodeficiency virus, HIV) или херпес вируса (herpes simplex virus, HSV) [14].

Ранна детекция

Ранната детекция на раковите заболявания значително повишава успеваемостта на ле-

чението и се състои от ранно диагностициране и скрининг. Ранното лечение в предраковия етап е от решаващо значение, тъй като тогава високостепенните лезии, ограничени до шийката на матката, могат да бъдат напълно отстранени.

Резултати от проучване за влиянието на скрининга за РМШ в Европа посочват, че той може да намали смъртността от заболяването с около 90%. При ранно откриване на РМШ 5-годишната преживяемост достига 92%, но само 44% от пациентите биват диагностицирани в ранен етап. В случай че цервикалният карцином се е разпространил в околните тъкани или органи, 5-годишната преживяемост е 58%, а ако е метастазирал в отдалечена част на тялото, 5-годишната преживяемост е 18% [15]. Скринингът и ранната детекция на заболяването водят до съкратена продължителност и по-висока ефективност на лечението, както и по-малко инвазивни процедури, което от своя страна подобрява качеството на живот на пациентите [9, 16].

Навременната ваксинопрофилактика също е важен метод за превенция на много заболявания. За превенция на РМШ са налични ваксини срещу високорисковите HPV типове [17].

Основни цели и препятствия пред осъществяването на ефективна и ефикасна скринингова програма за рак на шийката на матката. Осигуряване на покритие

Покритието на една национална програма за скрининг на новообразувания, в това число скрининг на злокачествени новообразувания на шийката на матката (цервикс) (МКБ-10 код: C53)/рак на шийката на матката, в повечето случаи се определя като дела на обхванатите лица от целевата популация, определена за скрининг на конкретното заболяване. Също може да бъде определено и като дела на обхванатите лица, които са били поканени за участие и на които е било проведено изследване, което е дало определен резултат в рамките на фиксиран период от време след провеждане на изследването [18]. Покритие-

то е описано като най-важния фактор в определяне на успеха на една програма за скрининг на злокачествени новообразувания [19]. Един от основните принципи, на които трябва да се подчинява една скринингова програма, е *ползите да надвишават вредите*. Потенциалните ползи следва да включват намаляване на специфичната смъртност, намаляване на разходите за здравни грижи, постигане на по-голяма информираност за заболяването и неговите симптоми сред населението и сред определени рискови групи и достигане на състояние на успокоение и емоционална стабилност.

Потенциалните вреди, които една скринингова програма може да предизвика, могат да включват „свърхдиагностициране“ (поставяне на диагноза за заболяване, което не би причинило проблем в рамките на живота на пациента), фалшиво положителни резултати и ненужно лечение, което води до по-големи разходи, усложнения от диагностичните процедури и тежки състояния на тревожност и стрес.

За да се постигнат значителни положителни ефекти и да се намалят негативните до минимум, скрининговата програма следва да бъде осъществявана въз основа на добре струк-

турирани и прицелени послания. Създаване на ефективни информационни канали, обясняващи потенциалните последици по начин, който може да бъде разбран, така че лицето да може да вземе самостоятелно информирано решение, което да е в съответствие с личните му ценности и вярвания, е от особено значение [20].

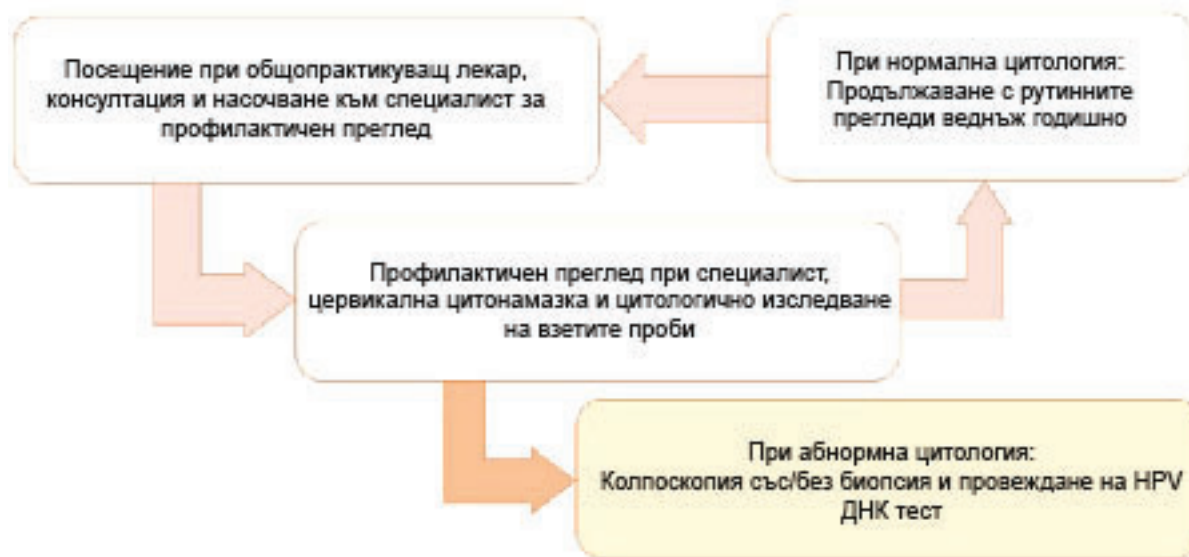
Активности

Ранното откриване на злокачественото заболяване се осъществява с помощта на цитологично изследване на проба от цитонамазка (PAP тест), тест за HPV ДНК в проба от цитонамазка (PCR тест) и колпоскопия със или без биопсия.

ФИНАНСИРАНЕ НА СКРИНИНГОВА ПРОГРАМА ЗА РАК НА МАТОЧНАТА ШИЙКА

От програма „ЕС в подкрепа на здравето“ (EU4Health program) за скрининг на рак на маточната шийка са отредени **37,5 милиона лева** при включено национално съфинансиране. В България сумите, заплащани от Националната здравноосигурителна каса, съгласно дейностите, описани в Националния

Път на пациента в скрининговата програма за рак на маточната шийка



Фиг. 1. Път на пациента

рамков договор за медицинските дейности 2020-2022 г., са:

- Профилактични прегледи на здравноосигурените лица над 18 г. с рискови фактори за развитие на заболяване – 30,00 лв.
- Цитологично изследване на две проби от цитонамазка от женски полови органи – 35,40 лв.
- Полимеразна верижна реакция за доказване на минимум 14 типа на човешки папиломен вирус (HPV), включващ типове с висок онкогенен риск 16 и 18 – 77,80 лв.
- Колпоскопия със/без прицелна биопсия – 40,00 лв.

Очаква се въвеждането на скрининг програма да генерира бъдещи спестявания за НЗОК и да намали доплащанията от самите пациенти. В скрининговата програма разходите са представени в два сценария, покриващи целевия брой лица, които са посочени в Националния план за борба с рака и покритие до 30% от жените във възрастовата група 25-64 г. до 2027 г.:

- **I сценарий – цитологично изследване (РАР) в 3 последователни години до получаване на 3 последователни отрицателни резултата. След третия последователен отрицателен цитологичен резултат интервалът става 3 г.** При абнормни изменения лицата се насочват към последващо диагностично уточняване с **HPV ДНК изследване** и колпоскопия.
- **II сценарий – HPV ДНК изследване на всеки 5 години за възрастовата група 30-64 г.** Поради препоръката в Националния план за борба с рака да не се използва HPV ДНК изследване под 30-годишна възраст, в този сценарий за възрастовата група 25-29 г. е предвидено HPV ДНК изследване само за лица с потвърдено носителство на HIV, съгласно препоръки на Световната здравна организация.

АНАЛИЗ НА РАЗХОДИТЕ ЗА СКРИНИНГ НА РАК НА МАТОЧНАТА ШИЙКА

Целевата популация, подходяща за участие в скрининговата програма за РМШ, включва

жени на възраст от 25 до 64 години. Използвани са данни на Националния статистически институт за размер на две групи жени в България през 2021 г., на възраст от 30 до 64 г. (1 682 336) и от 25 до 29 г. (166 302), които са коригирани с коефициент, оценяващ действителния брой жени в тази група, след като се вземат предвид публикуваните частични резултати от преброяването на населението през 2021 г. След корекция изчисленият брой жени на възраст от 30 до 64 г. през същата година е 1 613 615, а от 25 до 29 г. – 159 509. Прирастът на жените в посочените възрастови групи за всяка година от прогнозния 5-годишен период 2024-2028 г., е получен от прогнозата на Националния статистически институт за периода 2020-2025 г. (вариант 1, конвергентна хипотеза), съответстваща на спад от 5,133% за 5 години или 1,027% за 1 година (група 30-64 г.) и съответно спад от 16,276% и 3,255% за 1 година (група 25-29 г.). Броят жени, които ще бъдат обхванати от скрининговата програма за периода 2024-2027 г., както и анализът на разходите за същия период са представени съответно в таблица 1 и таблица 2.

АНАЛИЗ НА РАЗХОДНАТА ЕФЕКТИВНОСТ НА СКРИНИНГОВАТА ПРОГРАМА ЗА РАК НА МАТОЧНАТА ШИЙКА В БЪЛГАРИЯ

За оценката на разходната ефективност на скрининговата програма за РМШ в България са моделирани данните за здравни ползи (добавени години живот с добро качество – quality-adjusted life year, QALY) от скринингова програма за превенция на рака на маточната шийка. Проведен е сравнителен анализ на здравните ползи при ранно диагностициране на РМШ (стадий I/II) спрямо късно диагностициране (напреднало заболяване, стадий III/IV). Използвани са български епидемиологични данни (Национален раков регистър). Заболелите в ранен стадий (стадий I, стадий II) са 63,5% от всички заболяли. Делът на новозаболените с напреднало заболяване (стадий III, стадий IV) достига 28,5%. Пациентите с неуточнен стадий се изчисляват на 8,1%. Добавените години жи-

вот с добро качество (QALYs) за пациент, диагностициран в ранен стадий на заболяването (стадий I/II), възлизат на 25,64 спрямо 1,36 QALY при пациент с напреднало заболяване

(стадий III/IV). При диагностициране и лечение на пациент в ранен стадий на РМШ се генерират 24,29 QALY повече спрямо лечение на напреднало заболяване (таблица 3).

Таблица 1. Обхванато население в скрининговата програма за рак на маточната шийка

		2024	2025	2026	2027
Общо население (жени 25-64 г.)		1 698 582	1 677 324	1 656 395	1 635 789
I сценарий					
Цервикална цитонамазка (PAP) (годишно)		31 840	121 995	266 248	438 131
Нормална цитология от PAP	95,12%	30 287	116 045	253 263	416 763
Абнормна цитология от PAP	4,88%	1 553	5 950	12 985	21 368
HPV ДНК тест + колпоскопия при абнормна цитология (годишно)		1 553	5 950	12 985	21 368
II сценарий					
HPV ДНК тест на всеки 5 г. във възр. група 30-64 г. (годишно)		31 646	92 965	152 988	212 355
HPV ДНК тест само за HIV позитивни на всеки 5 г. във възр. група 25-29 г. (годишно)		195	196	197	198

Таблица 2. Резултати от анализа на разходите

	2024		2025		2026		2027	
I сценарий								
	насе- ние	разход, лв.	насе- ние	разход, лв.	насе- ние	разход, лв.	насе- ние	разход, лв.
Специализиран проф. преглед + цервикална цитонамазка (PAP)	31 840	2 082 336,00	121 995	7 978 465,36	266,248	17 412 620,54	438 131	28 653 763,10
HPV ДНК тест при абнор- мна цитология	1 553	120 823,40	5 950	462 910,00	12,985	1 010 233,00	21 368	1 662 430,40
Общо	2 203 159,40		8 441 375,36		18 422 853,54		30 316 193,50	
Годишен кумулативен разход	2 203 159,40		10 644 534,76		29 067 388,30		59 383 581,80	
II сценарий								
	насе- ние	разход, лв.	насе- ние	разход, лв.	насе- ние	разход, лв.	насе- ние	разход, лв.
HPV ДНК тест през 5 години	31 646	2 462 019,90	92 965	7 232 638,10	152,988	11 902 484,66	212,355	16 521 200,74
HPV ДНК тест през 5 години за HIV (+) 25-29 г.	195	15 132,10	196	15 209,90	197	15 287,70	198	15 365, 50
Общо	2 477 152,00		7 247 848,00		11 917 772,36		16 536 566,24	
Годишен кумулативен разход	2 477 152,00		9 725 000,00		21 642 772,36		38 179 338,60	

Като се вземат предвид новозаболените в ранен стадий (за период от 5 години) и остатъчната преживяемост с добро качество, се установява, че новозаболените с ранен стадий за анализирания период генерират

общо 37 694 QALY спрямо 894 QALY при пациентите с установено напреднало заболяване (стадий III/IV). Разликата в годините живот възлиза на 36 800 QALY (таблица 3).

Таблица 3. Епидемиологични данни и здравни ползи при късно спрямо ранно диагностициране на РМШ

Анализ при настояща заболяемост		Година			
		2024	2025	2026	2027
Новозаболените с РМШ (25-64 г.), брой		590	583	575	568
Дял на новозаболените в ранен стадий (стадий I, стадий II), %		63,5%			
Дял на новозаболените с напреднало заболяване (стадий III, стадий IV), %		28,5%			
Дял на новозаболените с неуточнен стадий, %		8,1%			
Новозаболените в ранен стадий		374	370	365	361
Новозаболените с напреднало заболяване		168	166	164	162
Добавени години живот с добро качество при ранно диагностициране на РМШ, QALYs за пациент		25,64			
Добавени години живот с добро качество при късно диагностициране на РМШ, QALYs за пациент		1,36			
Добавени години живот за пациентите, диагностицирани в съответната година	Добавени години живот с добро качество (QALYs) при новозаболените в ранен стадий (стадий I/II), брой	9590	9488	9359	9257
	Добавени години живот с добро качество (QALY) при новозаболените с напреднало заболяване (стадий III/IV), брой	228	225	222	219
	Общо добавени години живот с добро качество (QALYs) при диагностициране на РМШ в ранен стадий	37 694			
	Общо добавени години живот с добро качество (QALYs) при диагностициране на РМШ в напреднал стадий	894			
Разлика в годините живот с добро качество при ранно спрямо късно диагностициране на РМШ		36 800			

Изчисляване на инкрементално съотношение на разходната ефективност (incremental cost utility ratio, ICUR)

При пациент с ранен стадий на РМШ са остойностени следните медицински дейности за контрол на заболяването – необходимост от хистеректомия и лъчетерапия/брахитерапия. При пациент с напреднало заболяване разходът за контрол включва прилагане на платина базирана терапия със/без bevacizumab и медицински дейности за хистеректомия. От разликата в разходите и здравните ползи при късно спрямо

ранно диагностициране и лечение на РМШ е изчислено инкрементално съотношение на разходната ефективност, съответно проведен е икономически анализ от типа разход/ползност. Резултатите от анализа са представени в следващата таблица.

От проведения анализ може да се обобщи, че контролът на РМШ в ранен стадий е доминиращ подход спрямо лечението на късен стадий на заболяването – генерират се спестявания при значимо подобрена преживяемост (+24,29 QALY) на пациент с РМШ.

Таблица 4. Инкрементално съотношение на разходната ефективност

Подход	Разход за контрол (фармакотерапия и медицински дейности), лв.	Разлика в разходите, лв.	Здравни ползи, QALYs	Разлика в здравните ползи, QALYs	Инкрементално съотношение на разходната ефективност (ICUR, лв./QALY)
Контрол на заболяването в ранен стадий	3641,37	-64 098,86	25,64	24,29	Доминира
Контрол на заболяването в късен стадий	67 740,23		1,36		

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ракът на маточната шийка е заболяване с голяма социална и икономическа тежест. Скринингът за ранно откриване на РМШ при жени на възраст между 25 и 64 години може да намали смъртността от заболяването с до 90%. Резултатите от проведения икономически анализ показват, че ранното диагностициране и

контрол на РМШ е доминиращ подход спрямо лечението на късен стадий на заболяването – генерират се спестявания при значимо подобрена преживяемост. Според анализа на разходите въвеждането на програмата би генерирало бъдещи спестявания за Националната здравноосигурителна каса и би намалило доплащанията от самите пациенти.

Библиография

- Ronco G, Dillner J, Elfström KM, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* (London, England). 2014;383(9916):524-532.
- Jansen EEL, Zielonke N, Gini A, et al. Effect of organised cervical cancer screening on cervical cancer mortality in Europe: a systematic review. *Eur J Cancer*. 2020;127:207-223. doi:10.1016/j.ejca.2019.12.013
- PDQ Adult Treatment Editorial Board. Cervical Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version. PDQ Cancer Inf Summ. 2002. <https://www.cancer.gov/types/cervical/hp/cervical-treatment-pdq>.
- HPV Vaccines: New Momentum in Eliminating Cervical Cancer – VoICE. <https://immunizationevidence.org/hpv-vaccines-new-momentum-in-eliminating-cervical-cancer/>.
- Wojtyla C, Janik-Koncewicz K, La Vecchia C. Cervical cancer mortality in young adult European women. *Eur J Cancer*. 2020;126:56-64. doi:10.1016/J.EJCA.2019.11.018
- Karcheva M, Yordanov A, Kostadinov S. An overview of cervical cancer epidemiology and prevention in Bulgaria. *Germs*. 2020;10(4):322-327. doi:10.18683/germs.2020.1224
- Human Papillomavirus and Related Diseases Report: BULGARIA. HPV Inf Cent. 2021.
- WHO. Promoting cancer early diagnosis.
- The Value of Diagnostic Information (VODI) in Cancer Care. *MedTech Eur*. 2022.
- Zhang S, Xu H, Zhang L, Qiao Y. Cervical cancer: Epidemiology, risk factors and screening. *Chinese J Cancer Res*. 2020;32(6):720-728. doi:10.21147/j.issn.1000-9604.2020.06.05
- Shew ML, Fortenberry JD. HPV infection in adolescents: Natural history, complications, and indicators for viral typing. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2005;16(3):168-174. doi:10.1053/j.spid.2005.04.005
- Министерство на здравеопазването. Национална програма за първична профилактика на рака на маточната шийка в Република България 2012-2016 г.; 2012.
- Предоставено от ПРУ за лекарствен продукт Gardasil 9. 2022.
- Burchell AN, Richardson H, Mahmud SM, et al. Modeling the sexual transmissibility of human papillomavirus infection using stochastic computer simulation and empirical data from a cohort study of young women in Montreal, Canada. *Am J Epidemiol*. 2006;163(6):534-543. doi:10.1093/aje/kwj077
- CancerNet. Cervical Cancer: Statistics.
- European Cancer Organization. Advancing Cancer Screening and Early Detection. 2021.
- Григоров Е, Костов Е, Лебанова Х, Белчева В. Ваксините в България – проучване на възможностите за приложението им в различни възрасти. *Обща медицина*. 2013;15(4):26-31.
- Young B, Robb KA. Understanding patient factors to increase uptake of cancer screening: A review. *Futur Oncol*. 2021;17(28):3757-3775. doi:10.2217/fon-2020-1078
- Weller DP, Campbell C. Uptake in cancer screening programmes: a priority in cancer control. *Br J Cancer* 2009 1012. 2009;101(2):S55-S59. doi:10.1038/sj.bjc.6605391
- Jepson RG, Hewison J, Thompson AGH. How should we measure informed choice? The case of cancer screening. *J Med Ethics*. 2005;31:192-196. doi:10.1136/jme.2003.005793

Адрес за кореспонденция:

Мargarita Георгиева, MSc
e-mail: margarita@hta.bg

Corresponding author:

Margarita Georgieva, MSc
e-mail: margarita@hta.bg

ФАРМАКОИКОНОМИЧЕСКИ АНАЛИЗ НА ЛЕЧЕНИЕТО НА РЕНАЛНАТА АНЕМИЯ С ЕРИТРОПОЕЗА СТИМУЛИРАЩИ АГЕНТИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНО БЪБРЕЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ

Г. В. Тодорова, А. М. Акишева, В. В. Тодоров

Клиника по нефрология и диализа, УМБАЛ „Д-р Г. Странски“ – Плевен

Резюме. Анемията е често усложнение на хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ), а с прогресията на хроничната бъбречна недостатъчност анемията увеличава честотата си и засяга почти всички лица с ХБЗ стадий 5. Проучването включва 642 лица с ХБЗ I-IV стадий (преддиализен стадий), 204 лица с ХБЗ V стадий на лечение с хемодиализа и 51 лица на лечение с перитонеална диализа. Цел на разработката е изчисляване на стойността на лечението на реналната анемия с еритропоеза стимулиращи агенти (ЕСА) при пациенти с ХБЗ. Резултатите показват, че лечението на реналната анемия в преддиализата е най-евтино с Epoetin beta. Сравняването на стойността на лечението с бързодействащите епоетини с ЕСА от втори ред позволява да се заключи, че лечението с първата група препарати в преддиализата е икономически по-изгодно. Изчислената стойност на лечението на реналната анемия с бързодействащи ЕСА при пациентите, лекувани с хемодиализа, е най-висока през първия шестмесечен период – 164,20 лева за месец и съответно – 1970,44 лева за година. Изчислената стойност на лечението на реналната анемия при пациентите, лекувани с перитонеална диализа, е най-висока през първия шестмесечен период – 152,28 лева за месец и съответно – 1827,36 лева за една година. Сравняването на стойността на лечението на реналната анемия при пациентите с ХБЗ, лекувани с хемодиализа и с перитонеална диализа, показва, че това лечение е свързано с по-малки разходи при пациентите от втората група.

Ключови думи: хронична бъбречна недостатъчност, хронично бъбречно заболяване, ренална анемия, хемодиализа, перитонеална диализа

PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF TREATMENT FOR RENAL ANEMIA WITH ERYTHROPOIESIS STIMULATING AGENTS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

G. V. Todorova, A. M. Akisheva, V. V. Todorov

Clinic of Nephrology and Dialysis, UMHAT “Dr G. Stranski” – Pleven

Abstract. Anemia is a common complication of chronic kidney disease (CKD), and as CKD progresses in time, anemia increases in frequency and affects almost all individuals with CKD stage 5. The aim of this study is to evaluate the cost of treatment of renal anemia with erythropoiesis stimulating agents (ESA) in patients with CKD. The study included 642 subjects with CKD stage 1-4 (predialysis stage), 204 subjects with CKD stage 5 treated with hemodialysis and 51 subjects treated with peritoneal dialysis. The results show that the treatment of renal anemia in predialysis is the cheapest with Epoetin beta. Comparing the cost of treatment with fast-acting ESA with second-line ESAs allows us to conclude that treatment with the first group in predialysis is more cost-effective. The calculated cost of treatment of renal anemia with fast-acting ESAs in the patients treated with hemodialysis is the highest in the first six-month period – BGN 164.20 per month and BGN 1970.44 per year, respectively. The estimated cost of treatment of renal anemia in patients treated with peritoneal dialysis was the highest in the first six-month period – BGN 152.28 per month and BGN 1827.36 per year, respectively. The estimated cost of treatment of renal anemia in patients

with peritoneal dialysis therapy was the highest in the first six-month period – BGN 152.28 per month and BGN 1827.36 per year. Comparison of the cost of therapy of renal anemia in patients with CKD treated with hemodialysis and with peritoneal dialysis shows that this treatment is associated with lower costs in patients of the second group.

Key words: chronic renal failure, chronic kidney disease, renal anemia, hemodialysis, peritoneal dialysis

ВЪВЕДЕНИЕ

Анемията е свързана с хроничната бъбречна недостатъчност (ХБН) за пръв път от R. Bright преди повече от 180 години [1]. Според National Kidney Foundation (NKF) хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) се приема при гломерулна филтрация (ГФ) под 60 ml/min/1,73 m² за повече от три месеца.

В световен мащаб честотата на ХБЗ се изчислява на 8 до 16% [2]. Един метаанализ показва, че средната честота на ХБЗ е 7,2% сред лицата на възраст над 30 години и варира от 23,4 до 35,8% при лицата на възраст над 64 години [3]. По данни от голямо проучване, публикувано през 2015 г., ХБЗ засяга повече от 750 милиона души в целия свят [4], което още по-ясно показва огромната значимост на това болестно състояние.

Анемията е често усложнение на ХБЗ и е асоциирана с понижено качество на живота, предизвиква увеличаване на заболяемостта и смъртността и акселерира прогресията на ХБЗ [5].

Анемията е обичайно състояние за пациентите в преддиализния стадий на ХБЗ. Данните от клинични проучвания сочат, че тя може да бъде налице при приблизително 2/3 от тези пациенти [6].

Анемията се развива по-често при пациенти с ХБЗ с трета и по-висока степен, като съответно тежестта на анемията прогресивно се увеличава [7, 8].

С прогресията на ХБЗ анемията увеличава честотата си и засяга почти всички лица с ХБЗ стадий 5 [9, 10]. По данни от проучване в Румъния от 2020 г. 98,2% от пациентите с ХБЗ непосредствено преди започване

на диализно лечение са имали анемия със средна стойност на Hb 8,7 g/dL [11].

Съчетанието на анемията и хроничната бъбречна недостатъчност допринася сигнификантно за увеличаване на болестността и смъртността, влошаване на физикалните и когнитивните функции, влошаване на качеството на живота, увеличаване на честотата на хоспитализациите и на честотата на сърдечно-съдови усложнения [12, 13, 14].

Лечението на реналната анемия претърпя огромен напредък след 1990 г., когато в клиничната практика се въведе лечението с рекомбинантен човешки еритропоетин. След началното лечение на малка група пациенти с тежка анемия, терапията е разширена, като обхваща отначало главно пациенти на диализно лечение, а след това и много недиализни пациенти. Така епоетинът и последващите еритропоеза стимулиращи агенти (ЕСА) подобряват генерално симптоматиката и прогнозата на болните с ХБЗ [9, 15]. За повечето страни по света няма информация при каква част от лицата с ренална анемия се провежда съответното лечение. Според едно съобщение относителният дял на лекуваните е само 22,8% [16].

Интересът за изучаване на анемията и нейното лечение сред пациентите с ХБН е постоянен. За съжаление, има малко проучвания на анемията, свързана с ХБН, а проучванията на реналната анемия в преддиализата са определени като „недостатъчни“ [7].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проучването на реналната анемия е извършено при пациенти с ХБЗ, изследвани и лекувани в Клиниката по нефрология и диализа

на УМБАЛ „Д-р Г. Странски“, Плевен, през периода от 2012 до 2021 година.

Пациентите са включени в няколко големи групи: а) лица с ХБЗ I-IV стадий (преддиализен стадий) – 642; б) лица с ХБЗ V стадий, при които е извършвано лечение на хроничната бъбречна недостатъчност с хемодиализа – 204; в) лица с ХБЗ V стадий, при които е извършвано лечение на хроничната бъбречна недостатъчност с перитонеална диализа – 51.

Прилагани са стандартни диагностични методи – анамнеза, физикален статус, образни и лабораторни изследвания, повечето от които не са обект на тази публикация. Гломерулната филтрация е определяна като креатининов клирънс, изчислен по формулите MDRD (Modification of Diet in Renal Diseases) или CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Лечението на хроничната бъбречна недостатъчност в преддиализния период е извършвано с различни медикаменти, в зависимост от нейната тежест, а на реналната анемия – с различни ЕСА, разрешени за употреба в България и налични на пазара: Epoetin alfa (Eprex, Binocrit), Epoetin beta (NeoRecormon), Epoetin zeta (Retacrit), Methoxypolyethylene glycol-epoetin beta (Mircera) (MPEG Epo beta), Darbepoetin alfa (Aranesp); желязо-съдържащи препарати за орално и парентерално приложение. Приложението на ЕСА при пациентите в преддиализата е било подкожно, а на желязните препарати – интравенозно и перорално. Лечението на анемията в периода на диализно лечение е извършвано с рекомбинантни еритропоетини, които са прилагани венозно при пациентите на лечение с хемодиализа и подкожно – при пациентите на лечение с перитонеална диализа.

Всички данни, касаещи лечението на ХБН и лечението на реналната анемия, са обект на други трудове и публикации [17, 18]. Цените на ЕСА за съответните години, в които е провеждано лечението, са взети от достъпни източници на НЗОК – за преддиализните пациенти, и от договорите, съгласно които УМБАЛ „Д-р Г. Странски“ ги е закупувала – за паци-

ентите на диализно лечение. Стойностите на лечението с хемодиализа и с перитонеална диализа, използвани при анализите, съответстват на стойностите на съответните процедури в Националния рамков договор за съответните години на проучването. За по-лесно изчисляване месецът е приравнен условно на четири седмици.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Фармакоикономически анализ на лечението на реналната анемия в преддиализата

Дозите на ЕСА се различават в началото на лечението на реналната анемия (период на корекция), който най-често продължава около шест месеца, и през последващия, много по-дълъг период на поддържащото лечение. Цените на различните ЕСА са сходни, а за някои препарати – напълно еднакви. Във връзка с това се изчислява стойността на лечението с всеки препарат поотделно за различните периоди на лечение на анемията и се сравняват получените стойности.

Всички стойности на лечението са пропорционални на съответните дози на всеки препарат през различните периоди на лечение на анемията.

Установи се, че стойността на лечението през първите шест месеца е най-ниска при лекуваните с Epo beta – 212,38 лв./месец и е почти еднаква при лекуваните с Epo alpha и Epo zeta – съответно 234,81 и 236,82 лв./месец.

Тези стойности са по-малки през втория шестмесечен период на лечението и се понижават допълнително при продължаване на лечението повече от 12 месеца: при приложение на Epo beta – 131,90 лв./месец, при приложение на Epo alpha и Epo zeta – съответно 147,45 и 176,68 лв. на месец.

За първите шест месеца разликата между месечната стойност на лечението с Epo zeta и Epo alpha е 2,01 лв., а между лечението с Epo zeta и Epo beta е 24,44 лв. За вторите шест месеца разликата между месечната стойност на лечението с Epo zeta и Epo alpha

е 18,91 лв., а между лечението с Epo zeta и Epo beta е 45,86 лв. За периода след 12-ия месец разликата между месечната стойност на лечението с Epo zeta и Epo alpha е 29,23 лв., а между лечението с Epo zeta и Epo beta е 44,78 лв.

Годишните разходи запазват същото съотношение за различните шестмесечни периоди и лекарствени средства и варират най-общо от 1582,81 до 2841,83 лева (табл. 1).

Сравняването на получените резултати позволява да се приеме, че най-евтино е било лечението с Epo beta във всички периоди на използването му. Лечението с Epo zeta е било най-скъпо във всички периоди на лечението на реналната анемия в предиализата. Наличната информация и направените анализ и сравнение на тежестта на анемията и резултатите от нейната корекция, а също големият брой на пациентите в трите терапевтични групи позволяват да се приеме също, че разликите в стойността на лечението на реналната анемия с трите бързодействащи епоетина не са резултат на различия в броя на пациентите, нито в параметрите, касаещи анемията в трите терапевтични групи.

Анализът на стойността на лечението на реналната анемия с ECA с пролонгирано действие показва, че стойността на лечението през първите шест месеца е по-висока при използване на MPEG Epo beta – 325,00 лв. на месец и 3900,00 лв. на година.

Стойността на лечението с MPEG Epo beta остава по-висока от стойността на лечението с DarbEpo alpha и през втория шестмесечен период. Съотношението остава такова, независимо от понижаването на стойността на лечението с първия и повишаването на стойността на лечението с втория препарат, което е свързано пряко със съответните промени на дозите.

Поради допълнително понижаване на дозата на MPEG Epo beta и ново повишаване на дозата на DarbEpo alpha в периода след 12 месеца стойността на лечението с втория препарат става значително по-висока от стойността на лечението с първия (табл. 2). Сравняването на стойността на лечението с бързодействащите епоетини и ECA от втори ред позволява да се заключи, че лечението с първата група препарати е икономически по-изгодно.

Таблица 1. Стойност на лечението с бързодействащите рекомбинантни епоетини в различните периоди на лечение на реналната анемия в предиализата (Цената на епоетините е еднаква и е определената реимбурсна цена на НЗОК за периода 2018-2022 г. Позитивен лекарствен списък на НЗОК. <https://www.nhif.bg>)

	Средна седм. доза (UI)	Средна мес. доза (UI)	Цена на 1000 UI	Стойност на лечението за 1 мес. (BGN)	Стойност на лечението за 1 год. (BGN)
Epo alpha					
Първи 6 месеца	7005	28 020	8,38	234,81	2817,69
Втори 6 месеца	5589	22 356	8,38	187,34	2248,12
След 12-ия месец	4399	17 596	8,38	147,45	1769,45
Epo beta					
Първи 6 месеца	6336	25 344	8,38	212,38	2548,59
Втори 6 месеца	4785	19 140	8,38	160,39	1924,72
След 12-ия месец	3935	15 740	8,38	131,90	1582,81
Epo zeta					
Първи 6 месеца	7065	28 260	8,38	236,82	2841,83
Втори 6 месеца	6153	24 612	8,38	206,25	2474,98
След 12-ия месец	5271	21 084	8,38	176,68	2120,21

Таблица 2. Стойност на лечението с бавнодействащи ЕСА в различните периоди на лечение на реналната анемия в преддиализата (Цената е определената реимбурсна цена на НЗОК за периода 2018-2022 г. Позитивен лекарствен списък на НЗОК. <https://www.nhif.bg>)

	Средна мес. доза (mcg)	Цена на 1 mcg	Стойност на лечението за 1 мес. (BGN)	Стойност на лечението за 1 год. (BGN)
MPEG Epo beta				
Първи 6 месеца	100,00	3,25	325,00	3900,00
Втори 6 месеца	88,10	3,25	286,33	3435,90
След 12-ия месец	73,50	3,25	238,88	2866,50
DarbEpo alpha				
Първи 6 месеца	81,90	2,96	242,42	2909,09
Втори 6 месеца	86,70	2,96	256,63	3079,58
След 12-ия месец	97,50	2,96	288,60	3463,20

Фармакоикономически анализ на лечението на реналната анемия при лечение на ХБН с хемодиализа

По време на лечението на ХБН с хемодиализа са използвани само два бързодействащи епоетина – Epo alpha и Epo beta. Тъй като използваните дози и ефективността им са еднакви, не се прави анализ на разходите отделно. Както в преддиализата, дозите на епоетина се различават в началото на лечението на реналната анемия (период на корекция), който

в хода на хемодиализното лечение продължава повече от шест месеца, и последващия, много по-дълъг период на поддържащото лечение. Цените на двата ЕСА са сходни или напълно еднакви, поради което за максимално точно изчисление на стойности и разходи е използвана осреднена цена за периода на проучването.

Изчислената стойност на лечението е пропорционална на използваната доза и е най-висока през първия шестмесечен период – 164,20 лева за месец и съответно – 1970,44 лева за

Таблица 3. Стойност на лечението с рекомбинантен еритропоетин през различните периоди на хемодиализното лечение (Цената на 1000 UI е средната за периода на проучването)

Период на ХДЛ (мес.)	Доза на Епо (UI/седм.)	Доза на Епо (UI/мес.)	Цена 1000 UI (BGN)	Стойност на лечението за 1 мес. (BGN)	Стойност на лечението за 1 год. (BGN)
0-6	6335	25 340	6,48	164,20	1970,44
7-12	5804	23 216	6,48	150,44	1805,28
13-18	5079	20 316	6,48	131,65	1579,77
19-24	4892	19 568	6,48	126,80	1521,61
25-30	4137	16 548	6,48	107,23	1286,77
31-36	4063	16 252	6,48	105,31	1263,76
37-42	4185	16 740	6,48	108,48	1301,70
43-48	3902	15 608	6,48	101,14	1213,68
49-54	4120	16 480	6,48	106,79	1281,48
55-60	3727	14 908	6,48	96,60	1159,25
61-66	4566	18 264	6,48	118,35	1420,21
67-72	4517	18 068	6,48	117,08	1404,97

година. Стойността на лечението се понижава с най-големи разлики до началото на третата година на лечението. Най-ниска е стойността на лечението в периода между 25-ия и 60-ия месец, когато средномесечната стойност е между 96,60 и 108,48 лева на месец и съответно 1159,25 и 1301,70 лева за година (табл. 3). Изчислената обща стойност на лечението с рекомбинантен еритропоетин за целия период на проучването на контингента от общо 204 паци-

енти с различна продължителност на хемодиализното лечение е 945 922 лева (табл. 4). Сравняването на стойността на лечението на реналната анемия с епоетин през различните периоди на проучването и цената на хемодиализното лечение (заплащана от НЗОК) показва, че за закупуване на необходимите количества еритропоетин се разходват в различните периоди на лечение на анемията между 5,35% и 9,10% от приходите (табл. 5).

Таблица 4. Стойност на лечението с еритропоетин на целия проучван контингент, разпределен по периоди на хемодиализното лечение

Период на ХДЛ (мес.)	Брой болни, лекувани с ЕСА в продължение на 6 месеца	Стойност на лечението за 1 мес. (BGN)	Стойност на лечение-то за 6 мес. (BGN)	Стойност на лечението на всички болни
0-6	200	164,20	985,22	197 044
7-12	184	150,44	902,64	166 086
13-18	151	131,65	789,89	119 273
19-24	130	126,80	760,80	98 904
25-30	113	107,23	643,39	72 703
31-36	95	105,31	631,88	60 029
37-42	81	108,48	650,85	52 719
43-48	61	101,14	606,84	37 017
49-54	50	106,79	640,74	32 037
55-60	44	96,60	579,62	25 503
61-66	38	118,35	710,10	26 984
67-72	30	117,08	702,48	21 074
Над 72	48	126,90	761,43	36 549

Таблица 5. Сравнение на стойността на епоетиновото лечение (разход) и заплащането на хемодиализното лечение (приход) (Цената на хемодиализната процедура, заплащана от НЗОК, е средната за периода на наблюдението)

Период (мес.)	Цена на 1 ХД процедура (BGN)	Заплащане за 1 мес. (BGN)	Стойност на Епо за 1 мес. (BGN)	Част от заплащането за ХДЛ, разходено за епоетин
0-6	150,36	1804,32	164,20	9,10%
7-12	150,36	1804,32	150,44	8,34%
13-18	150,36	1804,32	131,65	7,30%
19-24	150,36	1804,32	126,80	7,03%
25-30	150,36	1804,32	107,23	5,94%
31-36	150,36	1804,32	105,31	5,84%
37-42	150,36	1804,32	108,48	6,01%
43-48	150,36	1804,32	101,14	5,61%
49-54	150,36	1804,32	106,79	5,92%
55-60	150,36	1804,32	96,60	5,35%
61-66	150,36	1804,32	118,35	6,56%
67-72	150,36	1804,32	117,08	6,49%
Над 72	150,36	1804,32	126,90	7,03%

Фармакоикономически анализ на лечението на реналната анемия при лечение на ХБН с перитонеална диализа

По време на лечението на ХБН с перитонеална диализа са използвани само двата бързодействащи епоетина – Еро alpha и Еро beta. Тъй като използваните дози и ефективността им са еднакви, не се прави анализ на разходите разделно.

Както в преддиализата и при лечението с хемодиализа, дозите на епоетина се различават в началото на лечението на реналната анемия (период на корекция) и през последващия, много по-дълъг период на поддържащото лечение. Цените на двата ЕСА са сходни или напълно еднакви, поради което за максимално точно изчисление на стойности и разходи е използвана осреднена цена за периода на проучването.

Изчислената стойност на лечението е пропорционална на използваната доза и е най-висока през първия шестмесечен период – 152,28 лева за месец и съответно – 1 827,36 лева за една година. Стойността на лечението се понижава с най-големи разлики до началото на третото шестмесечие на лечението. Най-ниска е стойността на лечението в периода между 31-ия и 54-ия месец, когато средноме-

сечната стойност е между 53,29 и 64,80 лева, съответно 639,50 и 777,60 лева за година (табл. 6).

Изчислената обща стойност на лечението с рекомбинантен еритропоетин за целия период на проучването на контингента от общо 51 пациенти с различна продължителност на лечението с перитонеална диализа е 138 008 лева.

Стойността на това лечение е най-голяма през първите два шестмесечни периода, когато дозите на епоетина са най-високи и броят на пациентите, лекувани с епоетин, е най-голям – съответно 43 857 и 34 060 лева. Общата стойност на лечението прогресивно намалява във времето (табл. 7).

Сравняването на стойността на лечението на реналната анемия с епоетин през различните периоди на проучването и цената на лечението с перитонеална диализа (заплащана от НЗОК) показва, че за закупуване на необходимите количества еритропоетин се разходват в различните периоди на лечение на анемията между 1,93% и 5,51% от приходите (табл. 8).

Сравняването на стойността на лечението на реналната анемия при пациентите с ХБН, лекувани с хемодиализа и с перитонеална диа-

Таблица 6. Стойност на лечението с рекомбинантен еритропоетин през различните периоди на лечението на ХБН с перитонеална диализа (Цената на 1000 UI е средната за периода на проучването)

Период на лечението с ПД (мес.)	Доза на Епо (UI/седм.)	Доза на Епо (UI/мес.)	Цена на 1000 UI (BGN)	Стойност на лечението за 1 мес. (BGN)	Стойност на лечението за 1 год. (BGN)
0-6	5875	23 500	6,48	152,28	1827,36
7-12	4761	19 044	6,48	123,41	1480,86
13-18	3573	14 292	6,48	92,61	1111,35
19-24	3159	12 636	6,48	81,88	982,58
25-30	3000	12 000	6,48	77,76	933,12
31-36	2500	10 000	6,48	64,80	777,60
37-42	2150	8600	6,48	55,73	668,74
43-48	2056	8224	6,48	53,29	639,50
49-54	2429	9716	6,48	62,96	755,52
55-60	3000	12 000	6,48	77,76	933,12
61-102	1200	4800	6,48	31,10	373,25
103-124	1312	5248	6,48	34,01	408,08

Таблица 7. Стойност на лечението с еритропоетин на целия проучван контингент, разпределен по периоди на лечението с перитонеална диализа

Период на лечението с ПД (мес.)	Брой болни, лекувани с Епо по 6 месеца	Стойност на Епо за 1 месец (BGN)	Стойност на Епо за 6 месеца (BGN)	Стойност на лечението на всички болни
0-6	48	152,28	913,68	43 857
7-12	46	123,41	740,43	34 060
13-18	41	92,61	555,67	22 782
19-24	22	81,88	491,29	10 808
25-30	18	77,76	466,56	8398
31-36	15	64,80	388,80	5832
37-42	10	55,73	334,37	3344
43-48	9	53,29	319,75	2878
49-54	7	62,96	377,76	2644
55-60	1	77,76	466,56	467
61-102	7	31,10	186,62	1306
103-124	8	34,01	204,04	1632

Таблица 8. Сравнение на стойността на епоетиновото лечение (разход) и заплащането на лечението с перитонеална диализа (приход) (Цената на пациентоден, заплащана от НЗОК, е средната за периода на наблюдението)

Период (мес.)	Цена на 1 пациентоден (BGN)	Заплащане за 1 месец (BGN)	Стойност на Епо за 1 месец (BGN)	Част от заплащането, разходено за епоетин
0-6	92,2	2766	152,28	5,51%
7-12	92,2	2766	123,41	4,46%
13-18	92,2	2766	92,61	3,35%
19-24	92,2	2766	81,88	2,96%
25-30	92,2	2766	77,76	2,81%
31-36	92,2	2766	64,80	2,34%
37-42	92,2	2766	55,73	2,01%
43-48	92,2	2766	53,29	1,93%
49-54	92,2	2766	62,96	2,28%

лиза, показва, че това лечение е свързано с по-малки разходи при пациентите от втората група, което е определено от по-малките дози на епоетина при пациентите, лекувани с перитонеална диализа. Това отчасти съвпада с данните на J. Snyder et al. [19], които обаче съобщават, че дозите на епоетина при хемодиализираните са два пъти по-големи, отколкото при лекуваните с перитонеална диализа, а също че са налице „изненадващо малко директни сравнения на приложението

на еритропоетин при хемодиализирани и лекувани с перитонеална диализа“.

ИЗВОДИ

1. Сравняването на изчислените стойности относно лечението на реналната анемия в преддиализата с бързодействащи ЕСА позволява да се приеме, че най-евтино е било лечението с Епо beta, във всички периоди на използването му. Лечението с Епо zeta е било най-скъпо.

2. Сравняването на стойността на лечението с бързодействащите епоетини с ЕСА от втори ред позволява да се заключи, че лечението с първата група препарати в пре-диализата е икономически по-изгодно.
3. Изчислената стойност на лечението на реналната анемия с ЕСА при пациентите, лекувани с хемодиализа, е най-висока през първия шестмесечен период – 164,20 лева за месец и съответно – 1970,44 лева за година. Стойността на лечението се понижава с най-големи разлики до началото на третата година на лечението. Най-ниска е стойността на лечението в периода между 25-ия и 60-ия месец, когато средномесечната стойност е между 96,60 и 108,48 лева на месец и съответно 1159,25 и 1301,70 лева за година.
4. Сравняването на стойността на лечението на реналната анемия с епоетин през различните периоди на проучването и цената на хемодиализното лечение (заплащана от НЗОК) показва, че за закупуване на необходимите количества еритропоетин се разходват в различните периоди на лечение на анемията между 5,35% и 9,10% от приходите.
5. Изчислената стойност на лечението на реналната анемия при пациентите, лекувани с перитонеална диализа, е най-висока през първия шестмесечен период – 152,28 лева за месец и съответно – 1827,36 лева за една година. Стойността на лечението се понижава с най-големи разлики до началото на третото шестмесечие на лечението. Най-ниска е стойността на лечението в периода между 31-ия и 54-ия месец, когато средномесечната стойност е между 53,29 и 64,80 лева, съответно 639,50 и 777,60 лева за година.
6. Сравняването на стойността на лечението на реналната анемия с епоетин през различните периоди на лечението с перитонеална диализа и цената на лечението с перитонеална диализа (заплащана от НЗОК) показва, че за закупуване на необходимите количества еритропоетин се разходват в различните периоди на лечение на анемията между 1,93% и 5,51% от приходите.
7. Сравняването на стойността на лечението на реналната анемия при пациентите с ХБН, лекувани с хемодиализа и с перитонеална диализа, показва, че това лечение е свързано с по-малки разходи при пациентите от втората група.

Прегледът на литературата не намери нито един източник, в който да се извършва подобен анализ, поради което не е възможно да се направи сравнение с данни на други автори. Дори големи обзори, цитиращи и метаанализи [20, 21], дискутират предимно ползите и загубите от провеждането и непровеждането на лечението на реналната анемия, отбелязват, че лечението с ЕСА е свързано с по-големи разходи, но не посочват никакви данни за неговата финансова стойност.

Библиография

1. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR et al. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med*, 1987, 316:73-78.
2. Palaka E, Grandy S, van Haalen H et al. The impact of CKD anaemia on patients: incidence, risk factors, and clinical outcomes – A systematic literature review. *Int J Nephrol*, 2020, article ID 7692376.
3. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population based studies, systematic review. *BMC Public Health*, 2008, 8(117):13 pgs.
4. GBD 2015 DALYs; HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 2016, 388:1603-1658.
5. Cases A, Egocheaga MI, Tranche S et al. Anemia of chronic kidney disease, Protocol of study, management and referral to Nephrology. *Nefrología*, 2018, (38)1:8-12.

6. McClellan W M, Jurkovitz C, Abramson J. The epidemiology and control of anaemia among pre-ESRD patients with chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest*, 2005, 35(Suppl 3):58-65.
7. Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States, results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(2): 504-510.
8. Moranne O, Froissart M, Rossert J et al. Timing of onset of CKD-related metabolic complications. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(1):164-171.
9. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(10):1631-1634.
10. KDOQI National Kidney Foundation: KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*, 2006, 47(Suppl 3):S11-S145.
11. Timofte D, Dragos D, Balcangiu-Stroescu AE et al. Characteristics of patients at initiation of renal replacement therapy – experience of a hemodialysis center. *Exp Ther Med*, 2020, 1:103-108.
12. Hörl WH. Anaemia management and mortality risk in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*, 2013, 9(5):291-301.
13. Kidney Disease, Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*, 2012, Suppl.2(4):279-335.
14. Li S, Foley RN, Collins AJ. Anemia and cardiovascular disease, hospitalization, end stage renal disease, and death in older patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*, 2005, 37(2):395-402.
15. Stauffer ME, Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS ONE*, 2014, 9(1):e84943.
16. Bazeley J, Wish JB. The evolution of target hemoglobin levels in anemia of chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2019, 26(4):229-236.
17. Тодорова Г, Акишева А. Лечение на реналната анемия с еритропоезата стимулиращи агенти при ХБЗ в преддиализния период. *Нефрол, диал и транспл*, 2022, 28(2):31-38.
18. Тодорова Г. Анемията и качеството на живот при болни с хронична бъбречна недостатъчност на диализно и консервативно лечение. Дисертация за придобиване на ОНС „Доктор“, 2023 г.
19. Snyder JJ, Foley RN, Gilbertson DT et al. Hemoglobin levels and erythropoietin doses in hemodialysis and peritoneal dialysis patients in the United States. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(1):174-117.
20. Pergola PE, Pecoits-Filho R, Winkelmayer WC et al. Economic burden and health-related quality of life associated with current treatments for anaemia in patients with CKD not on dialysis: A systematic review. *Pharmacoeconomics*, 2019, 3:463-478.
21. Spinowitz B, Pecoits-Filho R, Winkelmayer WC et al. Economic and quality of life burden of anemia on patients with CKD on dialysis: a systematic review. *J Med Econ*, 2019, 22(6):593-604.

Адрес за кореспонденция:*Д-р Гергана Тодорова**e-mail: gervastod@gmail.com***Address for correspondence:***Gergana Todorova, MD**e-mail: gervastod@gmail.com*

ВТОРИЧНА ТУБЕРКУЛОЗА НА ПЕРИТОНЕУМА ПРИ 45-ГОДИШЕН МЪЖ

В. Г. Велев, Ст. Г. Иванов

МБАЛ „Здраве“ – Веллингград

Резюме. Туберкулозата в наши дни се приема за контролирано и не толкова разпространено заболяване в развитите страни, срещашо се предимно в някои уязвими социални групи. Представеният тук случай на туберкулозен перитонит е интересен поради изявата му чрез неговото хирургично усложнение – илеус, за което пациентът е бил опериран по спешност. Тясното сътрудничество между хирурга и патолога доведе до поставяне на диагнозата по обратния път – от усложнението на тази рядка форма към етиологията на заболяването. Примерът е поучителен именно с факта, че немалко болни заобикалят класическата схема на доказване и лечение през пневмо-фтизиатричните заведения и се появяват първично в други клинични звена, което изисква насочването им впоследствие към белодробен специалист.

Ключови думи: туберкулоза, перитонит, механичен илеус, перитонеални адхезии, казеозна некроза; туберкул, туберкулом

SECONDARY TUBERCULOSIS OF THE PERITONEUM IN A 45-YEAR-OLD MAN

V. G. Velev, S. G. Ivanov

Hospital “Zdrave” – Velingrad

Abstract. Currently, tuberculosis is assumed to be a controllable and uncommon disease in developed countries, mainly observed in some vulnerable social groups. The case of tuberculous peritonitis presented herein is interesting because of its manifestation through its surgical complication – ileus, for which the patient underwent surgery as emergency. Close collaboration between surgeon and pathologist lead to establishing diagnosis in a reverse order – from the complication of this rare form to the etiology of disease. The example is useful and informative with the fact that not a small number of patients affected bypass the classical scheme of confirmation and treatment via pneumophthisiatric clinics presenting primarily in other clinical units which requires their further referral to pulmonologist.

Key words: tuberculosis, peritonitis, mechanic ileus, peritonea adchesions, caseous necrosis, tubercul; tuberculoma

Мъж на 45 години от Веллингградския район е постъпил по спешност в Хирургично отделение на МБАЛ „Здраве“ (ИЗ № 1662/2023 г.) с клинична картина на механичен илеус: болки по целия корем, които се засилили рязко през последните 12 часа и се локализирали в долния етаж на корема; неколkokратни повръщания на жълто-кафеникаво съдържимо с неприятна миризма; гадене; липса на дефекация от 3-4 дни, а от 1 ден и без изпускане на газове. Придружаващи заболявания: хронична застойна сърдечна недостатъчност (ХЗСН); хро-

нична исхемична болест на сърцето (ХИБС); идиопатична кардиомиопатия (ИКМП).

От статуса: Увредено общо състояние; анталгична поза по гръб, с присвити към корема долни крайници; сърце – ритмична сърдечна дейност, с честота 102 уд./мин; артериално налягане 150/85 mmHg. Корем – над нивото на гръдния кош, умерено балониран, респираторно слабо активен; мускулен дефанс в долния етаж на корема, предимно вяло; тимпанизъм по хода на колона и липса на притъпление; аускултаторно – в дясна корем-

на половина – единични перисталтични пропуквания с плискане, а в лявата – много вяла перисталтика, с елементи на преодоляваща; симптом на Блумберг – положителен; сукусио реналис – отрицателно двустранно; ректално туше – запазен тонус на сфинктерите, празна ректална ампула.

Лабораторните изследвания показват левкоцитоза до $11.62 \times 1000/l$, с олевяване – 80,8% гранулоцити.

КТ на коремни органи: Наличие на множество хидроаерични компоненти от тънко- и дебелочревен произход – илеус; голямо количество свободна течност в коремната кухина и малкия таз – перитонит. ДД: Асцит.

След направената лапаротомия е описана следната **интраоперативна находка:** Обилно количество мътен серозен ексудат, примесен с фибринови сфацели във всички отдели на коремната кухина; тънките черва се намериха значително раздути, с хиперемирана и оточна сероза, изпълнени с течност; намериха се множество сраствания между чревните гънки, между перитонеума и тънчочревните бримки, водещи до външна стеноза и

обструкция (компресия), без данни за некроза или нарушения на кръвотока. Направени са ревизия на коремната кухина; адхезиолиза и дебридман; деволвация, дебарсаж на чревно съдържимо; лаваж на коремната кухина; дрениране на същата; взет е материал за хистологично и микробиологично изследване.

Окончателна клинична диагноза: Ileus mechanicus; adhesio intestinalis et intestinoperitonealis.

В Патохистологична лаборатория постъпиха общо 8 материала от пациента, с вид на перитонеални плаки, възловидни и псевдокистозни образувания, с фиброзна и хрущялна плътност, неравна повърхност, желатинозен налеп и хеморагии (снимки 1-5).

След обработка и оцветяване с хематоксилин-еозин препаратите бяха наблюдавани на малко и средно увеличение и беше даден следният отговор (Б93-99/2023 г.): Множество туберкулозни грануломи, съставени от казеозен или фиброзен център, вал от епителоидни клетки и гигантски клетки, тип Лангханс външен вал от лимфоцити и левкоцити (снимки 6 и 7).



Сн. 1



Сн. 2



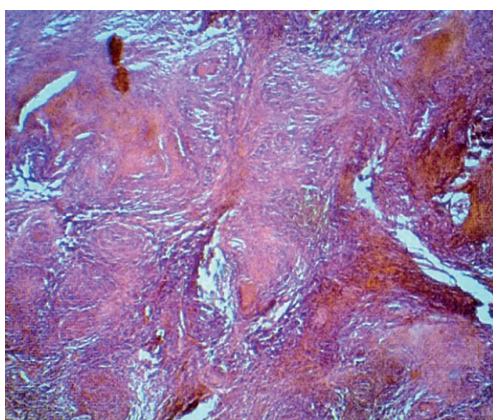
Сн. 3



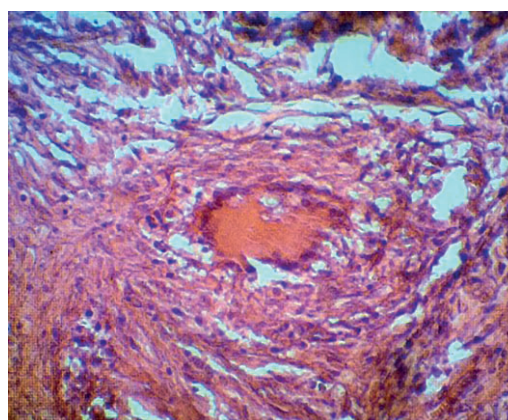
Сн. 4



Сн. 5



Сн. 6



Сн. 7

В диференциалнодиагностично съображение влезе и саркоидозата, като подобен вид грануломатозно възпаление, но при нея почти не се срещат гигантски клетки (които в изнесения казус са твърде много), а не намерихме в литературата съобщения за абдоминални форми, в частност за саркоидоза на перитонеума. Освен това в регионалния пневмо-фтизиатричен диспансер беше доказано туберкулозно възпаление при пациента.

Окончателна хистологична диагноза: Извънбелодробна, перитонеална форма на вторична, хематогеннодисеминирана туберкулоза; множество туберкули по хода на перитонеума – хроничен туберкулозен перитонит.

ОБСЪЖДАНЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЯ

Туберкулозата представлява инфекциозно заболяване, чийто причинител е *Mycobacterium tuberculosis*, предизвикващ в човешкия организъм специфично пролиферативно възпаление. Трите основни типа на туберкулозния бацил са *Mycobacterium hominis*, *Mycobacterium bovinum*, *Mycobacterium avium/intracellulare* [5]. Последният е отговорен за развитието на т. нар. атипични форми на туберкулозата. Класическото разделение на туберкулозата според входната врата, началното органно засягане и еволюцията на заболяването е следното:

1. **Първична туберкулоза:** най-често засяга дихателната система – първичен комплекс на Гон, или хилусните и перибронхиални лимфни възли; значително по-рядко е първичното засягане на интестиналния тракт, също с първичен комплекс – паренхимен афект, лимфангит и лимфаденит.
2. **Следпървична туберкулоза:** Развива се в резултат на остра, подостра или хронична хематогенна дисеминация от първичните огнища в белите дробове – милиарна туберкулоза, средно- и едрокалибрани разсейки.
3. **Вторична туберкулоза:** Дължи се на реактивирането на стари туберкулозни лезии, постепенното прогресиране на първичната туберкулоза в хронична или от

хематогенни разсейки, но след виража на алергията, тоест след сенсibiliзирането на макроорганизма към туберкулозния бацил, което се доказва с положителен тест на Манту. Скорошни данни обаче показват, че повторната инфекция е отговорна за някои от вторичните туберкулози. Характеристиките на вторичната туберкулоза включват големи тъканни увреждания, дължащи се на имунологични реакции на гостоприемника към туберкулозния бацил и неговите продукти. Тя се развива десет и повече години след прекараната първична туберкулоза. Предполага се, че вторичната форма е резултат от ендемична реинфекция, от туберкулозни бактерии, останали в огнищата „посевки“ от времето на първичната тбк. Най-често такива са останали в белодробните върхове, известни още като огнища на Симон. Рядко огнището, източник на ендемична реинфекция, може да бъде извън белите дробове. Не се изключва и наслагване на суперинфекция [1].

Вторичната туберкулоза също се разделя на белодробна, която е преобладаваща, и извънбелодробна, каквато е представеният тук случай. От нашия опит сме наблюдавали още вторична тубоовариална и ставна туберкулоза (на карпална става – т. нар. спина вентоза) като форми на извънбелодробната. Тук ще изброим за пълнота само основните 8 типа на вторичната белодробна туберкулоза: Остра огнищна тбк (огнища на Абрикосов); Фиброзо-огнищна тбк (огнища на Ашоф-Пул); Инфилтративна тбк (форма на Астман-Редкер); Туберкулом; Казеозна пневмония; Остра кавернозна тбк; Фиброзо-кавернозна тбк; Циротична белодробна тбк [4].

Туберкулозата обикновено поражда дихателната система, с развитие на първични огнища в белите дробове (първична тбк), но е възможно и пораждаване на други органи и системи при хематогенно разпространение от първичното огнище (вторични форми) или при формиране на атипично първично огнище с екстрапулмонална локализация. Тубер-

кулозно увреждане на червата, перитонеума и мезентериалните лимфни възли е сравнително рядка форма на заболяването [2].

В частност туберкулозният перитонит представлява хронично заболяване на перитонеума и винаги е вторично. Първичните огнища, намиращи се в белите дробове, перибронхиалните лимфни възли, костите и ставите, са източник за инфектиране на перитонеума. Разпространението на туберкулозната инфекция става по хематогенен, лимфогенен и директен път. Прякото посяване на инфекцията по перитонеума може да премине от мезентериалните лимфни възли, червата или женските гениталии, тоест от вече възникнали вторични форми на туберкулоза по съседство.

Различават се три патоморфологични форми на туберкулозния перитонит: серозна, суха и гнойна форма, разбира се, със съчетания между тях.

- **Серозната форма** е най-честа, характеризира се с голямо количество бистър или по-мътен ексудат и туберкули, пръснати по перитонеума.
- **Сухата форма**, наричана още адхезивна, се характеризира с масивни перитонеални

сраствания, включващи чревните бримки и оментума.

- **Гнойната форма** е тумороподобна форма, за нея е характерно наличието на казеозно-гнойни огнища на мезентериалните лимфни възли, които след пробива им развиват гноен перитонит [3]. Представеният от нас случай е съчетание между серозната и сухата форма на туберкулозен перитонит.

В заключение може да се каже, че туберкулозният перитонит е една рядка форма на вторичната туберкулоза. Той трябва винаги да се има предвид при диференциално-диагностичното обсъждане на казуси с остра чревна непроходимост или остър хирургичен корем, с лош имунен и социален статус на пациента. В повечето случаи етиологичната диагноза едва ли е възможна предоперативно, но същата не е трудна при ефективната колаборация между хирурга и патолога. Доказването на туберкулозния перитонит или друга коремна форма на вторична туберкулоза изисква насочването на болния към специализирано пневмо-фтизиатрично заведение за цялостно изясняване, лечение и диспансеризация.

Библиография

1. Петкова, Т. Вторична туберкулоза; 14.01.2020 г., обн. на 24.06.2022 г.
2. Цинцовска, Л. Туберкулозно увреждане на червата, перитонеума и мезентериалните лимфни възли; 10.12.2012 г., обн. на 08.12.2022 г.
3. Цинцовска, Л. Туберкулозен перитонит; 10.12.2012 г., обн. на 08.12.2022 г.
4. Херолд Г и сътр. Вътрешни болести, 1994; 343-350.
5. Тодоров, Ст. Основи на фтизиатрията, 1955; 9-10.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Вельо Велев
Патологична лаборатория
МБАЛ „Здраве“ – Велинград
GSM: 0889 72 33 79
e-mail: hemimont60@abv.bg

Corresponding author:

Dr. Velyo Velev
Pathology Laboratory
Medical Center "Zdrave" – Velingrad
GSM: +359 889 72 33 79
e-mail: hemimont60@abv.bg

ВЪВЕЖДАНЕ НА ЕДИННАТА ИНФОРМАЦИОННА СИСТЕМА ЗА КЛИНИЧНИ ИЗПИТВАНИЯ (CTIS) НА ТЕРИТОРИЯТА НА ЕВРОПЕЙСКОТО ИКОНОМИЧЕСКО ПРОСТРАНСТВО

Л. Богданова¹, Д. Илиева-Тоновa¹, Е. Григоров²

¹Факултет „Фармация“, МУ – Плевен

²Факултет „Фармация“, МУ – Варна

Резюме. Въвеждането на единна Информационна система за клинични изпитвания е част от прилагането на новите законодателни норми, които влизат в сила с приемането на Регламент 536/2014. Тази система би следвало да доведе до улеснение на жизнения цикъл на едно клинично изпитване от регулаторна гледна точка. Публикуването на официална информация за всяко проучване също би допринесло за повече публична прозрачност относно провеждането му. Предвид въвеждането на изцяло нова система на работа в областта на клиничните изпитвания, както спонсорите, така и регулаторните органи са изправени пред значителни предизвикателства. Регулацията се утвърждава и като много важна по отношение на навременното стартиране на изпитванията на територията на ЕИП.

Ключови думи: регулация, клинични изпитвания, информационна система за клинични изпитвания, Регламент 536/2014, първоначално подаване, съществена промяна

IMPLEMENTATION OF CENTRALIZED CLINICAL TRIALS INFORMATION SYSTEM (CTIS) IN THE TERRITORY OF THE EUROPEAN ECONOMIC AREA

L. Bogdanova¹, D. Ilieva-Tonova¹, E. Grigorov²

¹Faculty of Pharmacy, MU – Pleven

²Faculty of Pharmacy, MU – Varna

Abstract. The administration of the centralized Clinical Trials Information System is part of the process of application of the new legislation, implemented with the adoption of the new Regulation 536/2014. This system should make easier the lifecycle of a clinical study from regulatory point of view. The publication of official information for each and every clinical study would gain more transparency regarding the conduct of clinical trials. Given the introduction of an entirely new system of operation in the field of clinical trials, both sponsors and regulatory bodies face significant challenges. The Regulation proves itself as very important in regards to the timely start of clinical trials in the European Economic Area.

Key words: regulation, clinical trials, Clinical Trials Information System, Regulation 536/2014, initial submission, substantial amendment

ВЪВЕДЕНИЕ

Клиничните изпитвания най-общо тестват безопасността и ефективността на нова терапия с лекарствен продукт или медицинско изделие [1]. Те се провеждат съгласно стриктни научни стандарти. Така се гарантира защита на пациентските права на първо място, но и

се дава достоверност на получените данни. Клиничните проучвания са заключителната част от последния етап на разработването на нови продукти за лечение, профилактика или диагностика. Процесът на превръщане на лекарството от просто една молекула до медикамент с разрешение за употреба от

регулаторен орган може да бъде описан от следния модел с три нива [2]:

- Откриване на молекулата и одобряване на дизайн;
- Неклинично разработване на лекарството (предклинично);
- Клинично разработване на лекарството (тук се включват и постмаркетинговите проучвания, които наблюдават живота на лекарствения продукт и след като се получи разрешението за употреба).

Клиничните изпитвания са изключително важен етап в създаването на нови и иновативни лекарствени продукти, което води и до необходимостта от строгата регулация, под която биват провеждани. През годините са създавани и въвеждани редица правила, като Нюрнбергския кодекс, Декларацията от Хелзинки, доклада Белмонт, Правилата за Добра клинична практика, които да обобщават изискванията при провеждане на клиничните изпитвания и да гарантират спазването на етичните принципи.

След създаване на Европейския съюз естествено възниква и необходимостта от единни за общността правила в провеждането на клинични изпитвания. С тази цел е създадена и Директива 2001/20/ЕС, която е приета на 4 април 2001 г. [3].

През 2011 г. е извършена оценка на приложението на Директивата, като според доклад на Европейската агенция по лекарствата броят на подадените заявления за провеждане на клинични изпитвания на територията на Европейския съюз е спаднал с 25% за периода 2007-2011 г. Разходите за провеждане на клинични изпитвания са нараснали средно с 90%, а времето за получаване на разрешение за провеждане на изпитване сред държавите членки е стигнало средно до 152 дни [4]. Това води до въпроса дали Директива 2001/20/ЕС възпрепятства провеждането на клинични изпитвания на територията на Европейския съюз.

Във връзка с това на 17 юли 2012 г. Европейската комисия за първи път излиза с предложение за нов регламент, касаещ провеждане-

то на клинични изпитвания, с основна цел да се създадат единни изисквания, да се ускортят и уеднаквят сроковете по административните процедури, както и да се улесни достъп на информация до обществото. Предложението се прави в съответствие с изискванията за провеждане на клинични изпитвания, като взема предвид глобализацията, както и евентуалната загуба на привлекателност от страна на Европа по отношение на клинични изпитвания [5]. Тази евентуална загуба на привлекателност би възпрепятствала възможността за икономическо развитие, както и равния достъп до иновативни лекарства [6] при гарантиране на максимален профил на безопасност за пациентите, както и спазване на етичните принципи и защита на индивидуалните права и личните данни.

На 31 януари 2022 с цел хармонизиране на локалното законодателство и създаване на по-благоприятни условия за провеждане на клиничните изпитвания на територията на Европейския съюз влезе в сила Регламент 536/2014 относно клиничните изпитвания на лекарствени продукти за хуманна употреба. Основната цел на Регламент 536/2014 е постигане на пълна хармонизация сред всички страни членки по отношение на процеса за получаване на разрешение за провеждане на клинични изпитвания, както и прилагане на общата оценка по отношение на провеждането на многоцентрови клинични изпитвания. Един от резултатите е намаляване на автономността на регулаторния обхват на национално ниво, с цел да се подобрят условията за провеждане на клинични изпитвания на територията на Европейския съюз (респ. Европейското икономическо пространство), като едновременно я направят конкурентна и гарантират надеждни, точни и висококачествени научни данни [6]. Най-общо аспектите по отношение на хармонизацията включват: хармонизирани изисквания по отношение на пакета документи, който се подава за провеждане на клинично изпитване, процедура за бърза оценка, включваща всички държави членки, в които спонсорът възнамерява да проведе изпитването, както и

прецизни срокове за получаване на евентуално разрешение.

Прилагането на Регламент 536/2014 е пряко свързано с въвеждането и на електронна система – Информационната система за клинични изпитвания (Clinical Trials Information System/CTIS). Целта на системата е да улеснява целия процес на клиничните изпитвания, като осигурява среда за комуникацията между спонсорите и регулаторните органи в страните членки на Европейския съюз и Европейското икономическо пространство. Системата също така дава възможност и за свободно публично търсене на информация за клинични изпитвания, провеждани в същата гореспомената територия, като поддържането на информацията се прави от страна на Европейската агенция по лекарствата. По този начин се гарантират прозрачността и разбирането в публичното пространство за провеждането на клинични изпитвания, както и равния достъп до такива. Създаването на подобна база данни позволява клиничните данни да се съхраняват по надежден и достъпен начин за грижите, изследванията и подобряването на качеството [8]. Ползите от база данни от клинични изпитвания са свързани с тяхната неограничена стойност от гледна точка на участниците в клиничните изпитвания, обществото като цяло, системите за общественото здравеопазване и научния прогрес. В ерата на развитието на иновативни технологии за анализ на данни, достъпът до необработени данни от клинични изпитвания отваря все по-широк спектър от възможности [9].

ЦЕЛ

Да се проследи въвеждането на Регламент 536/2014 на територията на Европейския съюз и да се анализират данните от единната система Clinical Trials Information System – CTIS.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

За провеждане на анализа са използвани: документален метод – изследван е документът Регламент 536/2014; таблично-графичен

метод – използването се свежда до таблично илюстриране на резултатите от изследването и графично изобразяване, сравнителен анализ – съпоставяне на данни и систематизиране на информацията.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Регламент (ЕС) № 536/2014 на Европейския парламент и на Съвета от 16 април 2014 г. относно клиничните изпитвания на лекарствени продукти за хуманна употреба, и за отмяна на Директива 2001/20/ЕО (Регламент (ЕС) № 536/2014) е приет през месец април 2014 г. от Европейския парламент и публикуван на 27 май 2014 г. в Официалния вестник на Европейски съюз. Той е със задължителен в своята цялост характер и се прилага пряко във всички държави членки. Съгласно разписаното в Регламента той влиза в сила 6 месеца след преминаване на успешен одит на електронната система за клинични изпитвания, която следва да осигури електронната среда за функционирането му.

Създаването на функционална електронна работна среда с капацитет да поеме информацията за всички клинични изпитвания, провеждани на територията на Европейския съюз, се оказва значително предизвикателство, като работата по системата продължава повече от шест години. През месец юни 2021 г. създадената електронна среда – Информационна система за клинични изпитвания (Clinical Trials Information System – CTIS) преминава успешен одит. На 31 януари 2022 г. порталът за клинични изпитвания започва работа, като този момент бележи и влизането в сила на Регламент 536/2014. Първата година от функциониране на системата спонсорите могат да избират по кой ред ще влизат за одобрение новите клинични изпитвания – по стария ред, съгласно Директива 2011/20/ЕО, или съгласно новия регламент. С оглед осигуряване на плавно преминаване между двата нормативни подхода е осигурен преходен период. Директива 2001/20/ЕО остава валидна максимум 3 години след прилагане на регламента за довършване на вече одобрените клинични изпитвания [10].



в срок от 3 години - клинични изпитвания, започнали съгласно Директива 2001/20/ЕО продължават да се провеждат съгласно същата

Фиг. 1. Срокове за влизане в сила на Регламент 536/2014

Прилагането на Регламент 536/2014 неминуемо води до няколко съществени промени.

От регулаторна гледна точка системата улеснява подаванията на пакети от документи при провеждането на клинични изпитвания – това се случва централно в електронен формат за всички засегнати държави от Европейски съюз, а не поотделно в държавите членки, и дава възможност на спонсорите да подават документи за провеждане на изпитване в 30 страни едновременно.

За спонсорите въвеждането на системата за клинични изпитвания има своите положителни и отрицателни моменти – от една страна, за разлика от Директива 2001/20/ЕО, новата регулация и съответно системата, позволява присъствието на повече от един спонсор на изпитване, като всички носят отговорност и всяка страна има възможност за достъп до системата, освен ако спонсорите не решат друго и не опишат това в писмен договор, който да определя отговорностите им. За управлението на системата от страна на спонсорите съществуват две възможности – организационно ориентирана и ориентирана за изпитването. Организационно ориентираният подход се препоръчва от страна на Европейската аген-

ция по лекарствата за спонсорите, които провеждат голям брой клинични изпитвания. Този начин на управление дава възможност на йерархичен принцип с помощта на администратор от страна на спонсора да се дава достъп на други лица потребители, които да могат да работят по определено изпитване. Тези лица може да бъдат в рамките на организацията или външни за нея, като договорна изследователска организация, компании, осигуряващи събиране и съхранение на данните и т.н.

Вторият вариант – ориентиран към изпитването – позволява на всеки потребител да създаде клинично изпитване, да стане администратор и да позволи на други потребители да работят по това изпитване. По този начин обаче няма цялостен надзор и контрол от страна на организацията върху изпитванията, които нейните служители създават и управляват. Очаква се голяма част от спонсорите да използват организационно ориентирания подход и само малки организации или академични спонсори да се възползват от втория вариант.

Регламент 536/2014 внася и промени по отношение на терминологията, които целят

регулацията да постави ясна разлика и дефиниране на термина „клинично изпитване“, като се подчертава, че дизайнът на същото трябва да:

- проучи или потвърди клиничните, фармакологичните или други фармакодинамични ефекти на един или повече лекарствени продукти;
- открива всякакви странични ефекти на едно или повече лекарствени средства или
- проучва абсорбцията, разпределението, метаболизма или екскрецията на един или повече лекарствени продукти, за да се установи безопасността и/или ефикасността на тези лекарствени продукти.

Съгласно Регламента клиничното изпитване може да бъде интервенционално и неинтервенционално. Едно изпитване се класифицира като интервенционално в случай, че отговаря поне на един от следните критерии:

- Изпитваният продукт следва да бъде назначен за лечение по схема, която не съответства с нормалната, приета в клиничната практика до момента в държавите членки;
- Решението за предписване на изследователския продукт се взема заедно с решението от страна на пациента (Информираното съгласие) да участва в даденото изпитване;
- Пациентите са подложени на диагностични или мониторингови процедури, които са повече от очакваните при нормалната клинична практика.

Неинтервенционалните изпитвания не попадат в обхвата на Регламент 536/2014. Това е така, защото целта, с която се провеждат те, е за потвърждаване, идентифициране или количествена оценка на рискове и ползи, свързани с употребата на продукта в реалната клинична практика, което определя тяхната важност и значение [11].

С регламента се въвежда нова концепция за провеждане и регулиране на клиничните изпитвания на ниско ниво на интервенция. Клинично изпитване може да се класифицира като такова, когато изпитваното ле-

карство е разрешено и използвано в съответствие с разрешението за употреба или на базата на научни доказателства. Също така се засяга темата, че клиничните изпитвания не винаги имат допълнителен риск за участниците в сравнение с лечението, прилагано при нормалната клинична практика. Запазват се правилата за защита на лицата и информираното съгласие, както е според изискванията на Директива 2001/20/ЕО, като някои разпоредби са преформулирани или синтезирани, за да се улесни тяхното разбиране. За разлика от Директива 2001/20/ЕО регламентът конкретно урежда случаи, при които поради спешни условия не е възможно предварително да се получи информирано съгласие.

Друго различие, което е съществено, касае докладването и обработването на съобщения за възникнали нежелани събития [12]. От една страна, по отношение на уведомяването за нежелани събития – ако това не е предвидено в протокола, има възможност експериментаторът да не уведоми спонсора за нежелани събития [13]. От друга страна, съгласно Регламента на ниво регулаторни органи следва да се създаде организация за единна оценка на данните за лекарствена безопасност, като е предвидено за всяко активно вещество, с което се провежда клинично изпитване по реда на регламента, да има избрана страна, оценител на лекарствена безопасност, която следва редовно да проследява профила на безопасност, както и да води оценката на подаваните годишни доклади за безопасност.

Прилагането на Регламент 536/2014 е осигурено от функционирането на Информационната система за клинични изпитвания (CTIS). Системата е ключово постижение като център за всички комуникации за клинични изпитвания в Европа, като е разработена и поддържана от ЕМА. Към CTIS се подава всяко досие на клинично изпитване от страна на спонсора към държавите членки, като на всяко изпитване е предоставян единен номер.

Базата данни ще бъде непрекъснато актуализирана и достъпна за обществеността [14]. Съгласно разписаното в регламента досието на всяко клинично изпитване се състои от две части. Част 1 е обща за всички засегнати държави членки и включва основните документи по изпитването, а именно протокол, брошура на изследователя, досие на изпитвания лекарствен продукт, както и документи, удостоверяващи производството му съгласно изискванията на Добрата производствена практика. Част 2 – документите са национално специфични и включват информация и документация за избраните изследователи и изследователски центрове, формулярите за информирано съгласие, документите относно сключената застраховка, както и съответните договори.

Спонсорите могат да избират дали да подадат част 1 и част 2 от пакетите за клинични изпитвания последователно или успоредно. Когато се използва последователният подход, част 2 задължително следва да се подаде до 2 години от момента на одобрение на част 1. Когато едно клинично изпитване се провежда в няколко държави членки, може да се комбинира подходът на подаване и част от държавите членки да бъдат подадени успоредно, когато част 1 се подаде, докато останалите да бъдат подадени впоследствие.

Регламентът от 536/2014 е много подробен и структуриран. Процесите на одобрение, описани в Регламента, засягат много национални процедури. В бъдеще бързото обработване на процесите на одобрение и задълженията за комуникация чрез портала на ЕС ще предоставят помощ на спонсори, национални органи и комисии по етика. Също така оценката на документите за кандидатстване по част 2 от доклада ще се извършва в голяма степен съвместно с комисиите по етика. Времето за оценка на първоначално подаваните документи може да отнеме до 50 дни за клинични изпитвания на "напреднали терапевтично" лекарствени продукти, биоподобни, лекарствени продукти, които попадат под обхвата на централизираната процедура, и лекарства "сираци".

На повдигнати въпроси за предоставяне на допълнителна информация спонсорите винаги ще имат 12 дни, за да отговорят и предоставят документи, както е необходимо.

След подаване на документи от страна на спонсорите в CTIS ще протича период на валидиране на документите – до 10 дни. В случай на констатирана липса на документ или възникнал въпрос спонсорите ще могат да предоставят допълнителна информация

Част 1 към порталът на ЕС	Част 2 към националния регулаторен орган
A. УВОД И ОБЩИ ПРИНЦИПИ B. ПРИДРУЖИТЕЛНО ПИСМО C. ФОРМУЛЯР НА ЗАЯВЛЕНИЕ НА ЕС D. ПРОТОКОЛ E. БРОШУРА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛЯ („БИ“) F. ДОКУМЕНТАЦИЯ, ОТНАСЯЩА СЕ ДО СПАЗВАНЕТО НА ДПП ЗА ИЗПИТВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ G. ДОСИЕ НА ИЗПИТВАНИЯТ ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ (ДИЛП) H. ДОСИЕ НА ДОПЪЛНИТЕЛЕН ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ I. НАУЧНИ КОНСУЛТАЦИИ И ПЛАН ЗА ПЕДИАТРИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ (ППИ) J. СЪДЪРЖАНИЕТО НА ЕТИКЕТА НА ИЗПИТВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ	A. МЕРКИ ПО НАБИРАНЕТО НА УЧАСТНИЦИ (ОПИСАНИЕ НА ПРОЦЕДУРИТЕ ЗА ВКЛЮЧВАНЕ НА УЧАСТНИЦИ, КОПИЯ ОТ ОБЯВИ, ВКЛ. ПЕЧАТНИ МАТЕРИАЛИ, АУДИО ИЛИ ВИЗУАЛНИ ЗАПИСИ) B. ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО СЕ ПРЕДОСТАВЯ НА УЧАСТНИЦИТЕ (ИС) C. ПРИГОДНОСТ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛЯ (ВКЛ. АВТОБИОГРАФИИ, СПИСК НА ПЛАНИРАНИТЕ ЦЕНТРОВЕ, ИМЕ И ДЪЛЖНОСТ НА ГЛАВНИТЕ ИЗСЛЕДОВАТЕЛИ, ПЛАНИРАН БРОЙ НА УЧАСТНИЦИТЕ В ЦЕНТРОВЕТЕ; УСЛОВИЯ, НАПРИМЕР ИКОНОМИЧЕСКИ ИНТЕРЕСИ И ИНСТИТУЦИОНАЛНА ПРИНАДЛЕЖНОСТ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛИТЕ) D. ПРИГОДНОСТ НА СЪОРЪЖЕНИЯТА (ПИСМЕНА ДЕКЛАРАЦИЯ ОТНОСНО ПРИГОДНОСТТА НА СЪОРЪЖЕНИЯТА, ОБОРУДВАНЕТО, ЧОВЕШКИТЕ РЕСУРСИ И ЕКСПЕРТНИЯ ОПИТ В ЦЕНТРОВЕТЕ) E. ДОКАЗАТЕЛСТВО ЗА НАЛИЧИЕ НА ЗАСТРАХОВАТЕЛНО ПОКРИТИЕ F. ФИНАНСОВИ И ДРУГИ ДОГОВОРОНОСТИ G. ДОКАЗАТЕЛСТВО ЗА ПЛАЩАНЕ НА ТАКСА H. ДОКАЗАТЕЛСТВО ЗА ТОВА, ЧЕ ДАННИТЕ ЩЕ БЪДАТ ОБРАБОТВЕНИ В СЪОТВЕТСТВИЕ С ПРАВОТО НА СЪЮЗА ЗА ЗАЩИТА НА ДАННИТЕ

Паралелното подаване на Част I и Част II на досието е препоръчително, като възможността за подаване на Част II към локалния регулаторен орган е не по-късно от 2 години след подаване на Част I

Фиг. 2. Списък на изискуемите документи при първоначално подаване на клинично изпитване

с цел пълнота на документите, както и отговор/коментар в рамките на следващи 12 дни. Според новата Регулация, процесът на одобрение трябва да следва относително предвидим график на събитията, тъй като изключително важно в процеса на провеждане на клинични изпитвания е планирането. По реда на Директивата планирането беше трудно и често в някои страни не отговаряше на предвидените оповестителни срокове.

Ключовите показатели за ефективност сочат, че от януари 2022 г. до юли 2022 г. времето за вземане на решение за провеждане на клинично изпитване варира между 5 и 117 дни. Освен това към края на юли 2022 г. повече от 50% от подадените заявления за провеждане на клинични изпитвания не са стигнали до одобрение. Част от тях действително са били отхвърлени – поради оттегляне на документите от страна на спонсорите или поради непредоставяне на отговор в позволения период от 12 дни след издаване на въпрос за предоставяне на повече информация в сис-

темата – като в този случай заявлението се счита за изтекло [15]. При отхвърляне спонсорите имат три възможности – да започне процедура по обжалване в съответната държава членка в ЕС, да се измени досието и да се подаде отново, или да се избегне провеждането на клиничното проучване в държавите членки, които са отхвърлили заявлението. Използването на процедурата по обжалване е ограничено до решения на отделни държави – членки на ЕС, и не е приложимо за решения на докладваща държава – членка на ЕС.

Анализ на данните от системата CTIS за периода февруари-август 2023 г.

Моментът на стартиране на работата на платформата CTIS бележи и момента, от който компаниите започнаха да подават и клинични изпитвания за централно разглеждане спрямо Регламент 536/2014. Според официални данни, публикувани от Европейската агенция по лекарствата, към средата на февруари 2023 над 320 досиета за провеждане на нови



Фиг. 3. SWOT анализ за въвеждането на Регламент 536/2014

клинични изпитвания са подадени през системата CTIS. Периодът на разглеждане на данните февруари-август 2023 е избран на случаен принцип. За периода 28 февруари 2023–14 август 2023 още 843 досиета са подадени, като към 14 август 2023 година общо 1995 досиета за първоначално подаване за провеждане на клинични изпитвания са регистрирани през системата (фиг. 4).

По време на клиничните изпитвания се налагат промени във важни документи, както и в процедурите за провеждане на изпитването – някои от тези промени могат да се отнасят до безопасността на участниците. Съществена промяна в клинично изпитване според определението в Регламент 536/2014 означава всяка промяна на един от аспектите на клиничното изпитване, която се извършва след уведомяване за решението и за която има вероятност да окаже съществено въздействие върху безопасността или правата на участниците и върху надеждността и устойчивостта на данните, получени от клиничното изпитване. За периода 28 февруари 2023–14 август 2023 през системата CTIS централизирано са подадени 498 съществени промени в документацията на клинични изпитвания, което е над половината от подадените документи

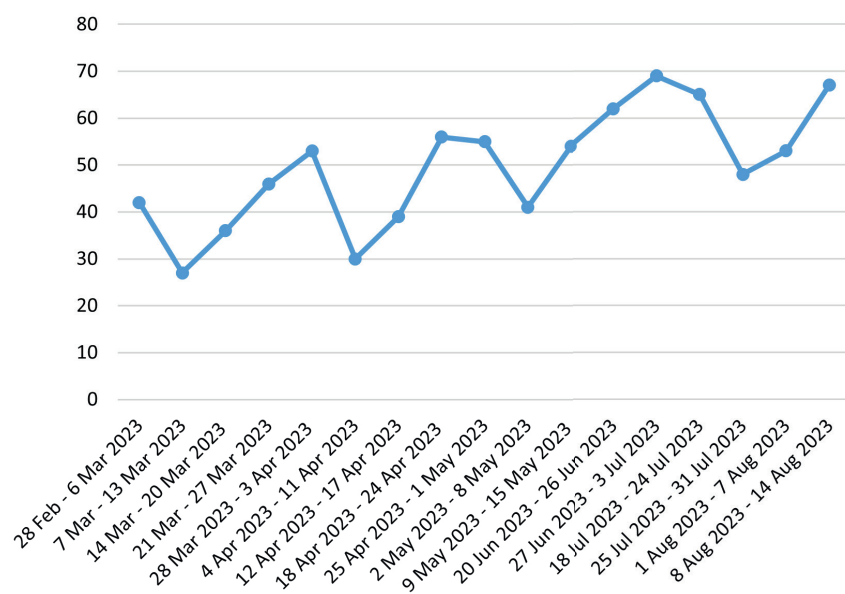
заявления за провеждане на клинични изпитвания (фиг. 5).

Периодът от 31 януари 2022 г. до 31 януари 2025 г. е обявен за преходен, като основната му цел е осигуряване на плавен преход между Регламента и Директивата за клинични изпитвания. Проучвания, които са одобрени съгласно изискванията на Директива 2001/20/ЕС, но се очаква да продължи провеждането им след 30 януари 2025 г., следва да бъдат транзитирани спрямо изискванията на Регламент 536/2014. Докато едно клинично изпитване не бъде прехвърлено за провеждане спрямо изискванията на Регламент 536/2014 – съществени промени за него следва да бъдат подавани според изискванията на Директивата.

Към 25 май 2023 г. над 143 досиета за преход на клинични изпитвания към новия Регламент са подадени към системата CTIS според официалните данни на Европейската агенция по лекарствата. На 14 август 2023 г. публично достъпните данни показват, че броят на подадените документи за прехвърляне е 254 (фиг. 6).

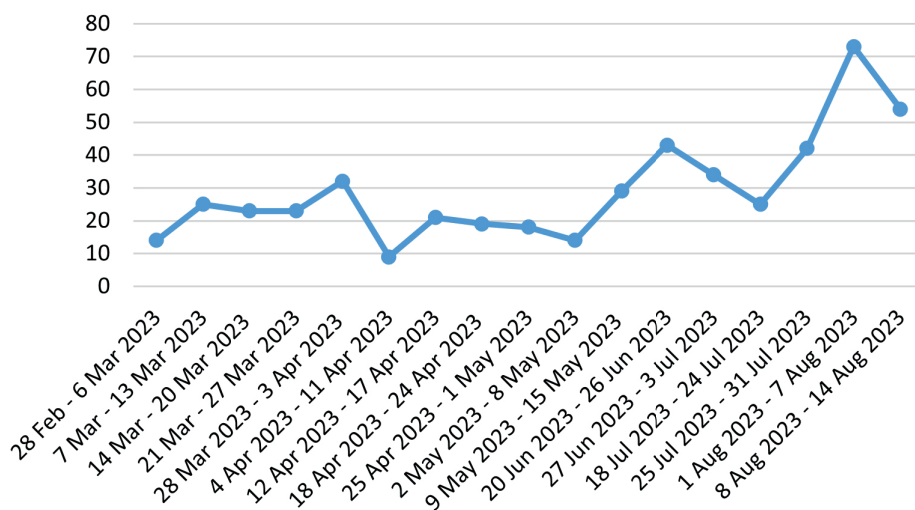
Кратките срокове за обработка и сложната процедура за оценка изискват, от една страна, високо ниво на човешки ресурси и от дру-

Първоначални подавания през CTIS



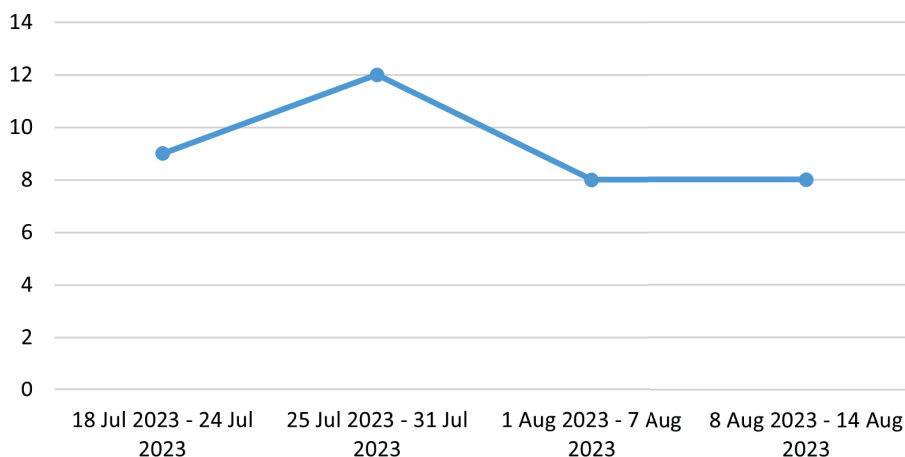
Фиг. 4. Брой на първоначалните подавания за съответния период от време през системата CTIS

Съществени промени през CTIS



Фиг. 5. Брой подадени досиета за съществена промяна през централната система CTIS

Брой подадени заявления за прехвърляне на клинични изпитвания от Директивата към изискванията на Регламент 536/2014



Фиг. 6. Брой досиета за съществена промяна, подадени централно през системата CTIS

га страна, високо ниво на техническа компетентност и представляват основно предизвикателство за всички държави членки.

Средният период за подаване на заявление за провеждане на клинично изпитване и получаване на одобрение през системата CTIS е между 60 и 106 дни. При получаване на Запитване за повече информация (RFI – Request For Information) заявителите имат средно 12 дни да отговорят. Новите правила трябва да гарантират, че ЕС ще остане привлекателна възможност за провеждане на

клинични изпитвания. Това е важно за конкурентоспособността и за иновациите в Европа. Фактът, че новите правила са включени в регламент, а не в директива, ги прави пряко приложими в целия Европейски съюз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Въвеждането на Регламент 536/2014 цели хармонизиране на регулаторните процеси във връзка с провеждането на клинични изпитвания. Наличието на общ подход, изисквания и срокове в процесите по регулаторна

оценка на документацията на клиничните изпитвания създава предпоставка за добро планиране и предвидимост в спонсорите, което е от съществено значение за подобряване на конкурентната среда за Европа.

Информационната система за клинични изпитвания – CTIS, създава средата за функциониране на Регламента. На ниво регулаторни органи дава възможност за директна комуникация със спонсорите, докато съще-

ременно осигурява прозрачност на информацията за клинични изпитвания за обществеността. Предизвикателство представлява менажирането на преходния процес и по-специално транзитът на клинични изпитвания, разрешени по реда на Директива 2001/20/ЕС към Регламент 536/2014, като съгласно данните, налични в CTIS, за момента процесът върви бавно и все още са налични голям брой изпитвания, които не са транзитирани.

Библиография

1. Джамбазов С, Меков Е, Славчев Г, Веков Т. Клинични изпитвания. Теория, практика, препоръки. БКИ, София, 2018 г.
2. Петрова Г, Петкова В, Гетов И, и др. Социална фармация и фармацевтично законодателство. Инфофарма, София, 2017 г.
3. Салчев П, Веков Т, Джамбазов С, Димитров П. Социална медицина и здравен мениджмънт. Учебник, БКИ, София, 2020.
4. Hedden SL, Woolson RF, Malcolm RJ. Randomization in substance abuse clinical trials. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2006;6:1:6. DOI: 10.1186/1747-597X-1-6
5. Atzor S, Gokhale S, Doherty M. Will the EU Clinical Trials Regulation Support the Innovative Industry in Bringing New Medicines Faster to Patients? *Pharmaceut Med*. 2013;27(2):75-82. DOI: 10.1007/s40290-013-0012-8
6. Иванова М, Тодорова А, Георгиева Л, Пешева М. Достъпът на пациенти до лекарствени продукти – предизвикателства от гледна точка на фармацевта. Академично списание Управление и образование. 2023;19(6):67-73.
7. Byar DP, Simon RM, Friedewald WT, et al. Randomized clinical trials – perspectives on some recent ideas. *N Engl J Med*. 1976;295:74-80. DOI: 10.1056/NEJM197607082950204
8. Plummer NR. Databases in clinical practice. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2023;24(2):89-91. DOI: 10.1016/j.mpaic.2022.12.003
9. Zemła-Pacud Ź, Lenarczyk G. Clinical Trial Data Transparency in the EU: Is the New Clinical Trials Regulation a Game-Changer? *IIC Int Rev Ind Prop Copyr Law*. 2023;54(5):732-763. DOI: 10.1007/s40319-023-01329-4
10. DerSimonian R, Charette LJ, McPeck B, Mosteller F. Reporting on Methods in Clinical Trials. *N Engl J Med*. 1982;306(22):1332-7. DOI: 10.1056/NEJM198206033062204
11. Атанасов В, Лебанова Х, Костов Е, и др. Същност и особености на неинтервенционалните проучвания на лекарствени продукти. *Наука Фармакология*. 2016;7(1):19-24.
12. Antonov L, Kirilov B, Dokova K. Modeling Adverse Events Counts in the Bulgarian Pharmacovigilance Database. *Preprints 2023*, 2023090849. DOI: 10.20944/preprints202309.0849.v1
13. Jüni P, Altman DG, Egger M. Assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ*. 2001;323(7303):42 LP-46. DOI: 10.1136/bmj.323.7303.42
14. Nurmi S-M, Halkoaho A, Kangasniemi M, Pietilä A-M. Collaborative partnership and the social value of clinical research: a qualitative secondary analysis. *BMC Med Ethics*. 2017;18(1):57. DOI: 10.1186/s12910-017-0217-6
15. Kramer U, Cooke A, Panico MB. Clinical Trial Regulation: A New Chapter for EU Clinical Trials, Scendea (<https://www.scendea.com/articles/blog-post-title-one-25srn-58l3m>)

Автор за контакт:

Маг. фарм. Лилия Богданова, дм
GSM: 0892263179
e-mail: Lilly.Bogdanova@gmail.com

Corresponding author:

Mag. Pharm. Lilia Bogdanova, PhD
GSM.: +359 892263179
e-mail: Lilly.Bogdanova@gmail.com

НАРАТИВЕН ПРЕГЛЕД НА НУТРАЦЕВТИЧНИ ПРОДУКТИ СЪС ЗДРАВНИ ПРЕТЕНЦИИ ЗА ПОДКРЕПА НА МЪЖКИЯ ФЕРТИЛИТЕТ? ПРЕПОРЪКИ, ОСНОВАНИ НА ДОКАЗАТЕЛСТВА

Св. Стоев¹, Б. Кирилов², Х. Лебанова¹

¹Медицински университет – Плевен

²Медицински университет – Варна

Резюме. През последните години се наблюдава интензивен интерес към употребата на хранителни добавки, претендиращи за ефект върху мъжкия фертилитет, като алтернативен подход за подобряване на мъжката оплодителна способност. Настоящият обзор цели да предостави наративен преглед на нутрацевтични продукти, които имат валидна, основана на доказателства, база за въвеждане в диетотерапията при мъже с нарушения в сперматогенезата. Анализирани са научни публикации (2012-2023 г.), включващи рандомизирани клинични изпитвания, систематични прегледи и метаанализи, свързани с въздействието на нутрацевтици върху мъжкия фертилитет. Сред проучените състави са продукти, съдържащи L-карнитин, коензим Q10, селен и цинк. Те повишават антиоксидантната защита и намаляват оксидативния стрес – водещ фактор за ДНК увреждания в сперматозоидите, а оттам – и за редукция на мъжкия фертилен капацитет. Приемът на комбинирани нутрацевтични продукти осигурява синергичен ефект и подобрява репродуктивните резултати. Комбинацията от ключови съставки като L-карнитин, коензим Q10, селен и витамини (Е, В9) е предпочитан подход за предотвратяване и коригиране на мъжкия субфертилитет, особено преди преминаването към по-инвазивни методи като асистиран репродуктивен техники.

Ключови думи: нутрацевтик, мъжки фертилитет, диетотерапия, здравни претенции

NARRATIVE REVIEW OF NUTRACEUTICAL PRODUCTS WITH HEALTH CLAIMS TO BOOST MALE FERTILITY. EVIDENCE-BASED RECOMMENDATIONS

Sv. Stoev¹, B. Kirilov², H. Lebanova¹

¹Medical University – Pleven

²Medical University – Varna

Abstract. In recent years, there has been a significant interest in dietary supplements purporting to enhance male fertility as an alternate method for enhancing reproductive health in males. This review seeks to present a narrative summary of nutraceutical products that possess a legitimate, evidence-based foundation for incorporation into dietary therapy for males with spermatogenesis abnormalities. Scientific articles from 2012 to 2023, encompassing randomized clinical trials, systematic reviews, and meta-analyses concerning the impact of nutraceuticals on male fertility, were examined. The formulations examined included items with L-carnitine, coenzyme Q10, selenium, and zinc. They enhance antioxidant defense and diminish oxidative stress, a primary factor in DNA damage in sperm and a decrease in male fertility potential. The administration of mixed nutraceuticals provides a synergistic effect and enhances reproductive outcomes. The amalgamation of essential components, including L-carnitine, coenzyme Q10, selenium, and vitamins (E, B9), is an optimal strategy for the prevention and rectification of male infertility, particularly prior to resorting to more invasive interventions like assisted reproductive technologies.

Key words: nutraceutical, male fertility, diet therapy, health claims



ВЪВЕДЕНИЕ

Мъжете по-лесно понасят диагнозата стерилитет и безпроблемно приемат потенциалната възможност да останат без наследник. Подобно твърдение е почти толкова вярно, колкото и архаичното схващане, че безплодието е проблем, който засяга само жената в една двойка. Репродуктивната недостатъчност при мъжа е асоциирана със сериозен психоемоционален дискомфорт (2). За да се постави клинична диагноза стерилитет, е необходимо двойката да изпитва невъзможност за зачеване на дете след поне 12-месечен период на опити чрез незащитен с контрацепция коитус. Доказано е, че безплодието повишава нивата на тревожност и депресия и намалява общото качество на живот и на двамата партньори в една бездетна двойка (3).

Нещо повече, вероятността да не остави потомство, е предпоставка за омаловажаващо чувство на вина у мъжа с тежко неблагоприятно въздействие върху психическото благоденствие. Инфертилитетът засяга приблизително 70 милиона души в глобален мащаб (4). Това означава, че приблизително всяка една от 4 двойки в репродуктивна възраст изпитва затруднения в създаването на дете (5). При приблизително половината от тези случаи проблемите с безплодието произтичат от мъжете. За щастие, в повечето случаи стерилитетът е предотвратимо състояние, а с напредването на методите за асистирана репродукция много от оценяваните като „безнадеждни“ случаи приключват с раждане на живо и здраво дете. Стресващите данни по-горе обуславят все по-осезаемата необходимост от въвеждане на ефективни терапевтични подходи за превенция и корекция на отклоненията в мъжката оплодителна способност. Според проучване от 2019 г. мъжете, които чуват диагнозата безплодие, предпочитат първо да опитат да подобрят показателите в спермограмата чрез прием на хранителни добавки, преди двойката да се подложи на по-инвазивните методи на асистирано оплождане (6). В резултат на тази тенденция, съчетана

с нарастващия брой мъже, които се нуждаят от подкрепа на оплодителния капацитет, пазарът на хранителни добавки е зает от различни продукти, претендиращи за разнообразни „магически“ ефекти по отношение на мъжкия фертилитет. Регулаторният комфорт, който е осигурило българското законодателство в областта на хранителните добавки, на практика позволява потребителите да имат неограничен достъп до продукти, които често предявяват значими здравни претенции, без обаче да са обезпечени с доказателства за предявените ефекти (20). Ето защо медицинските специалисти, с цел максимално обезпечаване безопасността и ефективната грижа за поверените им пациенти, при индикация за провеждане на диетотерапия препоръчват употреба на т.нар. нутрацевтици. Популярният термин нутрацевтик (от думите nutrition – храна, и pharmaceutical – фармацевтичен, е събирателно понятие за продукти, които споделят регулаторния режим на хранителни добавки, с тази разлика, че здравните претенции на нутрацевтиците са подплатени с категорични доказателства от проведени клинични изпитвания и неинтервенционални наблюдения (1, 20). С други думи, доказателствената стойност зад нутрацевтиците максимално се доближава до тази при лекарствата по отношение на данни за ефикасност и безопасност.

ЦЕЛ

Настоящият обзор предоставя наративен преглед на онези вещества, за които са налице обосновани научни доказателства за ползотворни ефекти по отношение на мъжкия фертилитет. Именно тези добавки е препоръчително да бъдат включвани при провеждане на т.нар. диетотерапия при мъже с нарушения в оплодителната способност, които искат да имат деца. Оптимален подход с оглед на безопасността и ефикасността на подобна диетотерапия е приложението на тези субстанции под формата на нутрацевтичен про-

дукт, чийто ефект е доказан чрез проведени клинични изпитвания и/или неинтервенционни наблюдения.

МЕТОДОЛОГИЯ

Извършен е наративен преглед на публикувани научни статии в периода 2012-2023, които представляват оригинални проучвания, аналитични доклади на резултати от клинични изпитвания, систематични и метаанализи, както и ръководства и препоръки в областта на репродуктивната медицина, мъжкия фертилитет и диетотерапията.

РЕЗУЛТАТИ

Патофизиологична обосновка и етиологични фактори за отклоненията в мъжкия фертилитет

Причините за мъжкия инфертилитет обикновено са мултифакторни. Безплодие може да настъпи в асоциация с диагностицирано варикоцеле (необичайно разширени вени в скроталната торбичка), като проява на нежелан ефект от прием на определени лекарства за други заболявания или поради хормонален дисбаланс, прекомерен оксидативен стрес, вредно въздействие на заобикалящата среда. В немалко случаи става дума и за идиопатично безплодие – когато причината за стерилитета остава неизяснена.

Сред „заподозрените“ фактори, обуславящи отклоненията в оплодителната способност на мъжа, със сигурност намира място некачественият диетичен режим (7).

Налице са неоспорими доказателства, че наднорменото тегло и затлъстяването (обезитет) са свързани с нарушена секреция на хормоните, регулиращи половата функция. Излишъкът от мастна тъкан води до повишена активност на ензим, наречен ароматаза, който превръща мъжкия хормон тестостерон в типичния за жените естроген. Следователно налице са повишени нива на естроген, а намалени нива на тестостерон и лутеинизиращ хормон, който стимулира стероидогенезата, както и редуцирано производство на

фоликулостимулиращ хормон, който е отговорен за сперматогенезата (8).

Наднорменото тегло и обезитетът са предпоставка и за ДНК-фрагментацията в сперматозоидите. Подобен дефект има важна роля не само в поддържане качеството на спермата и плодовитост на двойката, но има значение и за нормалното развитие на получените ембриони и бъдещото развитие на заченатото дете (9).

Оксидативният стрес представлява ключовият механизъм, който свързва неправилната диета и затлъстяването както с по-ниско качество на спермата, така и с повишен риск от безплодие. Понастоящем оксидативният стрес се счита за една от водещите причини за мъжко безплодие, като е причина за 30-80% от случаите на инфертилитет при мъжете (10). Когато говорим за оксидативен стрес, основна роля имат т.нар. реактивни кислородни видове (ROS). ROS са странични продукти от клетъчния метаболизъм и са от съществено значение за нормалната функция на сперматозоидите, включително за правилното протичане на отделните фази на оплодителната функция (капацитация, хиперактивация, акрозомна реакция и същинско оплождане). Оксидативният стрес възниква, когато производството на ROS надвишава естествената антиоксидантна защита, което води до клетъчно увреждане. Прекомерното наличие на ROS уврежда клетъчната мембрана на сперматозоидите, чрез което засяга подвижността им и способността им за оплождане на яйцеклетката, и уврежда също и включената в тях ДНК. Фактори, допринасящи за свръхпродукция на ROS са пушене, затлъстяване, лош хранителен режим, както и фактори от средата, вкл. радиационни лъчения, пестициди и замърсяване. Сперматозоидите са особено уязвими на оксидативен стрес, защото имат малка цитоплазма и следователно ограничена ендогенна антиоксидантна защита, а определени липиди в плазмената мембрана са прицелни мишени за увреждащия ефект на вредните реактивни радикали. Липидният състав на плазмената мембрана



на сперматозоидите е силно специфичен. Тези мембрани съдържат високи нива на полиненаситени мастни киселини, които са отговорни за подчертаната гъвкавост на тези клетки. Тези мембранни липиди обаче също са и силно податливи на увреждания, причинени от прекомерни нива на ROS, тъй като те са основният субстрат за липидна пероксидация (11). Увреждането на ДНК на сперматозоиди, причинено от ROS, нарушава не само естественото зачеване, но засяга и успеваемостта при лечение чрез асистирана репродукция и би могло да допринесе за по-висок риск от спонтанен аборт.

В обобщение се оказва, че колкото по-висока е интензивността на оксидативния стрес, толкова по-нисък е броят на живите сперматозоиди, подвижността и концентрацията им в спермата, както и рискът от спонтанен аборт и аномалии в развитието на бъдещото дете (10, 12).

Диета, богата на храни с висок гликемичен индекс, и занижена консумация на хранителни продукти с антиоксидантен потенциал, типични за съвременния мъж, са сред основните фактори, отговорни за генерирането на оксидативен стрес, а оттам и за ДНК фрагментацията и увреждането на сперматозоидите. Порочният кръг става още по-ужасяващ, ако добавим и обусловения от лошата диета и оксидативния стрес риск от метаболитни (диабет тип 2) и имунологични нарушения, които допълнително влошават размножителния потенциал на мъжа. Ето защо добавянето към храната на добавки с антиоксидантни свойства звучи разумно с цел превенция и корекция на фертилните способности на мъжа.

И ако някои от етиологичните фактори за стерилитет като вредните фактори на околната среда и хроничните заболявания трудно подлежат на модификация, то други като диетичния режим, начина на живот и добавянето на есенциални добавки към храната са съвсем постижими, дори за забързания живот на „модерния“ мъж.

В тази връзка са известни препоръките за спазване на т.нар. средиземноморски тип

диета с доказани профертилни свойства. За съжаление, редица проучвания (7) доказват, че при повечето съвременни мъже хранителният стандарт, включващ предимно риба и морски дарове, бяло птиче месо, ядки, пълнозърнести храни, зеленчуци и плодове, не е достатъчна мярка за подобрене в ключови параметри на спермата. Показателни са данните, че есенциално подобрене във фертилните показатели настъпва едва след включването към храната на екзогенни антиоксиданти (7).

Въпреки неоспоримите доказателства, че оксидативният стрес е ключов фактор в основата на мъжкото безплодие, не толкова убедителни са данните за ефикасността и прякото въздействие върху параметрите на спермата на различни агенти с антиоксидантни свойства. За целта настоящият обзор ще акцентира върху онези вещества, за които са установени най-много и убедителни данни в научни публикации за положително въздействие върху мъжките фертилни показатели (13).

Златен стандарт за установяването на ефикасност и безопасност на терапевтичните агенти е изпитването им чрез т.нар. рандомизирани клинични изпитвания (RCT) (1). Най-прецизното изследване на резултатите от подобни проучвания представляват систематичният преглед и метаанализът на публикуваните данни от тези проучвания. За целите на настоящия обзор е взет предвид детайлен систематичен анализ на клинични изпитвания относно въздействието на веществата, включени в състава на хранителни добавки, с ефект върху параметрите на качеството на спермата. Въпросният метаанализ разкрива значим благоприятен ефект на добавки, съдържащи селен, коензим Q10 и L-карнитин съответно върху общия брой, концентрацията, подвижността и морфологията (структурата) на сперматозоидите. Така извършеният преглед потвърждава ефикасността на тези вещества за модулиране на мъжкия фертилитет. В допълнение са разгледани резултати от обсервационни наблюдения и клинични студии, от които прави впечатление приложе-

нието на глутатион, L-аргинин, цинк, фолиева киселина и витамин Е като надеждни подходи за диетотерапия.

Преглед на нутрацевтични състави, проучвани за ефект върху функционалния капацитет на мъжката оплодителна способност

През последните две десетилетия са проведени многобройни клинични проучвания за установяване на възможните благоприятни ефекти от лечението с антиоксиданти върху подобряването на параметрите на сперматозоидите при мъжете, както и върху оплодителната способност и честотата на постигнати бременности. За съжаление, множество от тези проучвания страдат от различни недостатъци – лош дизайн, малък брой участници, погрешен избор на сравнителна алтернатива или заключения за твърде различни по изходните показатели групи. Ето защо представяме данни за онези субстанции, за които в научната литература има необорими доказателства за положителен ефект по отношение на показателите за оценка на мъжкия фертилитет. Важна роля в антиоксидантната защитна система играят и неензимните антиоксиданти с ниско молекулно тегло, които подпомагат ензимната активност. Те включват, наред с други, глутатион, коензим Q10, L-карнитин, L-аргинин, витамини Е и минерали като цинк, селен (13).

L-карнитин (LC) е естествено съединение, а също и полуесенциално, подобно на витамин вещество, необходимо за човешкия метаболизъм. Най-високите концентрации на LC са установени в надсеменника като резултат от активен секреторен процес на мъжката полова система (около 2000 пъти по-високо съдържание, отколкото в общото кръвообращение). LC е с клинично доказан позитивен ефект върху сперматогенезата. Положителното въздействие върху съзряването и подвижността на сперматозоидите се основава на осигуряване на допълнително „гориво“ за енергичното движение на сперматозоидите

на база метаболитни процеси в митохондриите на мъжките полови клетки.

Приложението на **L-аргинин** при пациенти с олигозооспермия (намален брой сперматозоиди) и астенозооспермия (редуциран брой подвижни сперматозоиди) води до значимо подобрене както на броя на сперматозоидите, така и на подвижността им. Важна особеност е, че не са установени нежелани ефекти, свързани с приема на L-аргинин като част от диетотерапия при мъже, които планират да станат родители.

L-аргининът защитава сперматозоидите срещу липидната пероксидация и по този начин редуцира риска от структурно, функционално и генетично увреждане на сперматозоидите. Положителните ефекти на L-аргинин са вероятно асоциирани с доставката на азотен оксид (NO). Доказано е, че азотният оксид инактивира супероксидните (O₂⁻) аниони, които са в основата на генерирането на оксидативния стрес. Въз основа на това може да се предположи, че L-аргининът защитава сперматозоидите срещу липидната пероксидация чрез повишено производство на NO и по този начин редуцира риска от тяхното структурно, функционално и генетично увреждане.

Коензим Q10 (CoQ10) е антиоксидантна молекула, компонент на дихателната верига в клетъчните митохондрии. Интересът към изследване ролята на коензим Q10 като фактор за превенция за пораженията на оксидативния стрес върху сперматозоидите е изключително висок през последните години поради повишеното разбиране на редица биохимични процеси. Актуалните данни асоциират ролята на CoQ10 с предпазването на сперматозоидите от оксидативния стрес чрез протекция на клетъчната им мембрана срещу реактивни радикали. CoQ10 играе важна роля в енергийния метаболизъм, но освен това функционира като липоразтворим антиоксидант с потенциал спрямо клетъчните липопротеини и клетъчната мембрана. При проведени метаанализи на клинични изпитвания е установено, че приложението на CoQ10 е причина за подобрене в семенните



параметри като концентрация и подвижност на сперматозоидите. В допълнение е установена и повишена концентрация на CoQ10 в семенната плазма (11).

Важно уточнение по отношение въвеждането на CoQ10 като елемент на диетотерапията е необходимостта от поне 6-месечен период на прием с цел установяване на ефективни резултати (11).

При проучванията върху ефекта от добавянето на CoQ10 за период ≤ 3 месеца не е установен ефект върху конвенционалните параметри на сперматозоидите. В същото време рандомизирани клинични проучвания, които изследват ефектите след 6-месечна употреба, съобщават за подобрения в класическите параметри на сперматозоидите като подвижност, общ брой и концентрация, както и морфология. Продължава изследването по отношение на потенциалния положителен ефект на CoQ10 върху секрецията на половите хормони (лутеинизиращия и фоликулостимулиращия хормон), както и ефекта му по отношение на осъществяване проникването на сперматозоида в яйцеклетката (т.нар. акрозомна реакция) (11). Наличните данни за повишен процент клинични бременности и живородени деца след продължителен прием на CoQ10 се нуждаят от допълнително потвърждение чрез по-мощни проучвания с цел оценка на валидността.

В мащабен метаанализ на клинични изпитвания е установено, че има надеждни основания за взаимно потенциращ ефект между L-карнитин и коензим Q10, което осмисля едновременно им въвеждане в терапевтичната интервенция като нутрацевтик (14).

Основните антиоксиданти, тествани като добавки, с положителен ефект върху параметрите за качество на спермата са минералите **селен и цинк**. Селенът осъществява антиоксидантна протекция пряко и косвено чрез участие в биохимични процеси, докато цинкът не позволява свързването на сперматозоидите с увреждащите ги радикали. От една страна, селенът е от съществено значение за нормалната сперматогенеза на бо-

зайниците и играе ключова роля за увеличаване на експресията и активността на ензим, наречен глутатион пероксидаза-1, който има централна роля в антиоксидантната защита. От друга страна, цинкът също е антиоксидантен елемент с мембраностабилизираща активност чрез инхибиране на свързаните с мембраната окислителни ензими. Проведен метаанализ показва, че съдържанието на цинк в семенната плазма на безплодни мъже е значително по-ниско от това на нормално фертилни мъже, което е основание да се смята, че добавките с цинк могат значително да повишат качеството на спермата при инфертилитет. Аналогичен детайлен метаанализ на клинични изпитвания при мъже, които са използвали цинк и селен като добавки към храната, потвърждава тази хипотеза (14). Проведени изпитвания сред пациенти с олигозооспермия и астенозооспермия показват, че добавката на цинк към диетичния режим води до подобрение в концентрацията и подвижността на сперматозоидите, както и в оплодителната способност, а оттам и на процента постигнати бременности (15).

Освен минералните компоненти като цинк и селен трябва да се подчертае ролята и на антиоксидантните витамини. Тяхното действие се основава предимно на минимизирането на оксидативния стрес, като имат ефект и върху възпалителния процес. Освен това добавянето към стандартната диета на комбинация от антиоксидантните витамини Е и фолиева киселина в комбинация с L-карнитин и коензим Q10 под формата на нутрацевтик създава предпоставка за обещаващи резултати без риск от несъвместимост помежду им (8).

Антиоксидантните витамини са естествени защитници срещу свободните кислородни радикали, генериращи оксидативния стрес. Витамини, които естествено се намират в спермата, са **витамин Е и витамин В9 (фолиева киселина)**. Въпреки данните от някои изследвания, че комбинацията от витамин Е и витамин С не показва подобрение нито в броя на сперматозоидите, нито в подвижността, същите тези студии посочват, че ви-

тамин Е намалява увреждането на ДНК на сперматозоидите.

Изследване, проведено сред субфертилни мъже, показва, че включването на фолиева киселина в диетотерапията може да се асоциира с подобрения в морфологията на сперматозоидите. На фона на тези резултати за самостоятелните ефекти на цинк и фолиева киселина интерес будят данните за положително влияние върху концентрацията и морфологията на сперматозоидите при едновременно им приложение в комбиниран нутрацевтик (14).

Глутатионът е известен като „антиоксидантът на антиоксидантите“. Има възлова роля и в мъжкия, и в женския фертилитет, като недостигът му при мъже се свързва с нарушена подвижност на сперматозоидите (16). Защитната му роля се осъществява, като пази плазмената мембрана от липидна пероксидация, извлича супероксида и предотвратява образуването на кислород за реактивни видове (16). Интересни са резултатите от изпитване при инфертилни мъже с диагностицирано едностранно варикоцеле или инфекция на уrogenиталния тракт, при които употребата на

глутатион като елемент на диетотерапията е довел до значимо подобрене в качеството на сперматозоидите (17).

Характеристики на нутрацевтичните продукти със значение за нивото на към-плайънс и придържане от страна на потребителите

Предоставените данни за клинично доказаната антиоксидантна активност показват, че приложението на споменатите витамини, минерали и аминокиселини е разумен подход за превенция и подобрене на фертилните способности на мъжа. Тук обаче възниква резонният въпрос дали доказано ефективните съставки по-горе имат преимущество въведени под формата на комбиниран нутрацевтик, или по-скоро приложени самостоятелно като монотерапия.

Отговорът до голяма степен е улеснен от данните за превъзходство на комбинацията от посочените 8 антиоксиданта в комбиниран нутрацевтик пред самостоятелното приложение на L-карнитин (таблица 1) (18). Възможността за синергизъм в профертилното действие на различните 8 антиоксиданта

Таблица 1. Обобщени данни от проучването на ефекта на минерали, аминокиселини и витамини с антиоксидантна активност, включени в комбиниран нутрацевтик (18)

Състав	Препоръчителна дневна доза*	Параметри на спермата, върху които е проучван ефектът	Антиоксидантен ефект
L-carnitine	440 мг	Подвижност, морфология и концентрация на сперматозоидите	✓
L-arginine	250 мг	Подвижност на сперматозоидите	✓
Coenzim-Q10	15 мг	Качество на сперматозоидите, подвижност	✓
Витамин Е	120 мг	Подвижност (антиоксидантна защита чрез неутрализиране на свободни радикали, качество)	✓
Цинк	40 мг	Протективна роля от тежки метали, морфология, брой и функция на сперматозоидите, стероидогенеза, по-лесно оплождане (капацитация и акорозоман реакция), сперматогенеза, подвижност	✓
Фолиева киселина	800 мкг	Концентрация, сперматогенеза, антиоксидантна защита и ефект върху качеството	✓
Glutathione	80 мг	Мощен антиоксидант, подвижност и морфология на сперматозоидите	✓
Селен	60 мг	Подвижност, концентрация (медиатор в антиоксидантната превенция, сперматогенеза)	✓

*на база цитирани клинични изпитвания на продукт с комбиниран състав от посочените съставки



води до подобрение в гъстотата на спермата и подвижността на сперматозоидите (вкл. общата прогресивна и бързо прогресивна подвижност) (18).

Допълнително предимство на комбинирания нутрацевтик като форма на диетотерапия е улесненият прием на няколко субстанции в една лекарствена форма. Антиоксидантните добавки не само се въвеждат по най-приемливия перорален път, но комбинираният продукт е предпоставка за повишено съгласие с предписаната диетотерапия и по-добро придържане към редовния прием на продукта. Трудно би било да си представим мъж, който би заменил комфорта на еднократен или най-много двукратен прием на една капсула срещу последователното приемане на 8 различни лекарствени форми в различна концентрация, без дори да са съобразени помежду си.

Въпросът за ефикасността на коментираните антиоксиданти не може да бъде разглеждан изолирано от анализа за безопасната им употреба. В тази връзка възниква въпросът за оптималното дозиране на така предложения комплекс от агенти с антиоксидантна активност. Обратно на архаичното схващане, че максималната ефективност на антиоксидантите се постига при максимална възможна доза, е концепцията, че предозирания антиоксиданти са по-скоро вредни. Т.нар. „антиоксидантен парадокс“ е свързан с наблюдението, че прекомерни дози хранителни добавки за редукция на оксидативния стрес вместо положителен ефект могат да имат отрицателно въздействие чрез въвеждане на организма в редукционен стрес. Редукционният стрес се оценява като също толкова вреден за сперматозоидите, колкото и оксидативният стрес (19). Освен че възпрепятства нормалното протичане на фазите на оплождането (например капацитация), може да бъде причина за други сериозни заболявания като рак или кардиомиопатия. Въпреки че подобни твърдения са обект на допълнителни проучвания, е препоръчително употребата на антиоксиданти да е в рамките на разумни граници.

Обикновено разумни са дозите, посочени в описанието на съответния нутрацевтик, тъй като максимално допустимият дневен прием за конкретния продукт е дефиниран след провеждане на целенасочени изпитвания. С оглед на данните за добрата поносимост на разглежданите добавки към диетичния режим под формата на добре балансиран комбиниран нутрацевтик, сред препоръките за минимизиране риска от нежелани ефекти е приемът да се осъществява след хранене с цел недопускане на стомашно-чревно дразнене. В допълнение бихме могли да заявим, че профилът на безопасност от гледна точка на докладваните нежелани реакции при приема на посочените антиоксиданти би могъл да се определи като оптимален. Нещо повече, единствените докладвани в хода на разглежданите проучвания оплаквания от участниците в изпитванията са свързани с леко до умерено изразено стомашно-чревно дразнене, което още веднъж навежда на мисълта за недопускане приема на свръхвисоки дози от посочените хранителни добавки.

Не бива да се пренебрегва и приложението на антиоксидантна диетотерапия при една по-специфична индикация. Стандартна практика в повечето центрове за асистирана репродукция (АРТ) е адювантната терапия с антиоксиданти (често и при двамата партньори) по време на терапия за инвитро оплождане. Изначално идеята за приема на подобен род нутрацевтици цели успешно естествено зачеване и недостигане до помощта на асистираната репродукция. И все пак, по данни от проведени изпитвания, антиоксидантните добавки към храната гарантират по-висока вероятност за успех чрез осигуряване на по-качествени и зрели сперматозоиди за последващите процедури по ICSI или IVF. Подобни положителни ефекти не само повишават успеваемостта на АРТ, но имат значение и за зачеването на качествен ембрион, който да е предпоставка за развитие на успешна клинична бременност и раждане на здраво дете.

Актуален метаанализ на тема „Антиоксиданти за мъжка субфертилност“ на една от

световно признатите библиотеки за данни от клинични изпитвания на терапевтични агенти – Cochrane, макар и с известни резерви, посочва вероятната положителна роля на антиоксидантните добавки за повишаване на процента постигнати клинични бременности. Анализът включва 61 рандомизирани контролирани проучвания и 6264 безплодни мъже, но въпреки това данните са недостатъчни за валидно заключение относно връзката с броя живородени деца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данните за ясната, трайна и трудно обратима тенденция за влошаване фертилната способност на съвременния мъж в развитите общества налагат медицинската общност и фармацевтичните производители да предоставят високоефективен и безопасен подход за подкрепа на оплодителната способност на „силния пол“. Антиоксидантни-

те продукти на основата на съставки като L-карнитин, L-аргинин, цинк, селен, витамин Е, фолиева киселина, коензим Q10 и глутатион са надежден подход за подобряване на оплодителните функции само ако бъдат достъпни под формата на продукт с доказано качество и ефикасност. Комбинацията от лесно достъпния, неинвазивен и добре поносим подход на нутрацевтиците е разумна алтернатива за оптимизиране на оплодителната способност преди пристъпването към по-инвазивните методи на лечение чрез АРТ.

Настоящата публикация е в изпълнение на проект, финансиран от Европейския съюз по процедурата NextGenerationEU „Създаване на мрежа от изследователски университети“ от Националния план за възстановяване и устойчивост, проект „Изследователски университет – Медицински университет – Плевен“, договор #BG-RRP-2.004-0003-C01.

Библиография

1. Костов Е, Е. Григоров, В. Белчева, П. Христова. Преглед на историческите аспекти при развитието на клиничните проучвания. Асклепий, 2013 (7), No.2, с.39-46.
2. Fisher JR, Hammarberg K. Psychological and social aspects of infertility in men: an overview of the evidence and implications for psychologically informed clinical care and future research. Asian J Androl 2012;14(1):121–9. Available at: <http://www.asiaandro.com/Abstract.asp?doi=10.1038/aja.2011.72>
3. Hegyi BE, Kozinszky Z, Badó A et al. Anxiety and depression symptoms in infertile men during their first infertility evaluation visit. J Psychosom Obstet Gynecol 2019;40(4):311-7. Available at: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/0167482X.2018.1515906>
4. Fainberg J, Kashanian JA. Recent advances in understanding and managing male infertility. F1000Research 2019;8:670. Available at: <https://f1000research.com/articles/8-670/v1>
5. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T et al. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. Low N, Ed. PLoS Med 2012;9(12):e1001356. Available at: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1001356>
6. Martins da Silva SJ. Male infertility and antioxidants: one small step for man, no giant leap for andrology? Reprod Biomed Online 2019;39(6):879–83. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1472648319307084>
7. Nassan FL, Chavarro JE, Tanrikut C. Diet and men's fertility: does diet affect sperm quality? Fertil Steril 2018;110(4):570–7. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028218304266>
8. Skoracka K, Eder P, Łykowska-Szuber L et al. Diet and Nutritional Factors in Male (In)fertility—Underestimated Factors. J Clin Med 2020;9(5):1400. Available at: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/5/1400>
9. Sermondade N, Faure C, Fezeu L et al. BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis. Hum Reprod Update 2013;19(3):221–31. Available at: <https://academic.oup.com/humupd/article-lookup/doi/10.1093/humupd/dms050>
10. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Brown J et al. Antioxidants for male subfertility. Cochrane Database Syst Rev. 2014; Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007411.pub3>
11. Lafuente R, González-Comadrán M, Solà I et al. Coenzyme Q10 and male infertility: a meta-analysis. J Assist Reprod Genet [2013;30(9):1147–56. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s10815-013-0047-5>

12. Salas-Huetos A, James ER, Aston KI et al. Diet and sperm quality: Nutrients, foods and dietary patterns. *Reprod Biol* 2019;19(3):219–24. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1642431X19302025>
13. Walczak–Jedrzejska R, Wolski JK, Slowikowska–Hilczek J. The role of oxidative stress and antioxidants in male fertility. *Cent Eur J Urol* 2013;65:60–7. Available at: <http://ceju.online/journal/2013/male-sperm-fertility-oxidative-stress-antioxidants-infertility-treatment-232.php>
14. Salas-Huetos A, Rosique-Esteban N, Becerra-Tomás N et al. The Effect of Nutrients and Dietary Supplements on Sperm Quality Parameters: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Adv Nutr* 2018;9(6):833–48. Available at: <https://academic.oup.com/advances/article/9/6/833/5194327>
15. Omu AE, Dashti H, Al-Othman S. Treatment of asthenozoospermia with zinc sulphate: andrological, immunological and obstetric outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;79(2):179–84. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301211597002625>
16. Lenzi A, Sgrò P, Salacone P et al. A placebo-controlled double-blind randomized trial of the use of combined L-carnitine and L-acetylcarnitine treatment in men with asthenozoospermia. *Fertil Steril* 2004;81(6):1578–84. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028204002092>
17. Adeoye O, Olawumi J, Opeyemi A, Christiania O. Review on the role of glutathione on oxidative stress and infertility. *JBRA Assist Reprod* 2017; Available at: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/1518-0557.20180003>
18. Lipovac M, Bodner F, Imhof M, Chedraui P. Comparison of the effect of a combination of eight micronutrients versus a standard mono preparation on sperm parameters. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016;14(1):84. Available at: <http://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12958-016-0219-0>
19. Henkel R, Sandhu IS, Agarwal A. The excessive use of antioxidant therapy: A possible cause of male infertility? *Andrologia* 2019;51(1):e13162. <http://doi.wiley.com/10.1111/and.13162>
20. Getov I, Grigorov E, Lebanova H. Food Supplements – marketing and health claims analysis. *Archives of the Balkan Medical Union*, 2011,46(4), Suppl. 1, 26-29.

Адрес за кореспонденция:

Светослав Стоев
ул. „Св. Климент Охридски“ 1
5800 Плевен
тел: 0887593915
e-mail: svetoslav.stoev@mu-pleven.bg

Corresponding author:

Svetoslav Stoev
1 Sv. Kliment Ohridski Str.
5800 Pleven
mobile: +359 887593915
e-mail: svetoslav.stoev@mu-pleven.bg

SiderAL[®] FORTE 15

Железният избор.

Уникална и ефективна формула от железен пирофосфат и фосфолипидна обвивка + захарозни естери на мастните киселини в случаи на повишена нужда на организма от желязо.



ЖЕЛЕЗЕН
ПИРОФОСФАТ



ВИСОКА
БИОНАЛИЧНОСТ^{1,2}

НИСКА ЧЕСТОТА
НА СТРАНИЧНИ
ЕФЕКТИ³



1. Gómez-Ramírez S, Brilli E, Tarantino G, Muñoz M. Sucrosomial® Iron: A New Generation Iron for Improving Oral Supplementation. Pharmaceuticals (Basel). 2018 Oct 4;11(4):97.
2. Fabiano A, Brilli E, Fogli S, Beconcini D, Carpi S, Tarantino G, Zambito Y. Sucrosomial® iron absorption studied by in vitro and ex-vivo models. Eur J Pharm Sci. 2018 Jan 1;111:425-431.
3. Bastida G, Herrera-de Guise C, Algaba A, Ber Nieto Y, Soares JM, Robles V, Bermejo F, Sáez-González E, Gomollón F, Nos P. Sucrosomial Iron Supplementation for the Treatment of Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Disease Patients Refractory to Oral Iron Treatment. Nutrients. 2021 May 22;13(6):1770.

Не превишавайте препоръчителния дневен прием.
Хранителните добавки не трябва да се използват като заместител на разнообразното и балансирано хранене. Да се пази от деца под 3-годишна възраст.

Зентива Фарма България
гр. София, п.к. 1404, бул. „България“ № 69, Офис сграда „Инфинити тауър“, етаж 7.
Тел: +359 2 441 71 36; e-mail: zentivabgcommunication@zentiva.com
BG 866/Одобрено 07.2024

ZENTIVA