



Национален център по обществено здраве и анализи

Дирекция „Класификационни системи, стандарти и иновации”

**МАРИАНА ДИМИТРОВА ЙОНЧЕВА-
МИХАЙЛОВА**

Тема:

Подходи при оценка на здравните технологии на иновативни методи на лечение на захарен диабет тип 2

дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен

“Доктор”

по научната специалност „Социална медицина и здравен мениджмънт”

Научни ръководители:

Проф. д-р Петко Салчев, д.м.

Доц. Евгени Григоров, д.м.

Гр. СОФИЯ

2023г.

СЪДЪРЖАНИЕ

<i>Въведение</i>	5
<i>Литературен обзор</i>	7
История на захарния диабет	7
Епидемиология на захарен диабет тип 2 (ЗД2)	17
Диагноза и класификация на захарния диабет	19
Лечение на ЗД2	27
Фармакологични средства за лечение на ЗД2	30
Проследяване и цели на лечението	50
Управление на лечението на ЗД2	51
Оценка на здравните технологии (ОЗТ)	60
<i>Цел, задачи, материали и методи на изследванията</i>	67
Научна хипотеза	67
Цел	67
Задачи	67
Материали и методи	68
<i>Методология на Проучване 1</i>	69
<i>Методология на Проучване 2</i>	69
<i>Методология на Проучване 3</i>	70
<i>Анализ и обсъждане на резултатите</i>	71
<i>Проучване 1: Ретроспективно кохортно епидемиологично проучване на пациенти със ЗД тип 2 преминали през ендокринологичен кабинет за период от 6 години и 9 месеца.</i>	71
<i>Проучване 2: Проспективно кохортно епидемиологично проучване на групите лекарства за лечение на ЗД тип 2, предписвани по протокол утвърждаван от Комисия по експертизи в РЗОК</i>	90
<i>Проучване 3: Сравнителен икономически анализ на ефективността на разходите за SGLT2 инхибиторите в комбинация с metformin за лечение на пациенти със захарен диабет тип 2 в България</i>	144
<i>Дискусия</i>	149
<i>Изводи</i>	150
<i>Заключение</i>	152
<i>Приноси</i>	153
<i>Библиография</i>	155

СПИСЪК НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ

АДА- Американската диабетна асоциация
ИИР - Интензифициран инсулинов режим
НАСБ - Неалкохолна стеатозна болест
НАСХ- Неалкохолен стеатохепатит
НГГ - Нарушена гликемия на гладно
НГТ - Нарушен глюкозен толеранс
НЗОК – Национална здравноосигурителна каса
ОГТТ- Орален глюкозо-толерантен тест
СЗО - Световна здравна организация
СМК - Свободни мастни киселини
СУП/СУ- Сулфанилуреа
ХБН- Хронична бъбречна недостатъчност
цАМФ- цикличен аденозин монофосфат
ААСЕ - American Association of Clinical Endocrinologists
АСЕ - American College of Endocrinology
АДА - American Diabetes Association
АГIs - инхибитори на алфа-глюкозидазата
АНА - антихипергликемичен агент
АМР- аденозин монофосфат
АМРК- активирана протаминкиназа
ВМI - body mass index (индекс на телесна маса)
СHEERS- Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards
DPP-4 - Dipeptidyl peptidase-4 (дипептидил пептидаза-4)
EASD - European Association for the Study of Diabetes
eGFR - изчислена скорост на гломерулна филтрация
FPG- плазмена глюкоза на гладно
GLP-1 - glucagon-like peptide 1 (глюкагон-подобен пептид-1)
GLP-1RA - глюкагон-подобен пептид 1 рецепторен агонист
GLUT- мембранни глюкозни транспортери
HbA_{1c} - hemoglobin A1c (гликиран хемоглобин)
HDL - C - high-density lipoprotein cholesterol
ICER- Incremental cost-effectiveness ratio
IDF - International Diabetes Federation
INN - Международно непатентно име
MACE - major adverse cardiovascular events
NGSP - National Glycohemoglobin Standardization Program (Програма за национална стандартизация на гликохемоглобин)
NICE - National Institute for Health and Care Excellence
NPH - неутрален протамин Hagedorn
PIO - Pioglitazone
PPG - постпрандиалната глюкоза
PZI - протамин цинков инсулин

QALY - Quality Adjusted Life Year
RCT - Рандомизирани контролирани изпитвания
RTG - renal threshold for glucose (бъбречен праг за глюкозата)
SAXA - saxagliptin
SBP - систолно артериално налягане
SGLT2 - sodium/glucose co-transporter 2 (натриев глюкозен ко-транспортър 2)
SITA - sitagliptin
SU - Sulphonylurea
T1DM - Type 1 Diabetes Mellitus (Захарен диабет тип 1)
T2DM - Type 2 Diabetes Mellitus (Захарен диабет тип 2)
TZD - thiazolidinedione
UGE - екскреция на глюкоза в урината
UTIs - инфекция на пикочните пътища

Въведение

Захарният диабет е метаболитно заболяване, характеризиращо се с хипергликемия, която е резултат от нарушение на инсулиновата секреция, инсулиновото действие или на двете заедно (1). Заболяването е хронично и се нуждае от непрекъснати здравни и фармацевтични грижи и от мотивираното участие на пациентите, за да се предотвратят остри усложнения и да се намали рискът от дългосрочни такива. През 2012 г. болните от диабет в света са били около 366 млн., като се очаква броят им да нарасне до 552 млн. пациенти към 2030 г. През същата година смъртните случаи в света възлизат на 4,8 млн. пациенти, а направените разходи за лечение на заболяването надхвърлят \$471 млрд. (2).

Около 90% от пациентите страдат от захарен диабет тип 2 (type 2 diabetes mellitus, ЗД тип 2), като техният брой нараства значително в световен мащаб (2).

В България предполагаемият общ брой на пациентите със захарен диабет през 2012 г. е 577124 (около 9,6% от населението \geq 20-годишна възраст), като приблизително 426831 (73,9%) пациенти са с диагностицирано заболяване, а около 150293 (26,1%) остават недиагностицирани (3).

ЗД е заболяване изискващо големи разходи за неговото лечение. Установено е, че здравното обслужване на пациентите с диабет струва два пъти повече от това на връстниците им без диабет. Понастоящем захарния диабет заема трето място по разходи сред всички заболявания след злокачествените и сърдечно-съдовите заболявания в нашата страна. По данни на НЗОК за 2015 год. за лечение на болестта са дадени 154 мил. лв. или 5% от всички плащания за медицински дейности. От тях 81% се падат на разходи за реимбурсиране на лекарства. Отделно през 2015г. са хоспитализирани 39000 пациента заради усложнения от диабета (4).

Международния консенсус е, че метформина, при липса на противопоказания, остава средство на стартов избор в управлението на хипергликемията при повечето хора със ЗД тип 2, успоредно с промяната в начина на живот. ЗД е едно прогресиращо заболяване и за съжаление в много от случаите контрола на гликемиите изисква включването на втори и дори трети медикамент. До преди няколко години това бяха лекарствата от групата на сулфанил-урейните препарати (СУП) и дори инсулин, които в днешно време отстъпват на много по-задна позиция в препоръките за избора на лечение (5).

Съвременното перорално лечение на ЗД тип 2 включва комбинирани лекарствени терапии, които са базирани на metformin (MET) и инхибитори на натриево-глюкозния котранспортер 2 (sodium/glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT2i). SGLT2 е основният транспортер, отговорен за реабсорбцията на глюкоза от гломерулния филтрат обратно в циркулацията. При пациенти с ЗД тип 2 се наблюдава повишена реабсорбция на глюкоза в бъбреците, която може да доведе до постоянно повишена концентрация на кръвта захар (6). MET оказва синергетичен ефект чрез инхибиране на чернодробната глюконеогенеза, като намалява производството на глюкоза в черния дроб с повече от една трета (7).

Регистрираните в България към 2022 г. комбинирани лекарствени продукти от групата на SGLT2i/MET са dapagliflozin/metformin (DAPA/MET), empagliflozin/metformin (EMPA/MET), canagliflozin/metformin (CANA/MET). За да могат да започнат те да се заплащат с публични средства е необходимо да преминат през въведения в нашата

страна, процес по оценка на здравните технологии, въведен с приемането на Наредба №9/1.12.2015г. на МЗ.

Оценката на здравните технологии е мултидисциплинарна дейност, която систематично оценява техническите характеристики, безопасността, клиничната ефикасност и ефективност, разходите и последиците от прилагането на лекарствени продукти в здравеопазването и се фокусира върху стойността – клинична и икономическа, като анализът е сравнителен спрямо най-добрата към момента алтернатива. Тя е форма на политика, която проучва краткосрочните и дългосрочните резултати, свързани с прилагането на здравните технологии. Оценката на здравните технологии има за цел да предостави информация относно алтернативните здравни стратегии (8). Крайният резултат е и създаване на мост между света на науката и вземането на решения.

Оценката на здравните технологии съществува от години в индустриално развитите държави по света. Тя се прилага активно и във всичките 28 държави на ЕС (от 2020 г. вече са 27 след напускането на Обединеното кралство на Великобритания и Северна Ирландия). От 2016 г. България е една от тях, като за изпълнението е сформирана специална комисия (9).

Появата на нови лекарствени продукти за лечение на захарен диабет тип 2 през последните години измества все повече традиционното конвенционално лечение по отношение на показателите безопасност и ефективност и в допълнение може да се каже, че тече активен процес на оценка на икономическа му ефективност.

Процедурата по ОЗТ в България се прилага само за новите лекарства с INN (International nonproprietary name) неприсъстващ в ПЛС, които кандидатстват да започнат да се заплащат с публични средства. След завършването ѝ, ясно се показва каква би била ползата от включването на новите лекарства за лечението на съответните пациенти, както и какъв ще е очаквания разход за НЗОК или лечебните заведения. Може би, не е случаен факта, че първата оценка на здравна технология в България, която експертите са направили и е завършила с положително становище, е на ново лекарство за лечение на диабет тип 2 (10).

В резултат на увеличаващите се възможности за фармакотерапия на ЗД тип 2 в нашата страна е необходимо да бъдат оценени, както сравнителната терапевтична ефикасност и безопасност на различните лекарствени алтернативи, така и тяхната разходна ефективност. За постигането на тази цел, в дисертационния труд е приложен фармакоикономически анализ от типа разход/ефективност (cost-effectiveness analysis, CEA), като целенасочено се разглеждат ползите, терапевтичната ефикасност и разходната ефективност на новите медикаменти за лечение на ЗД тип 2, и в частност на тези от групата на SGLT-2 инхибиторите (самостоятелно и в комбинация с метформин). (11).

Литературен обзор

История на захарния диабет

Описание на симптомите на захарния диабет се откриват в няколко исторически източници от Древен Египет датирани на повече от 3000 години. Терминът "диабет" е въведен за първи път от Арает от Каподокия (81-133 сл.Хр). Той означава „преминаване на водата през тялото“ (от гръцки: *διαβαίνω* – „преминавам“). Това е била тогавашната представа за жаждата и голямото количество урина, която отделяли болните хора. Древните лечители нямали обяснение за същността и причините за заболяването. След този период от древността рядко се споменава за диабет като заболяване. Едва през 1025 година персийския лекар Авицена (Avicenna) публикува своя монографичен труд „Канон на медицината“, като дава описание на захарния диабет – наличие на сладка урина, ненормален апетит, диабетна гангрена и сексуална дисфункция (12). По-късно, през 1675г., Томас Уилис (Thomas Willis) въвежда думата *mellitus* (от англ. сладък мед), след като преоткрива сладостта на урината и кръвта на пациентите (за първи път забелязани от древните индианци). Едва през 1776 г. Матю Добсън (Matthew Dobson) първи потвърждава наличието на излишна захар в урината и кръвта като причина за тяхната сладост. Той също така отбелязва, че диабетът е фатален за някои, което води до смърт в рамките на пет седмици, докато други живеят много по-дълго (12). Това е първата индикация за два различни типа диабет: тип 1 и тип 2. По същото време Джон Роло (John Rollo) лекува пациент, като използва диета с високо съдържание на мазнини и протеини, първият важен диетичен подход за лечение на диабет, който е бил въведен (13).

Историята на диабета съвпада с появата на експерименталната медицина. Важен крайъгълен камък е установяването на ролята на черния дроб в гликогенезата и концепцията на Клод Бернар (Claude Bernard) от 1857 година, че диабетът се дължи на свръхпроизводството на глюкоза. Това е първата установена връзка между диабет, гликоген и метаболизъм.

До началото на 19-ти век са разработени химически тестове, които могат да открият излишната захар в урината. Но за съжаление, въпреки предложените терапии, при липса на установена причина те се оказват неуспешни при въвеждането има за масово изследване. Едва през Френско-пруската война, когато френският фармацевт Аполинер Бушардат (Apollinaire Bouchardat) забеляза, че ограничителните диети помагат на пациентите му със ЗД, приемът на калории се признава за важен. Ключово откритие прави и студента по медицина Пол Лангерханс (Paul Langerhans), който през 1869 година описва в панкреаса 2 вида клетки. Едните от тях са групирани, наречени са по-късно на негово име - Лангерхансови острови (14). Двадесет години по-късно, през 1889 година Йозеф фон Меринг (Joseph von Mering) и Оскар Минковски (Oskar Minkowski), премахвайки панкреаса на кучета, откриват че те развиват симптоми на диабет. Така учените доказват ролята на задстомашната жлеза (панкреас) в патогенезата на заболяването. По-късно през 1921 година това откритие представлява основата за изолацията на инсулина и клиничната му употреба от д-р Фредерик Бантинг (Frederick Banting) и физиолога Чарлс Бест (Charles Best) (15).

Термина „инсулин“ е предложен от Жан де Майер (Jean de Meyer) и сър Едуард Алберт Шарпей-Шафер (Sir Edward Albert Sharpey-Schafer), независимо един от друг, по отношение на субстанцията от малките клетъчни острови в панкреаса - островчетата на Лангерханс. От латински „инсула“ означава остров (15).

Хронологията на ключовите открития в областта продължава с откритието на Стенли Роситър Бенедикт (Stanley Rossiter Benedict), който в началото на миналия век изработва реактив за измерване на глюкозата в кръвта. Реактива се използва и в днешно време известен като „Benedict’s Solution“ (16).

До началото на миналия век пациентите с диабет са лекувани с „гладна диета“ и през 1919 година д-р Фредерик Алън (Frederick Allen) публикува книга „Общо диетично ограничение при лечение на диабет“. Лечението помага да се удължи животът на пациентите с диабет, но за съжаление част от пациентите му умират в резултат на глада (17). Едва през 1920 година американеца Моузес Баро (Moses Barron), свързва клетките на Лангерханс с основата на захарния диабет (1). Подхващайки изследванията на Баро, канадския лекар Фредерик Бантинг впоследствие провежда критичните експерименти, свързващи панкреаса и диабета (18).

Д-р Бантинг служи като хирург през Първата световна война. Първоначално като капитан, той прекарва известно време в болници в Англия, но по-късно е изпратен на фронта като медицински офицер от батальон, където е ранен от шрапнели (19). След завръщането си от войната той свой офис извън гр. Торонто, Канада. След като вижда само един пациент през първия месец от практиката си (пациент, който търси рецепта за етанол), Бантинг започва кариера в академичните среди (20). Една от първите му преподавателски задачи включва въглехидратния метаболизъм. Това довежда до интереса му към диабета. С течение на времето, чрез манипулация на лигиране на панкреатичния канал, той успява да извлече вещество от кучешки панкреасни жлези, което има влияние върху хипергликемията при други диабетни животни.



фигура 1 Frederick Banting провежда свой експеримент с куче (източник: интернет)

Бантинг и неговият ученик Чарлз Бест продължават да работят по различни техники на екстракция на вещества от панкреас. През декември 1921 година те използват процес, който комбинира равни части от смлян говежди панкреас и леко подкислен алкохол. Разтворът го филтрират, промиват го два пъти с толуен и отново го филтрират стерилизирано. Бантинг и Чарлз Бест демонстрират, че администрирането на островчетата на Лангерханс на кучета, на които е отстранен панкреаса, може да лекува високите нива им на кръвна захар.



фигура 2 Бантинг и Бест след един от първите си успешно проведени експерименти за намаляване на кръвната захар при куче (източник: интернет)

Друг канадски учен, биохимика Джеймс Колип (James Collip) пречиства този екстракт (инсулин) и той се използва за първи път за лечение на човек, това е 14-годишният Леонард Томпсън (Leonard Thompson). Момче, което тежало едва 65 паунда, бледо, миришещо на ацетон, губещо косата си, с раздут корем и по-късно описано като приличащо на жертва на концентрационен лагер. На 11 януари 1922 г. младия стажант-лекар Ед Джефри (Ed Jeffrey) инжектира 7,5 кубика от екстракта на Бантинг и Бест (описан като дебела кафява слуз) във всяко от седалищата на пациента. На мястото на една от инжекциите се развива стерилен абсцес, но кръвната захар на пациента спада (21).

Работата се счита за революционен успех в лечението на захарния диабет тъй като средната продължителност на живота на дете с диабет тип 1 в началото на 20-ти век е едва около година. Леонард живее до 27-годишна възраст, когато в крайна сметка умира от пневмония.

След тази първа инжекция, процесът на екстракция се усъвършенства и започва комерсиализацията на инсулина като лекарство. Екипът на Бантинг сключва споразумение с фармацевтичната компания Eli Lilly & Company за първото му масово производство, и до юли 1922 година първите флакони от Lilly's Iletin (инсулин) пристигат в офиса на Бантинг. През 1923 година инсулинът вече се предлага в аптечната мрежа на САЩ.

Заслужено през 1923 година и Джеймс Ричард Маклауд (James Richard Macleod), който предоставя на Бантинг и Бест лабораториите си да работят, е признат и награден за колаборативността си с Нобелова награда.

Следващият основен напредък в развитието на инсулина е неговата кристализация през 1926 година (22). Така се постига подобрена чистота на разтворимия инсулин и се отваря вратата за модификацирането му и изработването на инсулини с различни профили на времево действие. По това време е имало голяма нужда от инсулин с удължено действие. При наличието само на бързодействащ инсулин, пациентите са се нуждаели от многократни ежедневни инжекции и е трябвало да се събуждат и през нощта. Децата, които не са се събуждали за нощни инжекции, са били изложени на значително намаляване на растежа или т.нар. синдром на диабетен нанизъм известен още като синдром на Mauriac. Тези деца са страдали от забавен растеж, хепатомегалия и забавен пубертет (23). Така през 1936 година е пуснат първият наличен в търговската мрежа инсулин с удължено действие, PZI (протамин цинков инсулин) (22).

Следващото голямо развитие във формулирането на инсулин се случва през 1946 година, когато лабораторията за инсулин Nordisk в Дания пуска втория инсулин с удължено действие, NPH (неутрален протамин Hagedorn) (22). Този инсулин е с по-кратко действие от PZI и може да се комбинира с обикновен инсулин. Работата продължава по извличането му и подобряване в фармакокинетиката на инсулина и през 1956 г. е въведена серията инсулин lente: ultralente, lente и semilente. Тези формулировки са синтезирани чрез промяна на съдържанието на излишния цинк. Ultralente е микрокристална формулировка с дълго действие. Semilente е по-аморфен от ultralente и има профил на времево действие, който е малко по-бавен от първоначалния инсулин. Lente е съставен от 70:30 смес от ultralente и semilente и е с междинно действие. Благодарение на лечението с инсулин и неговото развитие и усъвършенстване, продължителността на живота на човек с диабет се увеличава. Към 1945 година новодиагностицирано 10-годишно дете има продължителност на живота 45 години, а 50-годишен диабетик може да живее още 16 години.

Въз основа на степента на инсулинова чувствителност при пациентите през 1936 година Сър Харолд Персивал (Sir Harold Percival) публикува изследвания, които медицински разделят диабета на тип 1 и тип 2 (24).

По отношение на диагностиката и лечението на диабета трябва да се отбележи и името на д-р Елиът Проктор Джослин (Elliot Proctor Joslin) и неговият колектив. Те разработват първата система за мониторинг на кръвната захар в болница. Джослин също така основава наградата „The Victory Medal“ през 1947 година, за да отпразнува пациентите, които живеят с диабет в продължение на 25 години и нямат здравословни усложнения по отношение на бъбреците, очите и кръвоносните си съдове.

През 40-те години на 19-ти век, учените Хелън и Ал Фрий (Helen & Al Free) разработват тест лентите за урина Clinistix - „потопяне и четене“, които позволяват незабавно проследяване на нивата на глюкоза в урината и кръвта (25).



фигура 3 Снимка на първите тест-лентите за измерване на наличието на глюкоза в урината (източник: интернет)

За подпомагане на хората с диабет да получат по-бързо отчитане, през 60-те години лентите за урина се предоставят и за домашна употреба. Технологиията за изследване на кръвта също напредва. Miles Laboratories пуска Dextrostix, тест ленти, които изискват капка кръв за минута. След това кръвта се измива и индикация за нивата на кръвната захар се отчита по цветна скала.

Усилията в разработването на технологии за подобряване диагностиката и лечението на ЗД се увенчават с успех през 70-те години, когато е разработена първата инсулинова помпа от Дийн Камен (Dean Kamen). Подобрена е и технологията за извличане на инсулина направен под формата на инсулин U-100. През 1977 година за пръв път е въведен в клиничните лаборатории и тестът за изследване на гликиран хемоглобин (HbA1c) позволяващ проследяване на контрола на кръвните захари през предходните три месеца от изследването.

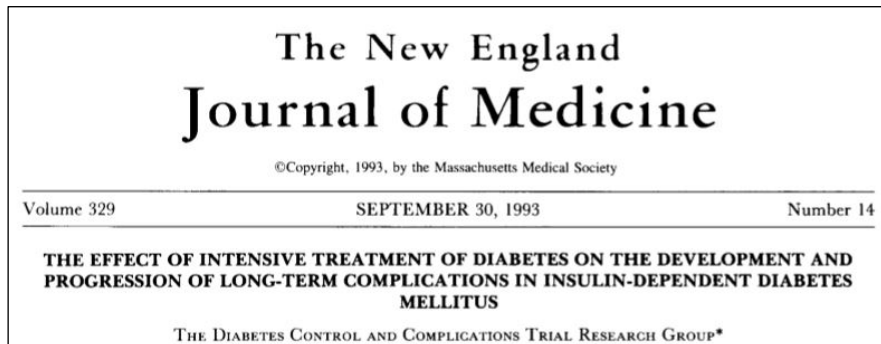
Всички инсулинови препарати, налични преди 1983 година, са се получавали от животински източници (предимно говежди и свински панкреас). Това се променя през 1983 година, когато е одобрен за разпространение първият биосинтетичен (рекомбинантен) човешки инсулин Humulin (26). Той е идентичен със структурата на човешкия инсулин и има предимството, че е по-малко вероятно да доведе до алергични реакции, отколкото животинския. За улеснение на пациента през 1985 година фармацевтичната компания Novo Nordisk въвежда и първата система за доставка на инсулин под формата на инсулинова писалка, наречена NovoPen (27).



фигура 4 Първата инсулинова писалка в света, въведена от Novo Nordisk (източник: интернет)

В отговор на бързото нарастване на честотата на диабета през 1991 година, Световната здравна организация стартира честването на Световен ден за борба с диабета, който се отбелязва и до днес. Той се провежда на 14 ноември, рождения ден на д-р Фредерик Бантинг.

През 1993 година в реномираното научно списание *New England Journal of Medicine* се публикува знаковият *Доклад на изпитването за контрола на диабета и усложненията му* (DCCT- Diabetes Control and Complications Trial), който показва, че редовната активност и доброто хранене помагат за подобряване на контрола на диабета и предотвратяват риска от дългосрочни усложнения на заболяването (28).



фигура 5 Публикуването на DCCT в NEJM (източник: интернет)

През 1997 година Д-р Ричард Бърнстейн (Richard Bernstein) публикува научния труд „Решение за диабет“, което разглежда намаляването на приема на въглехидрати като средство за постигане на добър контрол на кръвната захар и избягване на свързаните с диабета усложнения (29).

Търсенето на „плюсък“ базален инсулин и бързодействащ инсулин, които се доближават повече до физиологичните секреторни модели на инсулина, се ускорява след одобряването на рекомбинантния човешки инсулин. През 1996 година излиза на пазара първият рекомбинантен ДНК човешки аналогов инсулин от Eli Lilly. Лекарственият продукт Humalog (lispro) е генетично модифициран инсулин, който съдържа специфична аминокиселинна последователност, която променя начина на усвояване на инсулина (26). Това е последвано през последните 25 години с поредица от други инсулинови аналози, включващи бързодействащите инсулини аспарт и глулизин и дългодействащите базални аналози гларжин и детемир, ултрабързодействащи Fiasp (инсулин аспарт) и Луимјев (инсулин лиспро), както и ултрадългодействащите Тресоба (Деглудек) и Туджео (гларжин).

След изработването на първата инсулинова помпа, която е била с размерите на раница на гърба, и по-компактния вариант през 1976 година от Дийн Камен, едва през 90-те години започва да се гледа на тази здравна технология като потенциален алтернативен метод в лечението на диабет тип 1 (30).



Те стават по-сигурни и по-лесни за употреба, което повишава интереса към тях. През 2013 година Университетът в Кеймбридж изпробва т.н. изкуствен панкреас, който съчетава технологията на инсулиновата помпа с непрекъснат глюкозен монитор. През 2015 година д-р Едуард Дамяно (Edward Damiano) представя iLet, бионичен панкреас, който доставя инсулин и глюкагон на всеки пет минути. Дамяно описва устройството като „мост към лек“, а резултатите са обнадеждаващи.

фигура 6 Първата инсулинова помпа в света (източник: Aathira R, Jain V. *Advances in management of type 1 diabetes mellitus. World J Diabetes* 2014; 5(5): 689-696

Множеството изпитванията за перорално прилаган хипогликемичен агент завършват успешно с първото пускане на пазара на толбутамид и карбутамид през 1955 година (12). В последващите години се извършват редица проучвания и открития, което довежда до въвеждането в клиничната практика на множество различни лекарства за лечение на захарния диабет (табл. 1).

таблица 1 Развитие на антидиабетните лекарствени продукти през годините

Година	Фармакотерапевтична група (представител)
1918	Проучвания с guanidine
1921	Frederick Banting и Charles Best откриват инсулина
1922	Първият екзогенен инсулин приложен върху човек
1923	Petin – първият комерсиален инсулин
1935	PZI (Protamine zinc <i>insulin</i>)
1946	NPH insulin (isophane insulin)
1956	SU (sulfonylureas)
1956	Lente Insulin
1959	Metformin
1978	Рекомбинантен човешки инсулин
1984	Втора генерация SU
1995	AGI (alpha-glucosidase inhibitor)
1996	TZD (thiazolidinediones)
1997	Meglitinide
2005	Amylin agonist (pramlintide)
2005	GLP-1 рецепторен агонисти (exenatide)
2006	DPP-4 инхибитори (sitagliptin)
2008	Colesevelam
2009	Bromocriptine
2012	SGLT-2 инхибитори (dapagliflozin)

Макар, че в днешно време метформина (диметилбигуанид, на англ. dimethylbiguanide) се е превърнал в предпочитаното перорално средство за понижаване на кръвната захар при лечение на захарен диабет тип 2, неговото въвеждане преминава през множество перипетии и трикратно преоткриване. Историята му е свързана с билката *Galega officinalis* (Френски люлак), представена на фигура 7, традиционно лекарство в Европа предписвано за простуда и треска, често уриниране и като галактогон. Растението е богато на гуанидин, за който през 1918 година е установено че понижава кръвната захар (31) (32). През двадесетте години на миналия век производните на гуанидин, включително метформин, са синтезирани и някои (моно- и ди-гуанидите) (без метформин) са изпитвани за лечение на диабет (31) (33) (34). Тяхната употреба е преустановена поради установена висока токсичност (31) (35) (36). Въпреки че бигуанидите са се считали за по-малко токсични от моно- и дигуанидините (37) (38), реалният потенциал на тези агенти е бил недооценен по това време поради високите дози, необходими за постигане на умерени глюкозо-понижаващи ефекти при недиабетни животни (в сравнение с последващите доказателства при модели на диабет). Така бигуанидите не са използвани за терапия на диабет и са били забравени през следващото десетилетие, заедно с другите средства на основата на гуанидина.



фигура 7 Лечебната билка *Galega officinalis* в своя естествен вид

Метформина е преоткрит в търсенето на антималярийни средства през 40-те години на миналия век и по време на клинични тестове, той се оказва полезен за лечение на грип, като понякога понижава и кръвната захар (31) (39). Това свойство е преследвано от френския лекар Жан Стърн (Jean Sterne) (работещ в Aron Laboratories, в западната част на гр. Париж, Франция), чийто проучвания показват, че метформин може да замени нуждата от инсулин при някои индивиди с диабет в зряла възраст и да намали инсулиновата доза, изисквана от други, но не елиминира нуждата от инсулин при индивиди с диабет в детска и юношеска възраст (31). Той също така отбелязва, че метформин не води до хипогликемия (за разлика от съобщената такава по това време предизвикана от сулфонилурейни продукти) и малък или никакъв ефект от употребата

на метформин при лица без диабет. Така Стърн публикува кратък отчет за своите открития в мароканско медицинско списание през 1957 година (40). Статия, която е призната като ключова за употребата на метформин за лечение на диабет. Стърн предлага името „glucophage“ (което означава глюкозоядец), което е прието от Aron Laboratories като търговско наименование за пускането на пазара на метформин, а Стърн изиграва важна роля в текущите изследвания и обучението на лекари, за да подпомогне въвеждането му в клиничната практика в Европа (31).

Въпреки това, метформин получава ограничено внимание, тъй като е по-малко мощен от други глюкозо-понижаващи бигуаниди (фенформин и буформин), набиращи популярност по същото време. В началото на 60-те години на миналия век първоначално фенформина, а в последствие и буформина се прилагат активно в САЩ (фенформин) и Европа (фенформин и буформин) (41) (42) (43) (44) (45). Употребата на тези бигуаниди е преустановена в края на 70-те години поради високия риск от лактатна ацидоза. Репутацията на метформина е била отново опетнена от връзката му с другите бигуаниди въпреки очевидните различия. През 80-те и началото на 90-те години на миналия век, той продължава да се прилага макар и слабо в клиничната практика и се продължават различни изследванията свързани с него. Това довежда в крайна сметка до установяването на ефективността, добрата поносимост и безопасността му (31) (46), което насърчава спасяването му. Способността на метформин да противодейства на инсулиновата резистентност (46) (47) и да се справя с хипергликемията при възрастни без това да води до наддаване на тегло и без риск от хипогликемии (48) (49) (50) постепенно придобива популярност и доверие в Европа. След интензивни клинични изследвания (31) (51) през 1995 година метформинът е въведен и в САЩ (52). Установено е изискването за наблюдение на бъбречната функция, оценени са противопоказанията и е признато възможното намаляване на абсорбцията на витамин B12 (46) (47) .

През 1998 година националното многоцентрово проучване UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) представя, че в допълнение към ефектите на понижаване на глюкозата, неутралността на теглото и ниския риск от хипогликемия, дългосрочната терапия с метформин може да намали сърдечно-съдовите събития и да подобри преживяемостта (53). В последствие, 10-годишното проследяване на пациентите от UKPDS през 2008 година показва продължаваща сърдечно-съдова полза от ранната употреба на лекарството (54) (55) (56). Така се получава нова обосновка за приемането му като първоначална терапия за управление на хипергликемия при диабет тип 2 (57), (58) (59) (60). Шестдесет години след въвеждането му в лечението на диабета, метформинът се е превърнал в най-предписваното лекарство за понижаване на глюкозата в света с потенциал и за по-нататъшни терапевтични приложения.

Макар че SGLT-2 инхибиторите да са с по-кратка история, за флоризина, който служи като основно съединение за тяхната синтеза, има данни още от 19-ти век. През 1835 година от кората на ябълково дърво е изолирано съединение с горчив вкус наречено „флоридзин“ (по-късно най-често наричано флоризин) (61). Избраното име произлиза от гръцки: φλοῖος = кора, ρίζα = корен, тъй като са открити по-високи концентрации на съединението в кора от корена на дървото в сравнение с кората на стъблото. Повече от 100 години по-късно, през 1942 година пълната структура на флоризина е определена и

синтезирана (62). Тя е представена на фигура 8. Доказано е, че флоризинът е флавоноид, по-точно 2'-глюкозидът на флоретин, дихидрохалкон, а поради горчивия си вкус, той напомня на екстрактите от кора от хининово дърво и върба. Така първоначално се е смятало, че има антипиретични свойства и се използвал при лечение на треска и инфекциозни заболявания, особено малария (63).

Още през 1886 година, немския лекар и учен Йозеф фон Меринг (Joseph von Mering) демонстрира, че флоризин прилаган във високи дози над 1,0 g причинява при хора излъчване на глюкоза в урината (глюкозурия) (64). В тези дни за захарният диабет също се е знаело, че причинява глюкозурия и се считал за структурно заболяване на бъбреците. По късно, след по-нататъшни проучвания с флоризин се стига до заключението, че глюкозурия, полиурия и загуба на тегло, причинена от флоризин при животни е еквивалент на човешкия диабет и той става един от основните инструменти за изследване на това заболяване, както и на бъбречната функция (65). През 30-те години на миналия век чрез интравенозното приложение на флоризин на здрави хора, става възможно измерването на скоростта на гломерулната филтрация на глюкозата в бъбреците (66). Няколко десетилетия по-късно се доказва, че чревната абсорбция на глюкоза се осъществява чрез натрий-глюкозен ко-транспортен (67) и че флоризина инхибира именно транспортирането на глюкоза в тънките черва (68). Тогава е описано и, че реабсорбцията на глюкозата в бъбреците се осъществява на луминалната мембрана на клетките в проксималната част на тубулите (69). И така, в резултат на тези изследвания с флоризина се идентифицира натрий-глюкозния ко-транспортен механизъм (70). Подробната характеристика на така наречените натриево-глюкозни ко-транспортни (SGLTs) (71) и тяхното потенциално инхибиране става все по-интересно за лечението на диабета.

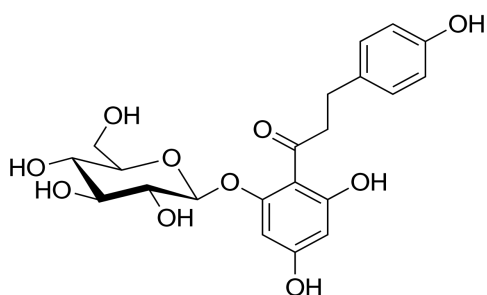
Флоризинът е мощен инхибитор и на двата известни SGLT за транспорт на глюкоза: SGLT-1 отговорен за усвояването на глюкоза от тънките черва и SGLT-2 и SGLT-1 отговарни заедно за реабсорбцията на глюкоза от първичната урина в бъбреците. Флоризин обаче, има някои недостатъци за употреба при лечение на диабет:

- Инхибира и двата SGLT с ниска терапевтична селективност.
- При перорална употреба се абсорбира слабо в тънките черва и има ниска перорална бионаличност.
- Хидролизира чрез чревната лактаза като се получава агликон-флоретин. Той е инхибитор на повсеместния транспортер на глюкозата GLUT1, което възпрепятства усвояването на глюкозата в различни тъкани (72).

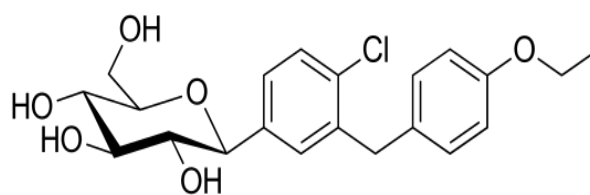
Въпреки това, флоризинът служи като основно съединение за разработването на синтетични аналози с подобрена бионаличност, стабилност и селективност за инхибиция на SGLT2. Първо били синтезирани и тествани O-глюкозид аналози на флоризина- T-1095 (73), серглифозин (74) и ремоглифозин (75). Недостатъците на всички тези O-глюкозидни аналози на флоризин са все още ниската фармакокинетична стабилност и недостатъчната селективност за SGLT2.

През 2000 година се описва за първи път метода за синтез на C-гликозиди на флоризина (76) и няколко години по-късно, през 2008 година, се стига до откриването на дапаглифозин- C-гликозиден аналог с висока SGLT2 селективност (77). Дапаглифозин е одобрен за лечение на диабет тип 2 в Европа през 2012 година и в САЩ през 2014

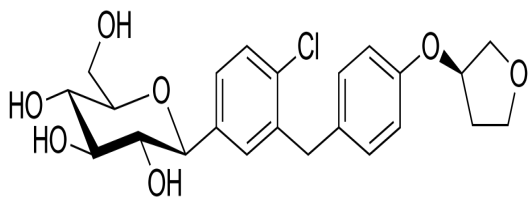
година последвано от разработване, одобрение и маркетинг и на други С-гликозидни аналози на флоризин като канаглифлозин (одобрение ЕС/САЩ през 2013 година) (78) и емпаглифлозин (одобрение ЕС/САЩ през 2014 година) (79)- SGLT-2 инхибитори с висока SGLT2-селективност за лечение на диабет тип 2, всички показани на фигура 8. Други глифлозини като ипраглифлозин, лусеоглифлозин и тофоглифлозин са били одобрени в Япония (80), като изследванията за нови глифлозини продължават и понастоящем. В днешно време нараства интересът и към комбинираните SGLT2/SGLT1-инхибитори. Съединения като сотаглифлозин се смята, че могат да се прилагат и заедно с инсулин в терапията на диабет тип 1 (81).



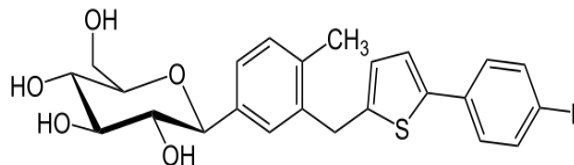
Флоризин (Phlorizin)



Дапаглифлозин (Dapagliflozin)



Емпаглифлозин (Empagliflozin)



Канаглифлозин (Canagliflozin)

фигура 8 Химическа формула на натуралния продукт флоризин и неговите синтетични С-гликозидни аналози дапаглифлозин, емпаглифлозин и канаглифлозин

Епидемиология на захарен диабет тип 2 (ЗД2)

Епидемиологията е самостоятелен клон на медицинската наука изучаващ причините за възникването (рисквите фактори) и разпространението на болестите в човешките общества и прилага получените знания за ограничаване и ликвидиране на тези болести, тоест в областта на публичното здраве. Широкото и посвеместно, непрекъснато нарастващо разпространение на захарния диабет налага стриктното изучаване на рисковите фактори за заболяването, начините за въздействие върху тях и изработването на глобални програми за промотиране и превенция на здравето (82).

Установените рисковите фактори за развитие на захарен диабет тип 2, са разделени в две големи групи, както следва:

Некоригируеми рискови фактори

- първостепенен родственик със захарен диабет тип 2 – родител, брат, сестра или собствено дете
- възраст >40 год.
- жени, които са имали гестационен диабет и/или са родили едро бебе (>4 kg)

Коригируеми рискови фактори

- наднормено тегло или затлъстяване - $BMI \geq 23 \text{ kg/m}^2$
- хипертония
- дислипидемия
- сърдечно-съдово заболяване
- установено състояние на предиабет
- заседнал начин на живот

Наднорменото телесно тегло (повишаването на теглото води до инсулинова резистентност), генетичните фактори и начина на живот (липса на физическа активност и прием на висококалорийна храна) играят основна роля за възникването на захарен диабет тип 2.

Захарния диабет тип 2 е метаболитно заболяване, тясно свързано и със сърдечносъдовите (СС) усложнения и риска от смърт. Установено е, че пациент диабетик е два пъти по-вероятно да страда от СС заболяване, в сравнение с пациент, който не е диабетик. Ето защо захарния диабет се приема за еквивалент на сърдечно-съдово заболявания от всички кардиологични общности. СС усложнения, такива като инфаркт на миокарда и мозъчен инсулт са водеща причина за смъртността на пациентите със ЗД2. Установено е, че близо 70% от пациентите със ЗД2 ще починат от СС свързани причини (83).

ЗД2 е едно хронично, прогресиращо, ненапълно разбрано метаболитно състояние, характеризиращо се основно с хипергликемия. Нарушената секреция на инсулин, резистентност към тъканните действия на инсулин или комбинация от двете се смята, че са най-честите причини, които допринасят за патофизиологията на ЗД2. Заболяване, първоначално произтичащо от тъканна инсулинова резистентност и постепенно прогресиращо до състояние, характеризиращо се с пълна загуба на секреторната активност на бета-клетките на панкреаса (84).

За съжаление, ЗД2 е една ескалираща глобална пандемия. По данни на Международната диабетна федерация в света живеят около 425 милиона души с диабет, което се равнява на около 1 на всеки 11 възрастни, а до 2045 година се очаква броят им да нарастне на 629 милиона. Диабетът е един от най-големите световни здравни проблеми на 21-ви век. Усложненията, свързани с диабет, са основна причина за заболяемост и смъртност (напр. обезитет, хипертония, сърдечно-съдови заболявания) (57).

Тревожната статистика показва, че около 40% от хората с диабет са недиагностицирани. Ето защо 25% от пациентите с новодиагностициран диабет вече имат усложнения – диабетна ретинопатия, микроалбуминурия, диабетна невропатия, което е изчислено, че отговаря на период около 7 години между изявата на ЗД2 и поставянето на диагнозата му (85). Тези пациенти със скрит диабет трябва да бъдат търсени целенасочено с провеждане на профилактични програми на рисковите групи от населението и ранното откриване на заболяването, за да могат да се стартират своевременно мерки и лечение и постигането на превенция от коварните хронични усложнения на диабета.

Разпространението на диабета нараства сред всички възрасти, най-вече поради увеличаване затлъстяването, нездравословното хранене и намалената физическа активност. В световен мащаб заболяването убива около 3,4 милиона души годишно, като почти 80% от тях са в страни с ниски и средни доходи, а почти половината от хората са на възраст под 70 години. Според данни на СЗО смъртността от диабет ще се удвои до 2030 година в сравнение с началото на хилядолетието (86). Една от причината за това е не добре лекувания диабет, което води до прогресивни увреждания в повечето органи и системи. Половината от хората с диабет умират от сърдечно-съдови заболявания (инфаркт на миокарда, мозъчен инсулт), а 10-20% от хората с диабет развиват бъбречна недостатъчност. Увреждания на малките кръвоносни съдове в окото водят до диабетна ретинопатия, която е водеща причина за слепота. След 15 години диабет, около 2% от хората стават слепи, а около 10% развиват тежко зрително увреждане. Увреждането на нервите (диабетна невропатия) засяга до 50% от хората с диабет. В комбинация с намален кръвен поток, невропатията в краката увеличава вероятността от язви на краката и евентуална ампутация на крайниците. Всички тези увреждания сами или в комбинация водят до влошаване качеството на живот и скъсяване на продължителността му. Общия риск от смърт сред хората с диабет е поне двойно по-голям от тези без диабет. Диабетът е сред топ 10 причини за смърт в световен мащаб. За да се отсрочи момента на хроничните усложнения на ЗД е необходим индивидуален подход в лечението на всеки пациент, съобразен със световните препоръки за постигане на прицелни стойности на гликемичен контрол и приложение на медикаменти от по-нови класове с доказана сърдечно-съдова полза и нефропротекция (87).

Промяната в начина на живот на населението, заедно с ранната диагностика и лечение на захарния диабет са необходими, за да спасят живота и да предотвратят или значително да забавят опустошителните усложнения, свързани с диабета. Само многосекторни и координирани действия с публичните политики и пазарни интервенции в и извън здравеопазването може да реши този проблем.

Диагноза и класификация на захарния диабет

Захарният диабет е метаболитно заболяване, характеризиращо се с хипергликемия и нарушен метаболизъм на въглехидрати, мазнини и белтъци в резултат на нарушена инсулинова секреция, нарушено инсулиново действие или в двете заедно. Усложненията на диабета включват дълготрайно увреждане, дисфункция и недостатъчност на редица органи.

Според основната класификация на захарния диабет той се подразделя на тип 1, тип 2, други специфични типове диабет и гестационен диабет (таблица 2).

таблица 2 Класификация на захарния диабет.

1. Захарен диабет тип 1
2. Захарен диабет тип 2
3. Други специфични типове диабет А: Генетичен дефект в β -клетъчната функция В: Генетичен дефект в инсулиновото действие С: Заболявания на панкреаса D: Ендокринни заболявания Е: Под влияние на лекарства или химически съединения F: Инфекции G: Други генетични синдроми понякога свързани с диабет
4. Гестационен ЗД

Според Международната класификация на болестите, десета ревизия, Захарния диабет се кодира с кодове от E10 до E14, както следва:

E10	Инсулинозависим захарен диабет (лабилен, с начало в млада възраст, склоност към кетози, Тип I)
E10.0	с кома (със или без кетоацидоза; хиперосмоларна кома; хипогликемична кома; хипергликемична кома)
E10.1	с кетоацидоза (диабетна ацидоза; диабетна кетоацидоза без споменаване на кома)
E10.2+	с бъбречни усложнения (диабетна нефропатия (N08.3*); интракапилярна гломерулонефроза (N08.3*); синдром на Kimmelstiel-Wilson (N08.3*))
E10.3+	с очни усложнения: диабетна катаракта (H28.0*); диабетна ретинопатия (H36.0*)
E10.4+	с неврологични усложнения: диабетна амиотрофия (G73.0*); диабетна автономна невропатия (G99.0*); диабетна мононевропатия (G59.0*); диабетна полиневропатия (G63.2*); диабетна автономна (G99.0*)
E10.5+	с периферни съдови усложнения: диабетна периферна ангиопатия (I79.2*)
E10.6	с други специфични усложнения: диабетна артропатия (M14.2; M14.6)
E10.7	с множествени усложнения
E10.8	Инсулинозависим захарен диабет с неуточнени усложнения
E10.9	без усложнения
E11	Неинсулинозависим захарен диабет (със/без затлъстяване; с начало в зряла възраст, некетогенен, стабилен, тип II)
E11.0	с кома (със или без кетоацидоза, хиперосмоларна кома)
E11.1	с кетоацидоза (ацидоза; кетоацидоза без кома)
E11.2+	с бъбречни усложнения: диабетна нефропатия (N08.3*); интракапилярна гломерулонефроза (N08.3*); синдром на Kimmelstiel-Wilson (N08.3*)
E11.3+	с очни усложнения: катаракта (H28.0*); ретинопатия (H36.0*)
E11.4+	с неврологични усложнения: амиотрофия (G73.0*); автономна невропатия (G99.0*); мононевропатия (G59.0*); полиневропатия (G63.2*); автономна (G99.0*)
E11.5+	с периферни съдови усложнения: периферна ангиопатия (I79.2*)
E11.6	с други специфични усложнения: диабетна артропатия (M14.2; M14.6)
E11.7	с множествени усложнения
E11.8	с неуточнени усложнения
E11.9	без усложнения
E12	Захарен диабет, свързан с недоимъчно хранене
E13	Други уточнени видове захарен диабет
E14	Захарен диабет, неуточнен
R73.0	Отклонения на резултатите от нормата при теста за толерантност при глюкозата: предиабет (R73.0); нарушена гликемия на гладно (R73.1); нарушен глюкозен толеранс (R73.2)

Предиабетът заема междинно място между нормалната кръвна захар и захарния диабет и включва две състояния – нарушена гликемия на гладно (НГГ) и нарушен глюкозен толеранс (НГТ). НГГ и НГТ са предиабетни състояния, свързани с

неколкократно повишен риск от прогресия в ЗД2 и на значимо по-висок сърдечносъдов риск (88).

Съществуват различия по отношение критериите за поставяне на диагнозата предиабет и диабет според различните организации. През 2003 година Американската диабетна асоциация (АДА) преразглежда собствените си критерии за диагноза предиабет, като препоръчва снижаване на долната граница за НГГ (кръвна захар над 5.6 ммол/л) и препоръчва плазмената глюкоза на гладно като критерий за диагноза на асимптоматичен диабет, докато СЗО препоръчва орален глюкозо-толерантен тест (ОГТТ). Другото различие между СЗО и АДА е по отношение използването на гликирания хемоглобин (HbA1c) за идентифициране на лицата с предиабет. Понастоящем и двете организации приемат $HbA1c \geq 6.5\%$ като диагностичен критерий за захарен диабет. В стандартите за медицински грижи при захарен диабет на АДА от 2010 година стойностите на HbA1c между 5.7-6.4% се приемат като категория с повишен риск от развитие на захарен диабет, подобна на НГГ и НГТ, докато според доклада на СЗО от 2011 година липсват достатъчно доказателства, на базата на които да бъдат изработени препоръки относно интерпретирането на стойност на $HbA1c < 6.5\%$ (89) (90). (таблица 3)

таблица 3 Диагностични критерии за предиабет

Критерии за предиабет	АДА	СЗО
НГГ	5.6-6.9 mmol/l	6.1-6.9 mmol/l
НГТ	7.8-11.0 mmol/l	7.8-11.0 mmol/l
HbA1c	5.6-6.4%	-

През ноември 2005 година е създадена съвместна работна група на СЗО и Международната диабетна федерация с цел анализиране и актуализиране на действащите дотогава препоръки за определение, диагноза и класификация на ЗД и неговите усложнения.

СЗО приема стойност на плазмена глюкоза 6.1 mmol/l като горна граница на нормата за плазмена глюкоза, което се базира на факта, че над тази стойност е наблюдавано прогресивно нарастване на риска от развитие на микро- и макросъдови усложнения.

За поставяне на диагноза предиабет се провежда изследване на плазмена глюкоза в хода на стандартен орален глюкозо-толерансен тест (ОГТТ) със 75 грама глюкоза. В България са възприети и се прилагат основно критериите по СЗО.

Критерии за диагноза на различни степени на глюкозен толеранс на базата на плазмена глюкоза на гладно и на 2-рия час в хода на ОГТТ (СЗО, 2006г.) (90).

Глюкозен толеранс	Диагностични параметри
Нормален	Плазмена глюкоза на гладно < 6,1 mmol/l
	Плазмена глюкоза на 2-ри час при ОГТТ < 7,8 mmol/l
НГГ	Плазмена глюкоза на гладно 6,1 – 6,9 mmol/l
	Плазмена глюкоза на 2-ри час при ОГТТ < 7,8 mmol/l
НГТ	Плазмена глюкоза на гладно < 7,0 mmol/l
	Плазмена глюкоза на 2-ри час при ОГТТ ≥ 7,8 до < 11,1 ml/l
ЗД	Плазмена глюкоза на гладно ≥ 7,0 mmol/l
	Плазмена глюкоза на 2-ри час при ОГТТ ≥ 11 mmol/l

Използвани съкращения: НГГ – нарушена гликемия на гладно; НГТ – нарушен глюкозен толеранс; ЗД – захарен диабет; ОГТТ – орален глюкозо-толерантен тест.

По данни на Международната диабетна федерация (IDF) понастоящем с нарушен глюкозен толеранс са 541 милиона души по света, или 10.6% от населението на възраст между 20 и 79 години, като се очаква през 2045 година броят им да се увеличи до 730 милиона души, или 11.4% от възрастните хора. През 2021 г. с нарушена глюкоза на гладно има приблизително 319 милиона възрастни, или 6,2% от възрастното население, като се очаква през 2045 година броят им да се увеличи до 441 милиона възрастни или 6,9% от световното възрастно население. И двете предиабетни състояния са свързани не само с повишен риск за бъдещо развитие на захарен диабет, но и с риск за развитие на сърдечносъдови заболявания. Има данни за наличие и на други усложнения при двете предиабетни състояния - нефропатия, невропатия, ретинопатия (91).

Предиабетните състояния в повечето случаи са обратими. Данните от редица проучвания показват, че чрез активна намеса в тази фаза - чрез промяна в начина на живот и при необходимост включване на определени лекарствени продукти, е възможно обратно развитие и превенция на прехода на предиабет в захарен диабет. Метаанализ на 8 проучвания с приложение на диета и физическа активност сравнени със стандартни препоръки, и 2 проучвания с приложение само на диета или физическа активност, с продължителност от 1 до 6 години, е установил снижение на риска от развитие на диабет с 37% с диета и физическа активност спрямо стандартни препоръки. Ето защо е необходимо активното търсене на тези пациенти и осъществяване на своевременна намеса.

Данните от редица проучвания показват, че чрез приложение на редица лекарствени продукти (метформин, акарбоза, орлистат, тиазолидиндиони, лираглутид) е възможно обратно развитие на НГГ и НГТ и предпазване от преход на тези състояния към захарен диабет (92).

Възприет е терапевтичен подход при предиабетни състояния, а именно:

- Промяна в начина на живот- диета и физическа активност
- Метформин (500mg, 850 mg, 1000 mg) – препоръчва се когато с промяна в начина на живот не са постигнати целите по отношение на подобряване на глюкозния толеранс; препоръчва се като средство за превенция на захарен диабет във всички международни ръководства
- Акарбоза (100 mg) - може да се има предвид за превенция на захарен диабет тип 2 при лица, които я понасят добре.

През 2011 година СЗО добавя към утвърдените критерии, базираци се на стойността на плазмената глюкоза, и стойността на HbA1c като критерий за поставяне на диагноза ЗД.

Понастоящем **диагнозата** захарен диабет се поставя след измерване на плазмената глюкоза и/или HbA1c и установяване на следните стойности (93):

- Плазмена глюкоза $\geq 11,1$ mmol/l при взета проба без оглед на времето от последното хранене и наличие на клинични признаци характерни за диабет;
- Плазмена глюкоза $\geq 7,0$ mmol/l при спазен интервал от последното хранене поне 8 часа;
- Плазмена глюкоза $\geq 11,1$ mmol/l на 2-я час в хода на орален глюкозотолерантен тест;
- Гликиран хемоглобин $\geq 6,5\%$;

Известни са основно два типа ЗД – ЗД тип 1 (ЗД1) и ЗД тип 2 (ЗД2). От гледна точка на тяхната патогенеза, ЗД1 се дължи на абсолютен инсулинов дефицит (поради което е наричан още инсулинозависим) в резултат на автоимунно унищожаване на синтезиращите и секретирани инсулин β -клетки на панкреаса; при ЗД2 (означаван и като инсулинонезависим) се наблюдават функционален инсулинов дефицит в резултат на β -клетъчна дисфункция и/или периферна инсулинова резистентност.

Автоимунното унищожаване на инсулин-произвеждащите клетки се развива обичайно в ранните фази от индивидуалното развитие, затова и този вид диабет се наблюдава в по-млада, в т.ч. и детска, възраст. По-рядко, но е възможно, автоимунният процес да протече по-бавно и заболяването да се прояви по-късно – латентен автоимунен диабет у възрастни (latent autoimmune diabetes in adults, LADA). За ЗД2 е характерна изявата в по-напреднала възраст, въпреки че са описани и случаи на диабет на „зрялата възраст“ у млади (maturity onset diabetes of the young, MODY).

Пациентите с тип 2 са често с наднормено тегло, повишено артериално налягане, полиурия, сухота в устата, жажда, повишен апетит, чести инфекции, бавно зарастване на рани и язви, невралгични болки, нарушение на зрението. Пациентите с диабет тип 2 се характеризират с персистираща хипергликемия, инсулинова резистентност, дефицит в инсулиновата секреция.

Захарен диабет тип 1
Симптомите започват в детството или млада възраст
Пациентите обикновено са с нормално тегло или са слаби
Пациентите бързо могат да се почувстват тежко болни
Епизоди на ниска кръвна захар (хипогликемия) се срещат често в хода на лечението
Не може да бъде предотвратен
Зависими са от лечение с инсулин през целия живот

Захарен диабет тип 2

Може да няма симптоми преди поставяне на диагнозата

Обикновено заболяването се открива в зряла възраст

Пациентите обикновено са с наднормено тегло

В ранните стадии не е задължително да има симптоми

Хипогликемични епизоди могат да настъпят само при пациенти, които използват инсулин или някои орални антидиабетни лекарства

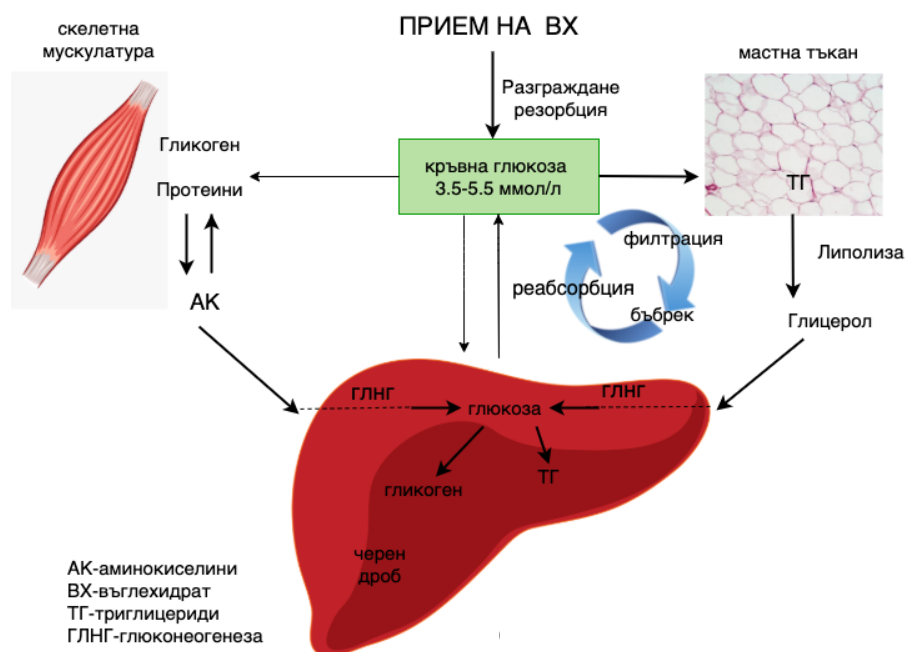
Може да бъде предотвратен или забавен чрез промяна на начина на живот, включително понижаване на теглото, диета и физически упражнения

Не са зависими от инсулинова терапия, но може да е необходимо да се прилага такава за контролиране на нивата на кръвната захар, ако това не се постига само с диета или с други антихипергликемични средства

Глюкозна хомеостаза и патогенеза на хипергликемията при ЗД тип 2

„Класическа“ лабораторна находка при захарния диабет е хипергликемията.

Глюкозата е основен енергиен източник за еукариотните организми. Глюкозната хомеостаза при здрави индивиди включва (фигура 9):



фигура 9 Глюкозна хомеостаза при здрав индивид

- резорбция на глюкоза в тънките черва;
- глюконеогенеза – производство на глюкоза от невъглехидратни източници – протича в черния дроб и бъбреците;
- използване на глюкозата като източник на енергия за клетъчната обмяна.

Приетите като норма кръвно-захарни нива варират между 3.5-5.5 ммол/л. Ниските плазмени нива на глюкоза се означават като хипогликемия. Най-чувствителни на

понижение на кръвната захар са невроните на главния мозък, а възможните нарушения варират от гърчове, загуба на съзнание до необратими клетъчни увреждания.

От друга страна, липсата на добър контрол над плазмените нива на глюкозата и надвишаването на горната граница на нормогликемията са в основата на т.нар. ендотелна дисфункция, която участва в патогенезата на прогресивната ретинопатия, нефропатия, невропатия, увреждане на периферните съдове, миокарда, мозъка. Хроничната хипергликемия води до възникване на т.нар. „хипергликемична памет“, компрометираща в дългосрочен план изхода от лечението (94) (95) (96).

ЗД се характеризира основно с хипергликемия, но при определени обстоятелства са възможни и хипогликемични състояния. Описаните усложнения – на сърдечно-съдовата, отделителната, нервната, имунната и други системи, обуславят влошеното качество и намалената продължителност на живота, превръщайки ЗД в социално значимо заболяване, засягащо над 380 милиона души по света и отговорно за около 1.6 милиона смъртни случая годишно (57).

Патогенеза на хипергликемията при ЗД

В патогенезата на хипергликемията при ЗД участват:

- незасегнатата от инсулиновия дефицит (абсолютен/функционален) чревна резорбция на глюкозата;
- намалената в резултат на инсулиновия дефицит (абсолютен/функционален) клетъчна утилизация на глюкозата;
- нормалната реабсорбция на глюкозата в проксималните извити каналчета на нефроните в бъбреците.

Резорбцията на глюкозата в тънките черва се осъществява под формата на ко-транспорт с натрия и включва два етапа: 1) активен транспорт на натрия през базолатералната мембрана на ентероцита към интерстициума, при което натриевата вътреклетъчна концентрация намалява и води до 2) вторичен активен транспорт на натрий от чревния лумен към ентероцита. Последният представлява именно ко-транспорт – преносителят на натрий не е активен, освен свързан и с друга молекула – напр. глюкоза (97). Процесът не зависи от наличието, респ. липсата, на инсулин в кръвта. Използването на глюкозата от тъканите „започва“ със свързването на инсулина с рецептор върху клетъчната повърхност – отключва се поредица от процеси на автофосфорилиране на отделни рецепторни субединици и активиране на тирозин киназа с последващо фосфорилиране на вътреклетъчни ензими, в т.ч. и на „инсулин-рецепторни субстрати“ (insulin-receptor substrates, IRS). Последните са група ензими (IRS-1, IRS-2, IRS-3 и т.н.), експресирани в различните тъкани. Фосфорилирането активира някои ензими и инактивира други – съвкупността от следствията обуславя цялостния ефект на инсулина върху клетъчната/тъканната обмяна (97).

По-подробно в дисертационния труд ще се спрем на ефектите на инсулина върху мускулната, мастната и чернодробната обмяна на глюкозата.

През по-голямата част от деня мускулната тъкан използва енергията, доставяна от мастните киселини. Глюкозата влиза в ролята на енергиен източник в два случая: при умерено и средно тежко физическо натоварване и непосредствено след нахранване.

В условия на физическо натоварване мускулните съкращения предизвикват транслокация на глюкозния транспортер 4 (glucose transporter 4, GLUT 4) върху повърхността на клетката, което улеснява дифузията на глюкоза през клетъчната мембрана. Процесът не изисква високи нива на инсулин и се явява патофизиологична основа на наблюдаваното повишение на тъканната инсулинова чувствителност при диабетици след физическо натоварване (97).

В периода между храненията нивата на кръвната захар са ниски (при здрави индивиди), съответно и нивата на инсулина. Непосредствено след нахранване се повишават както нивата на глюкозата, така и тези на инсулина, което повишава навлизането в клетката и използването на захарта като енергиен източник. Доказано е, че инсулинът повишава приблизително 15 пъти навлизането на глюкозата в мускулната клетка при състояние на покой (97). Абсолютният/функционален дефицит на инсулин при пациенти със ЗД не позволява навлизането на глюкозата в тъканите и плазмените ѝ нива остават високи и между храненията.

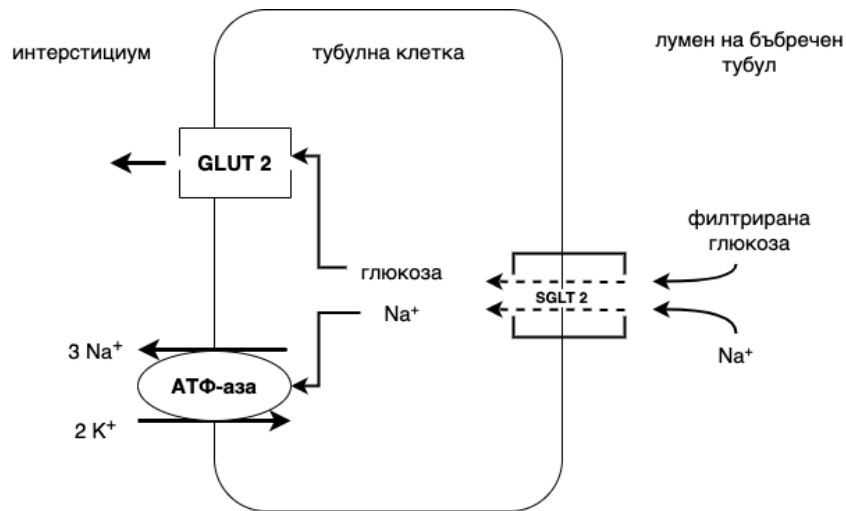
В черния дроб и мастната тъкан инсулинът повишава поемането на глюкозата от кръвта и превръщането ѝ в гликоген (в хепатоцитите), респ. в мастни киселини (в адипоцитите), като в същото време потиска гликогено- и липолизата, глюконеогенезата и освобождаването на глюкоза в кръвта. Абсолютният/функционален дефицит на инсулин при пациенти със ЗД обуславя повишеното използване на мазнините като източник на енергия, което резултира в хипергликемия, поради:

- намаленото навлизане на глюкоза в клетките и използването ѝ в енергийната обмяна;
- повишеното образуване на глицерол (в резултат на повишената липолиза), който е субстрат за глюконеогенезата.

Реабсорбцията на филтрираните през бъбречната базална мембрана разтворени вещества – захари, аниони, витамини, късо-верижни мастни киселини, се дължи на 12-членно семейство транспортни протеини (solute carrier family 5, SLC5), инкорпорирани в тубулните мембрани (98). Най-ранните проучвания датират от началото на 80-те години на XX в., когато се откриват различия в устройството на началния и терминалния участък на проксималното извито каналче. Така се открива група от 6 изоформи, означавани като натрий-зависими глюкозни транспортери (sodium dependent glucose transporter, SGLT), ангажирани подчертано в преноса на захари (99):

- SGLT1 – отличава се с висок афинитет към глюкозата, но нисък капацитет; свързва натрий и глюкоза в съотношение 2:1; експресира се основно в тънките черва (свързва глюкоза и галактоза), сърцето и бъбреците (98) (100);

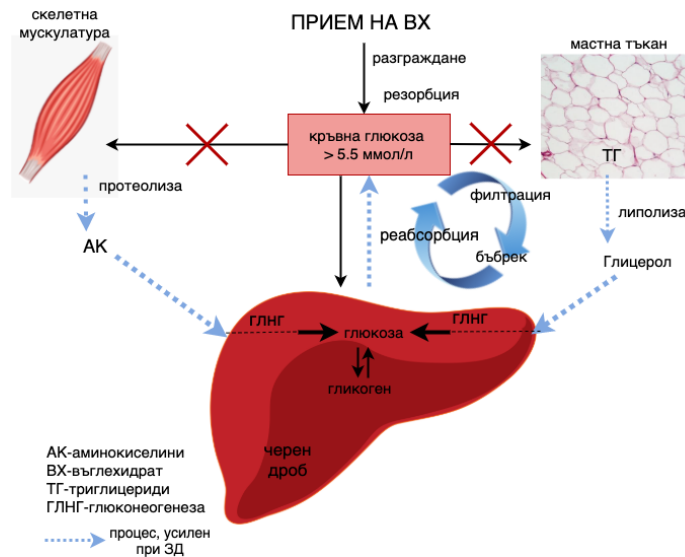
- SGLT2 – обратно на SGLT1, притежава нисък афинитет към глюкозата, но висок капацитет – свързва натрий и глюкоза в съотношение 1:1; има убиквитерно разпространение, с най-висока експресия в проксималните извити каналчета на бъбреците, където опосредства активния пренос на глюкоза през луминалната мембрана (101). Постъпващите в тубулните клетки натрий и глюкоза се изнасят през срещуположната – базалната мембрана чрез активен (АТФ-зависим) транспорт (3 Na^+ срещу 2 K^+) (102) и улеснена дифузия (посредством GLUT1 и GLUT2 преносители) (103) (ролята на SGLT2 преносителя при Na^+ /глюкозния транспорт е представена на фигура 10);



фигура 10 Поля на SGLT2 преносителя при Na⁺/глюкозния транспорт

- SGLT3 – представлява глюкозо-чувствителен йонен канал в тънките черва, слезката, черния дроб, бъбреците и мускулите;
- SGLT4 – ниско-афинитетен транспортер за глюкоза, фруктоза, маноза и 1,5-анхидро D-глицитол; открива се в бъбреците, тънките черва, черния дроб, мозъка и белите дробове;
- SGLT5 – транспортира фруктоза, маноза, глюкоза и галактоза в бъбреците;
- SGLT6 – притежава разпределение, сходно с това на SGLT4; транспортира D-хиро-инозитол и глюкоза (98) (100).

Патогенезата на хипергликемията при ЗД е обобщена на фигура 11.



фигура 11 Патогенеза на хипергликемията при ЗД

Лечение на ЗД2

ЗДТ2 е прогресиращо заболяване и лечението се интензифицира при прогресиране на заболяването. Клиничната цел при лечението на диабет е да се постигне

добър гликемичен контрол с минимална хипогликемия и други нежелани ефекти на лечението.

Лечението на диабета включва понижаване на кръвната захар и нивата на други известни рискови фактори, които увреждат кръвоносните съдове. Хората с диабет тип 1 изискват инсулин; Хората с диабет тип 2 могат да бъдат лекувани с перорални медикаменти и/или инсулин. Оралните лекарства за лечение на ЗДТ2 са: metformin; сулфанилурейни средства (СУ); тиазолидиндиони (TZD); инхибитори на дипептидилпептидаза-4 (DPP-4I); алфа-глюкозидазни инхибитори; и инхибитори на натрий-зависимия глюкозен котранспортер (SGLT-2). Инжекционните лечения са глюкагон-подобен пептид-1 (GLP-1) рецепторни агонисти и инсулин. Други важни мерки включват контрол на кръвното налягане и нивото на холестерола, редовен скрининг за ретинопатия и ранни признаци на бъбречно заболяване. Лечението трябва да бъде подкрепено от здравословна диета, редовна физическа активност, поддържане на здравословно телесно тегло и избягване на употребата на тютюн.

През последните 10 години в управлението на захарния диабет навлязоха голям брой медикаментозни и немедикаментозни нови технологии. Позиционирането им в терапията на захарния диабет се превърна в тънкости на изкуството при индивидуализирания подход в управлението на лечението при всеки пациент.

Промени в начина на живот

Здравословния начин на живот е неизменна част от комплексното лечение на захарния диабет. Първата стъпка при диагностицирането на ЗД тип 2 е да се преоцени стила на живот и той да бъде променен чрез:

- Обучение на пациента
- Редовен самоконтрол
- Определяне на прицелната кръвна захар
- Диетичен режим
- Физически упражнения
- Ограничения в консумацията на алкохол
- Отказ от тютюнопушене

Всички хора и особено тези с повишен риск и предиабет могат да намалят риска, да се предпазят или поне да забавят изявата на заболяването като повлияят рисковите фактори, подлежащи на промяна - тези, свързани с начина на живот. Превенцията на захарен диабет тип 2 се базира на три основни пункта:

- здравословно хранене
- физическа активност
- поддържане на нормално телесно тегло или редукция на телесното тегло

Здравословното хранене е обоснована и неизменна част от интегралната грижа и обучението на пациентите със захарен диабет и предиабет. При пациенти с наднормено тегло и затлъстяване се изготвят индивидуализирани, съобразени с предпочитанията на пациента, диетични режими, които се подчиняват на здравословното хранене. Препоръките на Международната Диабетна Федерация за здравословно хранене включват:

1. избор на вода, кафе или чай вместо плодови сокове, сода или други подсладени напитки
2. консумация на поне три порции зеленчуци дневно, включително зелени листни зеленчуци
3. консумация на до три порции свежи плодове дневно
4. избор на ядки, парче суров плод или неподсладено мляко за междинна закуска
5. ограничаване на консумацията на алкохол до максимум едно стандартно питие на ден за жените и две стандартни питиета на ден за мъжете.
6. избор на бяло месо без тлъстини, птиче месо или морска храна вместо червено месо или преработени месни продукти
7. избор на фъстъчено масло вместо течен шоколад или конфитюр
8. избор на пълнозърнест хляб, пълнозърнест ориз или пълнозърнеста паста вместо бял хляб, бял ориз или паста от бяло брашно
9. избор на ненаситени мазнини – зехтин, рапично, царевично или слънчогледово олио, вместо наситени мазнини – масло, животинска мас, кокосово или палмово масло

Физическите упражнения доказано подобряват инсулиновата чувствителност/намаляват инсулиновата резистентност, като увеличават усвояването на глюкозата от мускулните клетки. Чрез редовни физически упражнения се повлияват благоприятно и артериалното налягане и липидния профил при пациентите. Ето защо физическата активност е неизменна част в комплексното лечение на захарния диабет, както и в грижите при пациенти с предиабет. Международната диабетна федерация препоръчва упражняване на умерено интензивна аеробна физическа активност в поне 3 до 5 дни от седмицата в продължение на минимум 30-45 минути или 150 минути седмично, като да няма повече от 2 последователни дни без физическа активност. Естествено, препоръките за физическа активност трябва да бъдат съобразени със съпътстващите заболявания и типа лечение на захарния диабет при пациентите, както и да се проведе обучение за справяне и избягване на хипогликемии.

Установено е че намаляването на телесното тегло със 7-10% води до ефективно намаление на риска от развитие на захарен диабет при хора, които имат предиабет. Ето защо при пациенти с наднормено тегло и затлъстяване се провежда обучение с цел мотивация за постигане редукция на телесно тегло. При пациенти със захарен диабет тип 2 при редукция на телесно тегло се постига намаляване на инсулиновата резистентност и подобряване в контрола на гликемиите, както и благоприятен ефект върху артериалното налягане и липидния профил.

В широк смисъл и за цялата популация, не само за хората с повишен риск, превенцията на захарен диабет тип 2 означава възпитание, промоция, обучение и осигуряване на възможности за здравословен начин на живот от най-ранна възраст с ангажиране на семейството, общността, училищната среда, общинските и държавните институции. Превенцията на захарен диабет тип 2 е стратегия, изискваща сериозна държавна политика, тъй като включва обезпечаване на определена инфраструктура,

градско планиране, организация на транспорта, както и редица регулаторни изисквания в сферата на образованието, търговията, селското стопанство и хранителната промишленост (104).

След проведено обучение на пациента за промяна в начина на живот т.е. направена е адекватна промяна в стила на живот, при наличие на HbA1c >7% и/или кръвна захар на гладно > 6.1ммол/л се започва лечение с лекарствена терапия с най-подходящия медикамент за пациента избран чрез индивидуален подход съобразен със съпътстващите заболявания, поставените гликемични цели и с активното участие на пациента.

Фармакологични средства за лечение на ЗД2

Съвременната медицина разполага с голям арсенал от медикаменти за лечение на захарен диабет тип 2, които имат различен механизъм на действие. При този тип диабет основен е дефекта в инсулиновото действие т.н инсулинова резистентност, а инсулиновия дефицит настъпва вторично и на по-късен етап. Ето защо в лечението на ЗД2 първоетапно и основно място, след промяната в стила на живот, заема неинсулиновото лечение- перорални и инжекционни медикаменти, а инсулина се добавя по-късно в лечението и обикновено, при липса на противопоказания, в комбинация с неинсулинови медикаменти.

Основните перорални и инжекционни неинсулинови лекарствени продукти за лечение на ЗД тип 2 се разпределят в различни групи според механизма си на действие.

таблица 4 Основните перорални и инжекционни неинсулинови лекарствени продукти за лечение на ЗД тип 2

Лекарствен продукт	Прием (пъти дневно)	Таблетки (mg)	Дневна доза (mg)
СУП- втора генерация			
Глибенкламид	1-2	5	2.5-20
Глибенкламид микронизиран	1-2	3.5	1.75-14
Гликлазид	2	80	80-320
Гликлазид с модифиц. освоб. (MR)	1	60	30-120
Глипизид	3	5	2.5-30
Глипизид с удълж. освоб. (XL)	1	5;10	5-20
Глимепирид	1	1;2;3;4;6	1-8
Меглитиниди			
Репаглинид	3	0.5; 1; 2	0.5-16
Бигваниди			
Метформин	2-3	500; 850; 1000	500-3000
Метформин с удълж. освоб. (XR)	1	500; 750; 1000	500-3000
Алфа-глицозидазни инхибитори			
Акарбоза	3	50; 100	50-300
Тиазолидиндиони			
Пиоглитазон	1	15; 30; 45	15-45
DPP-4 инхибитори			
Ситаглиптин	1	100	25-100
Вилдаглиптин	1-2	50	50-100
Саксаглиптин	1	5	2.5-5
Линаглиптин	1	5	5
SGLT-2 инхибитори			

Дапаглифлозин	1	10	10
Емпаглифлозин	1	10	10-25
Канаглифлозин	1	100; 300	100-300
Ертуглифлозин	1	5;15	5-15
GLP-1 рецепторни агонисти			
Семаглутид	1	3; 7; 14	3-14
Комбинирани препарати			
Вилдаглиптин/метформин	1-2	50/850; 50/1000	
Ситаглиптин/метформин	1-2	50/850; 50/1000	
Линаглиптин/метформин	2	2.5/850; 2.5/1000	
Саксаглиптин/метформин	2	2.5/850; 2.5/1000	
Дапаглифлозин/метформин	2	5/850; 5/1000	
Емпаглифлозин/метформин	2	5/850; 5/1000	
Канаглифлозин/метформин	2	50/850; 50/1000; 150/850; 150/1000	
Ертуглифлозин/метформин	2	2.5/850;2.5/1000; 7.5/850;7.5/1000	
Саксаглиптин/дапаглифлозин	1	5/10	
Емпаглифлозин/линаглиптин	1	10/5	
Ертуглифлозин/ситаглиптин	1	5/100; 15/100	
Пиоглитазон/метформин	2	15/850	
GLP-1 рецепторни агонисти	Инжектиране (пъти дневно)	Заредени писалки	Дневна доза
Екзенатид	2	300; 600 µg	10-20 µg
Ликсизенатид	1	280; 560 µg	10-20 µg
Лираглутид	1	18 mg в 3 ml	0.6-1.8 mg
Дулаглутид	1/ седм.	1.5 mg	1.5 mg/седм
Семаглутид	1/ седм.	2.0 mg/1.5 ml 4.0 mg/3 ml	0.25mg/седм 0.5mg/ седм 1 mg/ седм
Комбинирани препарати: базален инсулин/GLP-1 аналог	Инжектиране (пъти дневно)	Заредени писалки	Дневна доза
Деглудек/лираглутид	1	300E/10.8mg в 3ml	10-50E (1E/0.036mg)
Гларжин/ликсизенатид	1	100E/50 µg/ ml; 100E/33 µg/ml	10-40E 30-60E

1. Бигваниди

Metformin (Glucophage) е единственият представител от групата на *бигванидите*, който се употребява в днешно време. Първоначално е изолиран от растението *Galea officinalis* (Френски люлак), а от двадесетте години на миналия век се синтезира химически. Той подобрява инсулиновата чувствителност чрез ефекти върху различни нива на инсулиновото действие. В черния дроб той увеличава инсулин-медираната супресия на чернодробната глюкозна продукция, главно потискайки глюконеогенезата, но и потискайки гликогенолизата. Метформинът активира АМР (аденозин-монофосфат) – активираната протеинкиназа (АМРК), ензим, който играе важна роля в предаването на инсулиновия сигнал в клетките, в енергийния баланс на организма и в метаболизма на глюкозата и мазнините. На нивото на скелетните мускули метформина също действа като стимулира усвояването на глюкозата и синтезата на гликоген. Той стимулира вътреклетъчния синтез на гликоген чрез активиране на гликокоген-синтетазата, а повишеното периферно поглъщане на глюкоза се дължи на ефекти на метформин върху свързването на инсулина с инсулиновите рецептори. Метформина има

и благоприятен ефект върху ре-естерификацията на свободните мастни киселини в мастната тъкан и потискане на липолизата. Той намалява абсорбцията на глюкоза от стомашно-чревния тракт, а има и данни, че увеличава нивото на глюкагоно-подобен пептид-1 (GLP-1), стимулирайки синтезата му (105).

Metformin е бигванид с антихипергликемичен ефект, който понижава както базалната, така и постпрандиалната плазмена глюкоза. Той не стимулира секрецията на инсулин и не води до хипогликемия, а повишавайки транспортния капацитет на всички типове мембранни транспортери на глюкоза (GLUT), увеличава утилизацията ѝ. Метформин има благоприятни ефекти и върху липидния метаболизъм, което е ползотворно в цялостната грижа за пациентите със ЗД2.

Метформин е перорален медикамент, който намалява плазмената глюкоза чрез множество механизми. Максималната му допустима дневна доза е 2550 mg в САЩ и 3000 mg в Европейския съюз, въпреки че е установено че дози над 2000 mg обикновено са свързани с малко допълнителна ефикасност и по-лоша поносимост. Основните му странични ефекти са гастроинтестиналните симптоми, като те са зависими от дозата и могат да се подобрят с времето или с намаляване на дозата. Метформина не трябва да се използва при пациенти с eGFR под 30 ml/min/1,73m² като дозата се намалява наполовина, когато eGFR е под 45 ml/min/1,73m², поради риск от лактацидоза. Предимствата на метформина включват неговата висока ефикасност, ниска цена, минимален риск от хипогликемия, когато се използва като монотерапия и потенциал за загуба на тегло. Някои проучвания предполагат полза за предотвратяване на ССЗ, но това не е подкрепено от резултатите от скоросен мета-анализ (106). Въпреки това, метформина понижава риска от сърдечно-съдова смъртност в сравнение със сулфониурейната терапия (107). Отчетени са редки случаи на лактатна ацидоза, обикновено при тежко съпътстващо заболяване, като тежка дихателна недостатъчност, тежка сърдечна недостатъчност и тежък анемичен синдром или остра бъбречна недостатъчност. Ето защо, метформин трябва да се спре при наличие на тежко заболяване, повръщане или дехидратация. Установено е и че метформина може да доведе до по-ниска серумна концентрация на витамин В₁₂; поради това обикновено се препоръчва периодично наблюдение и заместване, ако нивата са недостатъчни, особено при тези с анемия или невропатия. Поради високата си ефективност при понижаване на HbA_{1c}, добър профил на безопасност и ниска цена, метформинът остава медикамент на първи избор за лечение на диабет тип 2.

2. Инсулинови секретagoзи

Sulfonylureas (СУ) са група медикаменти открити от химика *Марк Янбон* и сътрудници, които са разработвали антибиотик и случайно забелязват, че съединението сулфониурея предизвиква хипогликемия при опитните животни. Тези медикаменти въздействат на панкреаса като увеличават секрецията на инсулина от бета-клетките по глюкозо-независим начин.

Сулфониуреите са перорални лекарства, които са евтини, широко достъпни и имат висока ефективност за понижаване на глюкозата. Те се използват в UKPDS и

ADVANCE, като и в двете проучвания показват намаляване на микроваскуларните усложнения. Нежеланите ефекти на сулфонилуриите препарати (СУП) са че водят до повишаване на телесното тегло и при тяхната употреба има повишен риск от хипогликемия. Понижаване на дозата на СУП за намаляване на риска от хипогликемия води от своя страна до нежелано покачване HbA1c. Известно е, че сулфонилуриите са свързани с липсата на траен ефект върху понижаването на глюкозата, т.е. техният ефект се изчерпва бързо във времето. Това, както и нежеланите ефекти от покачването на теглото при пациентите със ЗД2, които често са със наднормено тегло или затлъстяване е причина този тип медикаменти да отстъпват на по-задна позиция в лечението на заболяването. Неблагоприятните кардиоваскуларни резултати със сулфонилури в някои наблюдателни проучвания предизвикват притеснения, въпреки че констатациите от последните систематични прегледи не откриват повишаване на смъртността от всички причини в сравнение с други медикаменти (108). Тъй като изглежда, че по-новите поколения сулфонилури осигуряват по-малък риск от хипогликемия и имат благоприятни профили на разходи, ефикасност и безопасност, сулфонилуриите остават приемлив избор сред медикаментите за понижаване на глюкозата, особено когато разходите са важен фактор. За намаляване на риска от хипогликемия е удачно да се проведе обучение на пациентите и да се използва ниска доза със сулфонилури от по-ново поколение. Най-голяма предпазливост в това отношение трябва да има при хора с висок риск от хипогликемия, като например по-възрастни пациенти и пациенти с ХБН.

Меглитинидите имат механизъм на действие, подобен на този на СУП. Този клас лекарства понижава нивата на кръвната захар чрез стимулиране на освобождаването на инсулин от панкреаса по глюкозо-независим начин. Глинидите имат по-бързо начало и по-кратка продължителност на действие от СУП, което налага многократен дневен прием.

Основни положителни ефекти:

- Бързодействащи инсулинови секретагози;
- Контролират по-добре постпрандиалните екскурзии на кръвната захар (относително по-предпочитани пред сулфонилуриите препарати при по-високи постпрандиални стойности на кръвната захар);
- Добра поносимост и ефективност, сходна с тази на сравнявани СУП, но при значимо (с 60%) по-нисък риск от хипогликемия спрямо други секретагози (СУП);
- По-кратък полуживот, което налага по-чест прием;

Странични ефекти:

- Хипогликемия, която се наблюдава, когато приемането на лекарствения продукт не се последва от хранене;
- Не е установен ефекта на препаратите върху телесното тегло.

Противопоказания: пациенти със захарен диабет тип 1, диабетна кетоацидоза, с тежко нарушени бъбречна и чернодробна функция, бременни и кърмещи жени.

3. α -глюкозидазни инхибитори

Инхибиторите на α -глюкозидаза (AGIs) проявяват локален ефект в тънките черва, като блокират α -глюкозидазните ензими, отговорни за разграждането на олигозахариди, тризахариди и дизахариди. Инхибирането на тези ензимни системи ефективно намалява скоростта на абсорбция на въглехидрати, но не променя абсолютната абсорбция. Резултатът е намаляване на нивата на глюкозата след хранене, с умерен ефект върху глюкозата на гладно.

Основни положителни ефекти:

- Ефективен контрол на постпрандиалната хипергликемия - намаляване на постпрандиалното покачване на нивото на кръвната захар след прием на въглехидрати (основен ефект);
- Има данни за сърдечно-съдови ползи от приложение на акарбоза;
- Не са свързани с риск от хипогликемия (акарбоза почти не се резорбира – под 1%).

Странични ефекти: от страна на стомашно-чревния тракт - диария, флатуленция и коремни болки; дозата се титрира, за да се подобри толерансът;

Противопоказания: креатининов клирънс под 25 ml/min/1.73m², бременност и кърмене, възпалителни чревни заболявания, възраст под 18 години.

4. Тиазолидиндиони

Thiazolidinediones (TZDs) са пероксизомен пролифератор-активиран рецептор- γ -активатори, чиито механизми на действие са повишаване на чувствителността към инсулин в скелетната мускулатура и намаляване на производство на глюкоза в черния дроб. Тези медикаменти не предизвикват хипогликемия и имат по-траен ефект от метформин или СУП (109).

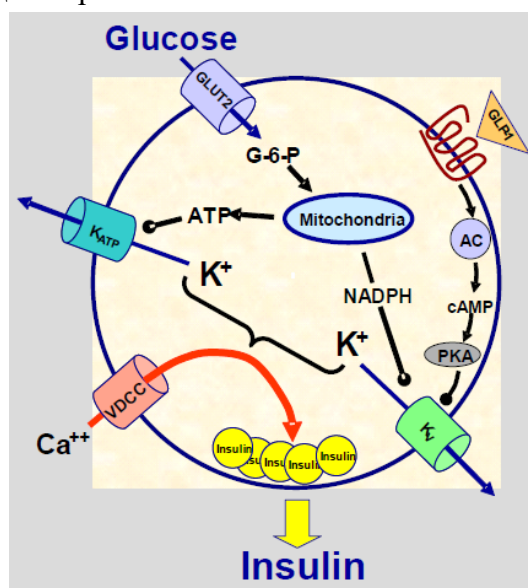
Тиазолидиндионите (пиоглитазон и розиглитазон) са перорални лекарства, които повишават инсулиновата чувствителност и са с висока глюкозо-понижаваща ефикасност. Те увеличават HDL-холестерола, а пиоглитазон е показал, че намалява сърдечносъдовите крайни точки и чернодробния стеатохепатит (110), но без убедителни доказателства за полза. TZDs са свързани с доказана глюкозо-понижаваща сила, стабилна във времето. Въпреки това, тези забележителни ползи трябва да бъдат балансирани в съображения за безопасност по отношение на задържането на течности и застойна сърдечна недостатъчност, увеличаване на теглото, костна фрактура и, вероятно, рак на пикочния мехур (110). Терапията с по-ниски дози (напр. Пиоглитазон 15-30 mg) намалява наддаването на тегло и оток, но не са оценени ползите и вредите от терапията с ниска доза TZD (110).

5. Инкретинови миметици

GLP-1 агонисти

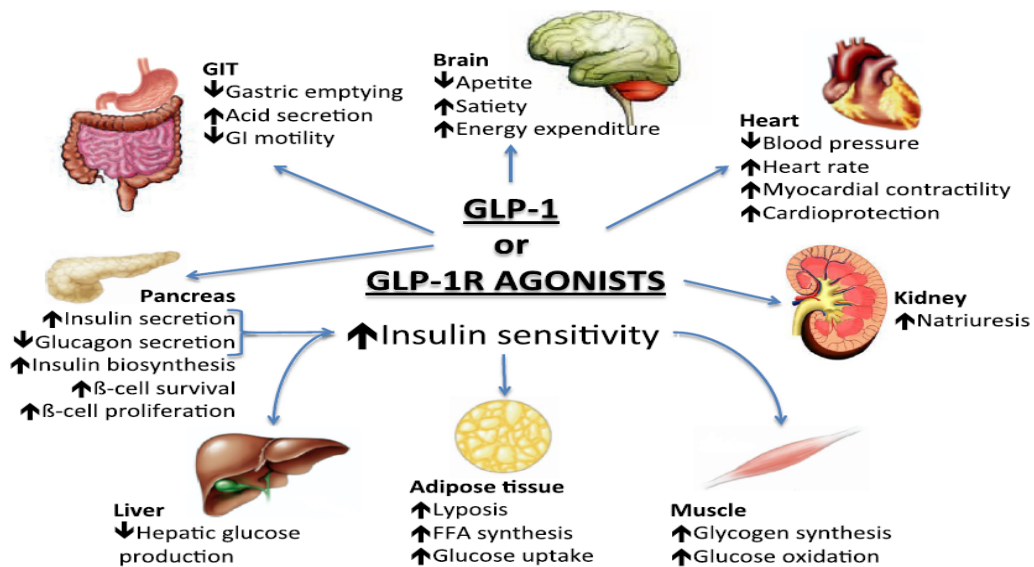
Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) рецепторен агонист действа посредством свързване със своите рецептори, които се откриват както в панкреасните клетки, така и в клетките на централната и периферната нервна система, на стомашно-чревния тракт, сърцето, черния дроб, белия дроб, бъбреците, мастната и мускулната тъкани, съдовия ендотел. Естествените GLP-1 се разграждат бързо от високоспецифичния ензим дипептидил пептидаза-4 (DPP-4). GLP-1 аналозите, за разлика от нативния инкретин, имат променена молекулна структура, което води до забавеното им разграждане.

GLP-1 агонистите проявява няколко антихипергликемични действия на GLP-1. В присъствието на повишени концентрации на глюкоза, те повишава вътреклетъчния цикличен аденозин монофосфат (cAMP) в бета клетките на панкреаса, което води до освобождаване на инсулин. Те подтискат секрецията на глюкагон, за която е известно, че е неадекватно повишена при пациенти със захарен диабет тип 2. По-ниските концентрации на глюкагон водят до намалена продукция на глюкоза в черния дроб (111). GLP-1 агонистите забавя също изпразването на стомаха.



фигура 12 Механизъм на инсулинова секреция под влияние на глюкоза и GLP-1

GLP-1 агонистите освен действия върху панкреаса притежават и множество плейотропни ефекти свързвайки се със своите рецептори в черен дроб, мастна тъкан, мускули, сърдечносъдова система, стомах, мозък, кости (112), показани на фигура 13.



фигура 13 Плейотропни ефекти на GLP-1RA

Специално трябва да се отбележи, че GLP-1RA имат благоприятен директен ефект върху сърцето, като повишават глюкозния аптейк, намаляват възпалението и исхемичните увреди. Допълнително GLP-1RA имат директен ефект и върху кръвоносните съдове – подобряват ендотелната функция, намаляват възпалението и тромбоцитната агрегация, предизвикват вазодилатация, повишават кръвния поток, стабилизират плаките (113) (114).

В допълнение Неалкохолната стеатозна болест (НАСБ) е тясно свързана с метаболитния синдром, ЗД тип 2 и сърдечно-съдова заболяемост и смъртност. Въпреки тези свързани патологии, все още няма специфично лечение за НАСБ. Посредством ехографски метод е установено, че между 50 и 75% от пациентите със ЗД тип 2 показват натрупване на мазнини в черния дроб (115) (116). Имайки предвид начина на действие и откриването на рецептори за GLP-1 в черния дроб е логично изследването на въздействието на GLP-1 агонистите върху чернодробния метаболизъм.

В обобщен вид въздействието на GLP-1 върху чернодробния метаболизъм може да се представи схематично в таблица 5.

Като резултат се постига намаляване на чернодробната глюкозна продукция и на оксидативния стрес, намаляване на чернодробната инсулинова резистентност и оттам най-вероятно редуциране на чернодробната стеатоза.

таблица 5 Влияние на GLP-1 върху фактори на възпалението и хепатоцити натоварени с мазнини (117) (118) (119) (120) (121) (122) (123).



Понижените нива на адипонектин строго корелират с НАСБ, като това може да представлява патогенетичен механизъм, отговорен за нарушения метаболизъм на липидите на ниво хепатоцити и натрупване на мазнини в тях (124). Установено е че високи нива на адипонектин предпазват от развитие на НАСБ при мишки чрез намаляване синтезата на МК (125).

В свое проучване Ив. Даскалова представя ефекта на лираглутид при 40 пациенти с ЗД тип 2 и затлъстяване. След шестмесечно проследяване установява сигнификантно повишаване нивото на адипонектина, съвместно другите позитивни ефекти на лираглутида (126).

В същото време, в мащабно рандомизирано проучване от Великобритания се установява, че 26 седмично лечение с Лираглутид 1.8 мг/ден има приемлив профил на безопасност и сигнификантно подобрява чернодробните ензими сравнено с плацебо при пациенти с ЗД тип 2 и асимптоматична чернодробна стеатоза. Проследени са 4442 пациенти със ЗД тип 2, половината от които (2241 пациента) с повишени стойности на АЛАТ. Наблюдавана е тенденция към подобряване на чернодробната стеатоза обективизирано с КТ метод. Тези ефекти вероятно се медиатират и от ефекта на лираглутид върху загубата на тегло и гликемичния контрол (127). Така множеството *in vivo* и *in vitro* проучвания за GLP-1 представят един нов терапевтичен подход срещу НАСБ чрез увеличаване окислението на мастни киселини, намаляване на липогенезата и подобряване метаболизма на глюкозата в черния дроб.

GLP-1 рецепторните агонисти се прилагат чрез подкожна инжекция, а от скоро има наличен и перорален медикамент от тази група. Тези лекарства стимулират инсулиновата секреция и намаляват секрецията на глюкагон по глюкозо-зависим начин, подобряват ситостта и спомагат загубата на тегло. Структурните различия между GLP-1 рецепторните агонисти засягат продължителността на действие. Тяхната формулировка

и дозиране могат да повлияят на ефикасността за понижаване на глюкозата и намаляване на теглото, както и профила на страничните ефекти и сърдечно-съдовите ефекти. Дулаглутид, екзенатид с удължено освобождаване и семаглутид се прилагат веднъж седмично. Лираглутид и ликсизенатид се прилагат веднъж дневно, а екзенатид се предлага два пъти дневно. Пероралния семаглутид се приема веднъж дневно на празен стомах. GLP-1 рецепторните агонисти имат висока глюкозо-понижаваща ефикасност, но с вариране в рамките на лекарствения клас. Доказателствата сочат, че ефектът може да бъде най-голям за семаглутид веднъж седмично, следван от дулаглутид и лираглутид, следван от екзенатид веднъж седмично, и след това екзенатид два пъти дневно и ликсизенатид (128). Всички GLP-1 рецепторни агонисти намаляват теглото; намалението варира от около 1,5 kg до 6,0 kg за около 30 седмици терапия (128). Доказано е, че лираглутидът и семаглутидът подобряват сърдечно-съдовата прогноза (110). Най-честите странични ефекти на GLP-1 рецепторните агонисти са гадене, повръщане и диария, въпреки че те са склонни да намаляват с времето. GLP-1 рецепторните агонисти имат минимален риск за хипогликемия, но могат да повишат хипогликемичния потенциал на инсулин и сулфониуреи, когато се комбинират с тези лекарства. GLP-1 рецепторните агонисти не изглежда да увеличават значително риска от панкреатит, панкреатичен рак или костно заболяване (110). Те са свързани с повишен риск от заболявания на жлъчния мехур (110). Семаглутид се свързва с повишени усложнения на ретинопатията в проучването SUSTAIN 6 (HR 1,76, 95% CI 1,11, 2,78), предимно сред тези с изходна ретинопатия, които са имали бързо подобрене на гликемичния контрол (110).

Представители от групата разрешени за употреба в България: Екзенатид 2 пъти дневно, Лираглутид 1 път дневно, Ликсизенатид 2 пъти дневно, Дулаглутид 1 път седмично, Семаглутид 1 път седмично.

Международно непатентно наименование	Търговско име	Дефинирана дневна доза	Разрешен за употреба в България
Ексезенатид	Байета (Byetta)	2x10 µg/дн	ДА
Лираглутид	Виктоза (Victoza)	1.8 mg/дн	ДА
Ликсизенатид	Ликсумия (Lixumia)	20 µg/ дн	ДА
Дулаглутид	Трулисити (Trulicity)	1.5 mg/ седм	ДА
Семаглутид	Оземпик (Ozempic)	1mg/седм	ДА
Семаглутид	Рибелсус (Rybelsus)	14 mg/дн	ДА

Основни положителни ефекти:

- Активират GLP-1 рецепторите
- Основно допълнително предимство е редуцията на тегло;
- Глюкозо-зависим ефект, поради което приложението им не е свързано с риск от хипогликемия.

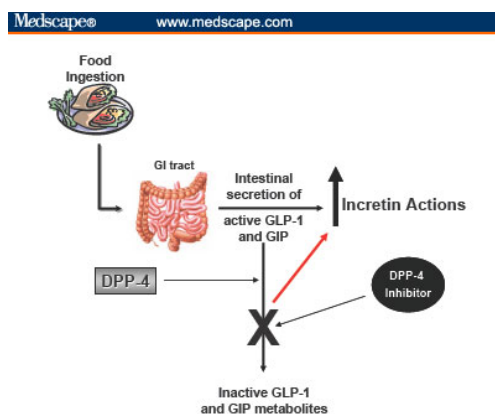
- Сърдечно-съдови ползи - по-ниска честота на сърдечно-съдови събития и смъртност (семаглутид, дулаглутид);
- Сърдечно-съдови ползи – по-ниска честота на сърдечно-съдови събития и смъртност при пациенти с множествени рискови фактори без установено сърдечно-съдово заболяване (дулаглутид)
- Бъбречни ползи - значимо снижение на риска от нефропатия (лираглутид, семаглутид, дулаглутид)

Странични ефекти: основен страничен ефект са гаденето и повръщането, особено рано в хода на лечението; поради съобщени случаи на панкреатит в хода на лечение с GLP-1 рецепторни агонисти, пациентите трябва да бъдат информирани за характерните признаци на остър панкреатит и при съмнение за панкреатит лекарствените продукти трябва да бъдат преустановени.

Противопоказания: не трябва да се прилагат при пациенти със захарен диабет тип 1, диабетна кетоацидоза, по време на бременност и кърмене, при пациенти с тежки гастроинтестинални заболявания, при лица под 18-годишна възраст; при eGFR < 30 ml/min/1.73m² (екзенатид, ликсизенатид), при терминално бъбречно заболяване (лираглутид, семаглутид, дулаглутид).

DPP4-инхибитори

DPP-4 инхибитори могат да се приемат перорално и удължават действието на ендогенни инкретини. Навлизат на фармацевтичния пазар след 2006 година. Тези медикаменти са неутрални по отношение на теглото и не предизвикват хипогликемия.



фигура 14 Механизъм на действие на DPP-4 инхибиторите (източник: www.medscape.com)

Понастоящем според международните консенсуси инкретин-базираната терапия заема място още в началните етапи при лечението на захарен диабет тип 2 като алтернатива за монотерапия или част от комбинирана терапия (129).

Инхибиторите на DPP-4 са перорални лекарства, които повишават секрецията на инсулин и намаляват секрецията на глюкагона по глюкозо-зависим начин. Те имат умерена глюкозо-понижаваща ефикасност. DPP-4 инхибиторите се понасят добре, имат

неутрален ефект върху теглото и имат минимален риск от хипогликемия, когато се използват като монотерапия. В случай, че се добави към терапия със сулфонилурея, рискът от хипогликемия се увеличава с 50% в сравнение със самостоятелно лечение със сулфонил-урея. Препоръчителната доза за всеки DPP-4 инх. се определя и трябва да се регулира на базата на бъбречната функция. Линаглиптин е изключение, тъй като има минимална бъбречна екскреция. Докладвани са редки, но по-високи нива на панкреатит (130) и мускулно-скелетни странични ефекти (131). Проучванията показва сърдечносъдова безопасност, но не и сърдечносъдова полза от три DPP-4 инхибитора (саксаглиптин, алоглиптин и ситаглиптин), както и дисбаланс по отношение на Сърдечна недостатъчност (HF) за саксаглиптин и алоглиптин.

Основни положителни ефекти:

- Възстановяват нивата на ендогенните инкретини (GLP-1 и GLP);
- Подобряват трайно гликемичния контрол;
- Глюкозо-зависим ефект, поради което приложението им не е свързано с риск от хипогликемия;
- Неутрални по отношение на телесното тегло
- Неутрални по отношение на сърдечно-съдов риск (ситаглиптин, саксаглиптин, алоглиптин)

Странични ефекти: наличните в клиничната практика представители на групата на DPP-4 инхибиторите се понасят добре, при изключително ниска честота на странични ефекти, сравними с тези на плацебо или сравнявани други лекарства; установена повишена честота на хоспитализации за сърдечна недостатъчност (саксаглиптин).

Дозата им трябва да се коригира според бъбречната функция, определена чрез eGFR (при линаглиптин не се налага)

Противопоказания: не трябва да се прилагат при пациенти със захарен диабет тип 1, по време на бременност и кърмене, при лица под 18-годишна възраст.

Международно непатентно наименование	Търговско име	Дефинирана дневна доза	Разрешение за употреба в България
Вилдаглиптин	Galvus/Dalmevin/Taglin	2x50 мг	ДА
Ситаглиптин	Januvia/Jazeta/Juzina/Sitabel	100 мг	ДА
Линаглиптин	Trajenta	5 мг	ДА
Саксаглиптин	Onglyza	5 мг	НЕ

6. Инсулин

Първите медикаменти съдържащи инсулин, използвани в клиничната практика са извлечани от животни, което е свързано с множество странични реакции и незадоволителна ефективност.



фигура 15 Първият инсулин (Летин).

През 1978 година е създаден първия рекомбинантен човешки инсулин (Humulin). За да се намали честотата на хипогликемия, която е основният лимитиращ фактор за интензивен гликемичен контрол, се търсят физиологични инсулини, които имитират базалната и прандиалната инсулинова секреция. Модифицирането на мястото на аминокиселините в инсулина променя фармакокинетиката и води до по-бърза абсорбция, по-ранен пик на действие и по-кратка продължителност на действие (132). *Lispro* е първият краткодействащ инсулинов аналог, одобрен през 1996 година, последван и от редица други. Разработени са инсулини с продължително действие и остават активни до и над 24 часа. Комбинирането на краткодействащи преди хранене и дългодействащи (базални) инсулини осигуряват по-добър денонощен глюкозен контрол. Динамичният начин на живот, различни вътрешни и външни фактори обаче са свързани с затруднено постигане на нормогликемия. Това доведе до развитието и навлизането в клиничната практика на различни нови технологии за мониторинг и апликация на инсулина.

През 80-те години първите монитори на кръвната захар станаха достъпни за домашна употреба, като предоставиха точен начин за наблюдение на кръвната захар. Това позволи на пациентите сами да измерват нивата на глюкозата и да определят колко инсулин им е необходим. През 1986 година в клиничната практика навлязоха системи за доставяне на инсулина (писалки), които осигуряват безопасен и удобен начин за доставяне на необходимата доза инсулин.

През 1990-те години се появили външни инсулинови помпи, които с правилна употреба могат да осигурят добър гликемичен контрол, по-голяма гъвкавост и правят лечението по-лесно. В настоящето сме свидетели на широко навлизане на модерните технологии, както при системите за мониторинг на гликемията, така и на апаратите за аплициране на инсулина. Всичко това е интегрирано с управление от високо технологични устройства (smart-устройства) и постигане на оптимални нива на кръвната захар.

Вече са налични много форми на инсулин с различна продължителност на действие. Основното предимство на инсулина спрямо другите глюкозо-понижаващи лекарства е, че инсулинът понижава глюкозата в зависимост от дозата в широк диапазон, до почти всяка гликемична цел, ограничена от хипогликемията. Освен хипогликемията, недостатъците на инсулина включват увеличаване на теглото и необходимостта от инжектиране, често титриране за оптимална ефикасност и мониторинг на глюкозата.

Ефективността на инсулина силно зависи от подходящото му използване; подбор на пациенти и обучение; коригиране на дозата при промени в диетата, активността или теллото; и титриране до приемливи, безопасни глюкозни цели.

Базалният инсулин е предпочитаният инсулин за първоначален избор при пациенти с диабет тип 2. Опциите включват еднократно или двукратно дневно приложение на NPH или detemir инсулин и еднократно дневно приложение на гларжин (U100 или U300) или degludec (U100 или U200) (Таблица 6). Дългодействащите инсулинови аналози (деглудек, гларжин, детемир) имат умерено нисък абсолютен риск за хипогликемия в сравнение с NPH инсулин, но струват по-скъпо. Въпреки това, в реални условия, при стартиране на инсулинолечение, NPH в сравнение с detemir или glargine U100 не повишава свързаните с хипогликемия посещения в спешни отделения (133). Degludec се свързва с по-малък риск от тежка хипогликемия в сравнение с инсулина гларжин U100, когато се цели интензивен гликемичен контрол при пациенти с дългогодишен диабет тип 2 с висок риск от ССЗ (134). Не е доказано, че инсулин намалява риска от ССЗ, но данните показват, че гларжин U100 и degludec не увеличават риска за МАСЕ (134). Налице са концентрирани форми на деглудек (U200) и гларжин (U300), които позволяват инжектиране на по-високи дози в намален обем, което е удобство за пациентите. Glargine U300 се свързва с по-нисък риск от нощна хипогликемия в сравнение с гларжин U100, но изисква 10–14% по-висока доза на гларжин за еквивалентна ефикасност (135). Не всички пациенти имат адекватно контролирана кръвна глюкоза с базален инсулин. По-специално, пациентите с по-висок изходен HbA1c, по-висок ИТМ, по-голяма продължителност на заболяването и по-голям брой перорални лекарства за понижаване на глюкозата са по-склонни да изискват интензивна терапия.

таблица 6 Базални инсулини одобрени за употреба в България.

NPH инсулини	Аналогови базални инсулини
Humulin N	Lantus 100 IU/ml (Glargine)
Insulatard	Levemir 100 IU/ml (Detemir)
Insuman Basal	Abasaglar 100 IU/ml (Glargine)
	Tresiba 100 IU/ml (Degludec)
	Toujeo 300 IU/ml (Glargine)

7. SGLT2 инхибитори

Роля на SGLT2 при здрави и при пациенти със ЗД

Възможността глюкозата да бъде реабсорбирана на ниво проксимално извито каналче (ПИК) на бъбречния нефрон позволява поддържането на високите плазмени нива. Това обяснява защо SGLT1 и SGLT2 са най-интензивно проучваните от всички SLC5 при човека.

При здрави индивиди ежедневно се филтрират около 180 г глюкоза, която изцяло се реабсорбира (136). 80-90% от филтрираната глюкоза се реабсорбира в началния сегмент (S1) на проксималното извито каналче на нефрона посредством SGLT2; оставащите 10-20% се реабсорбират в по-дисталните отдели (S2/S3) с помощта на SGLT1. Зависимостта на реабсорбцията от молекули-преносители обуславя наличието на праг, при който всички налични транспортери са ангажирани. При здрави индивиди се приема, че реалният праг за реабсорбция на глюкозата е около 10 ммол/л, макар и теоретичният да се изчислява на ок. 17 ммол/л (137).

При пациенти със ЗД цялата налична глюкоза в кръвта, преминаваща през глумерулите, се филтрира; при плазмени нива на глюкозата, надвишаващи 10 ммол/л, обаче, всички ко-транспортери в ПИК се засищат и част от глюкозата не се реабсорбира. Оставащата в крайната урина глюкоза е причина за наблюдаваната при тези пациенти полиурия и, индиректно, полидипсия. В същото време се установява, че с времето настъпва адаптация на тубулите и количеството реабсорбирана глюкоза нараства, макар и да не достига това на филтрираната – затова глюкозурията „остава“ характерна находка при пациенти с хипергликемия (138).

Изследвания показват, че описаната по-горе тубулна адаптация към хипергликемията включва повишена (удвоена) експресия на иРНК за SGLT2 (139). Възможността последните да бъдат инхибирани изглежда привлекателна с оглед очакваните ползи:

- увеличаване на отделяното през бъбреците количество глюкоза, което би позволило понижаване на кръвно-захарните нива. Това би било особено полезно за контрола на постпрандиалните нива на глюкозата;
- елиминирането на калории би позволило по-лесен контрол на телесното тегло;
- понижената реабсорбция на натрий би имала положителен ефект върху контрола на артериалното кръвно налягане (140).

Инхибитори на SGLT

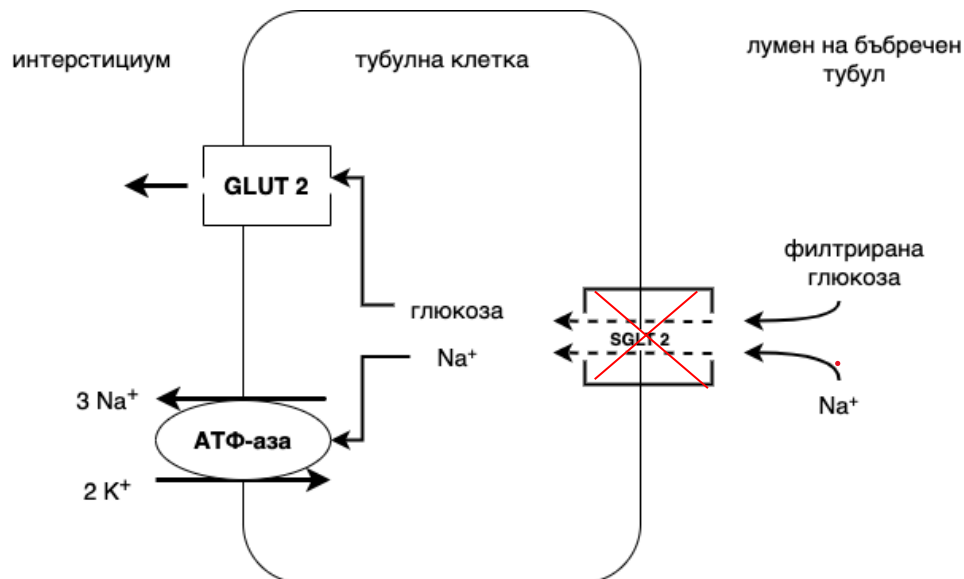
Веществото *phlorizin* е естествена съставка на кората на ябълковото дърво. Първоначално е изолирано във Франция, 1835 г. (72). Възможността да бъде включено в стратегията за лечение на ЗД е обсъдена за първи път през 1987 г. от Росети и съавтори (141) (142) (143), които съобщават за следните ефекти на *phlorizin*:

- глюкозурия с понижение на плазмените нива на глюкозата;
- намаление на инсулиновата резистентност и β -клетъчната дисфункция.

Клиничните изпитания с *phlorizin*, обаче, са ограничени, поради ниската му резорбция в ГИТ, както и от страничните ефекти (напр. диария, резултат от ефекта върху SGLT1). Усилията се насочват в посока разработване на изкуствено синтезирани SGLT2 инхибитори – на базата на природната изходна молекула на *phlorizin*, но с висока ефективност и SGLT2 селективност (144): към момента *dapagliflozin*, *canagliflozin* и

empagliflozin са одобрени за употреба в Европа и САЩ, докато *ipragliflozin*, *tofogliflozin* и *luseogliflozin* са одобрени в Япония.

SGLT-2 инхибитори (Sodium Glucose Co-Transporter 2) са нова група съединения, които антагонизират високо-капацитетния, ниско афинитетен транспортер на глюкоза, открит главно в бъбреците. Този транспортер е отговорен за 90% от реабсорбцията на глюкоза в бъбреците. Когато този транспортер се блокира, излишната глюкоза в бъбречните тубули не се реабсорбира и глюкозата се екскретира с урината. Това води до нетна загуба на глюкоза и намаляване на хипергликемията (фигура 16).



фигура 16 Механизъм на действие на SGLT2 инхибиторите

SGLT2-инхибиторите в клиничната практика

Сърдечната недостатъчност и увреждането на бъбреците са сред най-честите усложнения на ЗД, като настъпването им влошава качеството на живот, намалява неговата продължителност и повишава социално-икономическата „цена“ на заболяването (145). От друга страна, независимо от това, че не всички от над 50-те милиона пациента по света със сърдечна недостатъчност са диабетици, приложението на SGLT2-инхибитори подобрява сърдечното състояние и при тях. Резултатите от проведени клинични проучвания подсказват, че SGLT2-инхибиторите могат да бъдат полезни не само при болни от ЗД. Оказва се, че те притежават редица ефекти, които могат да упражнят благоприятен ефект и при други патологични отклонения (146).

Контрол на хипергликемията (и някои нейни последствия)

Сред основните усложнения на ЗД1 и ЗД2, влошаващи качеството и намаляващи продължителността на живота, са микро- и макроваскуларните увреждания. Хипергликемията е призната за основен рисков фактор за пораженията на малките кръвоносни съдове, респ. за развитието на нефропатия, ретинопатия и невропатия, като нейното коригиране дава бърз и отчетлив благоприятен ефект. За разлика от това, подобрене на макроваскуларните поражения, респ. понижаване на риска от инфаркт на миокарда, инсулт и периферна съдова болест се наблюдава едва след около 10-годишен

период на контрол на кръвно-захарните нива (56) (147), тъй като за тях допринасят също дислипидемията, артериалната хипертония, наднорменото тегло, инсулиновата резистентност и нарушенията в хемостазата (148) (149). Преди 2015 г. нито известните към момента средства за контрол на хипергликемията (150) (151) (152), нито промените в начина на живот (153) имаха доказан ефект върху макроваскуларните увреждания.

Проучванията потвърждават положителния ефект от приложението на SGLT2-инхибитори по отношение на:

- намаляването на кръвно-захарните нива (154) без да повишават риска от хипогликемични събития. При самостоятелното му приложение честотата на хипогликемиите е сравнима с плацебо (155).
- контрола върху хиперинсулинемията (намаляване на инсулиновата резистентност) (154);
- редуциране нивата на гликиран хемоглобин (A1c) (156) ;
- пораженията на големите кръвоносни съдове (157) (158).

Количеството глюкоза екскретирана с урината зависи от концентрацията на глюкозата в кръвта и от скоростта на глумерулната филтрация (eGFR). Понижаващата глюкозата ефикасност на тези лекарства зависи от бъбречната функция. Те са с висока ефективност в понижаването на глюкозата при нормална бъбречна функция. Ето защо, иницирането и продължаването на лечението с тях изисква периодично проследяване на eGFR. Сърдечните и бъбречни ползи са доказани до eGFR над 30 ml/min/1,73m² (159) (160).

Ефекти върху миокарда на SGLT2-инхибиторите

Човешкият миокард експресира (пренебрежимо) ниско количество SGLT2, но за сметка на това пък – значителен брой SGLT1, особено в условията на кардиомиопатия (161). Във връзка с това ефектът на SGLT2 инхибиторите варира в зависимост от SGLT2 / SGLT1 селективността на активното вещество – варираща между 6 пъти (при първоначалното вещество phlorizin), 155 пъти (при canagliflozin-a), до 2680 пъти (при empagliflozin-a) (144). Към момента лабораторните изследвания не могат да дадат категоричен отговор относно ползата / вредата от SGLT1-блокадата върху сърдечната функция (162).

Клиничните наблюдения, от друга страна, показват, че ползата от SGLT2 инхибиторите надхвърля теоретичните очаквания - например от редуцията на хемоглобин A1c, доказана в редица изследвания (156) (163) и предполагаща подобрене на гликемичния контрол.

Глифлозините имат директен ефект върху миокарда, включващ блокиране на L-калциевите канали и Na⁺/H⁺-обменните канали, с което понижават вътреклетъчните нива на калций и натрий (164) (165). В експериментални модели на сърдечна недостатъчност се отчита подобрене на митохондриалната функция и повишени нива на АТФ (166). *In vitro* е наблюдавано също така понижение на реперфузия-индуцираното увреждане след исхемия, макар и тези данни да не се подкрепят от резултатите *in vivo* - вероятно това се дължат на други, системни, протективни фактори (167).

Глифлозините проявяват и системен ефект: в резултат на подобрените плазмени нива на глюкозата се намалява хиперинсулинемията, което повишава липолизата и образуването на β -хидроксibuтират – „предпочитан“ енергиен източник за „диабетното“ сърце (известно е, че намалената гликолитична активност у диабетиците повишава зависимостта от окисление на мастни киселини) (168). По този начин индиректно се подобрява миокардната функция.

Ефект върху бъбречната функция на SGLT2-инхибиторите

Намалената бъбречна екскреция при диабетици (намален клирънс на метаболити с потенциално увреждащ ефект върху сърцето) допълнително влошава миокардната функция. Клиничното изследване CREDENCE (2019 г.) показва снижение на усложненията от бъбречен произход с 30% след употреба на *canagliflozin* (169). Намален риск за бъбречни усложнения отчитат и други проучвания - EMPA-REG (2015 – 2016 г.) за *empagliflozin*, DECLARE-TIMI 58 (2019 г.) за *dapagliflozin* и др.

Албуминурията е важен прогностичен показател за влошаване на бъбречната функция, начална хипертония и риск от сърдечна смърт при пациенти със ЗД1 и ЗД2 (170) (171). SGLT2-инхибиторите понижават протеинурията след 12-седмична употреба (172). Ефектът се дължи на понижената натриева реабсорбция, с което се редуцират екстрацелуларният обем течност (ЕЦТ) и вътрегломерулното филтрационно налягане. Конкретният механизъм на понижението на вътрегломерулното филтрационно налягане не е уточнен – съществуват две теории: 1) вазоконстрикция на *vas afferens* (173) и 2) вазодилатация на *vas efferens* (174). Независимо от точния механизъм на действие, ограничението на ЕЦТ намалява риска от сърдечно увреждане (понижен риск от артериална хипертония). Пониженото количество белтък в бъбречните тубули, от друга страна, намалява оксидативния стрес и възпалителните процеси, които са в основата на влошаването на хроничното бъбречно заболяване (175).

Към момента точният механизъм на благоприятното повлияване на хроничната бъбречна болест при пациенти със ЗД не може да бъде сведен до антихипергликемичното им действие или до антихипертензивния им ефект, тъй като крайният ефект надвишава очаквания (169) (176).

Понижение на артериалното налягане при употреба на SGLT2-инхибитори

Артериалната хипертония е сред факторите, допринасящи за възникването и влошаването на сърдечната недостатъчност. Здравият бъбрек реабсорбира над 99% от филтрирания натрий, като приблизително 6% от резорбцията е чрез SGLT2 под формата на ко-транспорт с глюкоза. В условията на хипергликемия и хиперфилтрация (каквито настъпват при недобре контролирания ЗД) този процент може да достигне 12 (177). Повишението е прогресивно и успоредно с повишаването на нивата на гликирания хемоглобин (178). Предполага се, че наблюдаваният ефект се дължи на еволюционна адаптация с цел предотвратяване загубата на глюкоза (респ. калории), особено в условия на недоимък (138). Блокирането на SGLT2 увеличава екскрецията на натрий и вода, което понижава екстрацелуларния обем течности, респ. артериалното кръвно налягане (179). За намалението на екстрацелуларната течност допринася вероятно и глюкозурията

- чрез осмотичната диуреза, предизвикана от нерезорбираната глюкоза в събирателните каналчета на бъбрека.

Урикозуричен ефект на SGLT2-инхибиторите

Описаното благоприятно въздействие на SGLT2-инхибиторите върху артериалното кръвно налягане, респективно сърдечната недостатъчност, корелира с това на диуретиците (180). Те, обаче, понижават екскрецията на пикочна киселина и повишават вероятността за възникване на хиперурикемия.

Пикочната киселина е краен продукт в обмяната на пурините – у човека плазмените ѝ нива надвишават 50 пъти тези при другите бозайници, поради липсата на уратоксидаза, която превръща урата в алантоин. Пикочната киселина се филтрира в бъбречните гломерули, реабсорбира се в ПИК (S1-сегмент), след което се секретира в S2-сегмента на ПИК. Класически нивата на пикочната киселина са показателни за риска от развитие на подагра, но се асоциират също така с метаболитния синдром (181), хроничната бъбречна болест (182) (183) и инсулта (184). Повишението на сърдечно-съдовия риск също корелира с нивата на пикочна киселина (185). Проведено изследване показва, че всяко повишение с 0.06 ммол/л на плазмените нива на пикочната киселина повишава с 19% риска за развитие на сърдечна недостатъчност, а смъртността - с 4% (186).

Патогенетично директният неблагоприятен ефект върху сърдечно-съдовата система се асоциира с увреждането на ендотелната функция, намалението на нивата на азотен оксид, повишените нива на оксидативен стрес и стимулирането на пролиферацията на съдовата гладка мускулатура (187). Индиректно неблагоприятно влияят повишените нива на ксантиноксидазата – ензим, катализиращ последните два етапа в синтеза на пикочна киселина, когато се генерира и супероксид (188). В най-високи количества ксантиноксидазата се произвежда в черния дроб и червата; тя може да навлезе в кръвта и да се свърже с ендотелните клетки (189). Доказана е повишена експресия на ксантиноксидаза, респ. високи нива на оксидативен стрес, в сърдечна тъкан както в експериментални модели, така и у пациенти със сърдечна недостатъчност (190) (191) (192) (193). Ензимът ксантиноксидаза допринася за механо-енергетичната десинхронизация¹ в миокарда и за съдовата дисфункция при инсуфициентното сърце.

За разлика от диуретиците, SGLT2-инхибиторите увеличават екскрецията на пикочна киселина (187). Механизмът на повишението се счита за индиректен ефект от намалената реабсорбция на глюкозата: в ПИК глюкозата се реабсорбира посредством два транспортера - SGLT2 и GLUT9b, който пренася и пикочна киселина. Блокирането на SGLT2 повишава количествата нереабсорбирана глюкоза в ПИК, а тя се конкурира с пикочната киселина за GLUT9b, намалявайки нейната интернализация в тубулните клетки.

Корекция на магнезиевия дефицит при диабет

Хипомагнезиемията се наблюдава често при пациенти с диабет – в 14-48% от случаите срещу 2.5–15% при не-диабетици (194). Като причина се изтъкват недостатъчният прием на магнезий (195); диета, богата на наситени мастни киселини,

¹ механо-енергетичната десинхронизация – процес, при който кислородната консумация на миокарда остава същата или дори се повишава, но работата се понижава – показател за сърдечна недостатъчност.

при която се намалява експресията на бъбречни магнезиеви транспортери (196); самата хипергликемия - засилва хипомагнезиемията като инхибира магнезиевата реабсорбция, предизвиквайки магнезиурия (197); някои лекарства – бримкови и тиазидни диуретици, инхибитори на протонната помпа също допринасят за загубата на магнезий (198). Състоянието не винаги се открива, тъй като едва 0.3% от магнезия е в плазмата – магнезиев дефицит може да е налице и без това да се отчита лабораторно (199) (200).

Макар авторите да не са напълно единодушни относно връзката между нивата на магнезия и риска от развитие на сърдечна недостатъчност, повечето от проведените изследвания показват повишение на сърдечно-съдовия риск при хипомагнезиемия (201) (202) (203) (204) (205). Магнезият се явява естествен калциев антагонист – намалява свободните вътреклетъчни нива на калция, понижава симпатиковия тонус и артериалното налягане, потиска оксидативния стрес и възпалителните процеси. Конкретно за сърцето експериментално е доказано подобрене на клетъчното дишане, повишение на ударния обем, потискане на фиброзата на миокарда (179) (206).

Механизмите, по които SGLT2-инхибиторите повишават магнезия в организма, не са напълно изяснени. По-ранните хипотези предлагаха намалената гломерулна филтрация – в т.ч. и на магнезий, като причина за намалената екскреция на магнезий, но по-нови изследвания показват, че нивата му се покачват непропорционално на намалението на филтрацията, което предполага по-скоро повишение на тубулната реабсорбция (207).

Метаболитен синдром, затлъстяване и неалкохолна стеатозна болест (НАСБ)

Инсулиновата резистентност е в основата на метаболитния синдром, като в същото време е и най-важният рисков фактор за развитието на НАСБ - честа находка при пациенти със затлъстяване и ЗД (208) (209) (210). Последни данни сочат, че НАСБ не повишава само заболяемостта и смъртността от чернодробното заболяване, а повишава риска от увреждане на други органи – напр. сърце и бъбреци (211) (212), което оправдава разглеждането ѝ като системно заболяване (211). В патогенезата на посочените усложнения участват оксидативният стрес и хроничното възпаление, които изглежда се повлияват благоприятно от намалението на кръвно-захарните нива (210) (213). Съществуват данни за понижението на мастното съдържание на черния дроб след приложение на SGLT-2 инхибитори (214).

Сравнително проучване върху ефекта на агонистите на рецептора за глюкагоно-подобен пептид 1 (GLP-1 RAs, glucagon-like peptide-1 receptor agonists) и SGLT2-инхибиторите при възрастни пациенти със ЗД2 показва редукия на основните неблагоприятни последици за CCC (major adverse cardiovascular events, MACE) и при двете групи, като при пациентите с SGLT2-инхибитор се наблюдава и понижението на честотата на сърдечна недостатъчност и бъбречните усложнения (215).

Въпреки множеството положителни ефекти на SGLT2-инхибиторите, в литературата се обсъжда и възможността за възникването и на някои неблагоприятни такива, като например:

- блокирането на SGLT2 повишава нивата на глюкагон от панкреасните α -клетки, което стимулира чернодробната глюконеогенеза и би могло да ограничи ефекта от глюкозурията (216) (217);
- възникване на глюкозо-галактозна малабсорбция в резултат инхибирането и на SGLT1 (137);
- повишението на глюкозата в урината е предпоставка за зачестяване на инфекциите на пикочо-половите пътища, по-значимо при женския пол (218).

Представители от групата удобрени за употреба в България са: Дапаглифлозин (dapagliflozin) 5 мг и 10мг, Емпаглифлозин (empagliflozin) 10мг, Канаглифлозин (canagliflozin) 100мг и 300мг.

Международно непатентно наименование	Търговско име	Дефинирана дневна доза	Разрешение за употреба в България
Дапаглифлозин	Форксига (Forxiga)	10 mg	ДА
Емпаглифлозин	Джардианс (Jardiance)	17,5 Mg	ДА
Канаглифлозин	Инвокана (Invokana)	200mg,	ДА
Ертуглифлозин (Ertugliflozin)	Стелатро (Steglatro)	10 mg	ДА (но заличена цена на 2.02.2020г.)

8. Други глюкозопонижаващи фармакологични средства

Други перорални лекарства за понижаване на глюкозата (т.е., колезевелам, бромокриптин с бързо освобождаване, прамлинтид) не се използват често в САЩ и някои не са лицензирани в Европа. През последните години не се появява голяма нова научна информация за тези лекарства.

Агонисти на Амилин. Ендогенният невроендокринен хормон амилин се секретира съвместно с инсулин от β -клетките в еквимоларни количества. Физиологичният му ефект включва загуба на тегло, забавено изпразване на стомаха и намаляване на постпрандиалната глюкоза и глюкагон. Прамлинтид има умерен ефект върху редуцията на А1С с 0,5%. Използва се при пациенти с диабет тип 1, лекувани с интензивна инсулинова терапия. Прамлинтид е одобрен за употреба в САЩ.

Бромокриптинът е допаминов агонист, който е одобрен за употреба в САЩ като антихипергликемично лекарство през 2009 година. Механизмът му не е напълно изяснен, но вероятно е свързан с допаминергичната му активност в мозъка и последващото инхибиране на симпатиковия тон.

Colesevelam е ново съединение, което има двоен ефект на понижаване на LDL холестерола и понижаване на нивата на кръвната захар. Това лекарство е разработено за да свързва жлъчните киселини, ефективно да ги премахва от циркулацията и води до

намаляване на LDL холестерола. Механизмът на действие на понижаване на глюкозата, не е напълно известен. Лекарството е одобрено от FDA (в САЩ) за употреба при пациенти с диабет тип 2 през 2008 г.

Глюкозо-зависим инсулинотропен полипептид(GIP) и GLP-1 RA.

През май 2022 г. Администрацията по храните и лекарствата на САЩ (FDA) одобри тирзепатид, GIP и GLP-1 RA, за подкожно приложение веднъж седмично за подобряване на контрола на глюкозата при възрастни с диабет тип 2 като допълнение към здравословното хранене и упражнения. Въз основа на резултатите от мета-анализ, тирзепатид превъзхожда своите сравнителни продукти (подкожен семаглутид 1,0 mg седмично, инсулин деглудек и инсулин гларжин), включително други дългодействащи GLP-1 RA, за намаляване на глюкозата и телесното тегло, но се свързва с повишени рискове за стомашно-чревни нежелани реакции, по-специално гадене (219). Освен това, настоящите краткосрочни данни от RCT предполагат, че тирзепатид не повишава риска от MACE спрямо сравнителните продукти; въпреки това, надеждни данни за неговия дългосрочен сърдечно-съдов профил ще бъдат налични след приключване на изпитването SURPASS CVOT (220).

Проследяване и цели на лечението

Няколко насоки за управлението на ЗД тип2 са публикувани от водещите организации за диабет в световен мащаб, включително IDF, Европейската асоциация за изследване на диабета (EASD), NICE, AACE/Американския колеж по ендокринология и ADA. Тези насоки са предназначени да гарантират, че хората с диабет получават подходящ стандарт на грижи, като използват доказани препоръки за терапевтични цели, скрининг и управление на свързаните с диабета усложнения. Таблица 7 очертава целевите нива на гликемията, липидите и кръвното налягане, поставени от диабетните организации (88) (221) (58) (222) (223) (224) (59).

таблица 7 Прицелни нива гликемията, липидите и кръвно налягане при ЗД тип 2

Тип	ADA	EASD/AD A	AACE/ACE	IDF	NICE
HbA1c (%)	< 7,0 (повече или по-малко стриктни нива може да са подходящи за някои пациенти)	< 7,0 (повече или по-малко стриктни нива може да са подходящи за някои пациенти)	≤ 6,5 (индивидуализират се въз основа на възрастта, коморбидността, продължителността на заболяването)	< 7,0	6,5 (индивидуализирани). 7,0 при възрастни, приемащи лекарство, свързано с хипогликемия

LDL-C (mmol/L)	< 2,6 (< 1,3 за пациенти със ССЗ)	< 2,6 (< 1,8 за пациенти с изявено ССЗ)	< 2,6 < 1,8 за високо рискови пациенти	< 2,0	< 2,0
HDL-C (mmol/L)	> 1,0 (мъже); > 1,3 (жени)	> 1,0 (мъже); > 1,3 (жени)	> 1,0 (мъже); > 1,3 (жени)	> 1,0	> 1,4
Non-HDL-C			< 3,7 за пациенти с умерен риск < 1,8 за високо рискови пациенти		
Triglycerides (mmol/L)	< 1,7	< 1,7	< 1,7	< 2,3	< 2,3 ако е на статини
Кръвно налягане (mmHg)	< 140/90	< 140/90	≤ 130/80	< 130/80	< 140/80 (< 130/80 ако има бъбречно, мозъчно или уврежданена очите)

Използвани съкращения: AACE - American Association of Clinical Endocrinologists; ACE - American College of Endocrinology; ADA - American Diabetes Association; EASD - European Association for the Study of Diabetes; HDL-C - high-density lipoprotein cholesterol; IDF - International Diabetes Federation; LDL-C - low-density lipoprotein cholesterol; NICE - National Institute for Health and Care Excellence.

таблица 8 Критерии за контрол на гликемията според насоките на клиничната практика

	ADA (225)	ACE/AACE (226) (227)	IDF (228)
HbA1c	<7% ^{1,2}	≤ 6,5%	<7%
FPG	70-130 mg/dl (3,9-7,2 mmol/l)	<110 mg/dl (<6,1 mmol/l)	115 mg/dl (6,5 mmol/l)
PPG	<180 mg/dl (<10 mmol/l)	<140 mg/dl (<7,8 mmol/l)	9,0 mmol/l (160 mg/dl)

1) при индивидуалните пациенти се препоръчва стремеж за постигане на ниво <6,5%, доколкото това е възможно без съществено увеличаване на честотата на хипогликемия;

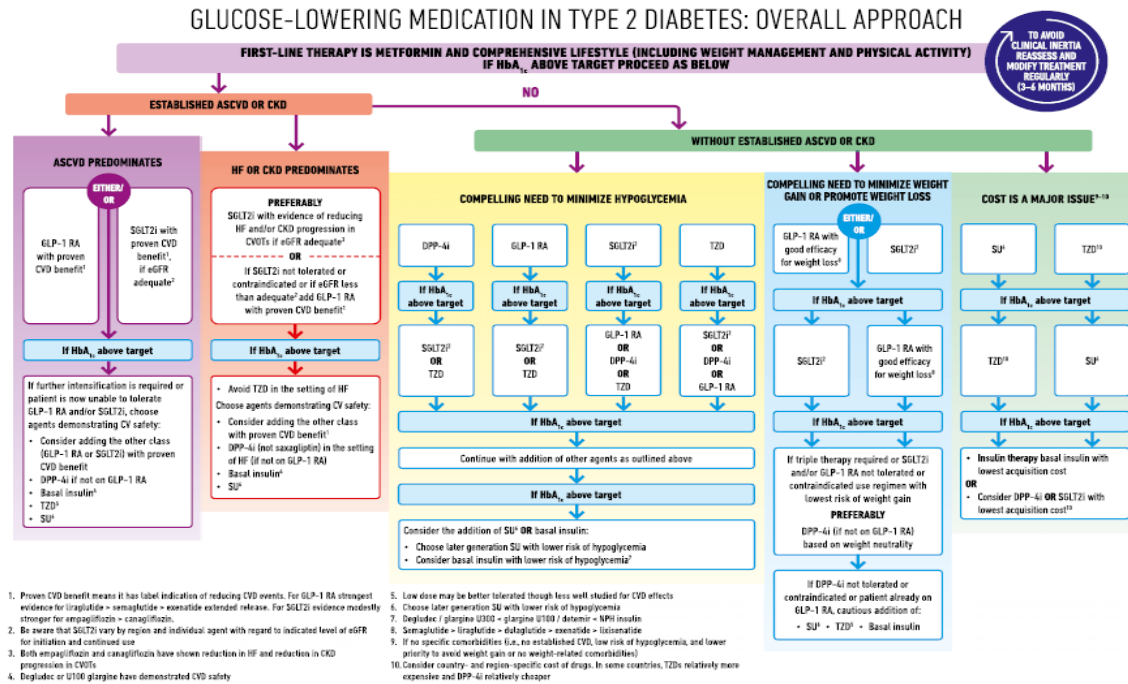
2) при пациенти със сериозни хипогликемии, с микро и макросъдови увреждания, при възрастни пациенти с очаквана кратка продължителност на живот, със съпътстващи заболявания и дългогодишен захарен диабет се препоръчва стремеж към достигане на ниво ≤8%;

Управление на лечението на ЗД2

Доклад на Американската диабетна асоциация (ADA) и Европейската асоциация за изучаване на диабета (EASD)

Международната диабетна федерация от 2015 година (229) изнесе данни за твърде високата смъртност от сърдечно-съдови причини сред диабетиците (52% от общата им смъртност), което коренно промени концепцията за лечение на диабета и на преден план излезе необходимостта от намаление на сърдечно-съдовата болестност и смъртност.

Това бе отразено и в Стандарта за медицински грижи при Диабет на ADA'2018 г. и в Консенсуса на ADA/EASD'2018 (110). Алгоритъмът на терапевтично поведение се промени рязко и при интензифициране на лечението още при двойната терапия се препоръчва изборът да се прави според евентуалното наличие на Атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване. В тези случаи изборът е между групата на GLP-1RA/SGLT2i (230).



TO AVOID CLINICAL INERTIA REASSESS AND MODIFY TREATMENT REGULARLY (2-4 MONTHS)

1. Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events. For GLP-1 RA strongest evidence for liraglutide > semaglutide > exenatide extended release. For SGLT2i evidence modestly stronger for empagliflozin > canagliflozin.

2. Be aware that SGLT2i vary by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use.

3. Both empagliflozin and canagliflozin have shown reduction in HF and reduction in CKD progression in CVDs.

4. Dapagliflozin or U106 glimepiride have demonstrated CVD safety.

5. Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects.

6. Choose later generation SU with lower risk of hypoglycemia.

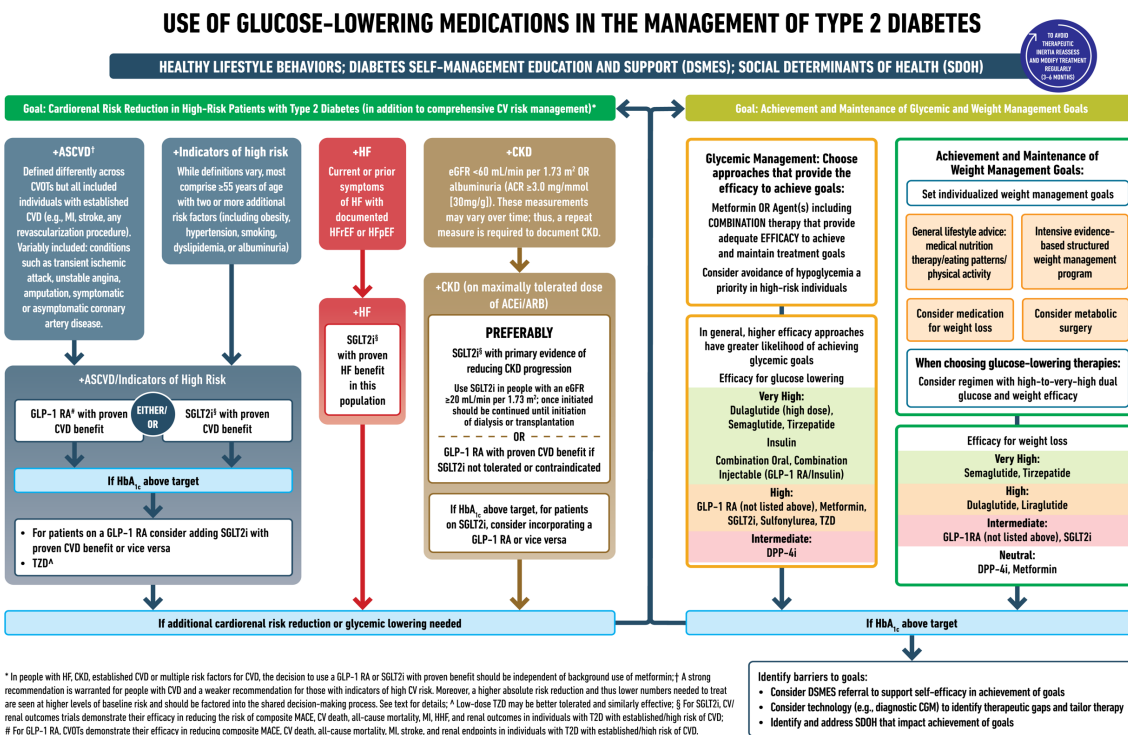
7. Degludec, glargine U300, glargine U100, detemir, NPH insulin.

8. Semaglutide, liraglutide, dulaglutide, exenatide, lixisenatide.

9. If no specific contraindications (i.e., no established CVD, low risk of hypoglycemia, and lower priority to avoid weight gain or no weight-related contraindications).

10. Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries, TZDs relatively more expensive and DPP-4i relatively cheaper.

фигура 17 Консенс на ADA/EASD от 2018 г.



Goal: Achievement and Maintenance of Glycemic and Weight Management Goals

Glycemic Management: Choose approaches that provide the efficacy to achieve goals:

Metformin OR Agent(s) including COMBINATION therapy that provide adequate EFFICACY to achieve and maintain treatment goals

Consider avoidance of hypoglycemia a priority in high-risk individuals

In general, higher efficacy approaches have greater likelihood of achieving glycemic goals

Efficacy for glucose lowering

Very High: Dulaglutide (high dose), Semaglutide, Tirzepatide

High: Insulin

Combination Oral, Combination Injectable (GLP-1 RA/Insulin)

High: GLP-1 RA (not listed above), Metformin, SGLT2i, Sulfonylurea, TZD

Intermediate: DPP-4i

Achievement and Maintenance of Weight Management Goals:

Set individualized weight management goals

General lifestyle advice: medical nutrition therapy/feeding patterns/physical activity

Intensive evidence-based structured weight management program

Consider medication for weight loss

Consider metabolic surgery

When choosing glucose-lowering therapies:

Consider regimen with high-to-very-high dual glucose and weight efficacy

Efficacy for weight loss

Very High: Semaglutide, Tirzepatide

High: Dulaglutide, Liraglutide

Intermediate: GLP-1RA (not listed above), SGLT2i

Neutral: DPP-4i, Metformin

*** In people with HF, CKD, established CVD or multiple risk factors for CVD, the decision to use a GLP-1 RA or SGLT2i with proven benefit should be independent of background use of metformin. A strong recommendation is warranted for people with CVD and a weaker recommendation for those with indicators of high CV risk. Moreover, a higher absolute risk reduction and thus lower numbers needed to treat are seen at higher levels of baseline risk and should be factored into the shared decision-making process. See text for details. ¹ Low-dose TZD may be better tolerated and similarly effective. ² For SGLT2i, CV renal outcomes trials demonstrate their efficacy in reducing the risk of composite MACE, CV death, all-cause mortality, MI, HF, and renal outcomes in individuals with T2D with established/high risk of CVD. ³ For GLP-1 RA, CVDs demonstrate their efficacy in reducing composite MACE, CV death, all-cause mortality, MI, stroke, and renal endpoints in individuals with T2D with established/high risk of CVD.**

Identify barriers to goals:

- Consider DSMES referral to support self-efficacy in achievement of goals
- Consider technology (e.g., diagnostic CGM) to identify therapeutic gaps and tailor therapy
- Identify and address SDOH that impact achievement of goals

Стратегия за поведение

Консенсусният доклад на ADA/EASD от 2018 година и актуализацията от 2019 година се фокусираха върху отчитането на клинично важни фактори при избора на глюкозопонижаваща терапия. При хора с установено ССЗ или с висок риск за такова, GLP-1 RA са с приоритет пред SGLT2i. Като се има предвид благоприятния ефект на SGLT2i за намаляване на хоспитализациите за СН и прогресията на ХБЗ, те са приоритет при хора с тези заболявания. След 2019 година бяха завършени допълнителни проучвания за ССЗ, ХБЗ и СН, особено за лекарствения клас на SGLT2i. Освен това бяха публикувани актуализирани мета-анализи, които сравняват популациите на подгрупи въз основа на клинично значими характеристики, като наличие на ССЗ, използване на основна терапия с метформин, стадий на ХБН, история за СН и възраст. Тези нови доказателства бяха систематично извлечени и оценени, и бяха включени в препоръките за клинична практика на ADA/EASD за 2022 година (231).

За все повече пациенти се изисква специфичен подход към избора на терапия за понижаване на глюкозата, съобразно наличието на специфични съпътстващи заболявания (напр. атеро-склеротично ССЗ, СН, ХБЗ, затлъстяване, НАСБ/НАСХ), опасения за безопасността (напр. риск от хипогликемия) или среда в здравеопазването (напр. разходи за лекарства). За пациентите, които не достигат прицелната си стойност на HbA1c, е важно да се подчертаят отново мерките за здравословен начин на живот, да се оцени спазването на правилата и да се осигури своевременно проследяване и обучение (в рамките на 3-6 месеца). Избора на глюкозо-понижаващо лечение трябва да се интегрира като част от холистичен, многофакторен подход, който включва и управление на теглото, кръвното налягане и липидите.

Иницираща глюкозопонижаваща терапия

Метформинът традиционно се препоръчва като първа линия глюкозопонижаваща терапия при ЗД тип 2 и трябва да се добави към мерките за здравословен начин на живот на новодиагностицираните пациенти. Тази препоръка се основава на високата му ефикасност за понижаване на HbA1c, минималния риск от хипогликемия, когато се използва като монотерапия, неутралността му по отношение на теглото, както и потенциала му за умерена загуба на тегло, добрия му профил на безопасност и ниската му цена. През последните години бе доказано, че СС и бъбречните ползи от употребата на GLP-1 рецепторните агонисти и SGLT-2 инхибиторите са независими от употребата на метформин. Ето защо тези медикаменти трябва да се имат в предвид (излизат на първа позиция в избора на лечение) при пациенти с установен или висок риск от ССЗ, СН или ХБЗ, независимо от употребата на метформин (232) (233) (234). При необходимост от допълнителна гликемична ефикасност (HbA1c над 8.5% при новодиагностицирани пациенти (235)) или необходимост от кардиоренална защита, може да се обмисли първоначална комбинирана терапия още при стартиране на лечението (236).

Избор на медикамент добавен към метформин

Ранното въвеждане на базален инсулин е добре установено, особено когато нивата на HbA1c са много високи 11%, налице са симптоми на хипергликемия или има доказателства за продължаващ катаболизъм (напр. загуба на тегло). SGLT2 инхибиторите и GLP-1 рецепторните агонисти са показали ефикасност при пациенти с нива на HbA1c над 9% с допълнителните ползи от намаляването на теглото и намаляването на риска от хипогликемия.

Данните от клинични проучвания подкрепят използването на SGLT2 инхибитори (емпаглифлозин>канаглифлозин- сила на ефект върху редукция на СС събития) и GLP-1 рецепторни агонисти (лираглутид>семаглутид>дулаглутид – сила на ефект върху редукция на СС събития) като допълнителна терапия за хора с диабет тип 2 с HbA1c над 7% и установена ССЗ (159) (160) (110). Нещо повече, скорошни сърдечно-съдови и бъбречни проучвания бяха включени в актуализирани мета-анализи, оценяващи SGLT2i или GLP-1 RA, както в общите популации на изпитванията, така и в клинично значими подгрупи. Мета-анализи на CVOTs потвърдиха, че SGLT2i намаляват MACE, хоспитализации за СН и прогресия на ХБЗ в общата популация спрямо плацебо (237) (238). По отношение на GLP-1 RA, мета-анализ на съответни CVOTs демонстрират благоприятния ефект на GLP-1 RA спрямо плацебо върху MACE и отделните му компоненти, включително инсулт, Хоспитализации за СН и благоприятен ефект при тежка албуминурия (239) (240). Трябва да се отбележи обаче, че цялостната оценка на ефекта за хоспитализации за СН изглежда се определя от CVOTs на албиглутид и ефегленатид, които не са налични за клинична употреба. Намерено е, че ефекта на канаглифлозин, дапаглифлозин и емпглифлозин върху бъбреците е очевиден по отношение намаляване на прогресията до тежко ХБЗ, включително хронична диализа и бъбречна трансплантация (241). Когато индивидуалните компоненти на MACE са анализирани поотделно, се установява че, GLP-1 RA намаляват и трите резултата, с позитивен ефект върху инсулта, последван от сърдечно-съдова смърт и инфаркт на миокарда (242) (243). Обратно, SGLT2i, въпреки че намаляват сърдечно-съдовата смърт, имат неутрален ефект върху инсулта (237) (244).

Три скорошни мрежови мета-анализа установяват, че при хора със ЗД тип 2, SGLT2i превъзхождат GLP-1 RA по отношение намаляване на хоспитализациите за СН и по отношение на намаляване на комбинирания краен бъбречен резултат (значителна загуба на бъбречна функция, краен стадий на бъбречно заболяване или смърт поради бъбречно заболяване), докато GLP-1 RA са по-ефективни по отношение на намаляване на риска от инсулт (245) (246) (247). Не са намерени очевидни важни разлики между двата класа лекарства по отношение на нивата на смъртност и други сърдечно-съдови резултати. Нещо повече, SGLT2i са показали, че протектирант сърцето и бъбрека частично независимо от техния глюкозопонижаващ ефект, т.к. тази органна защита се проявява и при пациенти, които не са засегнати от ЗД тип 2.

Въз основа на тези принципи, независимо от нивото на HbA1c или наличието на други глюкозопонижаващи средства, на всички индивиди с диабет и установено или субклинично ССЗ трябва да се предпише средство с доказана сърдечно-съдова полза от клас GLP-1 RA или клас SGLT2i (110) (235).

Всички лица с диабет и ХБН (eGFR <60 ml/min/1,73 m² или UACR >3,0 mg/mmol [>30 mg/g]) трябва да получат средство с доказана полза за бъбреците от клас SGLT2i (или GLP-1 RA клас, ако SGLT2i са противопоказани). По същия начин, тези със СН (СН с намалена фракция на изтласкване или СН със запазена фракция на изтласкване) трябва да получат средство от клас SGLT2i с доказана полза при СН. И в двата случая целта за защита на органа с SGLT2i или GLP-1 RA трябва да бъде независима от основните глюкозопонижаващи терапии, текущото ниво на HbA1c или таргетното ниво на HbA1c.

Появяват се доказателства за специфични агенти и техните ефекти върху други съпътстващи заболявания, като НАСБ. За тези с НАСБ/НАСХ с висок риск от фиброза може да се има предвид пиоглитазон. Налице са нови доказателства за ползите при НАСБ/НАСХ от метаболитната хирургия и три класа глюкозопонижаваща терапия (GLP-1 RA, SGLT2i и GIP и GLP-1 RA) (248) (249) (250) (251) (252).

Сулфонилуриите и инсулинът се свързват с повишен риск от хипогликемия и не се препоръчват за пациенти, при които това е проблем. Освен това, хипогликемията е изтощителна и по този начин може да намали придържането към лечението.

За пациенти, с приоритетна загуба на тегло или поддържане на теглото, в съображение идват SGLT2 инхибитори и GLP-1 рецепторни агонисти (семаглутид > лираглутид > дулаглутид > екзенатид > ликсизенатид- сила на ефект върху теглото) за намаляване на теглото; DPP-4 инхибиторите са неутрални по отношение на теглото. Важно съображение за обществото като цяло и особено за много пациенти е цената на лекарствата; сулфонилурии, пиоглитазона и рекомбинантните човешки инсулини са относително евтини. Въпреки че има убедителни доказателства в подкрепа на мястото на SGLT2i и класа GLP-1 RA при лечението на много хора с диабет тип 2 въз основа на техните директни органи-протективни ефекти, се признава, че към днешна дата тези агенти са скъпи. При определянето на ограниченията на ресурсите може да е необходимо приоритизиране на групите с най-висок риск за достъп до тези агенти.

Интензификация над две лекарства

Като цяло, интензивността на лечението над два медикамента следва същите общи принципи както добавянето на второ лекарство, с предположението, че ефикасността на трети и четвърти медикаменти ще бъде по принцип по-малка от очакваното. Нито една специфична комбинация не е показала превъзходство, с изключение на тези, които включват инсулинови и GLP-1 рецепторни агонисти, които имат широк диапазон на гликемична ефикасност. С добавянето на повече лекарства, съществува повишен риск от нежелани ефекти. Важно е да се обмислят взаимодействията на лекарствата и дали сложността на режима може да се превърне в пречка за придържане към лечението. И накрая, с всяко допълнително лекарство се увеличават разходите, които могат да повлияят на бремето на пациента, поведението при приемане на медикаменти и ефективността на медикаментите. Водещ принцип е, че за всички терапии отговорът трябва да се преразглежда редовно, включително въздействието върху ефикасността (HbA1c, тегло) и безопасността; терапията трябва да се спре или дозата да се намали, ако има минимални полза от лечението или ако вредата

надвишава ползите. По-специално, преустановяването или намаляването на дозата на лекарства, които имат повишен риск от хипогликемия, е важно, когато се започва всяко ново понижаващо глюкозата лечение (начин на живот или медикаменти).

Добавяне на инжекционни медикаменти

Пациентите често предпочитат комбинации от перорални лекарства с инжекционни лекарства. Гамата от комбинации, които се предлагат с настоящите перорални лекарства, позволяват на много хора безопасно да достигнат гликемични цели. Доказателства от проучвания, сравняващи GLP-1 рецепторни агонисти и инсулин (базално, предварително смесено или базално-болусно) показват подобна или дори по-добра ефикасност на GLP-1 рецепторните агонисти при редукция на HbA1c (253). GLP-1 рецепторните агонисти имат по-нисък риск от хипогликемия и са свързани с намаляване на телесното тегло в сравнение с наддаване на тегло с инсулин. Някои от тях позволяват приложение веднъж седмично, за разлика от ежедневното или по-често приложение за инсулина. Въз основа на тези съображения, GLP-1 рецепторния агонист е предпочитаният вариант при пациент с дефинирана диагноза ЗД тип 2, който се нуждае от инжекционна терапия. Ако е необходимо допълнително понижаване на глюкозата, въпреки терапията с дългодействащ GLP-1 рецепторен агонист, добавянето на базален инсулин е разумна възможност (254).

Алтернативно, добавянето на инсулин към пероралните лекарствени схеми е добре установено. По-специално, използването на базален инсулин в комбинация с перорални медикаменти е ефективно и има по-малко хипогликемия и наддаване на тегло, отколкото комбинациите, използвайки предварително приготвени инсулинови смеси или инсулин с препрандиално приложение (255). Стандартен подход за оптимизиране на режимите на базален инсулин е да се титрира дозата на базата на таргетната концентрация на глюкоза на гладно.

Прилагането на инсулин при хора с ЗД2, следва установените парадигми, разработени за тези с диабет тип 1. Това включва многократни ежедневни инжекции с бързи инсулинови аналози преди хранене, които се коригират на базата на кръвната глюкоза и хранителните съставки. Това е разумно за хора с диабет тип 2, които са слаби, инсулинопенични и чувствителни към екзогенния инсулин. Повечето хора с диабет тип 2 са с наднормено тегло и резистентност към инсулина, изискващи много по-големи дози инсулин. При пациенти с диабет тип 2 увеличаването на теглото е особено проблематичен страничен ефект от употребата на инсулин. Последните доказателства подкрепят ефективността на комбинациите от инсулин с лекарства за понижаване на глюкозата, които не увеличават телесното тегло. Например, инхибитори на SGLT2 могат да се добавят към режими на инсулин за понижаване на нивата на кръвната захар без повишаване на дозите инсулин, повишаване на теглото или хипогликемия (256). В мета-анализ, който изследва комбинацията от SGLT2 инхибитор или DPP-4 инхибитор с инсулин, комбинацията SGLT2-инхибитор+инсулин се свързва с по-голямо намаляване на HbA1c, предимство по отношение на телесното тегло и без увеличение на честотата

на хипогликемиите (257). В зависимост от изходната стойност на HbA1c, гликемичния профил и индивидуалния отговор, може да се наложи дозата на инсулина да бъде намалена, за да се предотврати хипогликемията при добавяне на SGLT2 инхибитор. Комбинацията от базален инсулин и GLP-1 рецепторен агонист има висока ефективност за понижаване на HbA1c и ограничаване на наддаването на тегло и хипогликемия в сравнение с интензивните инсулинови режими (258). Повечето данни идват от проучвания, при които към базалния инсулин се добавя GLP-1 рецепторен агонист. Вече са налични и комбинации от фиксирано съотношение на инсулин и GLP-1 рецепторен агонист. Така се намалява броя на инжекциите в сравнение с прилагането по отделно.

Крайният подход към гликемичното управление, когато базален инсулин в комбинация с перорални медикаменти са недостатъчни за постигане на целите на HbA1c, са интензивните инсулинови режими (ИИР). Те включват 1) едно или повече дневни инжекции на инсулин с бързо или кратко действие, преди хранене или 2) преминаване към едно до три дневни приема на фиксирана комбинация от кратко- и дългодействащ инсулин (предварително смесени или двуфазни инсулини). Резултатите от мета-анализ показват умерено по-голямо намаляване на HbA1c с базално-болусни режими в сравнение с двуфазни инсулинови режими, но за сметка на по-голямо нарастване на теглото (259). Обикновено не препоръчваме предварително смесени инсулинови режими, особено тези, прилагани три пъти дневно, за рутинно използване. Непрекъснатото вливане на инсулин, използвайки инсулинови помпи, може да играе роля при малка част от хората с диабет тип 2 (260).

Наличието на лекарства за понижаване на глюкозата, системи за подпомагане на пациенти и устройства за мониторинг на кръвната захар може да се различава в световен мащаб в зависимост от икономиката, културата и здравната система в даден регион. Разходите за достъп до по-нови лекарства и инсулин остават важни въпроси по целия свят. Икономиката на лечението на диабета е сложна и включва в общи линии разходите за диабетните усложнения и дългосрочните резултати, цената на лекарствата и достъпността на лечението.

В България са регистрирани и достъпни за употреба при съответните показания по-голямата част от наличните медикаменти за лечение на ЗД тип 2.

Актуалните Световни препоръки за избора на терапия на ЗД2 са залегнали и в настоящите изисквания на НЗОК за издаване на протокол за провеждане на лечението на диабетно болния с медикаменти заплащани с публични средства. В тях ясно се вижда достъпността на новите групи медикаменти. SGLT-2 инхибиторите и DPP-4 инхибиторите се стартират при неоптимален контрол с монотерапия с метформин и/или СУП (HbA1c >7.0%) след 3 месечно лечение, а GLP-1 агонистите се стартират при неоптимален контрол (HbA1c >7.5%) със СУП и/или метформин след 3 месечно лечение или SGLT-2/DPP-4 инхибитори след 6 месечно лечение. Критериите за предварително лечение с метформин и/или СУП отпадат за SGLT-2 инхибиторите и GLP-1 агонистите при наличие на доказано макро-съдово усложнение на ЗД или СН.

Протоколите за медикаменти за лечение на ЗД тип 2 са с режим на отпускане ІС т.е. разглеждат се от комисия в РЗОК, като минават през комисията само при стартиране на лечението, при първо продължение на протокола или при промяна на терапията.

Протокола се издава от специалисти по ендокринология и болести на обмяната работещи по договор с НЗОК или от специализирана комисия в лечебни заведения за болнична помощ сключили договор с НЗОК.

Здравно осигуреното лице (ЗОЛ) подава подготвените документи в РЗОК, на територията на която е направило избор за общо-практикуващ лекар (ОПЛ). Документите включват:

1. Заявление до Директора на РЗОК.
2. Попълнено и подписано Приложение 1- съответно на лечението, за което се кандидатства. Попълва се по съответната точка и се прилага медицинската документация, удостоверяваща всеки един от критериите.
3. Пълния набор изследвания (физикални, инструментални и лабораторни) отразен в Приложение 2 с давност до 1 месец преди кандидатстването.
4. „Протокол за предписване на лекарства заплащани от НЗОК/РЗОК“- обр. МЗ-НЗОК, издаден от лекаря специалист за срок до 365 дни.
5. Амбулаторен лист от лекар специалист сключил договор с НЗОК/ Решение от специализирана комисия от лечебно заведение и изпълнител на Амбулаторна процедура №38 „Определяне на план на лечение и проследяване на терапевтичния отговор при пациенти получаващи скъпоструващи лекарствени продукти по реда на чл.78, ал2 ЗЗО“ – бл. МЗ-НЗОК №13.
6. Декларация за информирано съгласие по образец (приложение 3).
7. Приложение 4- попълнено от ЗОЛ и заверено с подпис и печат от ендокринолога.

Всички документи, свързани с процеса по предписване и отпускане на лекарства за ЗД2 са публични. Това са: Изисквания за заболявания, Заболявания по специалности (за диабет), Правилник за условията и реда за работа на комисииите за експертизи в районните здравноосигурителни каси при отпускане на лекарства по „Протокол за предписване на лекарствени продукти, заплащани от НЗОК/РЗОК“ - РД-16-32/28.06.2019 г., Списък на външни експерти към Комисията за извършване на експертизи по чл.78 т. 2 от ЗЗО по съответните клинични специалности могат да се намерят на <https://www.nhif.bg/page/206>

Ред за подаване на документи и одобряване на протокол:

Заявление се подава в РЗОК, на територията на която пациентът е направил избор на ОПЛ.

Служител предварително преглежда комплекта документи за пълнота съгласно изискванията

Пациентът внася комплекта документи в деловодство и получава входящ номер
Директорът резолира комплекта документи и го насочва към комисията

Следва въвеждане в програма „Управление на протоколите“

- създаване на досие

- опис на документите

- въвеждане на протокол – лечебно заведение, специалист, специалност, номер и дата на издаване, МКБ, брой дни, лекарствен продукт, дневна доза, месечна доза, общо количество

Изготвят се становища, които заедно с комплекта документи се представят на комисията за разглеждане

Провеждане на заседание на комисията:

Заседанията се провеждат по предварителен график, който се изготвя в началото на всеки месец.

Срокът за разглеждане на документите е 30 дни при първоначално кандидатстване и 15 дни при последващо кандидатстване.

Комисията се състои от председател, който трябва да бъде с медицинско образование, двама членове, като и тримата са служители на РЗОК и външен експерт със специалност ендокринология и болести на обмяната.

Председателят свиква и ръководи заседанието, като първоначално се проверява здравната осигуреност на лицата, подали документи.

Разглеждат се заявленията, извършва се експертиза и се изготвя протокол, който се подписва от комисията, вкл. външен експерт.

Комисията предлага за утвържаване, предлага за утвържаване с промени (количество активно вещество, дневна/седмична доза, схема за приложение, срок на лечение), отлага решението си и изисква допълнителни документи, предлага да се откаже отпускането на лекарствата.

Директорът на РЗОК се произнася с решение, с което се утвърждават одобрените от комисията протоколи, при отказ, решение се изготвя за всеки отделен случай.

След приключване на заседанието и административното оформяне на документацията, пациентите се уведомяват писмено и чрез телефонно обаждане

Протоколите се получават лично или чрез упълномощено лице

Протоколите влизат в сила от датата на получаване, като тя е съобразена с последно отпускане при последващ протокол

След получаване на протокол, пациентът посещава ОПЛ за издаване на рецепта

След това избира аптека (няма териториални ограничения) за отпускане на лекарството, като представя оригинала на протокола, който се попълва от аптеката с всички необходими атрибути и се връща на пациента, който го съхранява до следващо кандидатстване или заверка

Препоръчва се, след последно взимане по одобрения протокол (протоколът трябва да е изчерпан като количество и срок), възможно максимално бързо пациентът да подготви и подаде документи в РЗОК, за да се избегне прекъсване на терапията.

Изисквания на НЗОК при лечение на захарен диабет тип 2 в извънболничната помощ актуални от 13.05.2022 година и по настоящем могат да се видят на сайта на НЗОК и в Приложение 1 към настоящата разработка.

Управлението на хипергликемията при диабет тип 2 става изключително сложно с броя на наличните глюкозо-понижаващи лекарства. Вземането на решения насочени към пациента, както и непрекъснатото насърчаване за подобряване на диетата и физическите упражнения си остават основата на управлението на гликемиите.

Препоръчва се приложение на метформин (при липса на противопоказания), в комбинация или последвано от лекарства за понижаване на глюкозата на базата на съпътстващи заболявания и грижи на пациента.

Появата на нови лекарствени продукти за лечение на захарен диабет тип 2 през последните години измества все повече традиционното конвенционално лечение по безопасност и ефективност и затова е в процес на продължаваща оценка на неговата икономическа ефективност.

Оценка на здравните технологии (ОЗТ)

През последните няколко десетилетия, в световен мащаб се наблюдава една изразена тенденция на нарастване на разходите за здравеопазване. За съжаление, скокът е доста по-висок от ръста на brutния вътрешен продукт в повечето държави. Здравните икономисти по цял свят са на мнение, че е налице един траен темп на ежегодно увеличение на здравните разходи, както в абсолютни стойности така и като относителен дял от общия държавен бюджет. Всичко това води до трудности, дори при развитите икономически страни, да финансират системите си на здравеопазване. Такова трайно повишаване на общите разходи, които се правят за здравеопазване, в това число и за лекарствено лечение (фармакотерапия) се наблюдава и в България. Предизвикателство е, пред здравните мениджъри, да направят такова разпределение на ресурсите за фармакотерапия, че да бъде осигурен максимален достъп до нея на всички действително нуждаещи се пациенти.

Концепцията за оценка на здравните технологии (ОЗТ) има дългогодишно развитие в световен мащаб, като нуждата от нея се смята че възниква през 60-те години на миналия век (261). Първият официално публикуван доклад в областта на ОЗТ е разработен от Службата за технологична оценка в САЩ, която го представя през 1976 година (262). Постепенно след това процеса на ОЗТ започва да се разпространява в цял свят (263). През 80-те години на миналия век се формира Шведският съвет за оценка на технологиите в здравеопазването (Swedish Agency for Health Technology Assessment-SBU), благодарение на който, в Европа активно се налага ОЗТ като концепция. Тя се оказва, че представлява интерес не само за Европа и САЩ, но и за много страни от Азия и Латинска Америка. След утвърждаването на ОЗТ, много бързо се стига до заключението, че този процес трябва да има международно развитие. Това налага провеждането на много експертни и научни срещи между всички институции и организации, свързани с подобна работа (264).

С установяването на международните контакти и разширяването на сътрудничеството между работещите в сферата на ОЗТ, започват да се правят и опити за създаването на международни мрежи от хора, които се занимават и интересуват от ОЗТ. Именно по този начин, на провела се среща в гр. Копенхаген, Дания е основано Международното общество за оценка на технологиите в здравеопазването (International Society of Technology Assessment in Health Care - ISTAHC), което се явява първата официална асоциация за занимаващи се с оценка на здравните технологии. За нейн председател е определен Сеймур Пери (Seymour Perry). Няколко години по-късно списанието *International Journal for Technology Assessment in Health Care* е утвърдено,

като официален научен печатен орган на организацията. Тя съществува в продължение на приблизително двадесет години до 2003 г. и е закрыта по финансови причини. В днешно време, ISTАНС е заменено от НТАi (264).

Много са факторите и причините, които спомагат за огромния успех и бързото разпространение на ОЗТ в световен мащаб. С навлизането на фармацевтичните иновации и напредването на здравните технологии, спомагащи за бурното развитие на медицината, се оказва че качеството и продължителността на живота значително са се повишили. Неминуемо, когато човек остарява, се повишава честотата на възникване на заболявания, особено тези които се класифицират като „хронични“. Стресът, забързаният начин на живот, урбанизацията, свръх популацията, екологичните промени и замърсяването са сред основните причини за нарастания брой случаи на вече съществуващи заболявания. Възникват обаче и нови, неподозирани заболявания вследствие на начин на живот, генетична предразположеност и др. Всичко това налага търсенето на инструментариум, който да служи в полза на тези, които вземат решения на политическо и организационно ниво.

Оценката на здравните технологии се дефинира като мултидисциплинарна дейност, която систематично оценява техническите характеристики, безопасността, клиничната ефикасност и ефективност, разходите и последиците от прилагането на лекарствени продукти в здравеопазването и се фокусира върху стойността – клинична и икономическа, като анализът е сравнителен спрямо най-добрата към момента алтернатива. Тя е форма на политика, която проучва краткосрочните и дългосрочните резултати, свързани с прилагането на здравните технологии. Оценката на здравните технологии има за цел да предостави информация относно алтернативните здравни стратегии (8). Крайният резултат е и създаване на мост между света на науката и вземането на решения.

В концепцията за ОЗТ обаче, не се залага само на оценка на клиничния ефект, а се търси едно по-комплексно разглеждане и оценяване, което да включва и ефективността, ефикасността, безопасността, моралния, правния и етичния аспект, ефективността на разпределение на разходите. По този начин, обединявайки множество аспекти и чрез участието на специалисти от различни области, се предполага, че може да се намери вариант, в който да се постигнат оптимални резултати (265).

С течение на времето ОЗТ започва да привежда в действие своята първоначална дефиниция на технологиите като „приложни знания“. Понятието „медицински технологии“ повече или по-малко е изоставено, за да бъде заменено с „технологии в здравеопазването“. През последните няколко години се предпочита понятието „здравни технологии“. Тази промяна върви ръка за ръка с промяната във фокуса на ОЗТ (266).

Оценката на здравните технологии предимно намира своето приложение при сравняването и оценяването на нови лекарствени продукти с техните алтернативи, т.е. във фармацевтичната сфера. Възможните приложения обаче са много повече и благодарение на съвместната работа на различните държави, и по-специално на дейността на агенциите по ОЗТ се е развило едно сътрудничество в посока оценяване на медицински изделия, хирургични манипулации, хранителни добавки и много други. То се прилага и в клиничните изследвания и разработки, осигуряване на безопасност на лекарствата и работа в сферата на здравната икономика (267).

Съвкупност от фактори предизвикват и ускоряват въвеждането на процеса за оценка на здравните технологии. Те могат да бъдат систематизирани по следния начин (268):

- бързо развитие на научните открития и инженерната наука;
- финансови стимули на технологични организации, клиницисти, лечебни заведения и други;
- заплащане на здравни услуги от трети страни;
- обществено търсене, задвижено от директни реклами към крайния потребител и лесно достъпна информация в интернет пространството;
- конкуренция между доставчици на здравна помощ за предлагане на най-съвременни технологии; нарастващи здравни разходи на фона на оскъдни ресурси;
- индуцирано търсене на ненужни изследвания и здравни услуги; свръхпотребление на лекарства и други продукти без рецепта;
- застаряващото население (особено характерно за страните от Европейския съюз); нарастващия брой на хронично болни; нововъзникващи патогени и други заплахи от болести.

От гледна точка на политическия и икономическия контекст през последните десетилетия се наблюдава нарастващ натиск върху разходите, реструктуриране на предоставянето и заплащането на здравни услуги и повишено потребителско търсене, което е предизвикано именно от напредващото развитие и новите алтернативи на здравни технологии. Въпреки това в съвременното общество на много места се наблюдава неадекватен достъп до здравни грижи. Развитието, адаптирането и разпространението на технологиите се повлияват все повече от разширяващата се група от политики в сектора на здравеопазването. Производителите на здравни продукти, регулатори, клиницисти, пациенти, мениджъри на болници, платци, държавни ръководители и други все по-често изискват добре обоснована информация в подкрепа на решенията за това дали или как да разработят технология, да я пуснат на пазара, да я придобият, а нейното използване да оправдае направените разходи в изражение на ползите вследствие на приложение. Развитието на оценката на здравните технологии в държавния и частния сектор отразяват това търсене. За да бъде избрана най-подходяща ОЗТ в Европа, тя трябва да бъде съобразена с рамките на политическия контекст на определената държава (а не на европейско ниво), като се вземат предвид националните приоритети и системи, включително и на регионално ниво.

Здравната политика се разглежда от Световната здравна организация като „предприемане на решения, планове и действия за постигане на конкретни медицински цели в обществото, определяйки визия за бъдещето, посочвайки приоритети, формирайки консенсус и информирайки обществото“. Тук се включват и базисни въпроси като финансиране на здравната помощ, осигуряване на достъп до медицински услуги, поддържане на качество и гарантиране на справедливост по отношение на разпределението на ресурсите за здраве (269). Безспорно факторите, които въздействат върху политическите решения са многобройни. По отношение на оценката на здравните технологии, СЗО призовава страните членки на организацията (270):

- Да създават и развиват национални системи за ОЗТ
- Да затвърждават връзката между ОЗТ и процесите на регулация и мениджмънт в здравеопазването
 - Да създават в допълнение на вече съществуващите и утвърдени национални методи и ръководства за ОЗТ
 - Да затвърждават и развиват ОЗТ в рамките на националните здравни мрежи за научни изследвания, професионално обучение, развитие на здравната система и осигуряване на всеобщи здравни грижи
 - Да развиват регионалното и международно сътрудничество в областта на ОЗТ
 - Да описват и откриват пропуските в здравните политики и ги преодоляват чрез решения, основани на доказателствата.

В рамките на Европейския съюз, ОЗТ се използва с цел подобряване на качеството и ефективността на грижите в областта на общественото здраве и по-голяма устойчивост на системите на здравеопазване. Процесът е признат като съществен елемент, който е в съответствие с общите ценности и принципи, които стоят в основата на всички здравни системи в Европа (271).

В прегледа на здравните технологии обикновено се отчитат следните аспекти:

- дали технологията дава по-добри, същите или по-лоши резултати от налични алтернативни лечения
- терапевтичните ефекти и потенциалните странични ефекти
- въздействието върху качеството на живот
- начинът на приложение
- цената
- въздействието върху организацията на системите на здравеопазване при прилагане на лечението

Съобразяването с всички тези компоненти е огромно предизвикателство, изискващо разнообразни познания, доказателства, експерти в различни области и екипи, които да успеят да оценят ползите и да изтъкнат вероятните вреди от всяка нова здравна технология. С тази нелека задача се занимават различните агенции по ОЗТ, чрез изготвянето на доклади, в които се обръща внимание на най-малката подробност, която е в състояние да промени обстоятелствата.

В проучване на Петрова и Атанасова (268) са разгледани агенции и оценени агенциите, които провеждат здравните технологии в страни от Европейския съюз. Проучени са техните функции, степен на влияние, организация, начин на финансиране и основни дейности. Доклад на Европейската комисия от 2017 г. посочва, че в страните от ЕС са създадени различни организационни форми и структури – единични структури за ОЗТ, които имат компетенции да разработват анализи и препоръки за ОЗТ, работни групи към министерства на здравеопазването, структури с две или повече организации, изпълняващи разнообразие от функции в националните процеси на ОЗТ. Организацията на системата на ОЗТ в страните от ЕС е представена в таблицата:

таблица 9 Организация на системата на ОЗТ в страни от Европейския съюз

	Един национален орган ОЗТ				Два или повече национални органа на ОЗТ		
	Един национален орган ОЗТ, който има само една главна роля – издаване на препоръки	Един национален орган ОЗТ с регулиращи функции	Един национален орган ОЗТ с функции за ценообразуване и/или реимбурсиране	Един национален орган ОЗТ с регулиращи функции + функции на ценообразуване и/или реимбурсиране	Два или повече национални органа на ОЗТ, от които поне един с регулираща функция	Два или повече национални органа на ОЗТ, от които поне един с функции на ценообразуване и/или реимбурсиране	Два или повече национални органа на ОЗТ, комбиниращи регулиращите функции с функции на ценообразуване и/или реимбурсиране
Държави	България, Дания, Франция, Полша, Словакия + Великобритания	Финландия, Унгария	Латвия, Люксембург, Малта, Нидерландия	Кипър, Чехия, Португалия	Испания	Австрия, Белгия, Харватия, Германия, Ирландия, Швеция	Естония, Италия, Литва, Румъния*, Словения + Норвегия

Източник: J. Chamova, Stellalliance, Mapping of HTA national organisations, programmes and processes in EU and Norway, European Commission, May – 2017, p. 17-18.

По-голямата част от държавите имат един национален орган за ОЗТ, чиято главна роля включва издаване на препоръки. Сред тях само 6 държави (България, Дания, Франция, Полша, Словакия и Великобритания) имат национален орган за ОЗТ, който се фокусира основно върху разработването на препоръки. Органите на останалите държави комбинират различни функции при изпълнение на дейностите по ОЗТ. Общо 13 държави имат модел с два или повече органа, които комбинират разнообразните функции на агенциите по ОЗТ като регулиращи, ценообразуващи, реимбурсиращи. По-голямата част от страните имат система за ОЗТ, при която поне един от националните органи изпълнява функциите за взимане на решения за ценообразуване и реимбурсиране в допълнение към разработването на препоръки за ОЗТ.

Към 2017 г. двадесет и три държави от ЕС имат система за ОЗТ, която извършва оценка на фармацевтичните продукти, агенциите на двадесет държави извършват оценка на медицински изделия и седемнадесет от агенциите на държави от ЕС извършват оценка и на други технологии. Петнадесет държави от ЕС използват метода за оценка на относителната ефективност, а дванадесет държави от ЕС се придържат към извършването на пълни ОЗТ.

При почти всички от европейските държави съществува национална правна рамка за ОЗТ както за фармацевтични продукти, така и за медицински изделия. В Европа има различни органи, отговорни както за фармацевтичната, така и за нефармацевтичната оценка на здравните технологии. Структурата, функциите, правомощията и подходите на тези органи варират в зависимост от различните здравни системи и политически структури, в които работят.

В европейските страни организацията и управлението на процесите по взимане на решения в сферата на здравеопазването са насочени към повишаване на устойчивостта, отзивчивостта и достъпа на здравната система. На практика вземането на решения от този тип трябва да цели осигуряване на справедливост и/или солидарност на системата,

насърчаване на качеството и осигуряване на достъп до здравни грижи за цялото население – принципи, споделяни от европейските здравни системи.

Здравните политики в Европа и свързаните с тях решения за покритие изцяло зависят от държавата – на национално или регионално ниво. Няма институция на интернационално ниво, която да решава какво да бъде покритието за всички страни от Европа – всяка държава решава индивидуално според нуждите и приоритетите си. В Европа органите, отговорни за решенията, свързани с покритието, могат да варират от правителствени организации до институции, комитети или неправителствени и независими организации. По отношение на решения, свързани с покритието, всяка една държава от Европейския съюз, независимо каква система за финансиране на здравеопазването използва, съставя комисии и изисква задълбочена оценка на ефективността, качеството, безопасността и достъпността на здравния продукт. Ролята в тези процеси на агенциите за ОЗТ до голяма степен зависи от държавата, като най-често те имат консултативна или регулаторна функция.

Има множество ползи от въвеждането на ОЗТ. За пациентите се постига достъп до нови и ефективни технологии чрез максимизиране на здравните резултати. Постига се знания и информираност на пациентите. Ползите за обществото е взимането на информирани политически решения съобразено с икономическа ефективност, използване на ограничените ресурси за постигане на по-добри резултати.

Оценката на здравните технологии позволява реализацията на съществени икономии, като предоставя възможност за своевременно навлизане на нови средства и методи на работа в здравеопазването. Следователно тя представлява надежден инструмент за дългосрочно планиране, управление и внедряване на конкретни здравно-политически решения. Световните тенденции сочат нарастване на интереса към провеждане на оценки на здравните технологии, превръщайки ги в естествен мост на обединяване усилията на изследователи и политици в изпълнение на стратегическата цел за укрепване, опазване и възстановяване на здравето (272).

Две основни структури според българското здравно законодателство определят процесите на достъп до фармацевтичния пазар – ИАЛ осигурява регистрацията на лекарствените продукти, а НСЦРЛП се занимава с процесите на ценообразуване и реимбурсация (273).

В България първите стъпки за нормативно въвеждане на ОЗТ се предприемат от Министерство на здравеопазването (МЗ) в началото на 2015 г. с предложение за промени в ЗЛПХМ и въвеждане на задължителен процес по оценяване на здравните технологии, когато се отнася за включване в ПЛС на лекарствените продукти с ново международно непатентно наименование (274). Въведена е и първата легална дефиниция на ОЗТ в българското законодателство, като в ЗЛПХМ е записано „ОЗТ е форма на политика в областта на научните изследвания, която проучва краткосрочните и дългосрочните резултати, свързани с прилагането на здравните технологии и има за цел да предостави информация относно алтернативните здравни стратегии” (275).

Нормативно процесът е уреден с приемането и влизането в сила на Наредба № 9 от 1.12.2015 г. за условията и реда за извършване на оценка на здравни технологии. След малко повече от 3 години в действие, тя е отменена (ДВ. бр.26 от 29 Март 2019г.), като

голяма част от текстовете ѝ са прехвърлени в ЗЛПХМ. Процесът по ОЗТ в България стартира реално от началото на 2016 г., като той се отнася единствено за лекарствени продукти. В България процесът по ОЗТ се явява междинна, задължителна стъпка след издаването на разрешение за употреба и преди включване на лекарствения продукт в Позитивния лекарствен списък (276).

Цел, задачи, материали и методи на изследванията

Научна хипотеза

Множеството появили се иновативни методи за лечение на захарен диабет тип 2 през последните десет години изискват прилагането на различни подходи при оценката на здравните технологии, чрез които регулаторните органи да могат да преценят как да бъдат разпределени публичните средства за това социално-значимо заболяване.

Цел

Целта на настоящия дисертационен труд е да се проучат и анализират събрани от реална медицинска практика данни за различни здравни технологии, използвани при фармакотерапията на захарен диабет тип 2 в България.

За постигането на зададената цел са формулирани и изпълнени следните изследователски задачи:

Задачи

- 1. Да се направи исторически преглед на еволюцията на фармакотерапията и да се анализират иновативните методи и здравни технологии за лечение на захарен диабет тип 2 с фокус върху SGLT-2 инхибиторите.*
- 2. Да се проучат международните препоръки за профилактика и лечение на болестта захарен диабет тип 2 и да се направи обзор на прилагането на процеса по Оценка на здравните технологии в световен мащаб и в България.*
- 3. Да се проведе ретроспективно кохортно епидемиологично проучване на преминалите пациенти на първична и вторична лекарска консултация през ендокринологичен кабинет (Проучване 1), с което да се анализират различни показатели и да се проверят подхипотезите:*
 - Различава ли се средната стойност на показателя за контрол HbA1c на пациентите подложени на новото лечение съществено от средната стойност на показателя при пациентите подложени на старото лечение.*
 - Различава ли се контрола на заболяването изразено с показателя HbA1c в различните групи пациенти с наличие или не на усложнение на заболяването.*
 - Различава ли се типа лечение при пациентите в зависимост от BMI и какъв е контрола на заболяването изразен с показателя HbA1c.*
- 4. Да се проведе проспективно обсервационно епидемиологично проучване (Проучване 2), в което да бъде събрана база данни за фармакотерапията на пациенти със захарен диабет тип 2 и да се направи сравнение на употребата между различните фармакологични групи лекарства.*

- *Да се определи разпределението на предписване на трите групи лекарства за изследвания период и да се провери има ли тенденция при предписването им.*
- *Да се анализира кохорта от пациентите стартирали лечението си през 2017 и 2018 година и да се проследят показателите им до юни 2021 година. Сменят ли пациентите лечението си и каква е честотата на тези смени. Промяната в лечението води ли до постигане на оптимален контрол изразен с HbA1c? Зависи ли контрола на заболяването изразено с HbA1c от BMI?*
- 5. *Да се направи систематичен преглед на публикувани данни от оценки на здравни технологии за лечение на ЗД тип 2, базирани на комбинацията SGLT2i/MET и да се проведе проучване (Проучване 3) чрез моделиране на събраните и структурирани данни за разходите и здравните ползи на алтернативните терапии.*

Материали и методи

Обекти на изследването в дисертационния труд са пациенти със захарен диабет тип 2 в България.

Предмет на изследването е фармакотерапията на пациентите, с фокус върху иновативните здравните технологии, които се прилагат при лечението им.

Изборът на тема на дисертационния труд се базира на няколко фактора:

- Системите на здравеопазване са изправени пред редица предизвикателства, свързани с демографските тенденции на нарастване и застаряване на населението, увеличаване на хроничните заболявания и потреблението на лекарства.
- Оценката на здравните технологии, която се наложи като подход за анализ на иновациите (и иновативните лекарства) и техните преимущества пред съществуващите алтернативи, и има за основна цел да подпомага решенията за реимбурсиране на терапевтично ефикасни и разходно ефективни лекарствени продукти.
- Данни от реалната клинична практика, получени от епидемиологични проучванията в лекарски кабинети са изключително важни за събирането на информация с висока стойност и също толкова значими при полагането на грижи и лечение за пациентите.
- Необходимостта от оценка и анализ на събраните от административни структури специфични здравни данни за ефекта от провежданото лечение с нови терапии и иновативни здравни технологии, с цел подпомагане при вземането на решения от отговорните институции.

За решаване на поставените задачи са използвани следните методи за научно изследване:

- *Документален метод* – събрана е първична емпирична информация от документи на СЗО, IDF, ЕК, МЗ, НЗОК, НЦОЗА, НСЦРЛП и др. Осъществено е проучване и анализ на голям брой литературни източници, включващи монографии, публикувани научни изследвания, мета-анализи, публикации в научни списания и интернет платформи.

- *Исторически метод* – за проследяване на тенденциите в използваните методи за лечение на захарен диабет тип 2 и развитието на концепцията за фармакотерапия в тази област.
- *Инструментален метод* – използване на софтуерна програма за осъществяване на интернет търсене в научни бази данни по зададени ключови параметри;
- *Епидемиологичен метод* - идентифициране и количествено определяне на асоциации, тестване на хипотези, идентифициране на причините и определяне дали съществува връзка между променливи;
- *Сравнителен анализ* - Съпоставяне и сравняване на избрани показатели, с цел разкриване на връзки и зависимости;
- *Статистически методи* – описателни и аналитични. Основните използвани статистически методи са: дескриптивен анализ, графичен анализ, алтернативен анализ, вариационен анализ, факторен анализ, метод на групиране.

Методология на Проучване 1

Анализиран са ретроспективно, преминалите пациенти на първична и вторична лекарска консултация през ендокринологичен кабинет на изследователя-докторант за периода 2014-2020 година. Данните за всички субекти са свалени на файл в XML формат. С помощта на статистически софтуер е извлечена информацията само за пациенти с диагноза ЗД тип 2, които са на перорално лечение. За тази кохорта е проведено ретроспективно аналитично проучване за период от 6 години и 9 месеца. Данните са кодирани в SPSS, като се анализираха общо и се направи сравнение между две групи: пациенти на стандартно лечение - СУП (сулфанил-урейни) медикаменти, α -глюкозидазни инхибитори, Пиоглитазон, Глиниди, метформин) и пациенти на новото лечение със SGLT-2 инхибитори, DPP-4 инхибитори или на лечение с GLP-1 агонисти. Извадената кохорта включва 640 пациента с диагноза ЗД тип 2.

Методология на Проучване 2

Проведено е проспективно обсервационно епидемиологично проучване относно преминалите здравно осигурени лица (ЗОЛ) през РЗОК-София област от началото на 2017 година до края на м. юни 2021 година, на които са предписани лекарства отпускани с протокол за първоначално лечение или поредно продължение за диагноза ЗД тип 2 (МКБ E11). Данните са събрани от изследователя като Външен консултант лекар-ендокринолог, член на Комисия за експертизи² в РЗОК-София област и структурирани в табличен вид по следните показатели: пол, възраст, ВМІ, НvA1c, вид медикамент (SGLT-2 инхибитор, DPP-4 инхибитор или GLP-1 агонист), поредност на протокола, дата на подаване на заявление до РЗОК за заверка на протокол. Записите са 3390 броя за общо 860 пациенти.

Посочените показатели са анализирани общо и е направено сравнение на различните фармакологични групи лекарства за лечение на ЗД тип 2, предписвани с протокол по НЗОК.

² Осъществяваща своята дейност съгласно Правилник за условията и реда за работа на комисииите за експертизи в районните здравноосигурителни каси при отпускане на лекарства по „Протокол за предписване на лекарствени продукти, заплащани от НЗОК/РЗОК“ (Заповед РД-16-32/28.06.2019 г.)

Използвани в това проучване са следните методи:

- Епидемиологични методи

За постигане на целта и поставените задачи е проведено ретроспективно проучване на информацията в събраната база данни от началото на 2017 година до месец юни 2021 година.

- Статистически методи

Обработката и анализа на емпиричните данни от проведеното изследване в научния труд е извършена чрез подходящи статистически методи. Подборът на методите е направен съобразно целите и задачите на емпиричното изследване, от една страна, и вида и обема на получените данни от друга. Изпълнението на всички статистически методи е проведено с помощта на специализиран статистически софтуер IBM-SPSS, версия 20.

Методология на Проучване 3

Направен е систематичен преглед на публикувани данни от оценки на здравни технологии за лечение на ЗД тип 2, базирани на комбинацията лекарства SGLT2i/MET. Извършено е моделиране на събраните и структурирани данни за разходи и здравни ползи на алтернативните терапии и реализиране на косвено сравнение чрез прилагане на мрежов метаанализ.

Входящите данни в модела са оценените терапевтична ефикасност и безопасност в следните рандомизирани клинични изпитвания: CANTATA-D (277), MB-102-014 (278), 2010-021375-92 (279) представени в уеб-базираната платформа www.clinicaltrials.gov.

Извършеният систематичен преглед на публикувани данни от икономически оценки на SGLT2i/MET за лечение на ЗД тип 2 използва базите данни MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Cochrane library и обхваща периода януари 2013г. - юни 2018г.

Критериите, които бяха приложени за включване на публикуваните изследвания в настоящия анализ са:

1. *Оценката на здравните технологии трябва да представлява пълен икономически анализ от типа разход/ефективност (cost-effectiveness analysis, CEA), разход/ползност (cost-utility analysis, CUA) или разход/полза (cost-benefit analysis, CBA).*
2. *Резултатите от оценките да бъдат представени като допълнителни разходи (Δ costs) и допълнителни здравни ползи (Δ QALY) и тяхното инкрементално съотношение (incremental cost-effectiveness ratio, ICER). Преимуществено в оценката са включени анализи, в които здравните ползи са представени като крайни здравни резултати, а не като междинни (сурогатни) резултати.*
3. *Качеството на докладваните резултати трябва да съответства на общоприетите стандарти (Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards, CHEERS).*

Бъдещите здравни ползи и разходи от приложението на SGLT2i/MET за лечение на ЗД тип 2 са моделирани чрез стохастичен микросимулационен модел ECHO-T2DM. В модела са включени всички възможни здравни състояния, отразяващи хода на заболяването, и са предвидени всички вероятности за преход от едно здравно състояние

в друго. Входящите данни в модела са първичните крайни точки (промяна на нивото на гликирания хемоглобин, HbA1c) и вторичните крайни точки (промяна на нивото на плазмената глюкоза на гладно, FPG) в цитираните рандомизирани клинични изпитвания.

Времевият хоризонт на приложения модел е до живот. Разходите и ползите са дисконтирани с 5% годишно. Избраната перспектива е гледната точка на третата страна платец. Основните елементи на приложения модел са представени в таблица 10.

таблица 10 Елементи на проведения анализ

Елементи на анализа	Параметри
Сравнителни алтернативи	<i>DAPA/MET, EMPA/MET, CANA/MET</i>
Анализ на перспективата	<i>Перспектива на платец</i>
Времеви хоризонт	<i>До живот</i>
Метод на анализа	<i>CEA</i>
Ползи за здравето	<i>QALY</i>
Метод за личностна оценка на ползите за здравето	<i>EQ-5D</i>
Включване на производствени въздействия	<i>Не са приложими с избраната перспектива</i>
Дисконтиране	<i>5% годишно за разходите и ползите</i>
Метод за оценка на несигурността	<i>PSA</i>

Използвани съкращения в таблицата: *DAPA* – dapagliflozin, *EMPA* – empagliflozin, *CANA* – canagliflozin, *MET* – metformin, *CEA* – cost-effectiveness analysis, *QALY* – quality-adjusted life years, *PSA* – probabilistic sensitivity analysis

Приложен е икономически анализ разход/ефективност и е изчислено инкременталното съотношение на допълнителни разходи и допълнителни здравни ползи (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) на алтернативните SGLT2i/MET терапии за лечение на пациенти със ЗД тип 2.

Анализ и обсъждане на резултатите

Проучване 1: Ретроспективно кохортно епидемиологично проучване на пациенти със ЗД тип 2 преминали през ендокринологичен кабинет за период от 6 години и 9 месеца.

Извадената кохорта включва 640 пациента със ЗД тип 2 преминали на първична и вторична медицинска консултация от лекар-специалист през ендокринологичен кабинет, в който изследователя практикува своята професия. Прегледани са пациентите в периода от 2014 до 2020 година.

Разпределението по пол на пациентите е почти по равно между мъжете и жените.

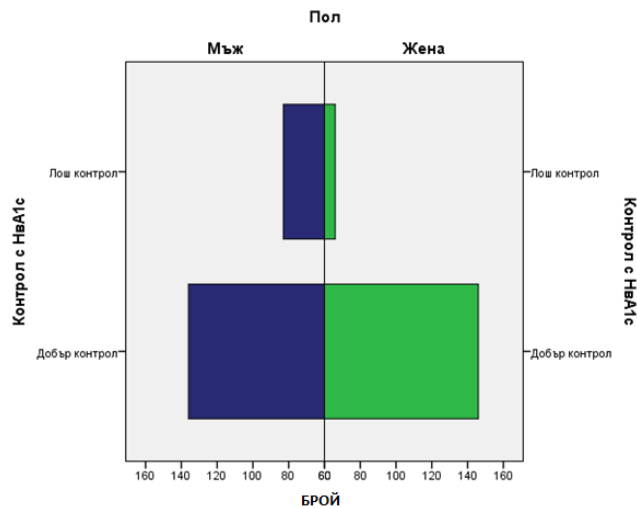
Обект на специален интерес бяха пациентите, които имаха изследвани стойности на гликирания им хемоглобин (*Контрол с HbA1c*), като общо техния брой беше 431 души.

Двумерни честотни разпределения

таблица 11 Разпределение Пол – Контрол с НвА1с

			Контрол с НвА1с		Общо
			Добър контрол	Лош контрол	
Пол	Мъж	Брой	136	83	219
		% в рамките на Пол	62,1%	37,9%	100,0%
		% в рамките на Контрол с НвА1с	48,2%	55,7%	50,8%
Жена	Жена	Брой	146	66	212
		% в рамките на Пол	68,9%	31,1%	100,0%
		% в рамките на Контрол с НвА1с	51,8%	44,3%	49,2%
Общо		Брой	282	149	431
		% в рамките на Пол	65,4%	34,6%	100,0%
		% в рамките на Контрол с НвА1с	100,0%	100,0%	100,0%

От таблицата на двумерното разпределение може да се види, че при 431 от изследваните пациенти е изследван показателя НвА1с. При групата на мъжете се наблюдава по голям относителен дял на добрия контрол на показателя НвА1с, а именно 62,1%. Докато лошият контрол в тази група е 37,9%. При групата на жените, отново, може да се проследи по-добър контрол, като тук процентът на групата с добър контрол е 68,9%, а на лошия е 31,1%.



фигура 18. Контрол на НвА1с при жените и мъжете включени в проучването

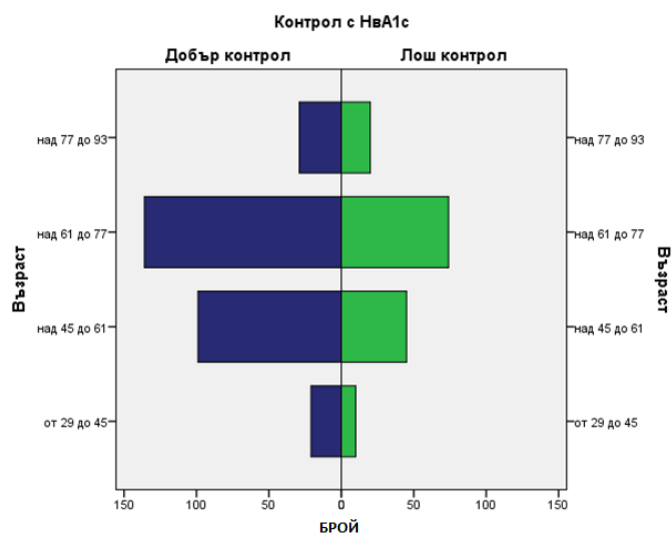
От представената фигурата на двумерното разпределение в групата на мъжете се наблюдава по голям относителен дял на добрия контрол на показателя НвА1с, а именно при 136 от общо 219 мъже. Докато лошият контрол в тази група е при 83 обекта от мъжки пол. При групата на жените, отново, може да се проследи по-добър контрол, като тук групата с добър контрол е при 146 от 212 жени, а на лошия е при само 66 жени.

От резултатите представени в таблица 11 и фигура 18 на двумерното разпределение може ясно да се види, че добрият контрол е по-ясно концентриран при жените (51,8%), докато при мъжете той е с по-нисък процент (48,2%).

таблица 12 Разпределение Възраст – Контрол с НвА1с

			Контрол с НвА1с		Общо
			Добър контрол	Лош контрол	
Възраст от 29 до 45	Брой		21	10	31
	% в рамките на Възраст		67,7%	32,3%	100,0%
	% в рамките на Контрол с НвА1с		7,4%	6,7%	7,1%
над 45 до 61	Брой		99	45	144
	% в рамките на Възраст		68,8%	31,3%	100,0%
	% в рамките на Контрол с НвА1с		34,7%	30,2%	33,2%
над 61 до 77	Брой		136	74	210
	% в рамките на Възраст		64,8%	35,2%	100,0%
	% в рамките на Контрол с НвА1с		47,7%	49,7%	48,4%
над 77 до 93	Брой		29	20	49
	% в рамките на Възраст		59,2%	40,8%	100,0%
	% в рамките на Контрол с НвА1с		10,2%	13,4%	11,3%
Общо	Брой		285	149	434
	% в рамките на Възраст		65,7%	34,3%	100,0%
	% в рамките на Контрол с НвА1с		100,0%	100,0%	100,0%

В таблица 12 е представено разпределението между възрастта на пациентите, разпределена в 4 възрастови групи и контролът с показателя НвА1с. Във всички възрастови групи добрият контрол е в по-голямо процентно съотношение в сравнение с лошия, като в групата на пациентите във възраст над 45 до 61 години се вижда, че се наблюдава най-висок процент на добрия контрол изразен с НвА1с, а именно при 68.8%. Най-нисък процент на добрия контрол изразен с НвА1с, а именно при 59.2%, е представен във възрастовата група над 77 до 93 години. Това подкрепя и световните препоръки за по-либерално отношение в прицелните стойност на НвА1с при по-възрастните пациенти, където има полиморбидност и риска за здравето от хипогликемии е по-голям.



фигура 19. Контрол на НвА1с при различните възрастови сегменти от пациенти участващи в проучването

На фигура 19 ясно се вижда превалиране на добрия контрол изразено с НвА1с във всички възрастови групи, като добрия контрол е постигнат в по-голямата част от пациентите във възрастовата група 45 до 77 години. При пациентите във възрастовата група над 77 години се наблюдава най-висок процент на лошия контрол изразен с НвА1с.

таблица 13 Разпределение Възраст – Тип лечение

			Лечение				Общо
			Ново лечение	Старо лечение	Комбинирано лечение	Други	
Възраст	от 29 до 45	Брой	8	6	0	1	15
		% в рамките на Възраст	53,3%	40,0%	0,0%	6,7%	100,0%
	над 45 до 61	Брой	99	86	4	17	206
		% в рамките на Възраст	48,1%	41,7%	1,9%	8,3%	100,0%
над 61 до 77	над 45 до 61	% в рамките на Лечение	42,7%	28,5%	33,3%	24,3%	33,4%
		Брой	115	160	7	40	322
	над 61 до 77	% в рамките на Възраст	35,7%	49,7%	2,2%	12,4%	100,0%
		% в рамките на Лечение	49,6%	53,0%	58,3%	57,1%	52,3%
над 77 до 93	над 77 до 93	Брой	10	50	1	12	73
		% в рамките на Възраст	13,7%	68,5%	1,4%	16,4%	100,0%
	Общо	% в рамките на Лечение	4,3%	16,6%	8,3%	17,1%	11,9%
		Брой	232	302	12	70	616
Общо	Общо	% в рамките на Възраст	37,7%	49,0%	1,9%	11,4%	100,0%
		% в рамките на Лечение	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

От всички пациенти 616 провеждат активно лечение, като почти половината 49% са на старият тип лечение, 37,7% са на новият тип лечение, 1,9% са на комбинирано

лечение между лекарства от новия и стария тип и 11,4% са на други типове лечение като от тях най-често срещано е диетолечението (таблица 13).

Във възрастовата група на най-младите в съвкупността от 29 до 45 годишни, в най-голяма степен е прилагано новия тип лечение, 53,3%. Старият тип лечение в същата възрастова група е прилагано при 40% от пациентите в нея.

Във втората възрастова група над 45 до 61 годишни може да се види, че новото лечение е прилагано при 48,1% от пациентите в същата възрастова група. На старият тип лечение са 41,7% от пациентите втората възрастова група.

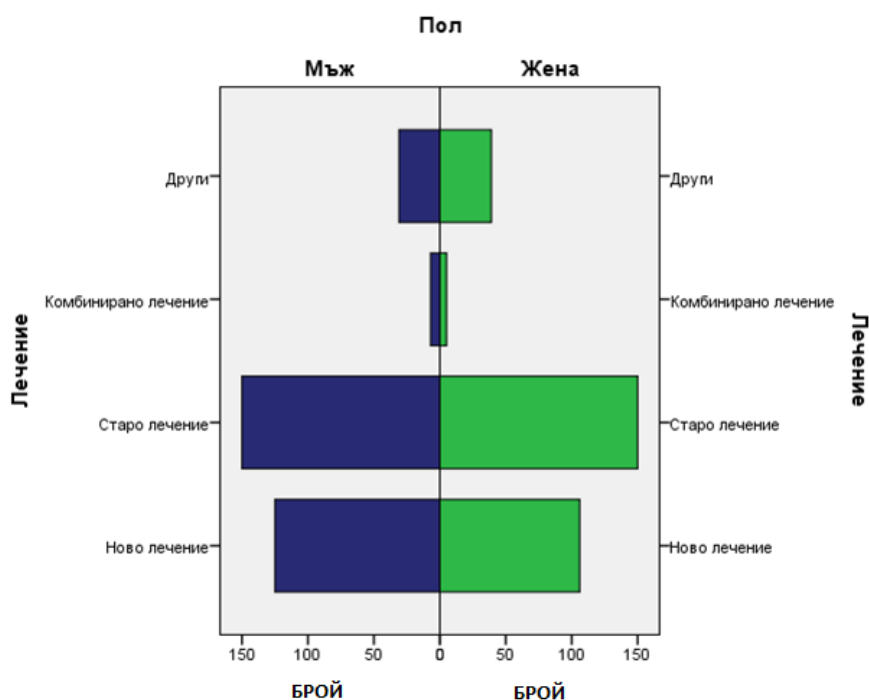
В третата възрастова група над 61 до 77 годишни най-голям е относителният дял на пациентите, при които е приложено стария тип лечение, а именно 49,7%. Докато новия тип лечение е прилаган при 35,7% от пациентите.

При четвъртата възрастова група над 77 до 96 годишни ясно се вижда, че е прилагано предимно старото лечени, а именно при 68,5% от пациентите. Докато новият тип лечение е само при 13,7% от пациентите.

Новото лечение е прилагано най-вече при първата и втората възрастови групи.

таблица 14 Разпределение Пол – Тип лечение

			Лечение				Общо
			Ново лечение	Старо лечение	Комбинирано лечение	Други	
Пол	Мъж	Брой	125	150	7	31	313
		% в рамките на Пол	39,9%	47,9%	2,2%	9,9%	100,0%
	% в рамките на Лечение	54,1%	50,0%	58,3%	44,3%	51,1%	
Жена	Брой	Брой	106	150	5	39	300
		% в рамките на Пол	35,3%	50,0%	1,7%	13,0%	100,0%
	% в рамките на Лечение	45,9%	50,0%	41,7%	55,7%	48,9%	
Общо	Брой	Брой	231	300	12	70	613
		% в рамките на Пол	37,7%	48,9%	2,0%	11,4%	100,0%
	% в рамките на Лечение	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	



фигура 20. Представяне на типа на лечението на пациентите в зависимост от техния пол

В таблицата и съответната фигура ясно се вижда, че старият тип лечение е в по-голямо процентно съотношение спрямо останалите типове лечения и в групата на мъжете и в групата на жените, като при двата пола е разпределено по равно, а именно по 50%. Докато лекарствата свързани с новият тип лечение са предписвани в по-голяма степен при мъжете, а именно 54,1%, докато при жените са 45,9%.

таблица 15 Разпределение Контрол с НвА1с – Тип лечение

			Лечение				Общо
			Ново лечение	Старо лечение	Комбинирано лечение	Други	
Контрол с НвА1с	Добър контрол	Брой	114	130	5	23	272
		% within Контрол с НвА1с	41,9%	47,8%	1,8%	8,5%	100,0%
	Лош контрол	Брой	47	76	3	13	139
		% within Лечение	70,8%	63,1%	62,5%	63,9%	66,2%
Общо	Добър контрол	Брой	161	206	8	36	411
		% within Контрол с НвА1с	39,2%	50,1%	1,9%	8,8%	100,0%
	Лош контрол	Брой	47	76	3	13	139
		% within Лечение	29,2%	36,9%	37,5%	36,1%	33,8%
		% within Лечение	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

В таблица 15 е представено двумерното разпределение между типа лечение и контрола с показателя НвА1с. В групата от пациенти, при която е прилагано новият тип

лечение добрият контрол с показателя HbA1c е 70,8%, а лошият контрол 29,2%. Това процентно разпределение е показателно за добрия ефект от новия тип лечение. При старият тип провеждано лечение отново се наблюдава по-висок дял на добрия контрол в сравнение с лошият контрол, но тук процентният дял на добрия контрол е 63,1%, а при лошият 36,9%. При така установените процентни съотношения се очертава по-добро влияние на новия тип прилагано лечение.

таблица 16 Разпределение Основна диагноза – Тип лечение

		Лечение				Общо
		Ново лечение	Старо лечение	Комбинирано лечение	Други	
Неинсулинозависим захарен диабет без усложнения	Брой	128	210	7	50	395
	% within Основна диагноза	32,4%	53,2%	1,8%	12,7%	100,0%
	% within Лечение	55,2%	69,5%	58,3%	71,4%	64,1%
Неинсулинозависим захарен диабет с бъбречни усложнения	Брой	7	9	0	0	16
	% within Основна диагноза	43,8%	56,3%	0,0%	0,0%	100,0%
	% within Лечение	3,0%	3,0%	0,0%	0,0%	2,6%
Неинсулинозависим захарен диабет с кетоацидоза	Брой	0	1	0	0	1
	% within Основна диагноза	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	% within Лечение	0,0%	,3%	0,0%	0,0%	,2%
Неинсулинозависим захарен диабет с неврологични усложнения	Брой	97	80	5	20	202
	% within Основна диагноза	48,0%	39,6%	2,5%	9,9%	100,0%
	% within Лечение	41,8%	26,5%	41,7%	28,6%	32,8%
Неинсулинозависим захарен диабет с периферни съдови усложнения	Брой	0	2	0	0	2
	% within Основна диагноза	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	% within Лечение	0,0%	,7%	0,0%	0,0%	,3%
Общо	Брой	232	302	12	70	616
	% within Основна диагноза	37,7%	49,0%	1,9%	11,4%	100,0%
	% within Лечение	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

В таблица 16 е представено разпределението между основната диагноза и типа прилагано лечение. При повечето диагнози старото лечение е с по-голям процентен дял в сравнение със новия тип лечение. При „Неинсулинозависим захарен диабет без усложнения“ процентният дял от всички типове лечения е 53,2%, а при „Неинсулинозависим захарен диабет с бъбречни усложнения“ е 56,3%. В групата

„Неинсулинозависим захарен диабет с периферни съдови усложнения“ броят на пациентите е изключително нисък и при тях се прилага само стария тип лечение. Изключение прави единствено „Неинсулинозависимия захарен диабет с неврологични усложнения“. При този тип лечение новото лечение е прилагано при 48% от пациентите, като в тази група старото лечение е прилагано при 39,6% от пациентите (таблица 16).

таблица 17 Разпределение Основна диагноза – Контрол с HbA1c

		Контрол с HbA1c		Общо
		Добър контрол	Лош контрол	
Неинсулинозависим захарен диабет без усложнения	Брой	179	80	259
	% within Основна диагноза	69,1%	30,9%	100,0%
	% within Контрол с HbA1c	65,8%	57,6%	63,0%
Неинсулинозависим захарен диабет с бъбречни усложнения	Брой	5	7	12
	% within Основна диагноза	41,7%	58,3%	100,0%
	% within Контрол с HbA1c	1,8%	5,0%	2,9%
Неинсулинозависим захарен диабет с неврологични усложнения	Брой	88	51	139
	% within Основна диагноза	63,3%	36,7%	100,0%
	% within Контрол с HbA1c	32,4%	36,7%	33,8%
Неинсулинозависим захарен диабет с периферни съдови усложнения	Брой	0	1	1
	% within Основна диагноза	0,0%	100,0%	100,0%
	% within Контрол с HbA1c	0,0%	,7%	,2%
Общо	Брой	272	139	411
	% within Основна диагноза	66,2%	33,8%	100,0%
	% within Контрол с HbA1c	100,0%	100,0%	100,0%

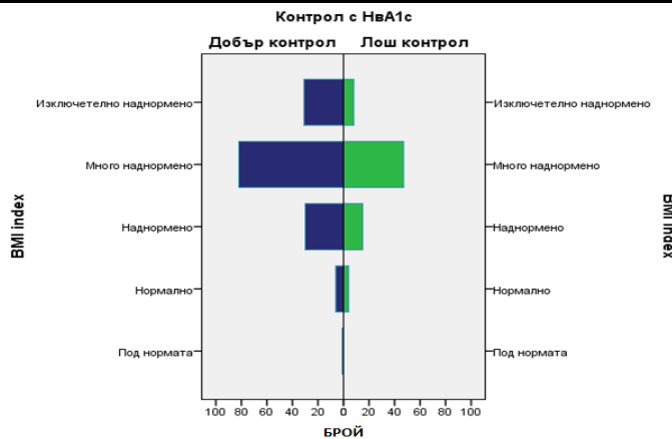
В таблицата е представено разпределението между основната диагноза и контролът с показателя HbA1c. От представените резултати ясно се вижда, че процентните дялове на добрия контрол спрямо лошия контрол са с по високи процентни дялове при „Неинсулинозависим захарен диабет без усложнения“ и „Неинсулинозависим захарен диабет с неврологични усложнения“. Като при „Неинсулинозависим захарен диабет без усложнения“ добрия контрол е 69,1%, а лошия 30,9%. При „Неинсулинозависим захарен диабет с неврологични усложнения“ добрия контрол е 63,3%, а лошия 36,7%.

При групите „Неинсулинозависим захарен диабет с бъбречни усложнения“ и „Неинсулинозависим захарен диабет с периферни съдови усложнения“ се наблюдава по-голям дял на лошия контрол спрямо добрия. При „Неинсулинозависим захарен диабет с бъбречни усложнения“ добрия контрол е 41,7%, а лошия 58,3%, а при групата „Неинсулинозависим захарен диабет с периферни съдови усложнения“ лошият контрол е 100%, но трябва да се има в предвид, че в тази група основна диагноза попада само един пациент (таблица 17).

В следващата таблица (таблица 18) е представено разпределението между „BMI index“ и контролът с показателя НвА1с. Тук се вижда, че при всички нива на BMI индексът добрият контрол има по-висок процентен дял в сравнение с лошият контрол. Също така се вижда, че повече от половината 57,6% от пациентите в изследването са с много наднормено тегло, като 63,6% са с добър контрол, а 36,4% са с лош контрол. Най-малко са пациентите с BMI под нормата 0,4% или само 1 човек, който е с добър контрол. В групата на нормално ниво на BMI са 4,5% от пациентите.

таблица 18 Разпределение BMI index - Контрол с НвА1с

			Контрол с НвА1с		Общо
			Добър контрол	Лош контрол	
BMI index	Под нормата	Брой	1	0	1
		% within BMI index	100,0%	0,0%	100,0%
		% within Контрол с НвА1с	,7%	0,0%	,4%
	Нормално	Брой	6	4	10
		% within BMI index	60,0%	40,0%	100,0%
		% within Контрол с НвА1с	4,0%	5,4%	4,5%
	Наднормено	Брой	30	15	45
		% within BMI index	66,7%	33,3%	100,0%
		% within Контрол с НвА1с	20,0%	20,3%	20,1%
	Много наднормено	Брой	82	47	129
		% within BMI index	63,6%	36,4%	100,0%
		% within Контрол с НвА1с	54,7%	63,5%	57,6%
Изключително наднормено	Брой	31	8	39	
	% within BMI index	79,5%	20,5%	100,0%	
	% within Контрол с НвА1с	20,7%	10,8%	17,4%	
Общо	Брой	150	74	224	
	% within BMI index	67,0%	33,0%	100,0%	
	% within Контрол с НвА1с	100,0%	100,0%	100,0%	



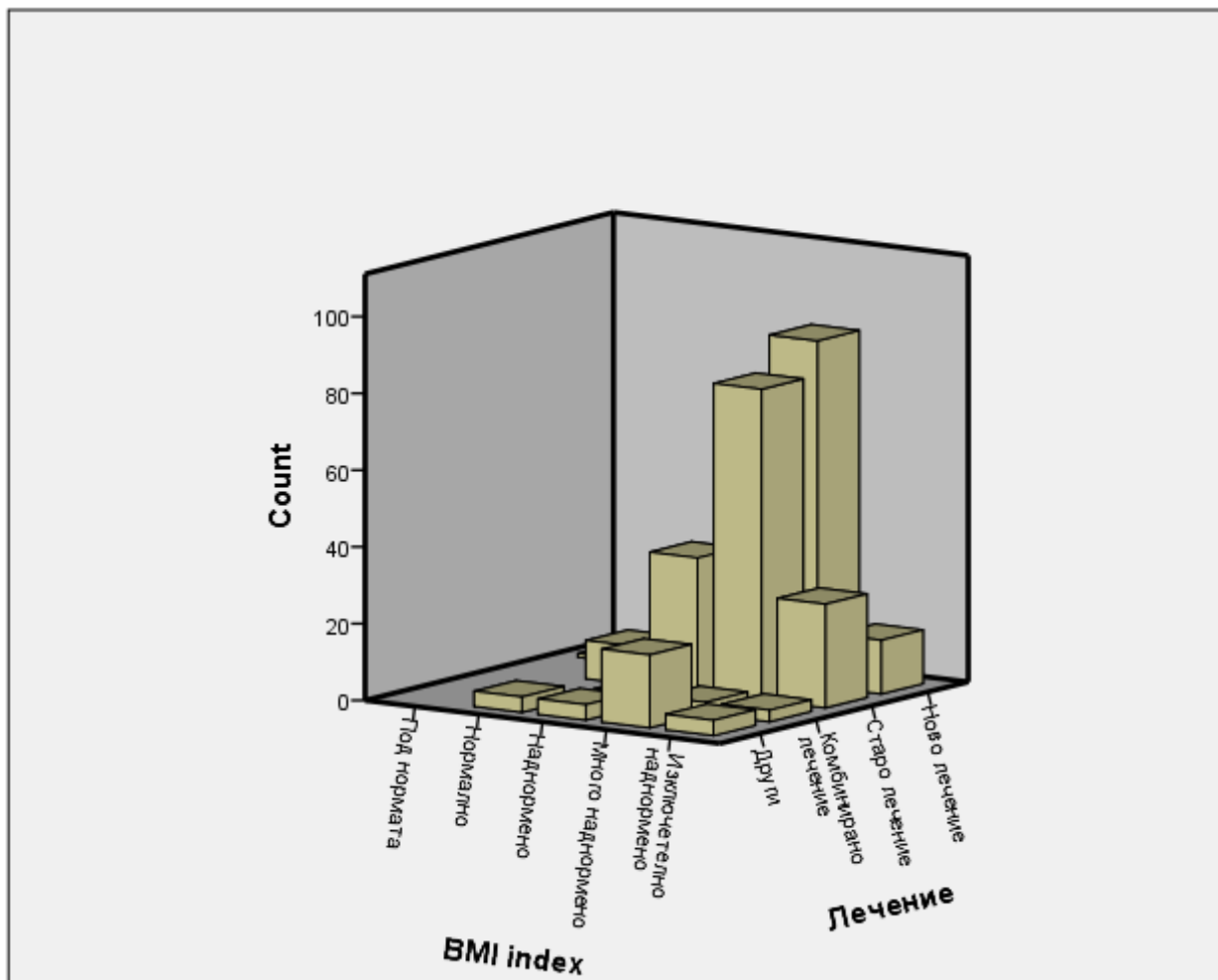
фигура 21. Разпределение между „BMI index“ и контролът с показателя НвА1с

При тях 60% са с добър контрол, а 40% с лош. Пациентите с наднормено ниво на BMI са 20,1% от всички изследвани пациенти, като 66,7% от тях са с добър контрол, а 33,3% са с лош контрол. Групата на изключително наднормено са 17,4% от всички пациенти в изследването, като 79,5% от тях са с добър контрол, а 20,5% са с лош.

Както се знае, лекарствените средства от новия тип имат допълнителни ползи по отношение на телесното тегло. Неутрални по отношение на теглото са DPP-4 инхибиторите, а GLP-1 агонистите и SGLT-2 инхибиторите доказано намаляват телесното тегло. Това е залегнало и в критериите на НЗОК за предписване на лекарствени средства от тези групи. За предписване на GLP-1 агонистите един от критериите за първоначално отпускане е BMI над 30 кг/м² и регистрирана редукция на телесно тегло за първите 6 месеца лечение с поне 3%. По отношение на първоначалното отпускане на лекарствените средства от групата на DPP-4 инхибиторите и SGLT-2-инхибиторите, BMI не е заложен като критерий, но за продължаване на лечението по изискванията на НЗОК не трябва да има наддаване на телесното тегло. Ето защо решихме да анализираме връзката между BMI и типа лечение и в нашето проучване.

таблица 19 Разпределение BMI index – Тип лечение

			Лечение				Общо
			Ново лечение	Старо лечение	Комбинирано лечение	Други	
BMI index	Под нормата	Брой	1	0	0	0	1
		% within BMI index	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
		% within Лечение	,8%	0,0%	0,0%	0,0%	,3%
	Нормално	Брой	1	10	0	4	15
		% within BMI index	6,7%	66,7%	0,0%	26,7%	100,0%
		% within Лечение	,8%	6,5%	0,0%	12,9%	4,6%
	Наднормено	Брой	27	35	3	4	69
		% within BMI index	39,1%	50,7%	4,3%	5,8%	100,0%
		% within Лечение	20,3%	22,9%	33,3%	12,9%	21,2%
	Много наднормено	Брой	90	81	3	19	193
		% within BMI index	46,6%	42,0%	1,6%	9,8%	100,0%
		% within Лечение	67,7%	52,9%	33,3%	61,3%	59,2%
	Изключително наднормено	Брой	14	27	3	4	48
		% within BMI index	29,2%	56,3%	6,3%	8,3%	100,0%
		% within Лечение	10,5%	17,6%	33,3%	12,9%	14,7%
Общо	Брой	133	153	9	31	326	
	% within BMI index	40,8%	46,9%	2,8%	9,5%	100,0%	
	% within Лечение	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	



фигура 22. Съпоставка на вида на лечението спрямо BMI index представена в триизмерен формат

На горната таблица 19 и фигура 22 е представено разпределението между „BMI index“ и типа лечение. Данните са представени на фигурата в триизмерен формат за по-ясно онагледяване на резултатите. В групата на BMI индекса, в която попадат най-много пациенти, а именно „Много наднормено“ се вижда, че там са съсредоточени и най-голям дял от пациентите в групата на новото лечение 67,7% и групата на старото лечение 52,9%. Също така пациентите с много наднормено тегло са в по-голяма степен на новият тип лечение, а това са 46,6% от тях. На стария тип лечение са 42% от пациентите в групата „много наднормено“ ниво.

таблица 20 Разпределение Тип BMI index – Контрол с HbA1c разделени в 2 групи по тип лечение

Лечение				Контрол с HbA1c		Общо
				Добър контрол	Лош контрол	
Ново лечение	BMI index	Под нормата	Брой	1	0	1
			% within BMI index	100,0%	0,0%	100,0%
			% within Контрол с HbA1c	1,5%	0,0%	1,1%
		Нормално	Брой	1	0	1
			% within BMI index	100,0%	0,0%	100,0%

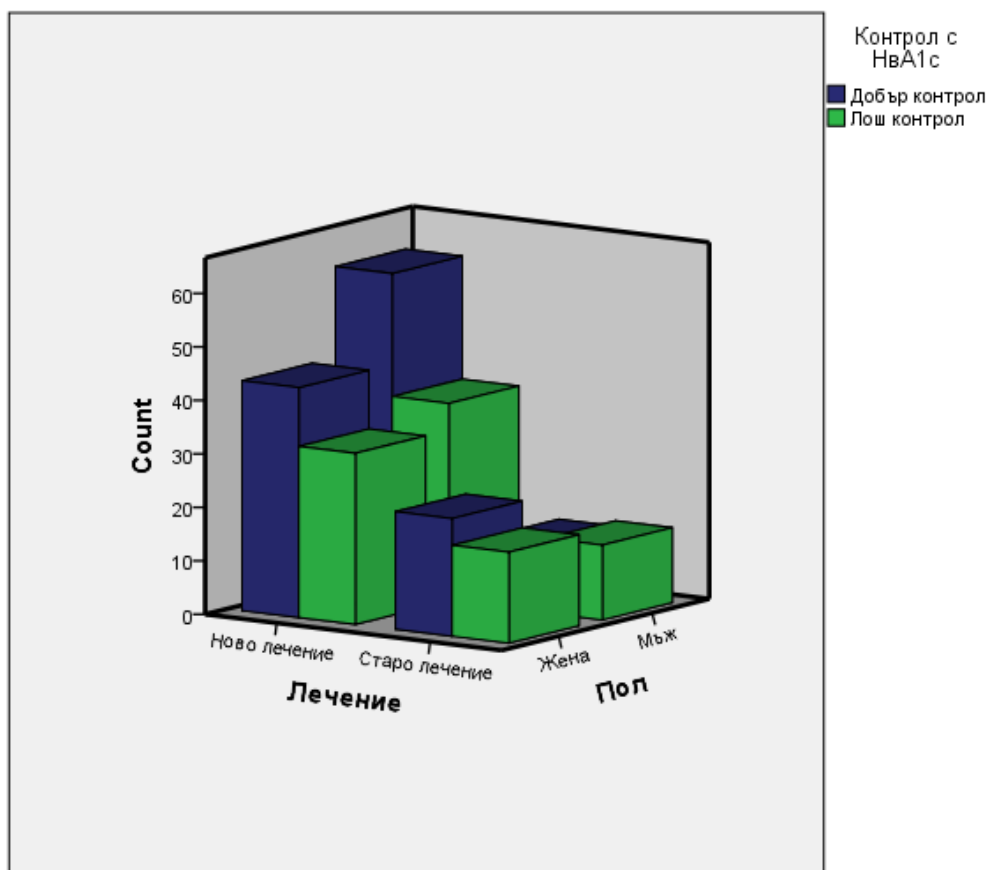
			% within Контрол с НвА1с	1,5%	0,0%	1,1%
	Наднормено		Брой	10	7	17
			% within BMI index	58,8%	41,2%	100,0%
			% within Контрол с НвА1с	15,4%	25,0%	18,3%
	Много наднормено		Брой	43	19	62
			% within BMI index	69,4%	30,6%	100,0%
			% within Контрол с НвА1с	66,2%	67,9%	66,7%
	Исключително наднормено		Брой	10	2	12
			% within BMI index	83,3%	16,7%	100,0%
			% within Контрол с НвА1с	15,4%	7,1%	12,9%
	Общо		Брой	65	28	93
			% within BMI index	69,9%	30,1%	100,0%
			% within Контрол с НвА1с	100,0%	100,0%	100,0%
Старо лечение	ВМІ index	Нормално	Брой	4	3	7
			% within BMI index	57,1%	42,9%	100,0%
			% within Контрол с НвА1с	5,8%	8,1%	6,6%
	Наднормено	Брой	18	7	25	
		% within BMI index	72,0%	28,0%	100,0%	
		% within Контрол с НвА1с	26,1%	18,9%	23,6%	
	Много наднормено	Брой	32	22	54	
		% within BMI index	59,3%	40,7%	100,0%	
		% within Контрол с НвА1с	46,4%	59,5%	50,9%	
	Исключително наднормено	Брой	15	5	20	
		% within BMI index	75,0%	25,0%	100,0%	
		% within Контрол с НвА1с	21,7%	13,5%	18,9%	
	Общо	Брой	69	37	106	
		% within BMI index	65,1%	34,9%	100,0%	
		% within Контрол с НвА1с	100,0%	100,0%	100,0%	

В таблица 20 е представено двумерното разпределение между ВМІ и контрол с НвА1с разделени в 2 групи спрямо типа лечение. В първата група, в която се разглежда новият тип лечение може да се види, че във всички групи на ВМІ индекса групата на добрия контрол изразен с НвА1с е с по-голям процентен дял от групата на лошия контрол. Особено впечатление прави случаят на изключително наднорменото, където с добър контрол са 83,3%, а с лош 16,7%. При много наднорменото отново има значителна разлика в процентите като с добър контрол са 69,4% от единиците, а с лош 30,6%. При групата на наднорменото при новия тип лечение отново имаме по-висок процент на добрия контрол спрямо лошия, но тук разликата е значително по-малка 58,8% на 41,2%. В групите на „нормално“ и „под нормата“ има само по 1 (един) случай в група и те са с добър контрол.

таблица 21 Разпределение Пол - Контрол с НВА1с в 2 групи по тип лечение

Лечение				Контрол с НВА1с		Общо
				Добър контрол	Лош контрол	
Ново лечение	Пол	Мъж	Брой	62	26	88
			% within Пол	70,5%	29,5%	100,0%
			% within Контрол с НВА1с	54,9%	55,3%	55,0%
	Жена		Брой	51	21	72
			% within Пол	70,8%	29,2%	100,0%
			% within Контрол с НВА1с	45,1%	44,7%	45,0%
	Общо		Брой	113	47	160
			% within Пол	70,6%	29,4%	100,0%
			% within Контрол с НВА1с	100,0%	100,0%	100,0%
Старо лечение	Пол	Мъж	Брой	53	42	95
			% within Пол	55,8%	44,2%	100,0%
			% within Контрол с НВА1с	41,4%	55,3%	46,6%
	Жена		Брой	75	34	109
			% within Пол	68,8%	31,2%	100,0%
			% within Контрол с НВА1с	58,6%	44,7%	53,4%
	Общо		Брой	128	76	204
			% within Пол	62,7%	37,3%	100,0%
			% within Контрол с НВА1с	100,0%	100,0%	100,0%

Във втората група, в която пациентите използват лекарствени средства от стария тип лечение, като тук разликите в процентните отношения са по-малки. В групата на изключително наднорменото, с добър контрол са 75%, а с лош 25%. При много наднорменото има значителна разлика в процентите като с добър контрол са 59,3% от единиците, а с лош 40,7%. При групата на наднорменото при стария тип лечение имаме по-висок процент на добрия контрол спрямо лошия, но тук разликата е значително по-голяма в сравнение със новия тип лечение 72% на 28%. В групите на нормално 57% са с добър контрол, а 42,9% са с лош. Липсват случаи с поднормено ниво на ВМІ при старото лечение.



фигура 23. Съпоставка на вида на лечението спрямо пола представена в триизмерен формат

В таблица 21 и фигура 23 е представено двумерното разпределение между пола и контрол с НвА1с разделени в 2 групи по типа лечение. В групата на пациентите с новото лечение се наблюдава по-голям дял на пациентите с добър контрол и при мъжете и при жените. В групата на мъжете добрият контрол е 70,5%, а в групата на жените е 70,8%. При пациентите на старо лечение, обаче, се вижда значително по-малка разлика в групата на мъжете. Само 55,8% от пациентите са с добър контрол, а 44,2% са с лош. Кое може да породи съмнения, че старото лечение може би влияе по неблагоприятно при мъжете, отколкото при жените. При групата на жените тези с добър контрол са 68,8%, а на мъжете 31,2%.

Двумерни разпределения ВМІ- тип лечение и НвА1с- тип лечение, като тук лекуваните само с медикамента **Метформин** пациенти са отделени в отделна група, различна от тази на старото лечение.

таблица 22 Кръстосана таблица включваща вида лечение и ВМІ

			ВМІ				Общо
			Нормално	Наднормено	Много наднормено	Изключително наднормено	
Лечение	Ново лечение	Брой	3	42	63	13	121
		% within Лечение	2,5%	34,7%	52,1%	10,7%	100,0%
		% within ВМІ	16,7%	42,9%	39,6%	27,1%	37,5%
	Старо лечение	Брой	5	9	20	10	44
		% within Лечение	11,4%	20,5%	45,5%	22,7%	100,0%
		% within ВМІ	27,8%	9,2%	12,6%	20,8%	13,6%
	Комбинирано лечение	Брой	0	4	3	1	8
		% within Лечение	0,0%	50,0%	37,5%	12,5%	100,0%
		% within ВМІ	0,0%	4,1%	1,9%	2,1%	2,5%
	Метформин	Брой	8	32	61	21	122
		% within Лечение	6,6%	26,2%	50,0%	17,2%	100,0%
		% within ВМІ	44,4%	32,7%	38,4%	43,8%	37,8%
Други	Брой	2	11	12	3	28	
	% within Лечение	7,1%	39,3%	42,9%	10,7%	100,0%	
	% within ВМІ	11,1%	11,2%	7,5%	6,3%	8,7%	
Общо	Брой	18	98	159	48	323	
	% within Лечение	5,6%	30,3%	49,2%	14,9%	100,0%	
	% within ВМІ	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

В таблица 22 е представено разпределението между ВМІ и типа провеждано лечение. В групата на пациентите с наднормено и много наднормено тегло, най-голям процент от пациентите се лекуват с новото лечение, а именно 42.9% и 39.6%. В групата на пациентите с изключително наднормено тегло най-голям процент от пациентите се лекуват с метформин- 43.8%, следвани отново от групата с новото лечение- 27.1%. Докато в групата с нормално тегло най-голям процент от пациентите се лекуват с метформин- 44,4%, следвани обаче от групата със старото лечение- 27.8%. Получените резултати потвърждават и консенсусните препоръки, а именно че метформина е лекарство на първи избор в лечението на ЗД тип 2 и новото лечение е предпочитано лечение при пациенти с наднормено и много наднормено такова.

таблица 23 Кръстосана таблица включваща вида лечение и контрола с HbA1c

			Контрол с HbA1c		Общо
			Добър контрол	Лош контрол	
Лечение	Ново лечение	Брой	106	69	175
		% within Лечение	60,6%	39,4%	100,0%
		% within Контрол с HbA1c	37,9%	49,6%	41,8%
	Старо лечение	Брой	35	31	66
		% within Лечение	53,0%	47,0%	100,0%
		% within Контрол с HbA1c	12,5%	22,3%	15,8%
	Комбинирано лечение	Брой	2	6	8
		% within Лечение	25,0%	75,0%	100,0%
		% within Контрол с HbA1c	,7%	4,3%	1,9%
	Метформин	Брой	119	32	151
		% within Лечение	78,8%	21,2%	100,0%
		% within Контрол с HbA1c	42,5%	23,0%	36,0%
Други	Брой	18	1	19	
	% within Лечение	94,7%	5,3%	100,0%	
	% within Контрол с HbA1c	6,4%	,7%	4,5%	
Общо	Брой	280	139	419	
	% within Лечение	66,8%	33,2%	100,0%	
	% within Контрол с HbA1c	100,0%	100,0%	100,0%	

В таблица 23 е представено разпределението между контрол с HbA1c и типа провеждано лечение. В групата на пациентите на новото лечение има добър контрол при 60.6% от пациентите. В групата на пациентите със старото лечение има добър контрол при по-малък процент пациенти 53.0%. В групата на комбинирано лечение добър контрол има едва при 25.0%. В групата на пациентите на лечение само с метформин има най- голям процент на пациентите с добър контрол- 78.8%.

Характеризиране на общото развитие на динамиката на показателя HbA1c

В настоящото изследване са включени данни за показателят HbA1c за периода 2014 – 2020г. В таблица 24 са представени данни за средното равнище на показателя през изследвания период и изчисленият темп на прираст.

таблица 24 Средно равнище на показателя НвА1с през периода 2014-2020 г. и изчисленият за него темп на прираст

Година	НвА1с	Темп на прираст (в %)
2014	7,26	
2015	7,42	2,20
2016	6,83	-7,95
2017	7,09	3,81
2018	7,32	3,24
2019	7,30	-0,27
2020	7,53	3,15

През 2015г. е отчетено 2,2% средно годишно повишение на нивото на показателя НвА1с в сравнение с предходната 2014г. През 2016г. е отчетено 7,95% средно годишно понижение на нивото на показателя НвА1с в сравнение с 2015г. През 2017г. е отчетено 3,81% средно годишно повишение на нивото на показателя НвА1с в сравнение с предходната година. През 2018г. е отчетен 3,24% средно годишно повишение на нивото на показателя НвА1с в сравнение с предходната 2017г. През 2019г. е отчетен 0,27% средно годишно понижение на нивото на показателя НвА1с в сравнение с предходната. През 2020г. е отчетен 3,15% средно годишно повишение на нивото на показателя НвА1с в сравнение с 2019г.

Също така е изчислен и средногеометричният темп на прираст, който е 0,61%, което означава, че средното равнище на показателят НвА1с сред изследваните пациенти нараства с 0,61% средно годишно за периода 2014-2020г



фигура 24. Темп на прираст на показателя НвА1с през изследвания период

Проверка на хипотези

Проверка на хипотеза при риск за грешка 5% дали средната стойност на показателя за контрол НвА1с на пациентите подложени на новото лечение се различават съществено от средната стойност на показателя при пациентите подложени на старото лечение.

таблица 25 Разпределение на променливата показателя за контрол НвА1с

Лечение	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
НвА1с Ново лечение	161	7,06	1,400	,110
Старо лечение	205	7,42	1,558	,109

В разпределението се вижда, че и двете групи типове лечение са с над 30 единици, от което следва, че и двете групи извадки са големи и не е необходимо да бъдат проверявани с тестът на Гаус за нормално разпределение (таблица 25).

Установява се, че пациентите в първата подизвадка (пациентите с ново лечение) са 161 от общо 366, а пациентите във втората подизвадка са 250. Средната стойност на показателя за контрол НвА1с в първата подизвадка е 7,06 със стандартно отклонение $\pm 1,4$, докато пациентите в групата на старото лечение са със средна стойност за НвА1с 7,42 със стандартно отклонение $\pm 1,558$.

В таблица 26 са представени емпирични резултати за проверката на хипотезата дали наблюдаваната разлика между средните на двете групи лечения е статистически значима.

таблица 26 Емпирични резултати за проверката на хипотезата дали наблюдаваната разлика между средните на двете групи лечения

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means							
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference		
								Lower	Upper	
НвА1с	1,17	0,28	Equal variances assumed	-2,268	364	0,024	-0,356	0,157	-0,67	-0,05
			Equal variances not assumed	-2,297	357,374	0,022	-0,356	0,155	-0,66	-0,05

Направена е проверка на необходимото условие за равенство на дисперсиите в двете групи по признака „възраст“ с помощта на тестът на Леване. При него равнището на критерия за значимост $\text{Sig} = 0,28$, което е по-голямо от рискът за грешка от първи род $\alpha=0.05$, от което следва, че липсва статистически значима разлика между дисперсиите, чрез което се доказва, че условието е изпълнено. Проверка на хипотезата е направена чрез t-тест на Стюдънт: Тъй като $\text{Sig}=0.024 < 0.05 = \alpha$, то при риск за грешка 5% има основание да се твърди, че средното равнище на показателя за контрол на пациентите с новото лечение се различава съществено от средната стойност на показателя при пациентите със старото лечение, а именно се потвърждава за статистически значима

разликата в НВА1с между групата на новото лечение (НВА1с 7.06±1,4) и групата на старото лечение (НВА1с 7.42±1,558) и съответно се потвърждава по-добрия контрол на групата на новото лечение.

Хи-квадрат анализ

1. Изследване на връзката между Типът провеждано лечение и Контролът с НВА1с

За да бъде изследвана връзката е използван Хи-квадрат метода. За целите на изследването е използван статистическия софтуер SPSS.

таблица 27 Разпределение на променливите тип провеждано лечение и контрол с НВА1с

			Контрол с НВА1с		Общо
			Добър контрол	Лош контрол	
Лечение	Ново лечение	Брой	83	55	138
		Expected Брой	90,6	47,4	138,0
	Старо лечение	Брой	40	37	77
		Expected Брой	50,6	26,4	77,0
	Метформин	Брой	118	34	152
		Expected Брой	99,8	52,2	152,0
	Комбинирано	Брой	3	7	10
		Expected Брой	6,6	3,4	10,0
	Други	Брой	41	16	57
		Expected Брой	37,4	19,6	57,0
	Общо	Брой	285	149	434
		Expected Брой	285,0	149,0	434,0

В таблица 27 е представено разпределението на двете променливи, като са представени както абсолютните, така и теоретичните стойности. От разпределението на теоретичните (очакваните) стойности се вижда, че моделът отговаря на изискванията за приложението му. Първо изискване: няма теоретични стойности равни на 1. Второ изискване: има само 1 теоретична честота, която е по-малка от 5 и тя е 3,4. Като е установено, че само 10% от клетките има стойности по-малки от 5.

таблица 28 Коефициент на Пирсън

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	24,580 ^a	4	,000
Likelihood Ratio	24,617	4	,000
Linear-by-Linear Association	3,134	1	,077
N of Valid Cases	434		

a. 1 клетка (10,0%) има очакван брой по-малко от 5. Минималният очакван брой е 3,43.

B Error! Reference source not found. е представен коефициентът на Пирсън. Поради това, че равнището на значимост $Asymp\ Sig = 0.000$ приемаме за вярна алтернативната хипотеза, която гласи, че двете променливи не са независими, т.е. между тях съществува закономерна връзка. Казано по друг начин, това дали един пациент ще има добър или лош контрол зависи от провежданото лечение.

таблица 29 Коефициент на Крамер

Symmetric Measures			
		Value	Approx. Sig.
Nominal by Nominal	Phi	,238	,000
	Cramer's V	,238	,000
N of Valid Cases		434	

В таблица 29 е представен коефициентът на Крамер. При него равнището на значимост $Approx. Sig=0.000$, което е по-малко от рискът за грешка от първи род $\alpha.0,05$, следователно коефициентът е статистически значим. Стойността на коефициентът е 0,238, което показва, че изследваната връзка е слаба.

Освен връзката тип провеждано лечение и Контролът с НbA1c, се тестваха връзки на тип провеждано лечение с пола, възрастта, BMI, но определено не се установиха такива.

Проучване 2: Проспективно кохортно епидемиологично проучване на групите лекарства за лечение на ЗД тип 2, предписвани по протокол утвърждаван от Комисия по експертизи в РЗОК

За периода януари 2017 година до юни 2021 година са подадени общо 3390 протокола за разглеждане от Комисия за експертизи в РЗОК-София област. Това са протоколи за започване или поредно продължение на употребата на медикаменти за лечение на ЗД тип 2 на общо 860 пациента. Направена е обща оценка на предписване и дескриптивно проучване на групите лекарства (по фармакологичен клас) по години и са анализирани резултатите. От тези 860 пациента е извадена и анализирана и кохорта от 179 пациента стартирали лечението си с медикамент отпускан с протокол по НЗОК (т.е. първи протокол) през 2017 година и 2018 година и са проследени показателите им до юни 2021 година.

В таблица 30 са представени данни за разпределението на трите изследвани фармакологични групи лекарства по години в своето абсолютно изражение.

таблица 30 Разпределение на трите изследвани фармакологични групи лекарства по години (в абсолютно изражение)

Година	Групи Лекарства			Общо
	SGLT-2 инхибитори	GLP-1 агонисти	DPP-4 инхибитори	
2017	51	34	25	110
2018	49	73	13	135
2019	69	90	24	183
2020	42	146	29	217
2021	23	73	13	109
Общо	234	416	104	754

От таблицата ясно се вижда, че най-голям брой предписвани са лекарствата от фармакологичната група на GLP-1 агонистите. Прави впечатление също, че предписването на лекарствата от фармакологичната група на SGLT-2 инхибиторите е 2 пъти повече от предписването на лекарствата от групата на DPP-4 инхибиторите. В таблица 31 са представени данни за разпределението на трите групи медикаменти по години в своето процентно изражение.

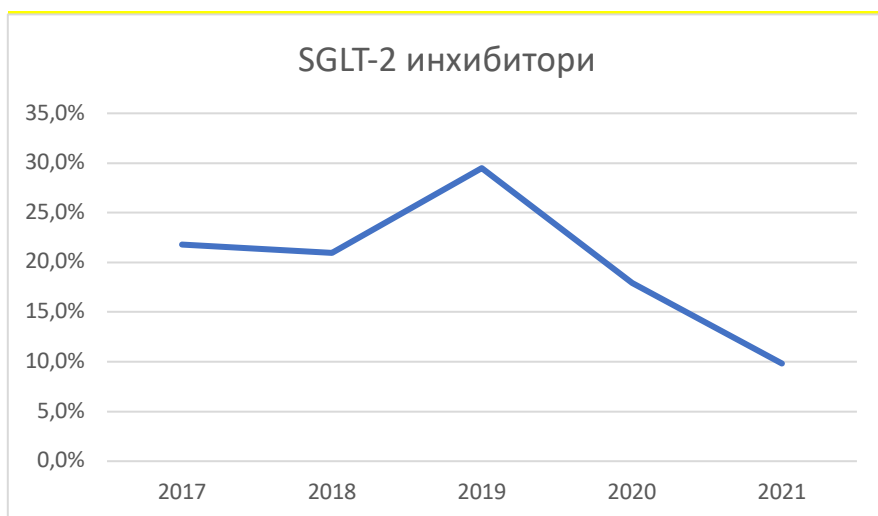
таблица 31 Разпределение на трите изследвани фармакологични групи медикаменти по години в своето процентно изражение

Година	Фармакологични групи Лекарства			Общо
	SGLT-2 инхибитори	GLP-1 агонисти	DPP-4 инхибитори	
2017	21,8%	8,2%	24,0%	14,6%
2018	20,9%	17,5%	12,5%	17,9%
2019	29,5%	21,6%	23,1%	24,3%
2020	17,9%	35,1%	27,9%	28,8%
2021	9,8%	17,5%	12,5%	14,5%
ОБЩО	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

От таблица 31 за разпределение на трите изследвани фармакологични групи медикаменти по години в своето процентно изражение се вижда една тенденция за покачване на предписването в годините на фармакологичната група на GLP-1 агонистите. Не може да се очертае тенденция на предписването на другите две фармакологични групи. Спада в процентите за 2021 година е за сметка на засечения по-кратък период, а именно за 6 месеца за тази година.

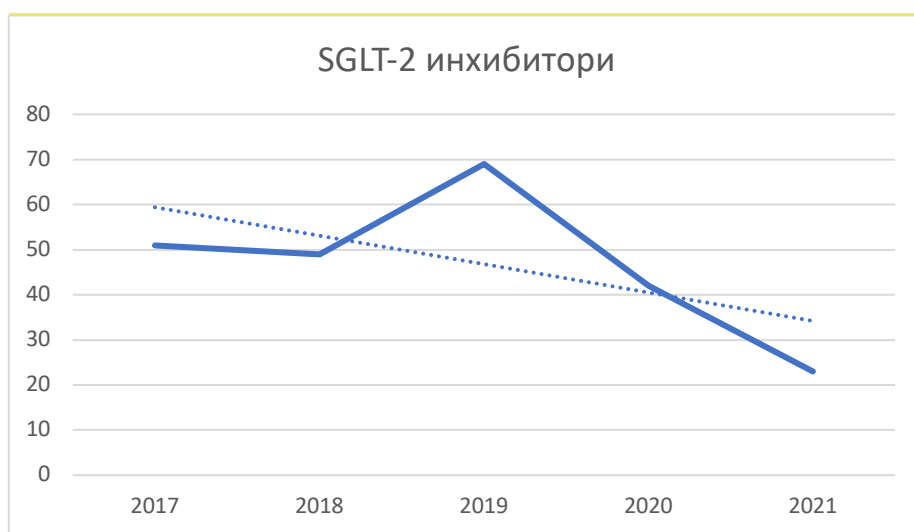
На фигура 25 е представена промяната в относителния дял разпределението на лекарствата от фармакологичната група на SGLT-2 инхибитори в периода от 2017 до 2021г. От разпределението изобразено на тази фигура се вижда, че през 2017 и 2018г нивата на предписване са около 21% и през двете години нивото на предписване на пациентите му не се променя значително, но през 2019г се наблюдава рязко увеличение на предписването на SGLT-2 инхибитори като достига около 30% от всички лекарства изписвани с протокол по НЗОК. През следващите две години се наблюдава спад в предписването на тази група медикаменти, като през 2020г. той достига 18%, а през 2021г

пада на още по-ниско ниво от 10%. Като цяло се наблюдава понижаване на предписването на лекарствата от фармакологичната група на SGLT-2 инхибиторите.



фигура 25. Промяна в относителния дял на лекарствата от фармакологичната група на SGLT-2 инхибиторите в периода от 2017 до 2021г.

На фигура 26 са представени данните от абсолютното изражение на SGLT-2 инхибиторите, като е очертана и трендовата линия. Тук ясно се вижда спадът на предписването на тази група лекарства с течение на времето.



фигура 26. Промяна в относителния дял на лекарствата от фармакологичната група на SGLT-2 инхибиторите в периода от 2017 до 2021г.(в абсолютна стойност)

За да можем да твърдим, че имаме наличие на тенденция на развитие са изчислени коефициентите на Кендал и на Спирман. Резултатите са представени в таблица 23. Коефициентът на Кендал е равен на $-0,600$, което потвърждава отрицателния наклон на кривата и това, че се наблюдава спад в предписването на медикамента, но равнището на значимост е $0,142$, което е по-високо от рискът за грешка от първи род $0,05$. Това ни показва, че коефициентът на Кендал не е статистически значим и в изследвания динамичен ред не е налице тренд. Същият резултат се наблюдава и при коефициента на

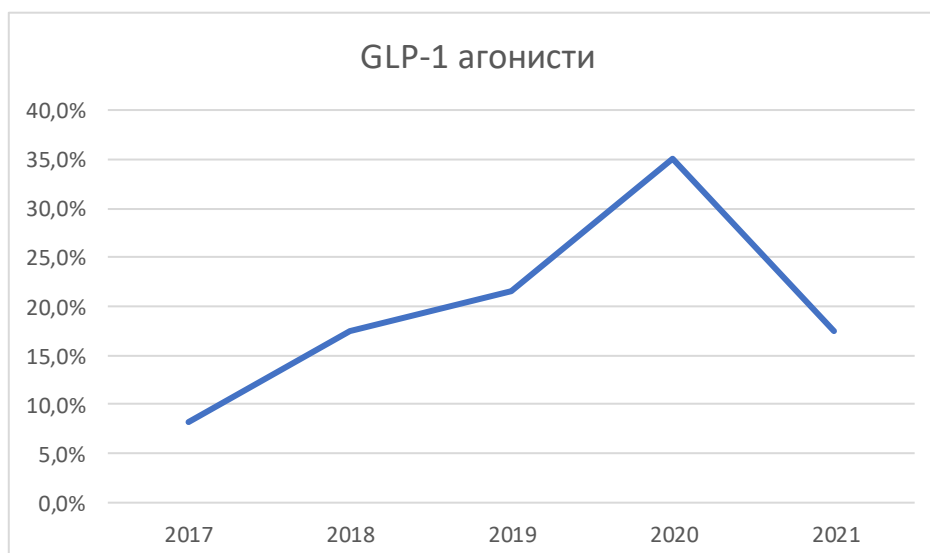
Спирман, който е -0,700. Той също не е статистически значим, тъй като равнището на значимост 0,188 е по-високо от рискът за грешка 0,05.

От резултатите от проведените тестове се вижда, че няма ясно изразена тенденция на развитие, но от графиката на фигура 26 се вижда, че несъмнено има понижаване в нивата на предписване на медикамента като изключим 2019г., през която се е наблюдавало увеличение.

Табл. 1. Представяне на тенденция на развитие с изчислени коефициентите на Кендал и на Спирман

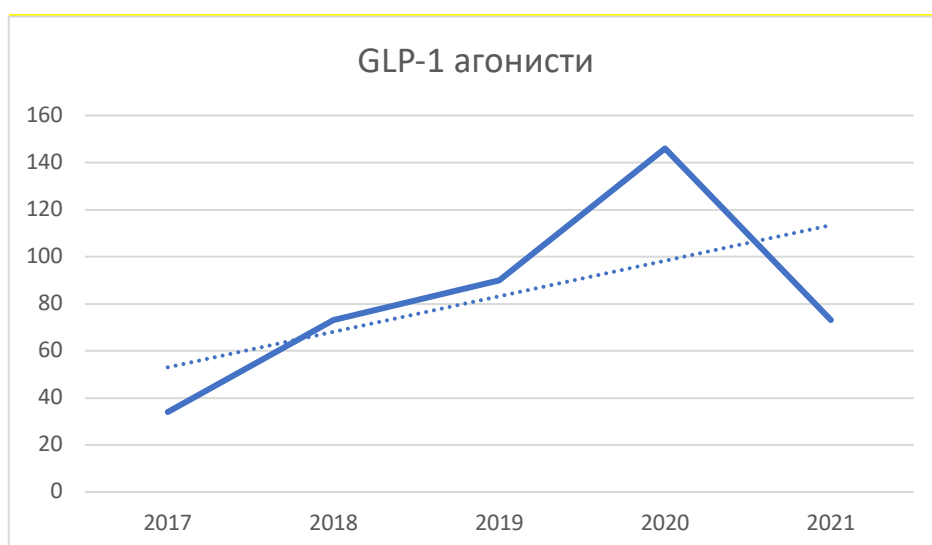
			Година	SGLT 2
Kendall's tau_b	Година	Correlation Coefficient	1,000	-,600
		Sig. (2-tailed)		,142
	N	5	5	
	SGLT_2	Correlation Coefficient	-,600	1,000
Sig. (2-tailed)		,142		
Spearman's rho	Година	Correlation Coefficient	1,000	-,700
		Sig. (2-tailed)		,188
	N	5	5	
	SGLT_2	Correlation Coefficient	-,700	1,000
Sig. (2-tailed)		,188		
N	5	5		

На фигура 27 е представено разпределението на лекарствата от фармакологичната група на GLP-1 агонисти в периода от 2017 до 2021г. От разпределението се вижда, че от 2017 до 2020г се наблюдава възходяща крива, от което съдим за увеличението на нивата на предписване на медикаменти, които са GLP-1 агонисти, като през 2017г. се наблюдават около 8%, а през 2020г. Стават цели 35%, но през 2021г. се наблюдава рязко намаление на предписването на този тип лекарства като то достига около 17%. Като цяло се наблюдава нарастване на предписването на GLP-1 агонисти.



фигура 27. Разпределение на лекарствата от фармакологичната група на GLP-1 агонисти в периода от 2017 до 2021г.

На фигура 28 са представени дискретивно данните от абсолютното разпределение на предписаните GLP-1 агонисти, като е очертана и трендовата линия. Тук ясно се вижда увеличението на предписването на тази група лекарства в изследвания период.



фигура 28. Трендова линия на предписаните GLP-1 агонисти

За да можем да твърдим, че имаме наличие на възходяща тенденция на развитие, отново, са изчислени коефициентите на Кендал и на Спирман. Резултатите са представени в таблица 32. Коефициентът на Кендал е равен на 0,527, което потвърждава възходящия наклон на кривата и това, че се наблюдава увеличение в предписването на медикамента, но равнището на значимост е 0,207, което е по-високо от рискът за грешка от първи род 0,05. Това ни показва, че коефициентът на Кендал не е статистически значим и в изследвания динамичен ред няма налична тенденция на развитие. Същият резултат се наблюдава и при коефициента на Спирман, който е 0,564. Той също не е статистически

значим, поради това, че равнището на значимост 0,322 е по-високо от рискът за грешка 0,05.

От резултатите от проведените тестове се вижда, че няма ясно изразена тенденция на развитие, но от графиката на таблица 32 се вижда, че несъмнено има увеличение в нивата на предписване на медикамента като изключим последната 2021г., през която се наблюдава намаление.

таблица 32 Изчислени коефициентите на Кендал и на Спирман за тренда на развитие на GLP-1 агонистите

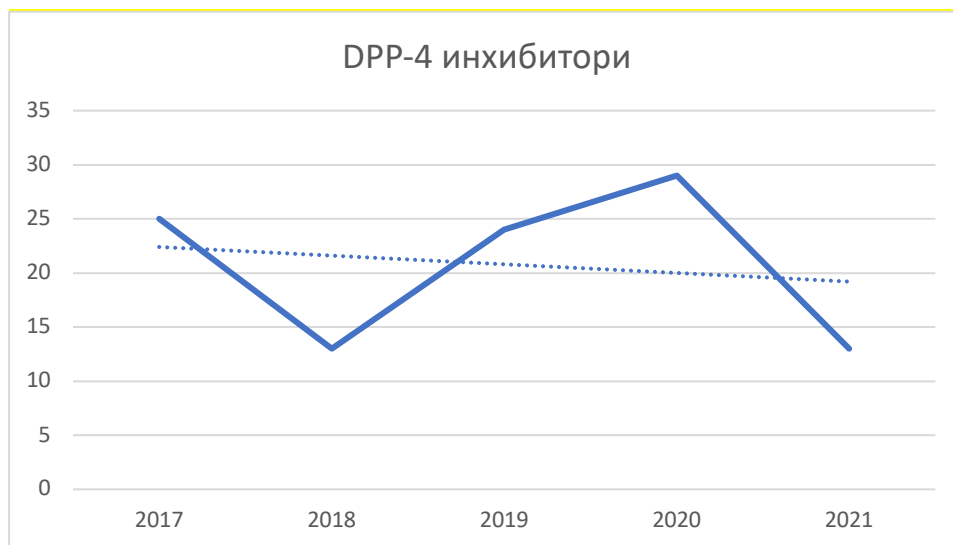
			Година	GLP-1
Kendall's tau_b	Година	Correlation Coefficient	1,000	,527
		Sig. (2-tailed)		,207
		N	5	5
GLP-1 агонисти	GLP-1 агонисти	Correlation Coefficient	,527	1,000
		Sig. (2-tailed)	,207	
		N	5	5
Spearman's rho	Година	Correlation Coefficient	1,000	,564
		Sig. (2-tailed)		,322
		N	5	5
GLP-1 агонисти	GLP-1 агонисти	Correlation Coefficient	,564	1,000
		Sig. (2-tailed)	,322	
		N	5	5

На фигура 29 е представено разпределението на лекарствата от фармакологичната група на DPP-4 инхибитори в периода от 2017 до 2021г. Вижда, се че от 2017 до 2018г. се наблюдава намаляване на нивата на предписване на медикаменти като от 24% намаляват на 12,5%. От 2018 до 2020г. може да се проследи увеличение па предписването като през 2020г нивата са около 28%. През последната година се наблюдава спад на 12,5%.



фигура 29. Разпределение на лекарствата от фармакологичната група на DPP-4 инхибитори в периода от 2017 до 2021г.

На фигура 30 са представени данните от абсолютното разпределение на медикамента като е очертана и трендовата линия. Тук се вижда намаление на предписването на медикамента в периода 2017-2021г.



фигура 30. Трендова линия на предписаните DPP-4 инхибиторите

За да се потвърди наличие на низходяща тенденция на развитие, отново, са изчислени коефициентите на Кендал и на Спирман. Резултатите са представени в таблица 33. Коефициентът на Кендал е равен на $-0,105$, което потвърждава низходящия наклон на кривата и това, че се наблюдава намаление в предписването на медикамента, но равнището на значимост е $0,801$, което е по-високо от рискът за грешка от първи род $0,05$, т.е. коефициентът на Кендал не е статистически значим и в изследвания динамичен ред няма налична тенденция на развитие. Същият резултат се наблюдава и при коефициента на Спирман, който е $-0,154$. Той също не е статистически значим, поради това, че равнището на значимост $0,805$ е по-високо от рискът за грешка $0,05$.

От резултатите от проведените тестове се вижда, че няма ясно изразена тенденция на развитие и при медикамента DPP-4 инхибитори, но от графиката на фигура 30 се вижда, че като цяло има намаление в нивата на предписване на медикамента, но това намаление е по-малко от намалението при SGLT-2 инхибиторите.

таблица 33 Изчислени коефициентите на Кендал и на Спирман за тренда на развитие на DPP-4 инхибиторите

			Година	DPP_4
Kendall's tau_b	Година	Correlation Coefficient	1,000	-,105
		Sig. (2-tailed)		,801
		N	5	5
	DPP_4	Correlation Coefficient	-,105	1,000
		Sig. (2-tailed)	,801	
		N	5	5
Spearman's rho	Година	Correlation Coefficient	1,000	-,154
		Sig. (2-tailed)		,805
		N	5	5
	DPP_4	Correlation Coefficient	-,154	1,000
		Sig. (2-tailed)	,805	
		N	5	5

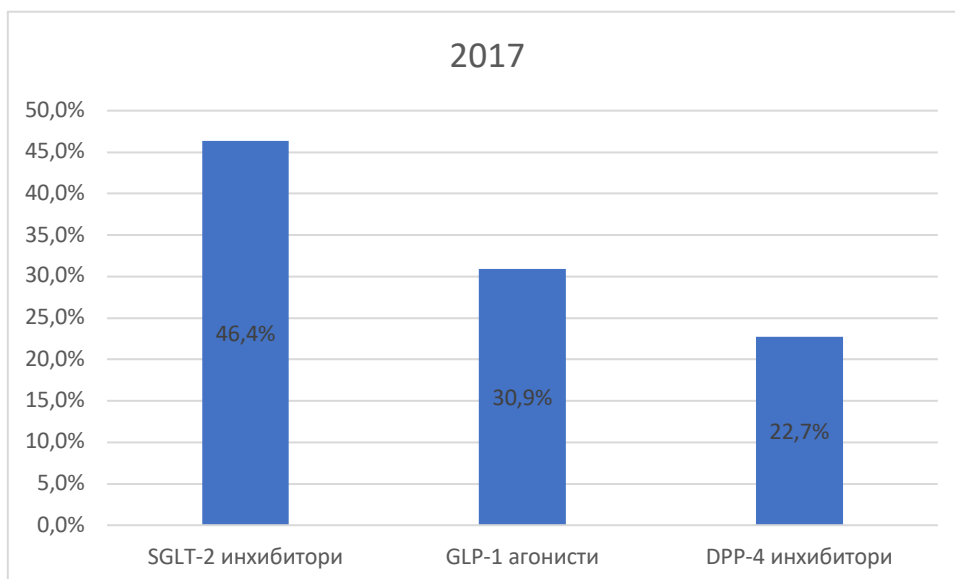
На таблица 34 е представено разпределението на групите лекарства във всяка от годините в тяхната процентна форма по години.

таблица 34 Разпределение по години на различните фармакологични групи лекарства

година	Фармакологични групи лекарства			Общо
	SGLT-2 инхибитори	GLP-1 агонисти	DPP-4 инхибитори	
2017	46,4%	30,9%	22,7%	100,0%
2018	36,3%	54,1%	9,6%	100,0%
2019	37,7%	49,2%	13,1%	100,0%
2020	19,4%	67,3%	13,4%	100,0%
2021	21,1%	67,0%	11,9%	100,0%
Общо	31,0%	55,2%	13,8%	100,0%

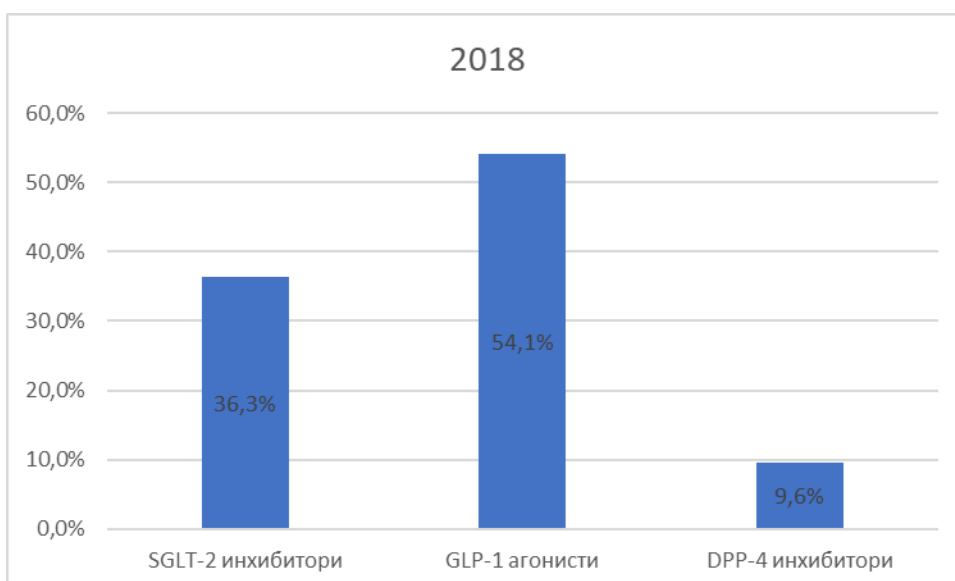
От таблицата за разпределение по години на различните фармакологични групи лекарства (таблица 34) се вижда, че през 2017 година превалява предписването на лекарства от фармакологичната група на SGLT-2 инхибиторите. След това от 2018 до 2021 година превалява предписването на лекарства от групата на GLP-1 агонистите. За целия период предписването на лекарствата от групата на SGLT-2 инхибиторите е два пъти и повече от предписването на лекарствата от групата на DPP-4 инхибиторите.

На фигура 31 е представено разпределението на групите медикаменти през 2017г. Тук може да се види, че медикаментът SGLT-2 инхибитори е с най-голям дял сред предписваните медикаменти 46,4%. След него е GLP-1 агонисти с 30,9%. Най-малък за 2017г. е дялът на DPP-4 инхибитори с 22,7%.



фигура 31. Разпределение на групите медикаменти през 2017г.

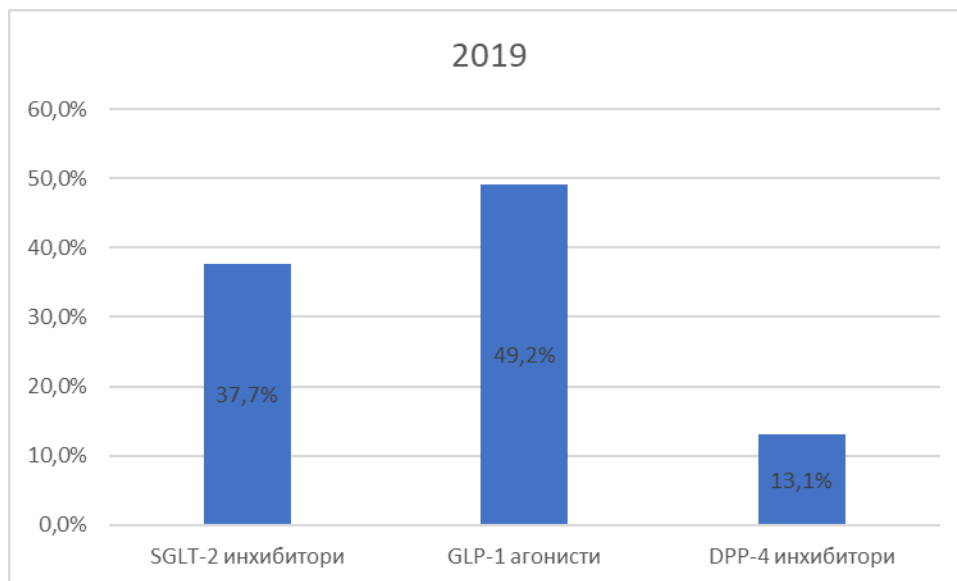
На фигура 32 е представено разпределението на групите медикаменти през 2018г. Тук се наблюдава промяна в дялът на предписване на медикаменти, като GLP-1 агонисти е с най-голям дял сред предписваните медикаменти с 54,1%. След него е SGLT-2 инхибитори с 36,3%. Най-малък за 2018г. отново е дялът на DPP-4 инхибитори с 9,6%. Като определено се наблюдава спад в предписването му в сравнение с 2017г.



фигура 32. Разпределение на групите медикаменти през 2018г.

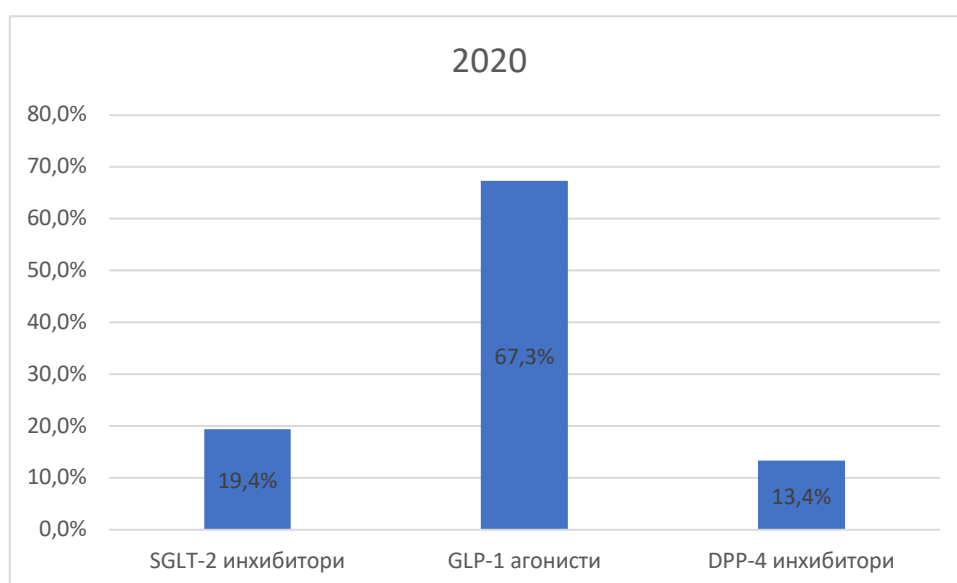
На фигура 33 е представено разпределението на групите медикаменти през 2019г. Тук се наблюдава запазване на общата картина на дялът на предписваните на медикаменти относно 2018г, като се наблюдават известни промени в дяловете. GLP-1 агонисти е с най-голям дял сред предписваните медикаменти с 49,2%. След него е SGLT-2 инхибитори с 37,7%. Най-малък за 2019г. отново е дялът на DPP-4 инхибитори с 13,1%.

Като определено се вижда, че в малка степен увеличение на дялът на предписването му в сравнение с 2018г.



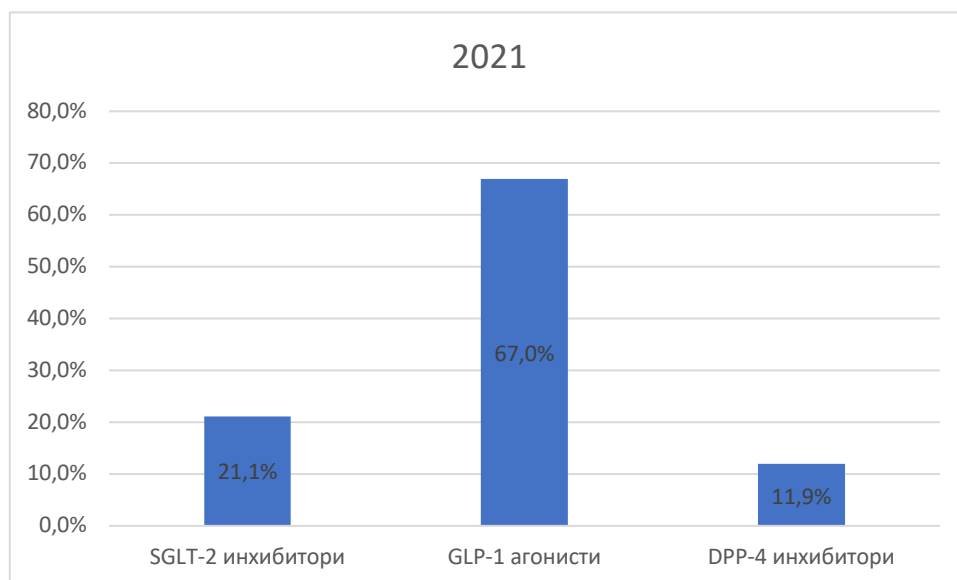
фигура 33. Разпределение на групите медикаменти през 2019г.

На фигура 34 е представено разпределението на групите медикаменти през 2020г. Тук, отново, се наблюдава запазване на общата картина на дяловете на предписваните на медикаменти относно 2019г, като се наблюдават промени в размера на дяловете. GLP-1 агонисти е с най-голям дял сред предписваните медикаменти с 67,3%. В сравнение с предходните години се отбелязва значително увеличение на процента на предписването му. След него е SGLT-2 инхибитори с 19,4%. При този медикамент се наблюдава спад в процентното му изражение. Най-малък за 2020г. отново е дялът на DPP-4 инхибитори с 13,4%. Като този медикамент запазва своя процентен дял на нивото на предходната година.



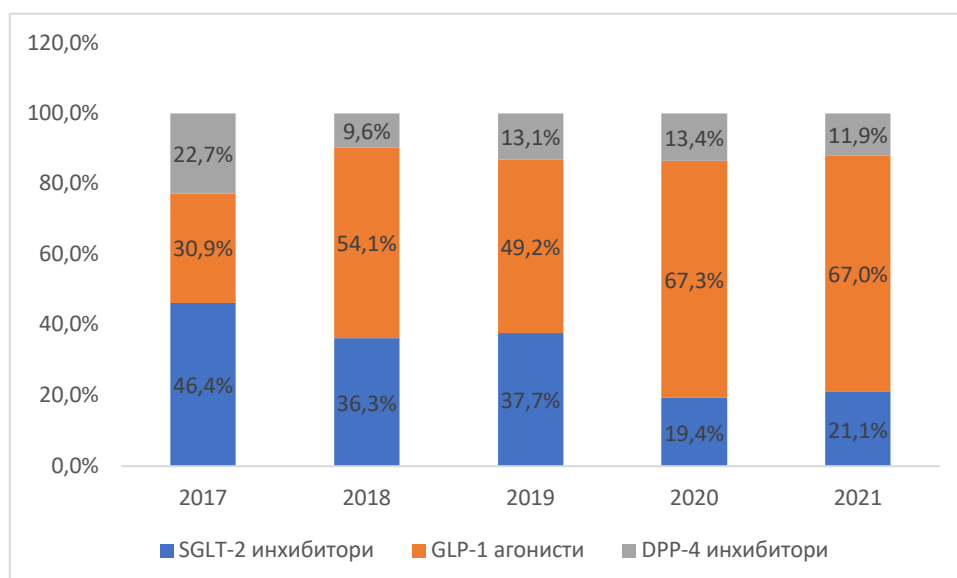
фигура 34. Разпределение на групите медикаменти през 2020г.

На фигура 35 е представено разпределението на групите медикаменти през 2021г. Тук, отново, се наблюдава запазване на общата картина на дяловете на предписваните на медикаменти относно предходните години, като се наблюдават относително малки промени в размера на дяловете. GLP-1 агонисти е с дял 67,0%. След него е SGLT-2 инхибитори с 21,1% и DPP-4 инхибитори с 11,9%.



фигура 35. Разпределение на групите медикаменти през 2021г.

На фигура 36 може да се проследи предписването и на трите медикамента през отделните години, които обхваща изследването, които минават през одобрение на НЗОК. Като ясно се очитава, че DPP-4 инхибитори през всичките пет години имат най-малък процентен дял. Най-малко е предписван през 2018г с 9,6%, а най-много през 2017г с 22,7%. Медикаментът, който е предписван с най-голям процентен дял е GLP-1 агонисти. Единствено през 2017г най-голям процентен дял има SGLT-2 инхибитори, който в останалите години поддържа средни процентни дялове. GLP-1 агонисти най-малко е предписван през 2017г с 30,9%, а най-много през 2020г с 67,3%. SGLT-2 инхибитори най-малко е предписван през 2020 с 19,4%, а най-много през 2017г с 46,4%. Общата картина показва превес в предписването на GLP-1 агонисти.



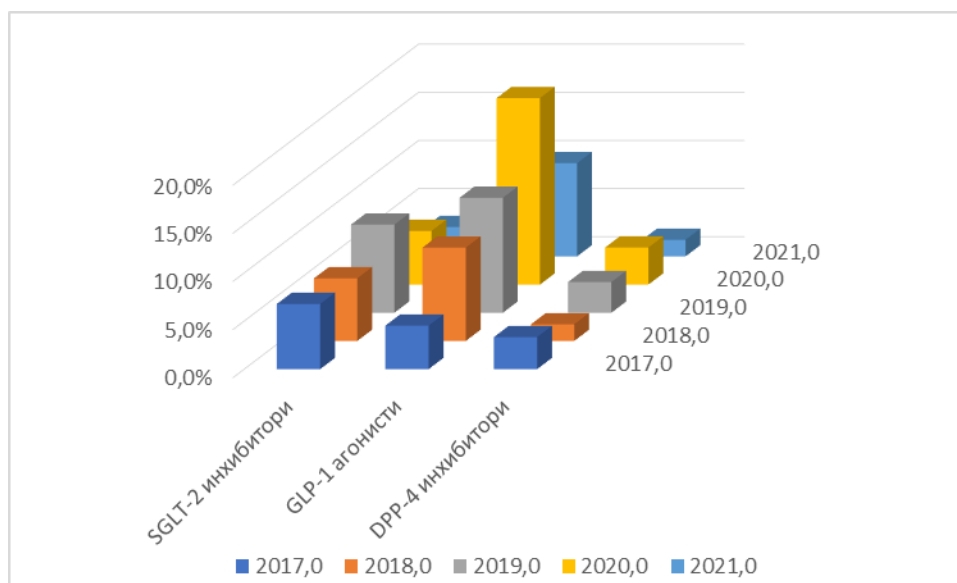
фигура 36. Предписване на трите фармакологични групи лекарства през отделните години

На таблица 35 е представено разпределението на групите медикаменти по години като процентен дял от общия брой изследвани пациенти за петте години от първите протоколи по трите групи общо.

таблица 35 Разпределение на групите медикаменти по години като процентен дял от общия брой

	% от Общо	Групи Лекарства			Общо
		SGLT-2 инхибитори	GLP-1 агонисти	DPP-4 инхибитори	
година 2017,0		6,8%	4,5%	3,3%	14,6%
2018,0		6,5%	9,7%	1,7%	17,9%
2019,0		9,2%	11,9%	3,2%	24,3%
2020,0		5,6%	19,4%	3,8%	28,8%
2021,0		3,1%	9,7%	1,7%	14,5%
Общо		31,0%	55,2%	13,8%	100,0%

На изображението на фигура 37 фигура 27. Разпределение на лекарствата от фармакологичната група на GLP-1 агонисти в периода от 2017 до 2021г. ясно се вижда, че сред трите фармакологични групи медикаменти, предписвани с протокол НЗОК в пет годишния период, най-голям процентен дял на предписване имат GLP-1 агонисти 2020 година около 19%, а най-малък процентен дял се наблюдава при DPP-4 инхибитори през 2018 година и през 2021 година, като и през двете години се наблюдава 1,7% от общото.



фигура 37 Тримерно графично представяне на лекарствата от трите фармакологични групи по НЗОК за 5 годишен период

За периода от януари 2017 година до юни 2021 година са подадени общо 3390 протокола за разглеждане от експертната комисия на РЗОК София-област. Това са протоколи за започване или поредно продължение на медикаменти за лечение на ЗД тип 2 на общо 860 пациента. От тези 860 пациента е извадена и анализирана кохорта от 179 пациента стартирали лечението си с медикамент отпускан с протокол по НЗОК (т.е. първи протокол) през 2017 година и 2018 година и са проследени показателите им до юни 2021 година. Беше поставен изследователски въпрос: Сменят ли пациентите лечението си и каква е честотата на тези смени? Както знаем, смяната на лечението се дължи най-често на непостигане на желания контрол на гликемиите или доста по-рядко, на възникнали нежелани лекарствени реакции. Това е залегнало и в критериите на НЗОК за продължение на протокол за изписване на медикаменти за лечение на ЗД тип 2 на всеки 6 месеца.

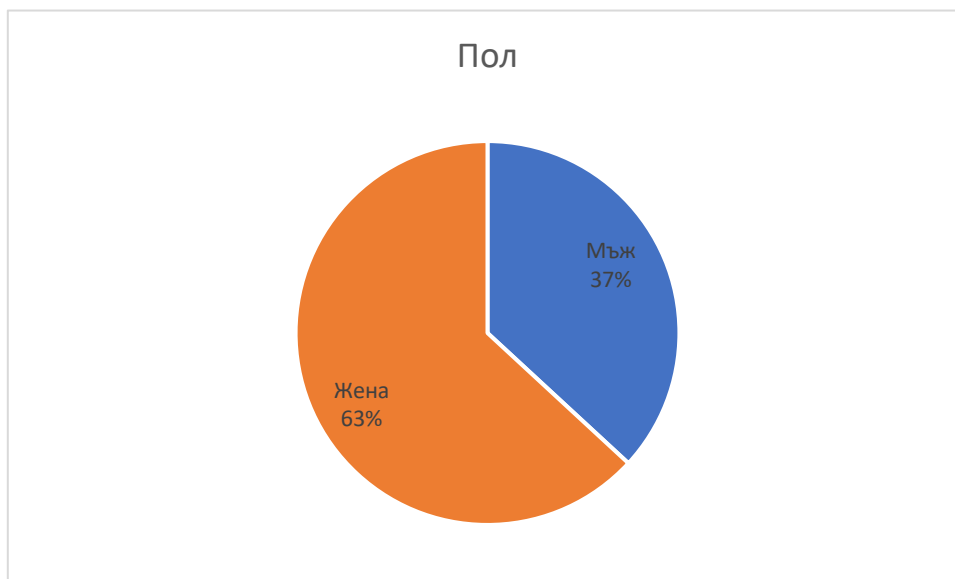
Едномерни честотни разпределения

Антропометрични данни

На таблица 36 са представени данни относно разпределението по пол на пациентите. От общо 179 пациента стартирали лечението си през 2017 и 2018 година с медикамент за ЗД тип 2 отпускан с протокол по НЗОК мъжете са 36,9%, а жените 63,1%.

таблица 36 Разпределение по пол на пациентите подали първи протокол през 2017 и 2018 година.

Пол		Честота	Процент
Valid	Мъж	66	36,9
	Жена	113	63,1
	Общо	179	100,0

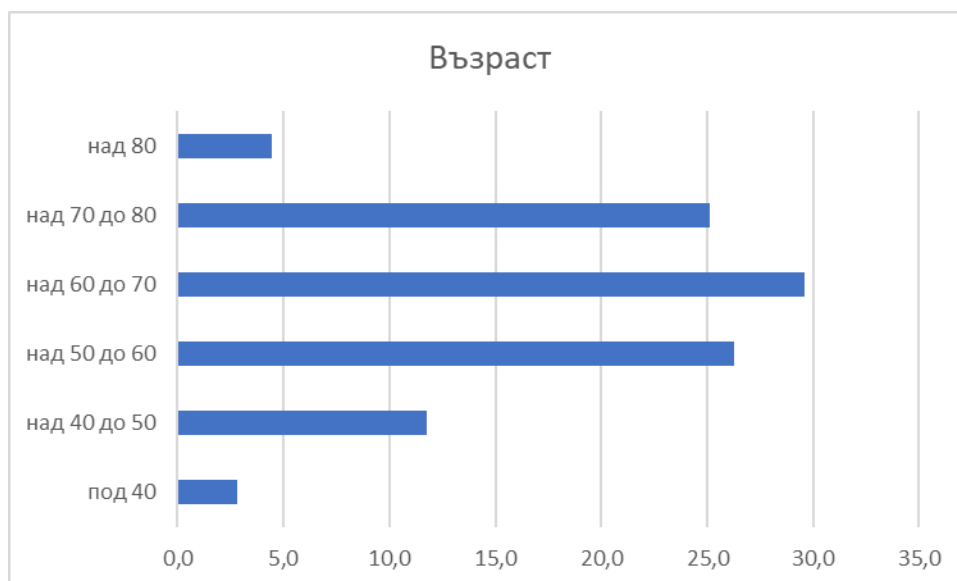


фигура 38 Графично разпределение на пациентите по пол

таблица 37 Разпределение по възраст на изследваните пациенти.

		Честота	Процент
Valid	под 40	5	2,8
	над 40 до 50	21	11,7
	над 50 до 60	47	26,3
	над 60 до 70	53	29,6
	над 70 до 80	45	25,1
	над 80	8	4,5
	Общо	179	100,0

На таблица 37 е представено разпределението по възраст на изследваните пациенти. Най-много са пациентите над 60 до 70 годишна възраст 29.6%, а най-малко са тези под 40 годишна възраст само 2,8%.



фигура 39 Разпределение по възраст на изследваните пациенти

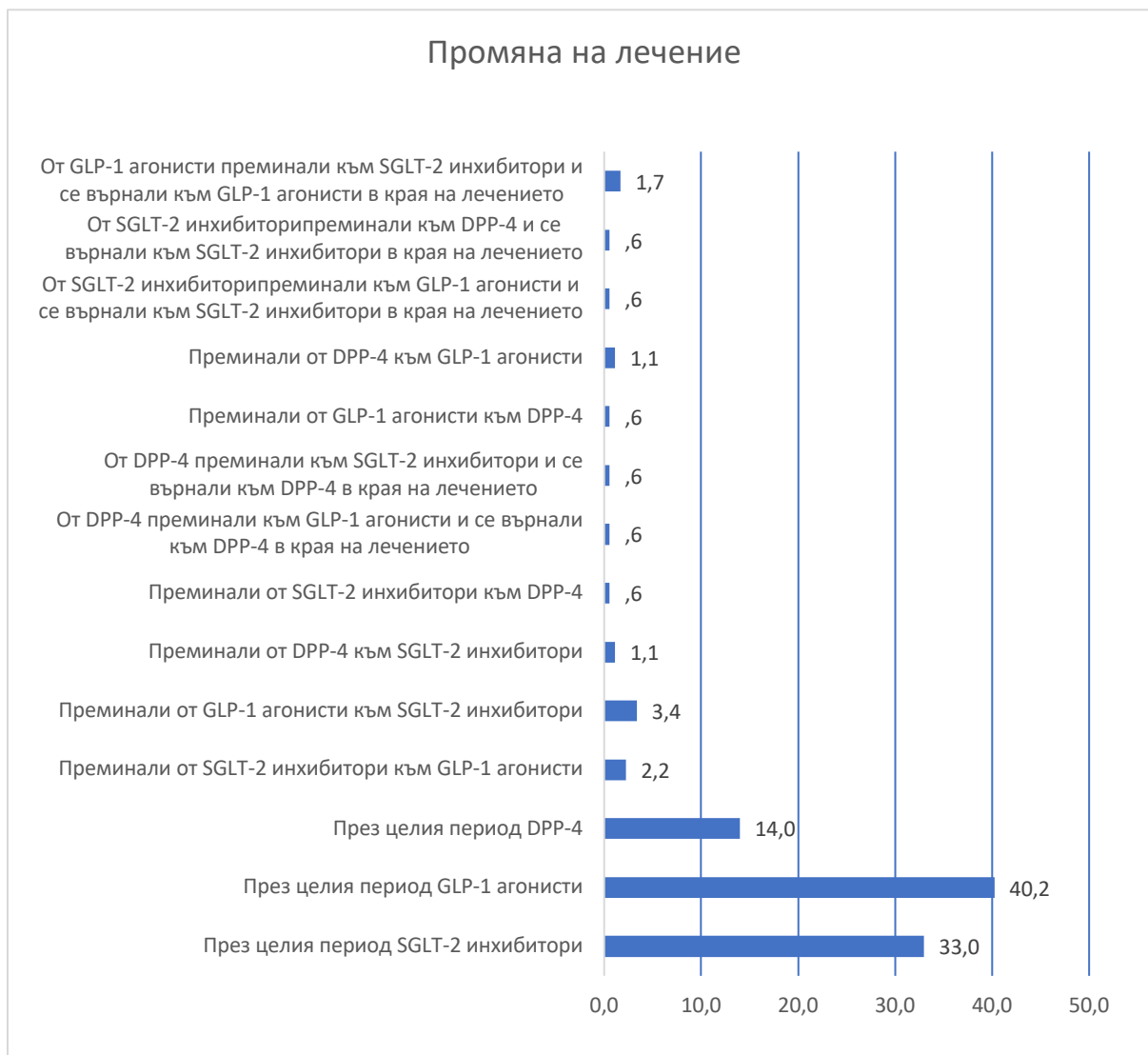
За извадената кохорта от 179 пациента стартирали лечението си с медикамент отпускан с протокол по НЗОК (т.е. първи протокол) през 2017 година и 2018 година са проследени показателите им до юни 2021 година. Беше поставен изследователски въпрос: Сменят ли пациентите лечението си и каква е честотата на тези смени? Както знаем, смяната на лечението се дължи най-често на непостигане на желания контрол на гликемиите или доста по-рядко, на възникнали нежелани лекарствени реакции.

таблица 38 Промяна на фармакотерапията по време на изследвания период на лечение

		Честота	Процент
Valid	През целия период SGLT-2	59	33,0
	През целия период GLP-1	72	40,2
	През целия период DPP-4	25	14,0
	Преминали от SGLT-2 към GLP-1	4	2,2
	Преминали от GLP-1 към SGLT-2	6	3,4
	Преминали от DPP-4 към SGLT-2	2	1,1
	Преминали от SGLT-2 към DPP-4	1	,6
	От DPP-4 преминали към GLP-1 и се върнали към DPP-4 в края на лечението	1	,6
	От DPP-4 преминали към SGLT-2 и се върнали към DPP-4 в края на лечението	1	,6
	Преминали от GLP-1 към DPP-4	1	,6
	Преминали от DPP-4 към GLP-1	2	1,1
	От SGLT-2 преминали към GLP-1 и се върнали към SGLT-2 в края на лечението	1	,6
	От SGLT-2 преминали към DPP-4 и се върнали към SGLT-2 в края на лечението	1	,6
	От GLP-1 преминали към SGLT-2 и се върнали към GLP-1 в края на лечението	3	1,7
	Общо	179	100,0

На таблица 38 са представени данни за абсолютните стойности и процентното съотношение на развитието на лечението при пациентите. Ясно се вижда, че най-високи

са процентите на пациентите лекувани с GLP-1 40,2% и SGLT-2 33% през целия изследван период, като тези пациенти са приемали само и единствено медикаменти от тези групи. Най-малък процент са пациентите, при които се наблюдава преминаване от SGLT-2 към DPP-4, преминаване от GLP-1 към DPP-4, от DPP-4 преминали към GLP-1 и се върнали към DPP-4 в края на лечението, от DPP-4 преминали към SGLT-2 и се върнали към DPP-4 в края на лечението, от SGLT-2 преминали към GLP-1 и се върнали към SGLT-2 в края на лечението и от SGLT-2 преминали към DPP-4 и се върнали към SGLT-2 в края на лечението. При всички тези групи се наблюдава 0,6% или по един пациент в група на фона на 179 изследвани. Немалък процент пациенти са преминали от DPP-4 инхибитор или GLP-1 агонист към лечение със SGLT-2 инхибитор, а именно 10 пациента или 5.6%. От SGLT-2 и DPP-4 към лечение с GLP-1 са преминали общо 9 пациента или 5.0% от пациентите. Към лечение с DPP-4 инхибитор са преминали едва 4 пациента или 2.2% от пациентите. Общо 23 пациента или 12.8% от пациентите преминават от един медикамент на друг за изследвания период, като тези смени най-често се налагат в търсене на най-ефективното за пациента лечение.



фигура 40. Промяна на лечението и преминаване от една фармакологична група лекарства към друга

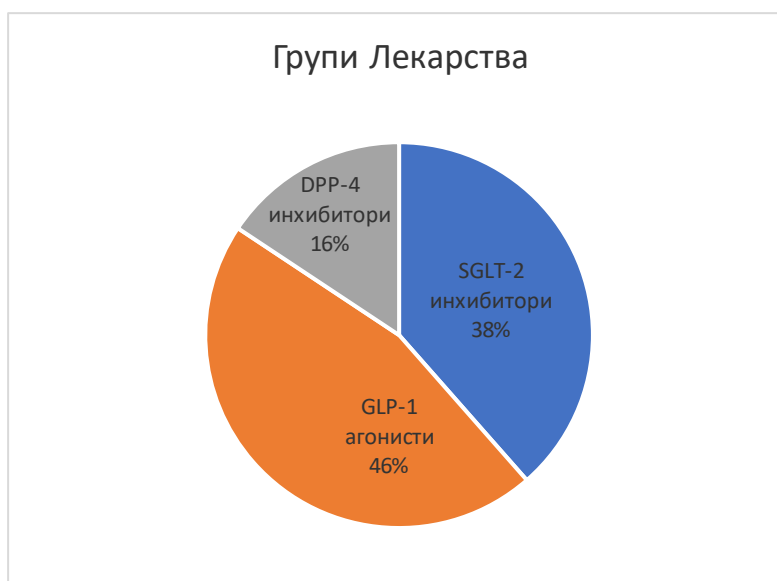
На фигура 40 онагледено е изобразено лечението на тези 179 пациента за изследвания период. Най много са пациентите които през цялото време са на лечение с GLP-1 агонист 40.2% т.е. лечение стабилно във времето, следвани от групата които през целия период са на лечение със SGLT-2 инхибитори- 33.0%. От фигурата се вижда и големите варианти на преминаване от един вид лечение в друго, а именно 12.8% от пациентите променят своето лечение за изследвания период в търсене на най-ефективното за тях лечение.

Засече се и разпределението на фармакологичните групи лекарства в края на изследвания период.

таблица 39 Разпределение по фармакологични групи лекарства

		Честота	Процент
Valid	SGLT-2 инхибитори	69	38,5
	GLP-1 агонисти	82	45,8
	DPP-4 инхибитори	28	15,6
	Общо	179	100,0

В таблица 39 са представени данни с фармакологичните групи лекарства, които пациентите приемат в последното си посещение. Наблюдава се най-висок процентна използване на GLP-1 агонисти 45,8%, а най-малък е процента при DPP-4 инхибитори само 15,6%. Графично данните са представени на следващата фигура.



фигура 41. Графично разпределение по фармакологични групи лекарства

Гликирания хемоглобин е показател, който дава информация за гликемичния статус на пациента ретроспективно (между 8 и 12 седмици назад). Той е един стандартизиран тест за дългосрочна оценка на резултата от лечението. Ето защо той фигурира и в критериите на НЗОК за първоначално предписване и последващо продължение на лекарствата за лечение за ЗД тип 2 с протокол. И въпреки че, терапевтичните цели трябва да са индивидуализирани според възраста на пациента, давността на ЗД, съпътстващите заболявания и усложненията на заболяването, таргетните

стойности за добър гликемичен контрол е HbA1c под 7% в повечето случаи. По стойност на HbA1c под и над 7% са разпределени и пациентите в края на изследвания период в нашето проучване, за да се отчете степента на постигане на добър гликемичен контрол.

таблица 40 Разпределение на изследваните пациенти по признака „Гликиран хемоглобин“ при последното им посещение

		Честота	Процент
Valid	по-малко или равно на 7,0	118	65,9
	повече от 7,0	61	34,1
	Общо	179	100,0

В таблица 40 и фигура 42 са представени данни за разпределението на изследваните пациенти по признака „Гликиран хемоглобин“ при последното им посещение. Всички пациенти при първото посещение са с Гликиран хемоглобин над 7.0. Като се наблюдава, че при 65,9% от пациентите показателя е със стойност по-малка или равна на 7,0 , т.е. е постигнат добър контрол на гликемиите. При останалите 34,1% се наблюдаван стойности над 7,0 , което показва все още неоптимален контрол.



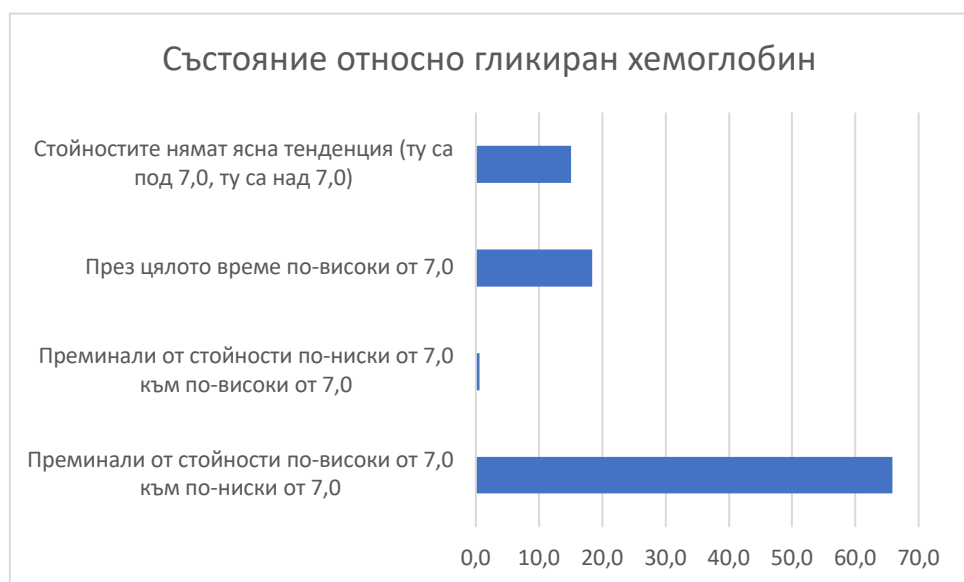
фигура 42. Графично представяне на разпределение на пациентите в зависимост от постигнатата стойност на гликирания хемоглобин

Една от основните цели след поставяне на диагнозата ЗД и стартиране на лечението е да се постигне оптимален контрол на гликемиите и таргетни стойности на HbA1c. Доказано е, че всяко намаляване на HbA1c все по-близо до индивидуалните прицелните стойности намалява риска от развитие на микро- и макро-васкуларните усложнения на заболяването. По всички световни препоръки понастоящем спада в HbA1c е един от индикаторите, който се проследява за оценка на ефективността на лечение.

таблица 41 Състояние на пациентите относно показателя "гликиран хемоглобин"

		Честота	Процент
Valid	Преминали от стойности по-високи от 7,0 към по-ниски от 7,0	118	65,9
	Преминали от стойности по-ниски от 7,0 към по-високи от 7,0	1	,6
	През цялото време по-високи от 7,0	33	18,4
	Стойностите нямат ясна тенденция (ту са под 7,0, ту са над 7,0)	27	15,1
Общо		179	100,0

В таблица 41 са представени данни за състоянието на пациентите относно показателя гликиран хемоглобин. От всички пациенти 65,9% са преминали от стойности по-високи от 7,0 към стойности по-ниски от 7,0. Най-малко са пациентите преминали от стойности по-ниски от 7,0 към по-високи от 7,0 или това са 0,6% или само един пациент на фона на 179 изследвани пациенти. Тези данни са представени графично и на следващата фигура (фигура 43).



фигура 43. Графично представяне на пациентите, разпределени по показателя "гликиран хемоглобин"

таблица 42 Разпределение на броя пациенти преминали на лечение с инсулин

		Честота	Процент
Valid	Да	5	2,8
	Не	174	97,2
	Общо	179	100,0

На таблица 42 са представени данни за разпределението на пациентите по отношение на признака „Инсулин“. Сред изследваната група пациенти 97,2% не използват медикамента инсулин, а 2,8% го използват. Това са пациенти, при които не се е постигнал добър контрол на гликемиите с провежданото лечение и поради HbA1c над 7,5% се е наложило включване на инсулин към терапията. Тези данни са представени и на следващата фигура (фигура 44).



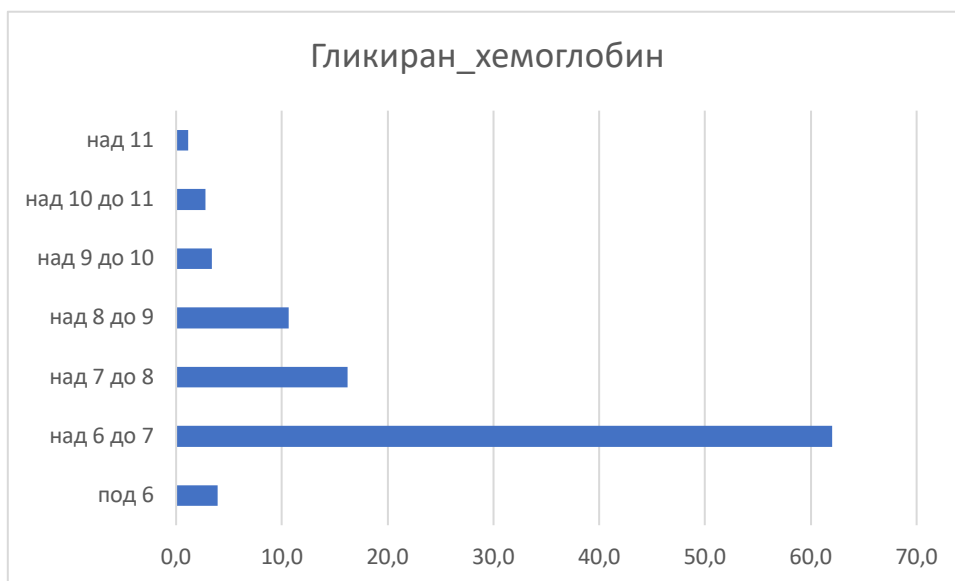
фигура 44. Графично представяне на разпределението на пациентите по отношение на признака „Инсулин“

таблица 43 Разпределение на пациентите относно показателя „гликиран хемоглобин“ разделен на 7 групи според стойността на показателя

Гликиран хемоглобин

		Честота	Процент
Valid	под 6	7	3,9
	над 6 до 7	111	62,0
	над 7 до 8	29	16,2
	над 8 до 9	19	10,6
	над 9 до 10	6	3,4
	над 10 до 11	5	2,8
	над 11	2	1,1
	Общо	179	100,0

На таблица 43 са представени данни за гликирания хемоглобин като този път е разделен на 7 групи според стойностите на показателя. Оказва се, че най-много пациенти 62% при последното си посещение са имали стойности над 6 до 7. Като групата, при която се наблюдава най-малък процент само 1,1% е с пациенти, чиято стойност на показателя е над 11. Данните са представени графично на фигура 45. Доказано е, че колкото по близо до прицелните стойности е HbA1c, толкова по-малък е риска да се развият хронични усложнения на заболяването. Всяко понижаване на стойността на HbA1c с 1% намалява риска от усложнения: с 12% на риска от инсулт, с 14% риска от инфаркт, с 16% риска от сърдечна недостатъчност и с 43% риска от ампутации.



фигура 45 Графично представяне на разпределение на пациентите относно показателя „гликиран хемоглобин“ разделен на 7 групи според стойността на показателя

Една от целите на ОЗТ е да се докаже ефективността на лекарствения продукт, обект на оценка, като се използват различни биологични маркери. При ЗД тип 2 най-утвърден и световно признат маркер за ефективността на лечението е НВА1с. Ето защо и нашата цел в провежданото проучване е да проследим при различните лекарствени групи каква е промяната в абсолютната му стойност и постигат ли се прицелни стойности на добър дългосрочен гликемичен контрол, а именно НВА1с под 7.0%.

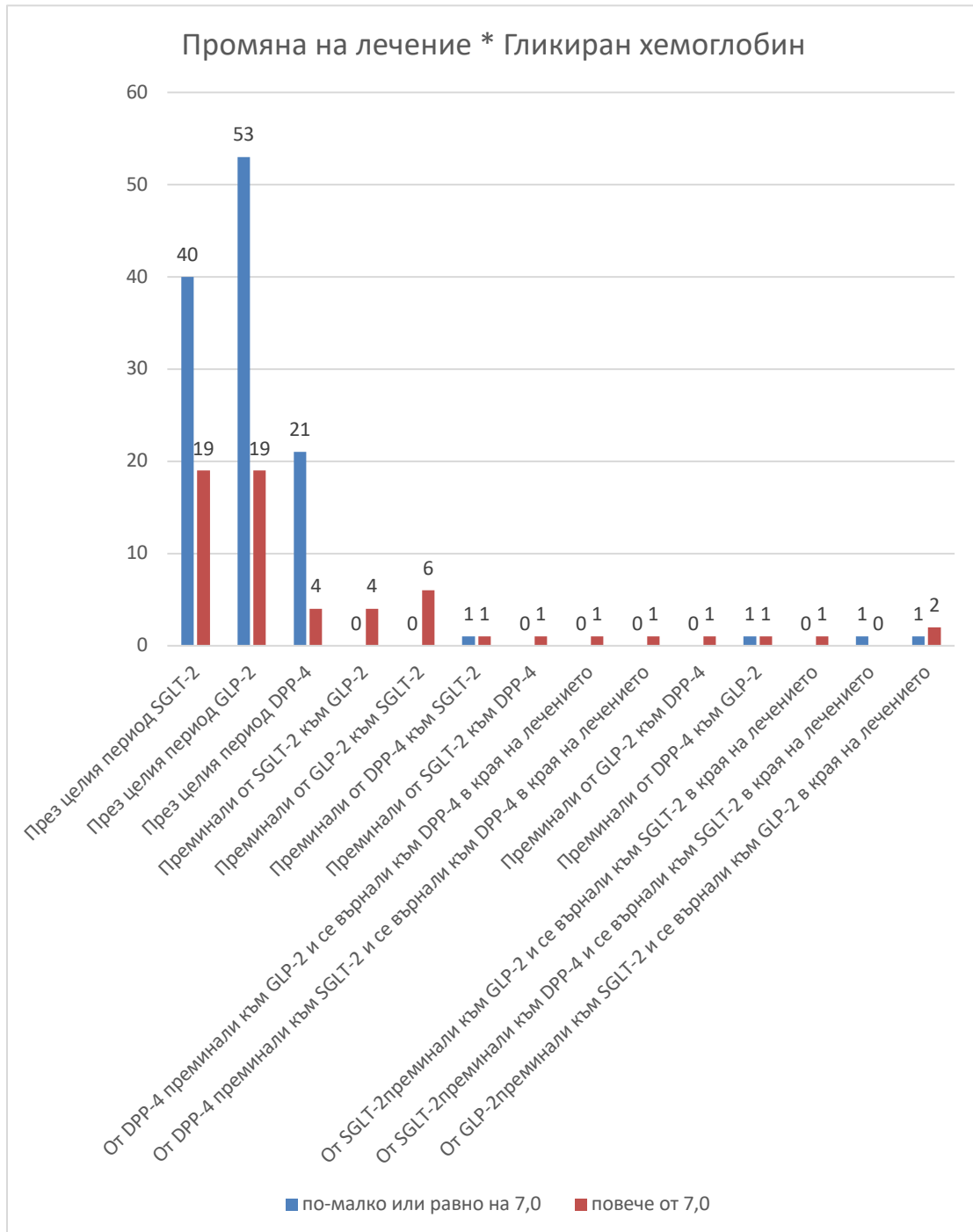
Двумерни честотни разпределения

1. Промяна на лечение/ НВА1с при последното посещение

таблица 44 Разпределение промяна на лечението- гликиран хемоглобин в абсолютни стойности

Промяна на лечение * Гликиран хемоглобин HbA groups Crosstabulation				
Брой		Гликиран хемоглобин HbA groups		Общо
		по-малко или равно на 7,0	повече от 7,0	
Промяна на лечение	През целия период SGLT-2	40	19	59
	През целия период GLP-1	53	19	72
	През целия период DPP-4	21	4	25
	Преминали от SGLT-2 към GLP-1	0	4	4
	Преминали от GLP-1 към SGLT-2	0	6	6
	Преминали от DPP-4 към SGLT-2	1	1	2
	Преминали от SGLT-2 към DPP-4	0	1	1
	От DPP-4 преминали към GLP-1 и се върнали към DPP-4 в края на лечението	0	1	1
	От DPP-4 преминали към SGLT-2 и се върнали към DPP-4 в края на лечението	0	1	1
	Преминали от GLP-1 към DPP-4	0	1	1
	Преминали от DPP-4 към GLP-1	1	1	2

От SGLT-2 преминали към GLP-1 и се върнали към SGLT-2 в края на лечението	0	1	1
От SGLT-2 преминали към DPP-4 и се върнали към SGLT-2 в края на лечението	1	0	1
От GLP-1 преминали към SGLT-2 и се върнали към GLP-1 в края на лечението	1	2	3
Общо	118	61	179



Фигура 46 Графично представяне на разпределението промяна на лечението- HbA1c при последното посещение- абсолютна стойност

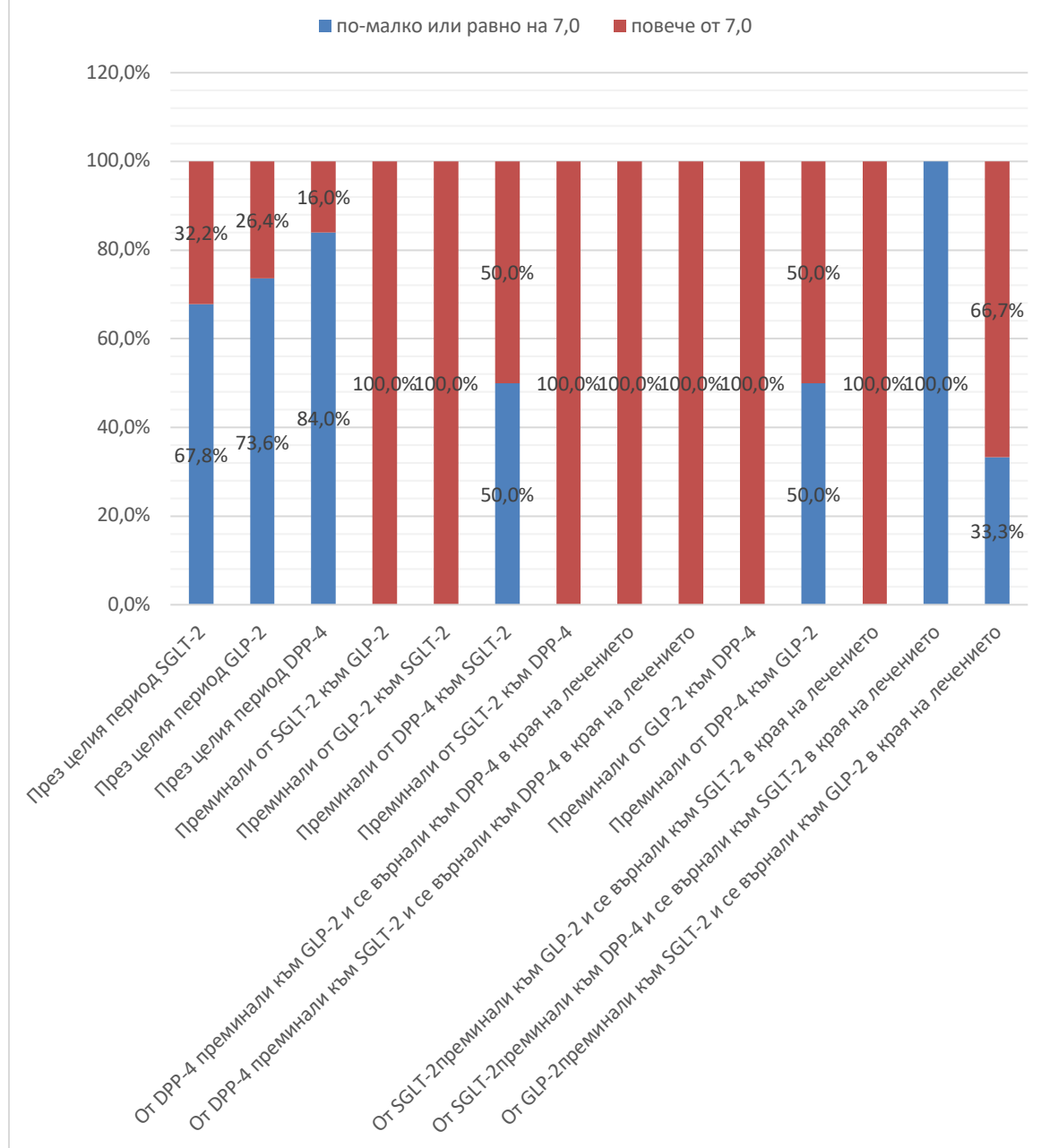
В таблица 44 и фигура 46 може да се проследи, че най-много са онези пациенти, които през целия период са приемали GLP-1 агонист и са имали стойности на гликирания хемоглобин под 7,0 и това са 53 пациента. След тях се нареждат пациентите, които през целия период са приемали медикаменти от групата на SGLT-2 инх. и са имали стойности на гликирания хемоглобин под или равни на 7,0 – това са 40 пациенти на фона на 179 изследвани пациента. Интересното тук е, че повечето от групите с пациенти, при които се наблюдава преминаване от група в група имат стойности на гликирания хемоглобин над 7,0. Това са групите: Преминали от SGLT-2 към GLP-1; Преминали от GLP-1 към SGLT-2; Преминали от SGLT-2 към DPP-4; От DPP-4 преминали към GLP-1 и се върнали към DPP-4 в края на лечението; Преминали от GLP-1 към DPP-4; От SGLT-2 преминали към GLP-1 и се върнали към SGLT-2 в края на лечението.

В групата на пациентите със стойности на гликирания хемоглобин по високи от 7,0 най-голяма е концентрацията в групата на лечение с GLP-1 агонист и SGLT-2 инх., като всяка група е с по 19 пациента, но това са и групите с най-голям брой пациенти.

таблица 45 Разпределение промяна на лечение- гликиран хемоглобин-процентна форма

Промяна на лечение * Гликиран хемоглобин HbA groups Crosstabulation				
		Гликиран хемоглобин HbA groups		Общо
		по-малко или равно на 7,0	повече от 7,0	
Промяна на лечение	През целия период SGLT-2	67,8%	32,2%	100,0%
	През целия период GLP-1	73,6%	26,4%	100,0%
	През целия период DPP-4	84,0%	16,0%	100,0%
	Преминали от SGLT-2 към GLP-1		100,0%	100,0%
	Преминали от GLP-1 към SGLT-2		100,0%	100,0%
	Преминали от DPP-4 към SGLT-2	50,0%	50,0%	100,0%
	Преминали от SGLT-2 към DPP-4		100,0%	100,0%
	От DPP-4 преминали към GLP-1 и се върнали към DPP-4 в края на лечението		100,0%	100,0%
	От DPP-4 преминали към SGLT-2 и се върнали към DPP-4 в края на лечението		100,0%	100,0%
	Преминали от GLP-1 към DPP-4		100,0%	100,0%
	Преминали от DPP-4 към GLP-1	50,0%	50,0%	100,0%
	От SGLT-2 преминали към GLP-1 и се върнали към SGLT-2 в края на лечението		100,0%	100,0%
	От SGLT-2 преминали към DPP-4 и се върнали към SGLT-2 в края на лечението	100,0%		100,0%
От GLP-1 преминали към SGLT-2 и се върнали към GLP-1 в края на лечението	33,3%	66,7%	100,0%	
Общо		65,9%	34,1%	100,0%

Промяна на лечение * Гликиран хемоглобин



Фигура 47 Графично представяне на разпределението пряма на лечението-НвА1с- процентна форма

На таблица 45 и фигура 47 е представено разпределението на процентното съотношение на стойностите на гликирания хемоглобин (над или под 7,0) през последното си посещение за всяка група промяна в лечението. В групите Преминали от SGLT-2 инх. към GLP-1 агонист, Преминали от GLP-1 агонист към SGLT-2 инх., Преминали от SGLT-2 инх. към DPP-4 инх., От DPP-4 инх. преминали към GLP-1 агонист и се върнали към DPP-4 инх. в края на лечението, Преминали от GLP-1 агонист към DPP-4 инх., От SGLT-2 инх. преминали към GLP-1 агонист и се върнали към SGLT-2 инх. в края на лечението се наблюдава, че 100% от пациентите през

последното си посещение са били със стойности на показателя над 7,0. Това са групи, които са с много малък брой пациенти, а понякога и само единични случаи.

Единствено при преминаване от DPP-4 инхибитор към SGLT-2 инхибитор или от DPP-4 инхибитор към GLP-1 агонист се наблюдава оптимизиране на контрола и постигане на HbA1c под 7 при 50% от пациентите. Това довежда до извода, че такова преминаване има полза за пациента.

Има само една единствена група, при която пациентите са със стойности под или равно на 7,0 и това е „От SGLT-2 инх. преминали към DPP-4 инх. и се върнали към SGLT-2 инх. в края на лечението“, но това е единичен случай при 1 пациент.

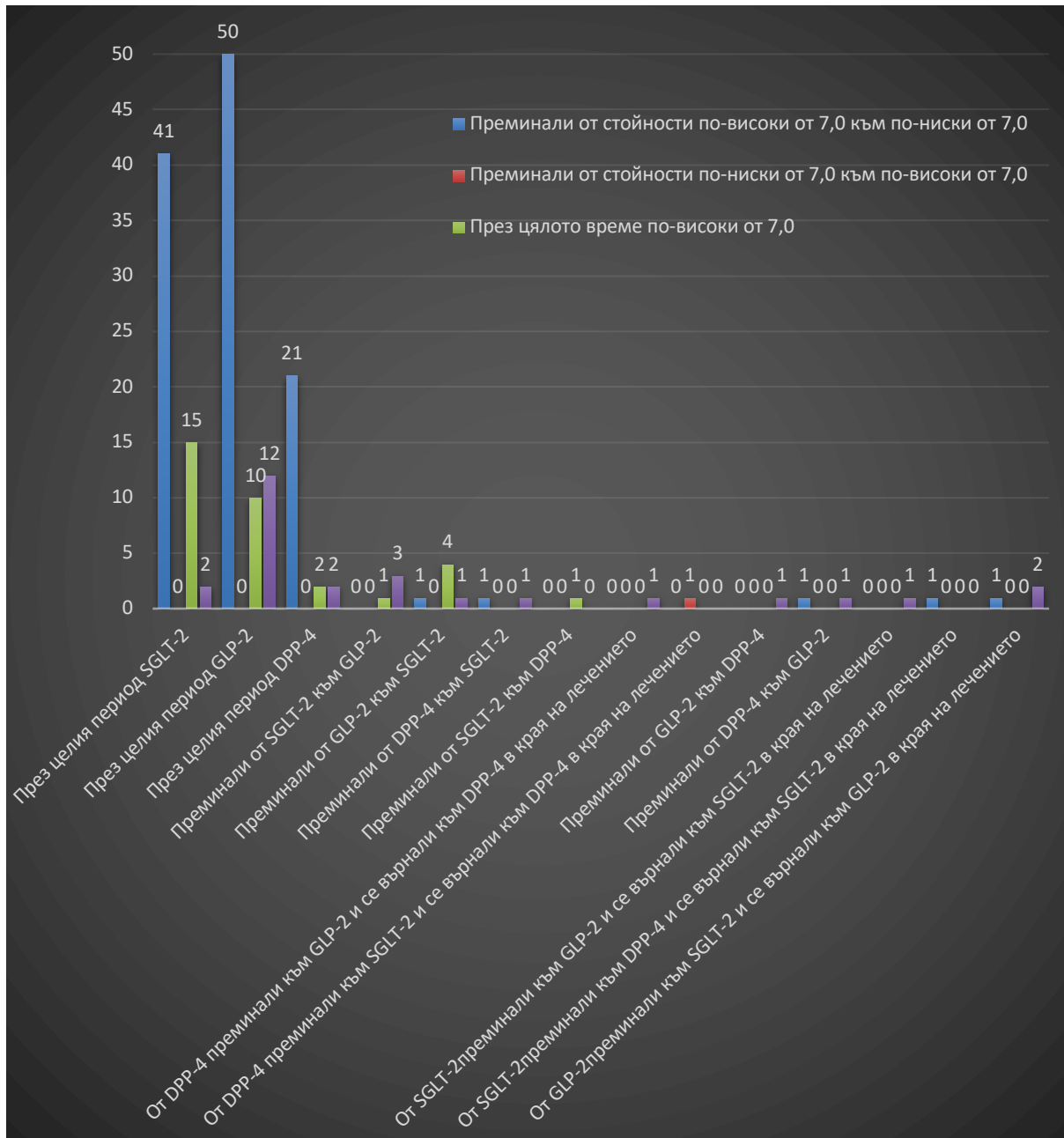
Като цяло пациентите със стойности под или равно на 7,0, т.е. с добър контрол са преобладаващите в най-многобройните групи, а именно: в групата „През целия период SGLT-2 инх.“ са 67,8% от всички пациенти в тази група; в групата „През целия период GLP-1 агонист“ са 73,6% от всички пациенти в тази група и в групата „През целия период DPP-4 инх.“ са 84% от всички пациенти в тази група.

2. Промяна на лечение/Състояние относно гликиран хемоглобин през целия изследван период

таблица 46 Разпределение промяна на лечение- състояние относно гликиран хемоглобин – абсолютни стойности

Промяна на лечение * Състояние относно гликиран хемоглобин Crosstabulation						
Брой						
		Състояние относно гликиран хемоглобин				Общо
		Преминали от стойности по-високи от 7,0 към по-ниски от 7,0	Преминали от стойности по-ниски от 7,0 към по-високи от 7,0	През цялото време по-високи от 7,0	Стойностите нямат ясна тенденция (ту са под 7,0, ту са над 7,0)	
Промяна на лечение	През целия период SGLT-2	41	0	15	2	58
	През целия период GLP-1	50	0	10	12	72
	През целия период DPP-4	21	0	2	2	25
	Преминали от SGLT-2 към GLP-1	0	0	1	3	4
	Преминали от GLP-1 към SGLT-2	1	0	4	1	6
	Преминали от DPP-4 към SGLT-2	1	0	0	1	2
	Преминали от SGLT-2 към DPP-4	0	0	1	0	1
	От DPP-4 преминали към GLP-1 и се върнали към DPP-4 в края на лечението	0	0	0	1	1
	От DPP-4 преминали към SGLT-2 и се върнали към DPP-4 в края на лечението	0	1	0	0	1
	Преминали от GLP-1 към DPP-4	0	0	0	1	1
	Преминали от DPP-4 към GLP-1	1	0	0	1	2
От SGLT-2 преминали към GLP-1 и се върнали към SGLT-2 в края на лечението	0	0	0	1	1	

	От SGLT-2 преминали към DPP-4 и се върнали към SGLT-2 в края на лечението	1	0	0	0	1
	От GLP-1 преминали към SGLT-2 и се върнали към GLP-1 в края на лечението	1	0	0	2	3
Общо		117	1	33	27	178



Фигура 48 Графично представяне на разпределението промяна на лечение- състояние на гликиран хемоглобин в абсолютна стойност

На таблица 46 и фигура 48 е представено абсолютното разпределение между промяната в лечението и състоянието на пациентите относно гликирания хемоглобин.

В групата пациенти, в която през целия период лечението е с медикаменти SGLT-2 инх., 41 пациента са преминали от по-високи от 7,0 стойности към равни или по-малки от 7,0. В тази група няма пациенти преминали от добър към лош контрол, но пък се наблюдават 15 пациента, които през целия изследван период са имали лош контрол (стойности по-високи от 7,0). Двама са пациентите, при които се наблюдава непрекъснато преминаване ту над 7,0, ту под 7,0.

В групата пациенти, в която през целия период лечението е с медикаменти GLP-1 агонист, 50 пациенти са преминали от по-високи от 7,0 стойности към равни или по-малки от 7,0. Отново няма пациенти преминали от добър към лош контрол, но и се наблюдават 10 пациенти, които през целия изследван период са имали стойности по-високи от 7,0. До тук показателите са по-добре от предходната група, но при 10 пациенти се наблюдава непрекъснато преминаване ту над 7,0, ту под 7,0, което показва несигурното им състояние.

В групата пациенти, в която през целия период лечението е с медикаменти DPP-4 инх., която е по-малобройна, 21 пациенти са преминали от по-високи от 7,0 стойности към равни или по-малки от 7,0. В тази група, отново, няма пациенти преминали от добър към лош контрол и се наблюдават 2 пациенти, които през целия изследван период са имали лош контрол (стойности по-високи от 7,0). Двама са и пациентите, при които се наблюдава непрекъснато преминаване ту над 7,0, ту под 7,0.

В групата „Преминали от SGLT-2 инх. към GLP-1 агонисти“ се наблюдават четирима пациенти, като 1 от тях през цялото време е със стойности над 7,0, а останалите трима са с променливо състояние, ту се подобряват, ту се влошават.

В групата „Преминали от GLP-1 агонисти към SGLT-2 инх.“ се наблюдават общо 5 пациенти, при 1 от тях стойностите на показателя преминават от по-високи от 7,0 стойности към равни или по-малки от 7,0. При 4-ма се наблюдават стойности по-високи от 7,0 през цялото време, а при 1 стойностите непрекъснато варират ту в групата с подобрен показател, ту в тази с влошен.

В групите „Преминали от DPP-4 инх. към SGLT-2 инх.“ и „Преминали от DPP-4 инх. към GLP-1 агонисти“ се наблюдават по 2-ма пациенти, като единия е в групата на тези, които са преминали от по-високи към по-ниски от 7,0 стойности, а другият е със променливо състояние.

В групата „Преминали от SGLT-2 инх. към DPP-4 инх.“ се наблюдава само 1 пациент, при който през целия период на лечение е с лоши стойности.

В групите „Преминали от GLP-1 агонисти към DPP-4 инх.“, „От SGLT-2 инх. преминали към GLP-1 агонисти“ и „От DPP-4 инх. преминали към GLP-1 агонисти и се върнали към DPP-4 инх. в края на лечението“ се наблюдава отново само 1 пациент, при който състоянието е променливо и скача от група в група.

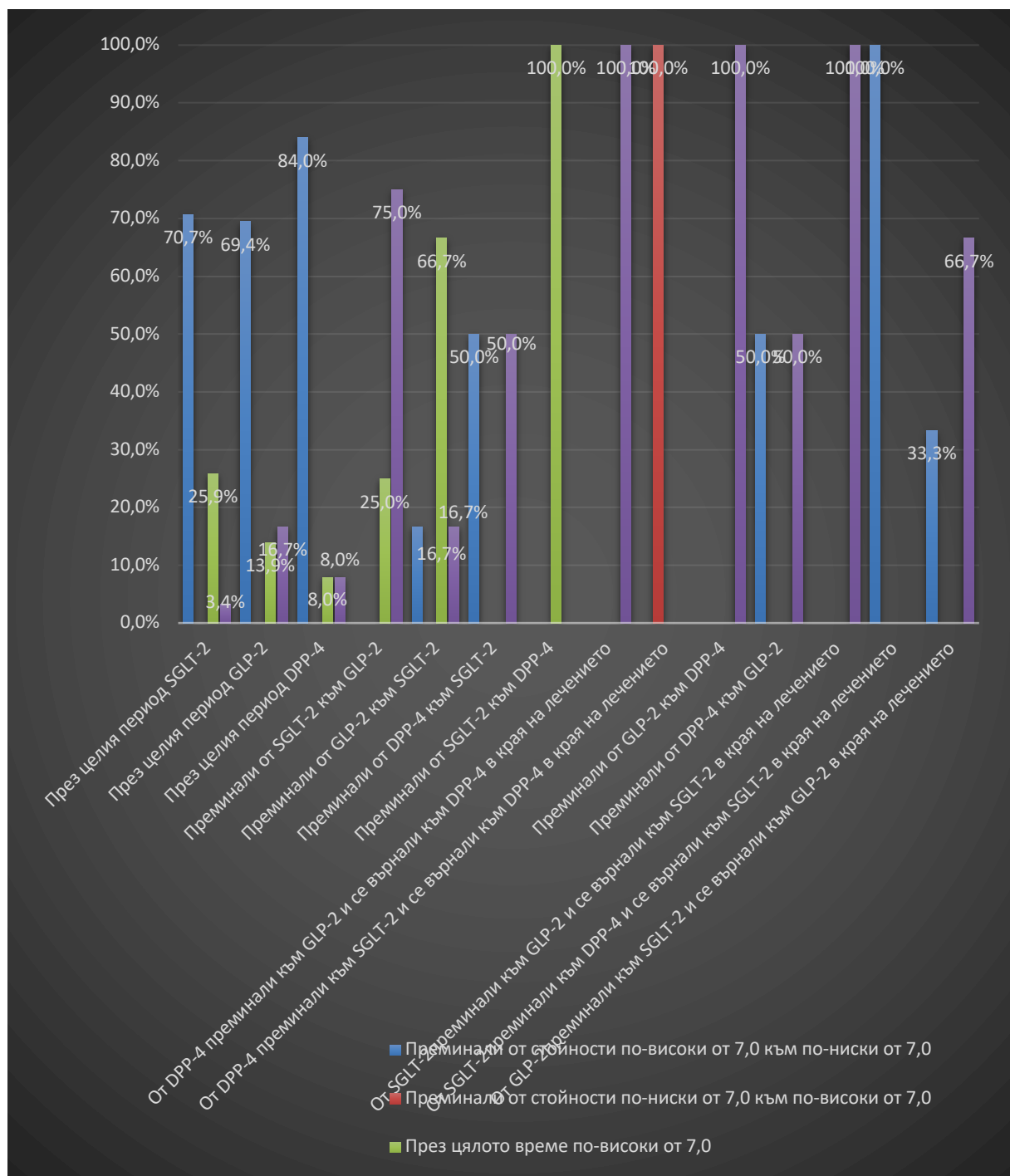
В групата „От DPP-4 инх. преминали към SGLT-2 инх. и се върнали към DPP-4 инх. в края на лечението“ състояща се от 1 човек се наблюдава единствения случай, при който пациентът в първото си посещение е бил със стойности на показателя под 7,0, а в последствие се е влошил, като стойностите се покачват над 7,0.

В групата „От SGLT-2 инх. преминали към DPP-4 инх. и се върнали към SGLT-2 инх. в края на лечението“ се наблюдава само 1 пациент, който от стойности на показателя по-високи от 7,0 са преминали към по-ниски от 7,0.

В групата „От GLP-1 агонисти преминали към SGLT-2 инх. и се върнали към GLP-1 агонисти в края на лечението“ се наблюдават трима пациенти, при които един от тях стойностите на показателя от над 7,0 са преминали към под 7,0. Двама от пациентите са с променливо състояние.

таблица 47 Процентното разпределение между промяната в лечението и състоянието на пациентите относно гликирания хемоглобин.

Промяна на лечение * Състояние относно гликиран хемоглобин Crosstabulation						
		Състояние относно гликиран хемоглобин				Общо
		Преминали от стойности по-високи от 7,0 към по-ниски от 7,0	Преминали от стойности по-ниски от 7,0 към по-високи от 7,0	През цялото време по-високи от 7,0	Стойностите нямат ясна тенденция (ту са под 7,0, ту са над 7,0)	
Промяна на лечение	През целия период SGLT-2	70,7%		25,9%	3,4%	100,0%
	През целия период GLP-1	69,4%		13,9%	16,7%	100,0%
	През целия период DPP-4	84,0%		8,0%	8,0%	100,0%
	Преминали от SGLT-2 към GLP-1			25,0%	75,0%	100,0%
	Преминали от GLP-1 към SGLT-2	16,7%		66,7%	16,7%	100,0%
	Преминали от DPP-4 към SGLT-2	50,0%			50,0%	100,0%
	Преминали от SGLT-2 към DPP-4			100,0%		100,0%
	От DPP-4 преминали към GLP-1 и се върнали към DPP-4 в края на лечението				100,0%	100,0%
	От DPP-4 преминали към SGLT-2 и се върнали към DPP-4 в края на лечението		100,0%			100,0%
	Преминали от GLP-1 към DPP-4				100,0%	100,0%
	Преминали от DPP-4 към GLP-1	50,0%			50,0%	100,0%
	От SGLT-2 преминали към GLP-1 и се върнали към SGLT-2 в края на лечението				100,0%	100,0%
	От SGLT-2 преминали към DPP-4 и се върнали към SGLT-2 в края на лечението	100,0%				100,0%
	От GLP-1 преминали към SGLT-2 и се върнали към GLP-1 в края на лечението	33,3%			66,7%	100,0%
Общо		65,7%	,6%	18,5%	15,2%	100,0%



Фигура 49 Графично представяне на процентното разпределение между промяната в лечението и състоянието на пациентите относно гликирания хемоглобин

На таблица 47 и фигура 49 е представено процентното разпределение между промяната в лечението и състоянието на пациентите относно гликирания хемоглобин. В групата пациенти, в която през целия период лечението е с медикаменти SGLT-2 инх., 70,7% от пациенти са преминали от по-високи от 7,0 стойности към равни или по-малки от 7,0. В тази група няма пациенти преминали от добър към лош контрол, но пък се наблюдават 25,9%, които през целия изследван период са имали лош контрол (стойности

по-високи от 7,0). При 3,4% от пациентите се наблюдава непрекъснато преминаване на показателя HbA1c ту над 7,0, ту под 7,0.

В групата пациенти, в която през целия период лечението е с GLP-1 агонисти, 69,4% от пациентите са преминали от по-високи от 7,0 стойности към равни или по-малки от 7,0 на HbA1c. Отново няма пациенти преминали от добър към лош контрол, но и се наблюдава, че 13,9% от пациентите през целия изследван период са имали стойности по-високи от 7,0. До тук показателите са по-добре от предходната група, но при 16,7% от пациентите се наблюдава непрекъснато преминаване на показателя HbA1c ту над 7,0, ту под 7,0, което показва несигурното им състояние.

В групата пациенти, в която през целия период лечението е с DPP-4 инх., която е помалобройна, 84% от пациентите са преминали от по-високи от 7,0 стойности към равни или по-малки от 7,0 на HbA1c. В тази група, отново, няма пациенти преминали от добър към лош контрол и се наблюдават, че 8% са пациентите, които през целия изследван период са имали лош контрол (стойности по-високи от 7,0). 8% са и пациентите, при които се наблюдава непрекъснато преминаване ту над 7,0, ту под 7,0.

В групата „Преминали от SGLT-2 инх. към GLP-1 агонисти“ се наблюдават четирима пациенти, като 25% от тях през цялото време е със стойности над 7,0, а останалите 75% са с променливо състояние, ту се подобряват, ту се влошават.

В групата „Преминали от GLP-1 агонисти към SGLT-2 инх.“ се наблюдават общо 5 пациенти, при 16,7% от тях стойностите на показателя преминават от по-високи от 7,0 стойности към равни или по-малки от 7,0. При 66,7% се наблюдават стойности по-високи от 7,0 през цялото време, а при 16,7% стойностите непрекъснато варират ту в групата с подобрен показател, ту в тази с влошен.

В групите „Преминали от DPP-4 инх. към SGLT-2 инх.“ и „Преминали от DPP-4 инх. към GLP-1 агонисти“ се наблюдават по 2-ма пациенти, като 50% са в групата на тези, които са преминали от по-високи към по-ниски от 7,0 стойности и 50% са с променливо състояние.

В групата „Преминали от SGLT-2 инх. към DPP-4 инх.“ се наблюдава само 1 пациент, при който през целия период на лечение е с лоши стойности.

В групите „Преминали от GLP-1 агонисти към DPP-4 инх.“, „От SGLT-2 инх. преминали към GLP-1 агонисти“ и „От DPP-4 инх. преминали към GLP-1 агонисти и се върнали към DPP-4 инх. в края на лечението“ се наблюдава отново само 1 пациент, при който състоянието е променливо и скача от група в група.

В групата „От DPP-4 инх. преминали към SGLT-2 инх. и се върнали към DPP-4 инх. в края на лечението“ състояща се от 1 човек, се наблюдава единствения случай, при който пациентът в първото си посещение е бил със стойности на показателя под 7,0, а в последствие се е влошил, като стойностите се покачват над 7,0.

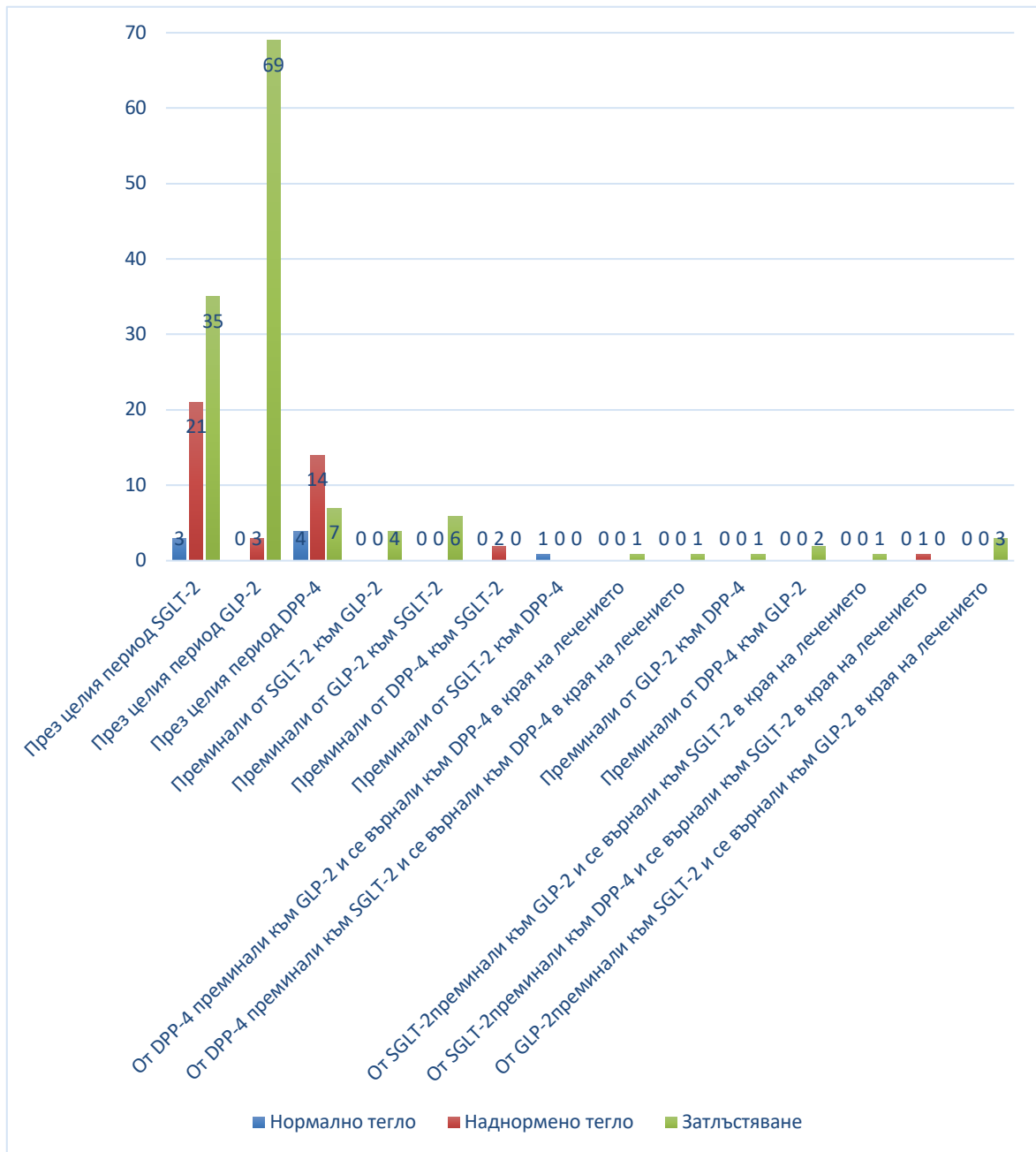
В групата „От SGLT-2 инх. преминали към DPP-4 инх. и се върнали към SGLT-2 инх. в края на лечението“ се наблюдава само 1 пациент, който от стойности на показателя по-високи от 7,0 са преминали към по-ниски.

В групата „От GLP-1 агонисти преминали към SGLT-2 инх. и се върнали към GLP-1 агонисти в края на лечението“ се наблюдават трима пациенти, при които 25% от тях стойностите на показателя от над 7,0 са преминали към под 7,0. 75% от пациентите са с променливо състояние.

3. Двумерно разпределение относно Промяна на лечение/BMI

таблица 48 Разпределение на пациентите по Промяна на лечение/ BMI – абсолютни стойности

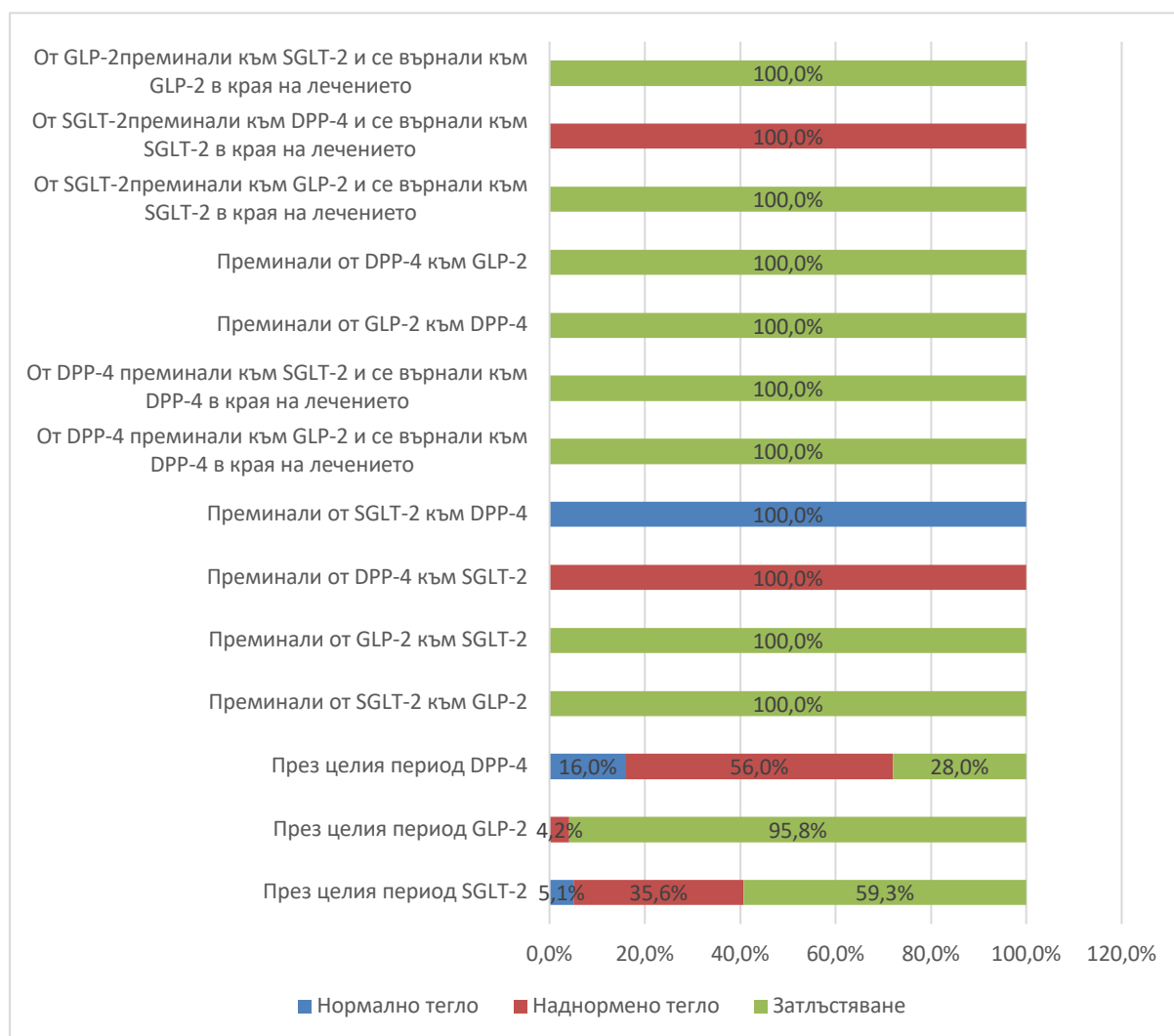
Промяна на лечение * BMI- groups Crosstabulation					
Брой					
		BMI- groups			Общо
		Нормално тегло	Наднормено тегло	Затлъстяване	
Промяна на лечение	През целия период SGLT-2	3	21	35	59
	През целия период GLP-1	0	3	69	72
	През целия период DPP-4	4	14	7	25
	Преминали от SGLT-2 към GLP-1	0	0	4	4
	Преминали от GLP-1 към SGLT-2	0	0	6	6
	Преминали от DPP-4 към SGLT-2	0	2	0	2
	Преминали от SGLT-2 към DPP-4	1	0	0	1
	От DPP-4 преминали към GLP-1 и се върнали към DPP-4 в края на лечението	0	0	1	1
	От DPP-4 преминали към SGLT-2 и се върнали към DPP-4 в края на лечението	0	0	1	1
	Преминали от GLP-1 към DPP-4	0	0	1	1
	Преминали от DPP-4 към GLP-1	0	0	2	2
	От SGLT-2 преминали към GLP-1 и се върнали към SGLT-2 в края на лечението	0	0	1	1
	От SGLT-2 преминали към DPP-4 и се върнали към SGLT-2 в края на лечението	0	1	0	1
	От GLP-1 преминали към SGLT-2 и се върнали към GLP-1 в края на лечението	0	0	3	3
Общо		8	41	130	179



Фигура 50 Графично представяне на разпределение на пациентите по промяна на лечение/BMI в абсолютна стойност

таблица 49 Разпределение на пациентите по Промяна на лечение/ BMI – процентна стойност

Промяна на лечение * BMI- groups Crosstabulation					
% within Промяна на лечение					
		BMI- groups			
		Нормално тегло	Наднормено тегло	Затлъстяване	Общо
Промяна на лечение	През целия период SGLT-2	5,1%	35,6%	59,3%	100,0%
	През целия период GLP-1		4,2%	95,8%	100,0%
	През целия период DPP-4	16,0%	56,0%	28,0%	100,0%
	Преминали от SGLT-2 към GLP-1			100,0%	100,0%
	Преминали от GLP-1 към SGLT-2			100,0%	100,0%
	Преминали от DPP-4 към SGLT-2		100,0%		100,0%
	Преминали от SGLT-2 към DPP-4	100,0%			100,0%
	От DPP-4 преминали към GLP-1 и се върнали към DPP-4 в края на лечението			100,0%	100,0%
	От DPP-4 преминали към SGLT-2 и се върнали към DPP-4 в края на лечението			100,0%	100,0%
	Преминали от GLP-1 към DPP-4			100,0%	100,0%
	Преминали от DPP-4 към GLP-1			100,0%	100,0%
	От SGLT-2 преминали към GLP-1 и се върнали към SGLT-2 в края на лечението			100,0%	100,0%
	От SGLT-2 преминали към DPP-4 и се върнали към SGLT-2 в края на лечението		100,0%		100,0%
От GLP-1 преминали към SGLT-2 и се върнали към GLP-1 в края на лечението			100,0%	100,0%	
Общо		4,5%	22,9%	72,6%	100,0%



Фигура 51 Графично представяне на разпределението на пациентите по промяна на лечение/ BMI в процентни стойности (по тип лечение)

На таблица 49 и фигура 51 е представено разпределението на пациентите по промяната в лечението и боди-мас индекса (BMI) в процентна стойност в края на изследвания период. Прави впечатление, че има 8 групи, при които 100% от пациентите в тях са затлъстели, като това са само групи, при които е имало проблем и се е наложило смяна на лекарства. От този тип групи, при които се е наложила промяна в лечението, само 1, в която има само 1 пациент се наблюдава нормално тегло. Също така има и 2 групи от тях, при които пациентите са с 100% наднормено тегло.

Единствено в трите групи, в които пациентите не са променяли лечението си не са с еднороден състав, т.е. в групата „През целия период SGLT-2 инх.“ 59% са със затлъстяване, 35,6% са с наднормено тегло, а 5,1% са с нормално тегло; в групата „През целия период GLP-1 агонист“ 95,8% са със затлъстяване, а 4,2% са с наднормено тегло; в групата „През целия период DPP-4 инх.“ 56% са с наднормено тегло, 28% със затлъстяване и 16% с нормално тегло.

Таблица 50 Разпределението на пациентите по промяна на лечение/ BMI в процентни стойности (по BMI)

Промяна на лечение * BMI- groups Crosstabulation					
% within BMI-groups					
		BMI- groups			
		Нормално тегло	Наднормено тегло	Затлъстяване	Общо
Промяна на лечение	През целия период SGLT-2	37,5%	51,2%	26,9%	33,0%
	През целия период GLP-1		7,3%	53,1%	40,2%
	През целия период DPP-4	50,0%	34,1%	5,4%	14,0%
	Преминали от SGLT-2 към GLP-1			3,1%	2,2%
	Преминали от GLP-2 към SGLT-2			4,6%	3,4%
	Преминали от DPP-4 към SGLT-2		4,9%		1,1%
	Преминали от SGLT-2 към DPP-4	12,5%			,6%
	От DPP-4 преминали към GLP-1 и се върнали към DPP-4 в края на лечението			,8%	,6%
	От DPP-4 преминали към SGLT-2 и се върнали към DPP-4 в края на лечението			,8%	,6%
	Преминали от GLP-1 към DPP-4			,8%	,6%
	Преминали от DPP-4 към GLP-1			1,5%	1,1%
	От SGLT-2 преминали към GLP-1 и се върнали към SGLT-2 в края на лечението			,8%	,6%
	От SGLT-2 преминали към DPP-4 и се върнали към SGLT-2 в края на лечението		2,4%		,6%
	От GLP-1 преминали към SGLT-2 и се върнали към GLP-1 в края на лечението			2,3%	1,7%
Общо		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

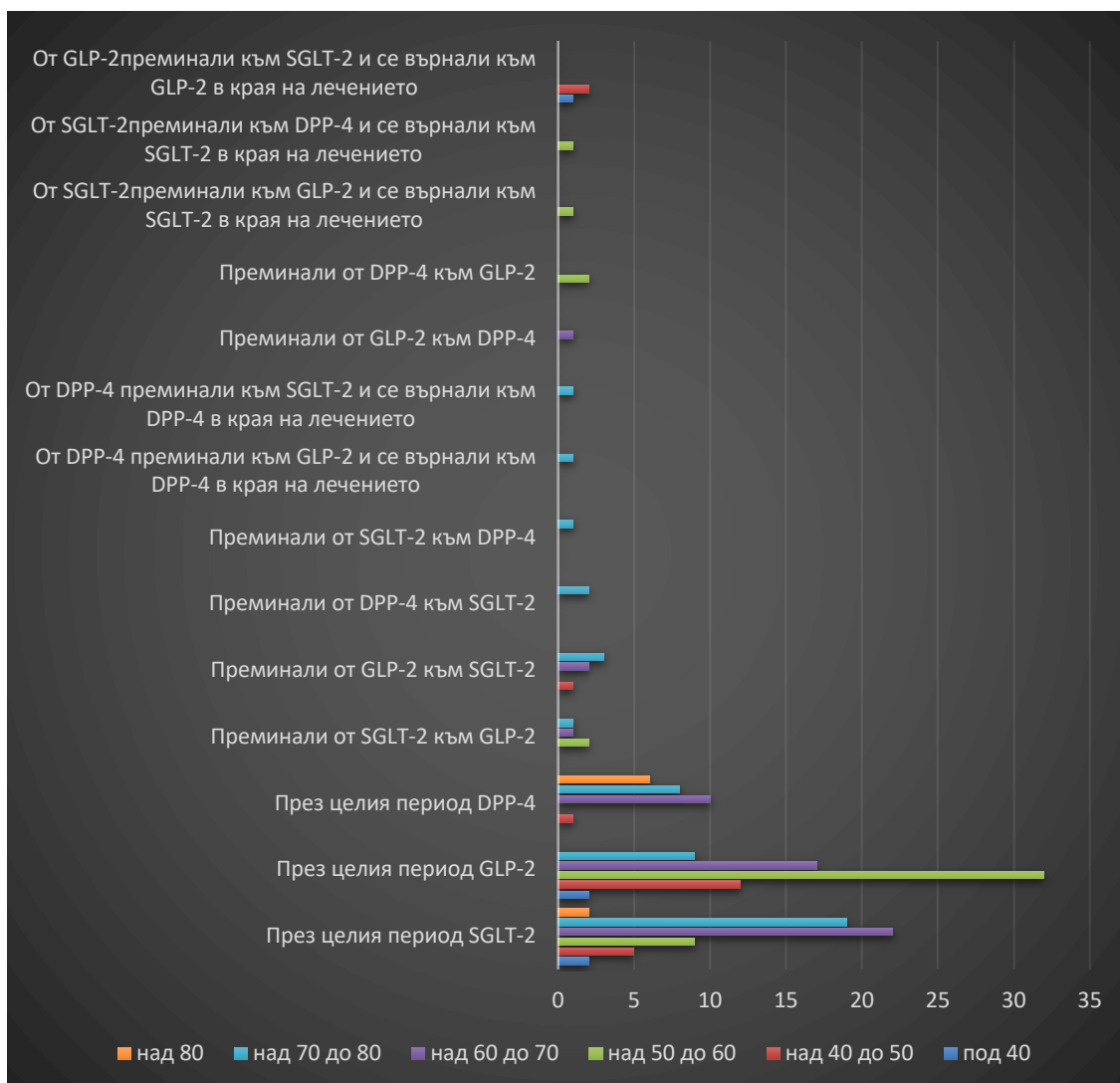
От групата с нормално тегло най-много пациенти са на лечение с DPP-4 инх. - 50%, следвани от тези на лечение със SGLT-2 инх. – 37.5%. От групата с наднормено тегло, най-много пациенти са на лечение със SGLT-2 инх.- 51.2%, следвани от тези на лечение с DPP-4 инх.- 34.1%. От групата с наднормено тегло 7.8% от пациентите са на лечение с GLP-1 агонист в края на изследвания период. Тъй като Затлъстяването е един от задължителните критерии на НЗОК за стартиране на лечение с GLP-1 агонист следва, че това са пациенти, които са преминали от затлъстяване към наднормено тегло (спадане на BMI под 30 кг/м2) за изследвания период.

От групата със затлъстяване най-много пациенти са на лечение с GLP-1 агонист- 53.1%, следвани от тези на лечение със SGLT-2 инх. -26.9%.

4. Двумерно разпределение на пациентите по Промяна на лечение/Възраст

таблица 51 Разпределение на пациентите по Промяна на лечение/Възраст – абсолютни стойности

Промяна на лечение * Възраст_групи Crosstabulation								
		Възраст групи						Общо
		под 40	над 40 до 50	над 50 до 60	над 60 до 70	над 70 до 80	над 80	
Промяна на лечение	През целия период SGLT-2	2	5	9	22	19	2	59
	През целия период GLP-1	2	12	32	17	9	0	72
	През целия период DPP-4	0	1	0	10	8	6	25
	Преминали от SGLT-2 към GLP-2	0	0	2	1	1	0	4
	Преминали от GLP-1 към SGLT-2	0	1	0	2	3	0	6
	Преминали от DPP-4 към SGLT-2	0	0	0	0	2	0	2
	Преминали от SGLT-2 към DPP-4	0	0	0	0	1	0	1
	От DPP-4 преминали към GLP-1 и се върнали към DPP-4 в края на лечението	0	0	0	0	1	0	1
	От DPP-4 преминали към SGLT-2 и се върнали към DPP-4 в края на лечението	0	0	0	0	1	0	1
	Преминали от GLP-1 към DPP-4	0	0	0	1	0	0	1
	Преминали от DPP-4 към GLP-1	0	0	2	0	0	0	2
	От SGLT-2 преминали към GLP-1 и се върнали към SGLT-2 в края на лечението	0	0	1	0	0	0	1
	От SGLT-2 преминали към DPP-4 и се върнали към SGLT-2 в края на лечението	0	0	1	0	0	0	1
	От GLP-1 преминали към SGLT-2 и се върнали към GLP-1 в края на лечението	1	2	0	0	0	0	3
Общо		5	21	47	53	45	8	179

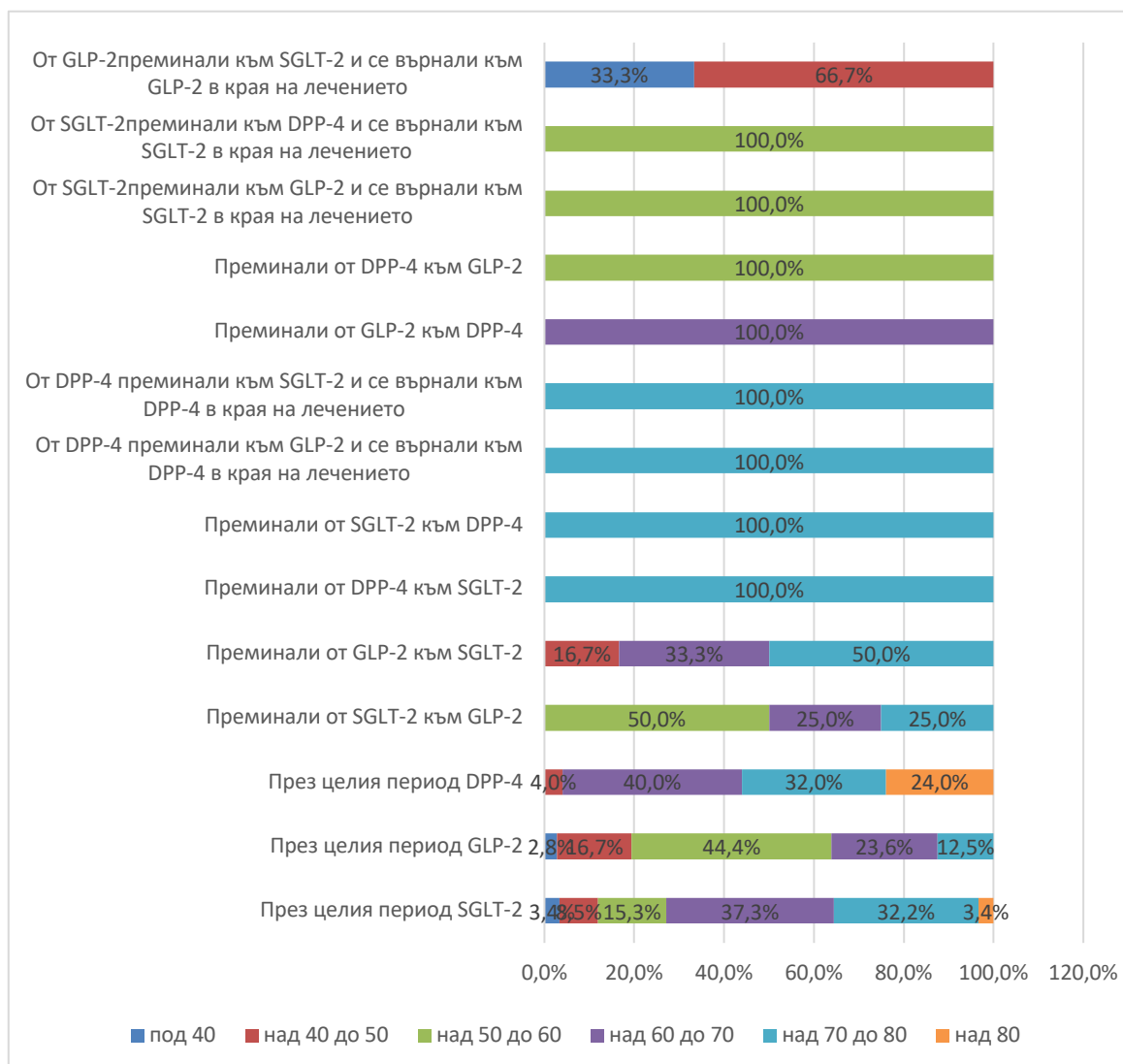


Фигура 52 Графично представяне на разпределението на пациентите по Промяна на лечение/Възраст- абсолютни стойности

таблица 52 Разпределение на пациентите по Промяна на лечение/Възраст – процентни стойности

		Възраст групи						Общо
		под 40	над 40 до 50	над 50 до 60	над 60 до 70	над 70 до 80	над 80	
Промяна на лечение	През целия период SGLT-2	3,4%	8,5%	15,3%	37,3%	32,2%	3,4%	100,0%
	През целия период GLP-1	2,8%	16,7%	44,4%	23,6%	12,5%		100,0%
	През целия период DPP-4		4,0%		40,0%	32,0%	24,0%	100,0%
	Преминали от SGLT-2 към GLP-1			50,0%	25,0%	25,0%		100,0%
	Преминали от GLP-1 към SGLT-2		16,7%		33,3%	50,0%		100,0%
	Преминали от DPP-4 към SGLT-2					100,0%		100,0%

	Преминали от SGLT-2 към DPP-4					100,0%		100,0%
	От DPP-4 преминали към GLP-1 и се върнали към DPP-4 в края на лечението					100,0%		100,0%
	От DPP-4 преминали към SGLT-2 и се върнали към DPP-4 в края на лечението					100,0%		100,0%
	Преминали от GLP-1 към DPP-4				100,0%			100,0%
	Преминали от DPP-4 към GLP-1			100,0%				100,0%
	От SGLT-2 преминали към GLP-1 и се върнали към SGLT-2 в края на лечението			100,0%				100,0%
	От SGLT-2 преминали към DPP-4 и се върнали към SGLT-2 в края на лечението			100,0%				100,0%
	От GLP-1 преминали към SGLT-2 и се върнали към GLP-1 в края на лечението	33,3%	66,7%					100,0%
Общо		2,8%	11,7%	26,3%	29,6%	25,1%	4,5%	100,0%



Фигура 53 Графично представяне на разпределението на пациентите по Промяна на лечение/Възраст- процентни стойности (по тип лечение)

На таблица 52 и фигура 53 е представено разпределението на променливите „Промяна на лечение“ и „Възраст“. На графиката се вижда, че групите, при които има преминаване от един тип лечение към друг са предимно във възрастовите групи над 50 до 60 годишни и над 70 до 80 годишни. В трите основни групи, при които се наблюдава приемане само на лекарствени продукти от един тип наблюдаваме различни възрастови групи. В групата „През целия период DPP-4 инх.“ са разпределени предимно пациенти над 60 годишна възраст, като освен тях се наблюдават и 4% над 40 до 50. В групата „През целия период GLP-1 агонисти“ няма пациенти над 80 годишна възраст, като преобладават тези над 50 до 70 годишна възраст. В групата „През целия период SGLT-2 инх.“ се наблюдават пациенти от всички възрасти, като преобладават над 60 до 80 годишна възраст.

Таблица 53 Разпределението на пациентите по Промяна на лечение/Възраст- процентни стойности (по възрастови групи)

Промяна на лечение * Възраст_групи Crosstabulation								
% within Възраст групи								
		Възраст групи						Общо
		под 40	над 40 до 50	над 50 до 60	над 60 до 70	над 70 до 80	над 80	
Промяна на лечение	През целия период SGLT-2	40,0%	23,8%	19,1%	41,5%	42,2%	25,0%	33,0%
	През целия период GLP-1	40,0%	57,1%	68,1%	32,1%	20,0%		40,2%
	През целия период DPP-4		4,8%		18,9%	17,8%	75,0%	14,0%
	Преминали от SGLT-2 към GLP-1			4,3%	1,9%	2,2%		2,2%
	Преминали от GLP-1 към SGLT-2		4,8%		3,8%	6,7%		3,4%
	Преминали от DPP-4 към SGLT-2					4,4%		1,1%
	Преминали от SGLT-2 към DPP-4					2,2%		,6%
	От DPP-4 преминали към GLP-1 и се върнали към DPP-4 в края на лечението					2,2%		,6%
	От DPP-4 преминали към SGLT-2 и се върнали към DPP-4 в края на лечението					2,2%		,6%
	Преминали от GLP-1 към DPP-4				1,9%			,6%
	Преминали от DPP-4 към GLP-1			4,3%				1,1%
	От SGLT-2 преминали към GLP-1 и се върнали към SGLT-2 в края на лечението				2,1%			,6%
	От SGLT-2 преминали към DPP-4 и се върнали към SGLT-2 в края на лечението				2,1%			,6%
	От GLP-1 преминали към SGLT-2 и се върнали към GLP-1 в края на лечението	20,0%	9,5%					1,7%
Общо	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

От таблицата за разпределение на типа лечение по възрастови групи се вижда, че във възрастовата група 40-60 год. (т.е. в активна възраст) най-често са предписвани медикаменти от групата на GLP-1 агонистите, следвано от медикаментите от групата на SGLT-2 инх. Във възрастовата група над 60 до 70 години най-често са предписвани медикаменти от групата на SGLT-2 инх. (41.5%) следвани от медикаменти от групата на GLP-1 агонистите (32.1%). Във възрастовата група над 70 до 80 години отново най-често са предписвани медикаменти от групата на SGLT-2 инх. (42.2%) следвани от медикаменти от групата на GLP-1 агонистите (20.0%) и DPP-4 инх. (17.8%). Във възрастовата група над 80 год. (т.е. старческа възраст) преобладава предписване на медикаментите от групата на DPP-4 инх (75%).

5. Двумерно разпределение по Промяна на лечение/ Гликиран хемоглобин

таблица 54 Разпределение на пациентите по Промяна на лечение/Гликиран хемоглобин в 7 групи според стойността на показателя- абсолютни стойности

		Гликиран хемоглобин							Общо
		под 6	над 6 до 7	над 7 до 8	над 8 до 9	над 9 до 10	над 10 до 11	над 11	
Промяна на лечение	През целия период SGLT-2	1	39	9	6	1	1	2	59
	През целия период GLP-1	4	49	7	8	2	2	0	72
	През целия период DPP-4	2	19	4	0	0	0	0	25
	Преминали от SGLT-2 към GLP-1	0	0	2	2	0	0	0	4
	Преминали от GLP-1 към SGLT-2	0	0	2	2	1	1	0	6
	Преминали от DPP-4 към SGLT-2	0	1	1	0	0	0	0	2
	Преминали от SGLT-2 към DPP-4	0	0	1	0	0	0	0	1
	От DPP-4 преминали към GLP-1 и се върнали към DPP-4 в края на лечението	0	0	0	0	1	0	0	1
	От DPP-4 преминали към SGLT-2 и се върнали към DPP-4 в края на лечението	0	0	1	0	0	0	0	1
	Преминали от GLP-1 към DPP-4	0	0	1	0	0	0	0	1
	Преминали от DPP-4 към GLP-1	0	1	1	0	0	0	0	2
	От SGLT-2 преминали към GLP-1 и се върнали към SGLT-2 в края на лечението	0	0	0	1	0	0	0	1
	От SGLT-2 преминали към DPP-4 и се върнали към SGLT-2 в края на лечението	0	1	0	0	0	0	0	1
От GLP-1 преминали към SGLT-2 и се върнали към GLP-1 в края на лечението	0	1	0	0	1	1	0	3	
Общо		7	111	29	19	6	5	2	179

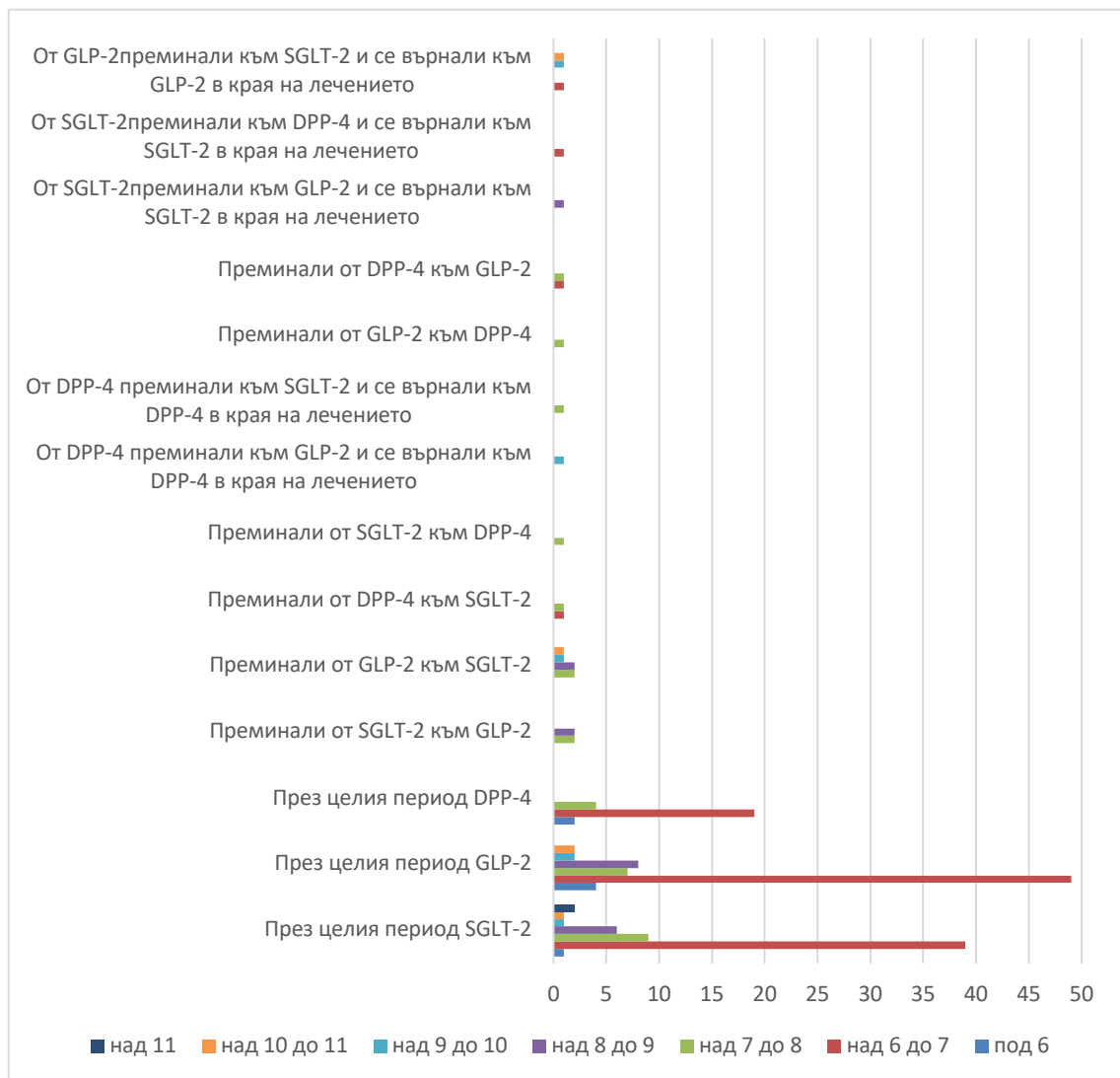
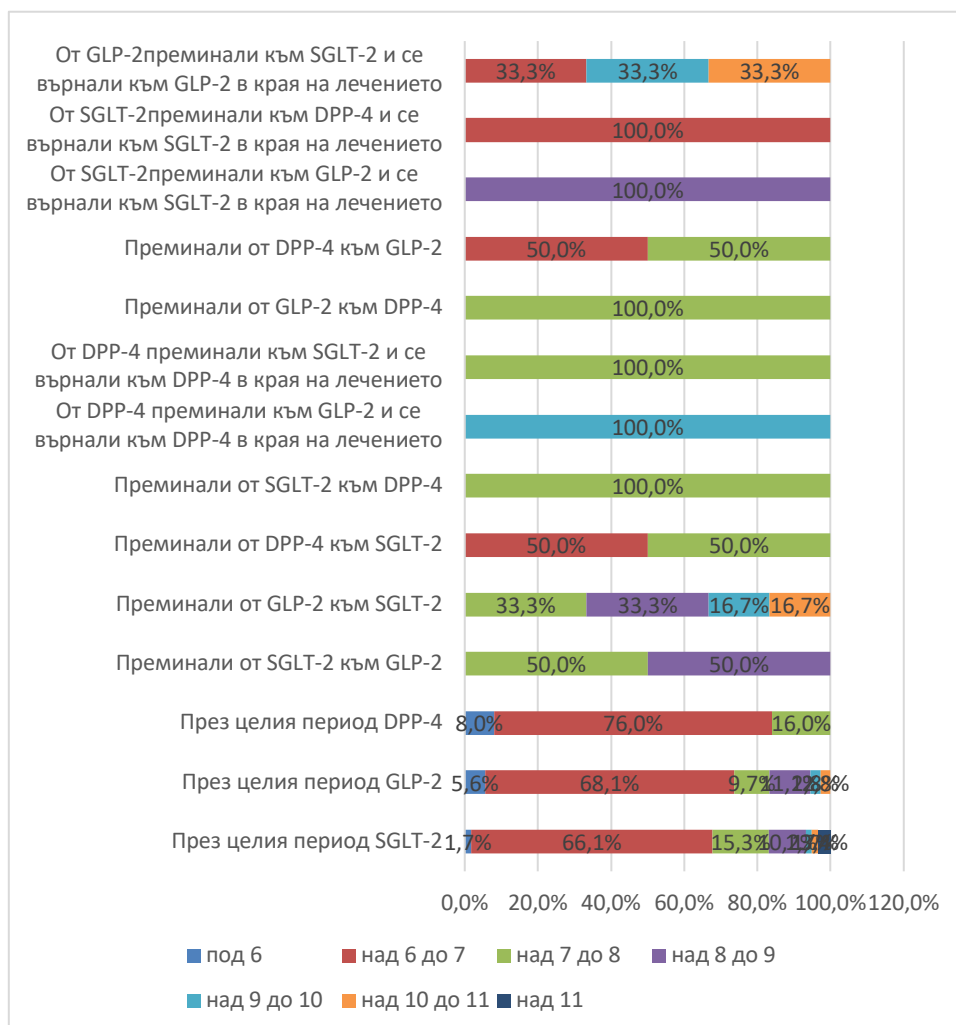


Таблица 55 Графично представяне на разпределението промяна на лечение/НвА1с в 7 групи според стойността на показателя НвА1с- абсолютни стойности

На таблица 54 е представено разпределението на Промяна на лечение и Гликиран хемоглобин, като тук, за разлика от предишното сходно разпределение са представени данни за гликирания хемоглобин разделен на по-малки стойности за по-точно представяне на разпределението. В трите групи, в които се използва една и съща група медикаменти през целия период гликирания хемоглобин е с преобладаващи стойности над 6 до 7. Наблюдава се, че при 13 пациента (т.е. 7.3% от пациентите) НвА1с през целия период е над 9%, което показва една инерция в лечението при тези пациенти при наличие на показание за по-агресивно поведение и интензифициране на лечението им.

таблица 56 Разпределение на пациентите по Промяна на лечение/Гликиран хемоглобин в 7 групи според стойността на показателя- процентни стойности

Промяна на лечение * Гликиран_хемоглобин Crosstabulation									
% within Промяна на лечение									
		Гликиран хемоглобин							Общо
		под 6	над 6 до 7	над 7 до 8	над 8 до 9	над 9 до 10	над 10 до 11	над 11	
Промяна на лечение	През целия период SGLT-2	1,7%	66,1%	15,3%	10,2%	1,7%	1,7%	3,4%	100,0%
	През целия период GLP-1	5,6%	68,1%	9,7%	11,1%	2,8%	2,8%		100,0%
	През целия период DPP-4	8,0%	76,0%	16,0%					100,0%
	Преминали от SGLT-2 към GLP-1			50,0%	50,0%				100,0%
	Преминали от GLP-1 към SGLT-2			33,3%	33,3%	16,7%	16,7%		100,0%
	Преминали от DPP-4 към SGLT-2		50,0%	50,0%					100,0%
	Преминали от SGLT-2 към DPP-4			100,0%					100,0%
	От DPP-4 преминали към GLP-1 и се върнали към DPP-4 в края на лечението					100,0%			100,0%
	От DPP-4 преминали към SGLT-2 и се върнали към DPP-4 в края на лечението			100,0%					100,0%
	Преминали от GLP-1 към DPP-4			100,0%					100,0%
	Преминали от DPP-4 към GLP-1		50,0%	50,0%					100,0%
	От SGLT-2 преминали към GLP-1 и се върнали към SGLT-2 в края на лечението				100,0%				100,0%
	От SGLT-2 преминали към DPP-4 и се върнали към SGLT-2 в края на лечението		100,0%						100,0%
От GLP-1 преминали към SGLT-2 и се върнали към GLP-1 в края на лечението		33,3%			33,3%	33,3%		100,0%	
Общо		3,9%	62,0%	16,2%	10,6%	3,4%	2,8%	1,1%	100,0%



Фигура 54 Графично представяне на разпределението промяна на лечение/НвА1с в 7 групи според стойността на показателя НвА1с- процентни стойности

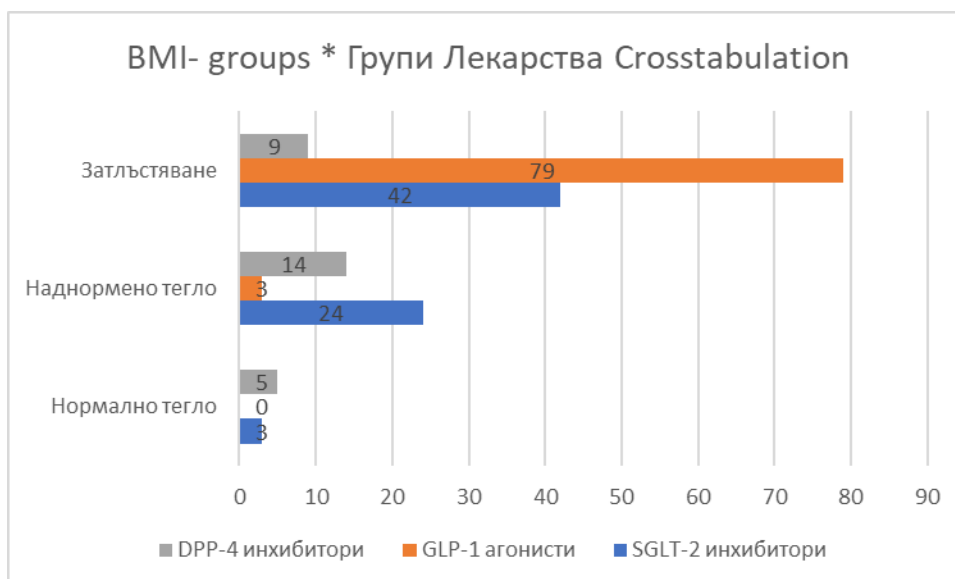
В таблицата с процентното отношение се вижда ясно, че групата НвА1с над 7% до 8% е преобладаваща или е 100% в 7 от 11-те групи, при които има промяна на лечението. Като от останалите 4, от този тип групи, 2 са с преобладаващ показател над 6 до 7.

6. Двумерно разпределение по ВМІ/ Групи лекарства при последното им посещение

таблица 57 Разпределение на пациентите по ВМІ-Групи лекарства- абсолютни стойности

ВМІ- groups * Групи Лекарства Crosstabulation

Брой		Групи Лекарства			Общо
		SGLT-2 инхибитори	GLP-1 агонисти	DPP-4 инхибитори	
ВМІ- groups	Нормално тегло	3	0	5	8
	Наднормено тегло	24	3	14	41
	Затлъстяване	42	79	9	130
Общо		69	82	28	179



Фигура 55 Графично представяне на разпределението на пациентите по BMI/ Групи лекарства- абсолютни стойности

Тук е представено разпределението на BMI индекса и групите лекарствени средства. Ясно се вижда, че в групата Затлъстяване се наблюдават най-много пациенти: 79 са с лекарствено назначение GLP-1 агонист, 42-ма пациенти са с лекарствено назначение със SGLT-2 инхибитор и 9 с DPP-4 инхибитор.

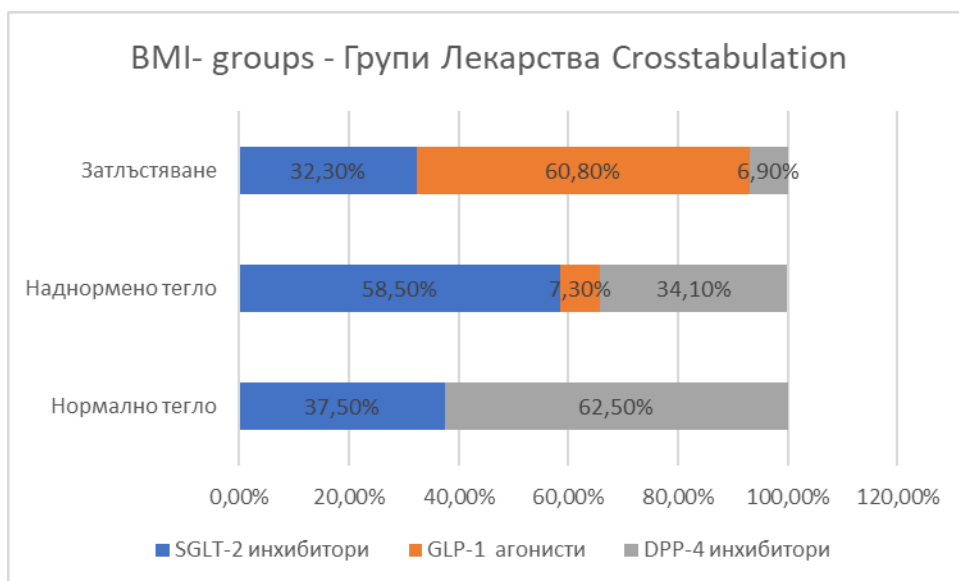
В групата на пациентите с наднормено тегло се наблюдават 24-ма пациенти със SGLT-2 инхибитор, 14 пациенти с DPP-4 инхибитор и 3-ма с GLP-1 агонист. В групата на пациентите с нормално тегло се наблюдават най-малко пациенти като 5 от тях са с DPP-4 инхибитор, а 3-ма със SGLT-2 инхибитор.

таблица 58 Разпределение на пациентите по BMI-Групи лекарства- процентни стойности

BMI- groups * Групи Лекарства Crosstabulation

% within BMI-groups

		Групи Лекарства			Общо
		SGLT-2 инхибитори	GLP-1 агонисти	DPP-4 инхибитори	
BMI- groups	Нормално тегло	37,5%		62,5%	100,0%
	Наднормено тегло	58,5%	7,3%	34,1%	100,0%
	Затлъстяване	32,3%	60,8%	6,9%	100,0%
Общо		38,5%	45,8%	15,6%	100,0%



Фигура 56 Графично представяне на разпределението на пациентите по BMI/ Групи лекарства- процентни стойности

Тук е представено разпределението на BMI индекса и групите лекарствени средства в процентна форма през последното тяхно посещение.

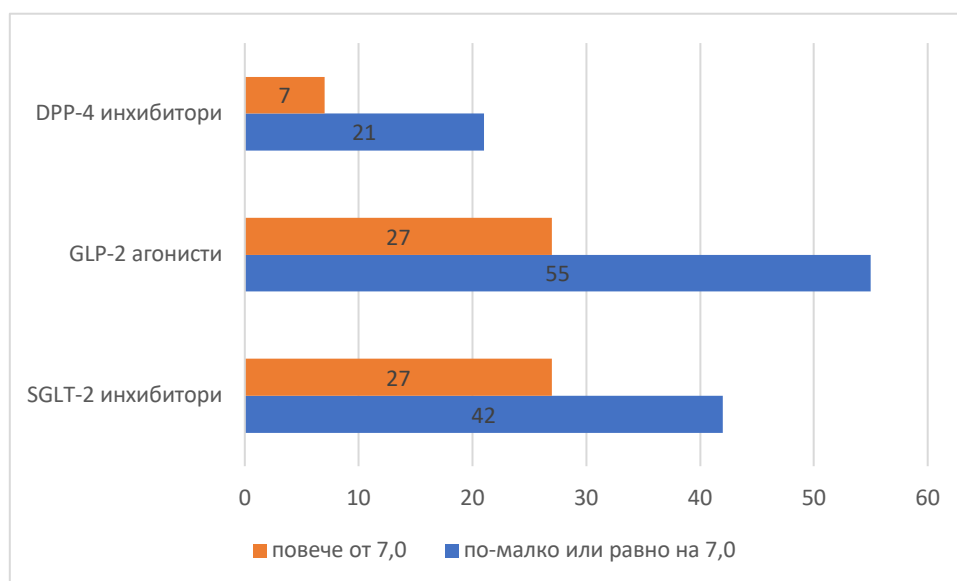
В групата пациенти със Затлъстяване се наблюдава най-голям дял предписване на медикаменти от групата на GLP-1 агонистите (60,8%), 32,3% са лекувани със SGLT-2 инхибитори и 6,9% са лекувани с DPP-4 инхибитори. В групата на пациентите с наднормено тегло се наблюдава най-голям дял на предписване на медикаменти от групата на SGLT-2 инх. (58,5%), 34,1% от пациенти са лекувани с DPP-4 инх. и 7,3% с GLP-1 агонисти. В групата на пациентите с нормално тегло се наблюдават най-малко пациенти като 62,5% от тях са лекувани с DPP-4 инх. , а 37,5% с SGLT-2 инх.

7. Двумерно разпределение на пациентите по Гликиран хемоглобин HbA1c/ Групи Лекарства при последното посещение.

Таблица 59 Разпределение на пациентите по Гликиран хемоглобин HbA1c/ Групи Лекарства- абсолютни стойности.

Гликиран хемоглобин HbA groups * Групи Лекарства Crosstabulation

Брой		Групи Лекарства			Общо
		SGLT-2 инхибитори	GLP-1 агонисти	DPP-4 инхибитори	
Гликиран хемоглобин HbA groups	по-малко или равно на 7,0	42	55	21	118
	повече от 7,0	27	27	7	61
Общо		69	82	28	179



Фигура 57 Графично представяне на разпределението на пациентите по Гликиран хемоглобин HbA1c/ Групи Лекарства- абсолютни стойности

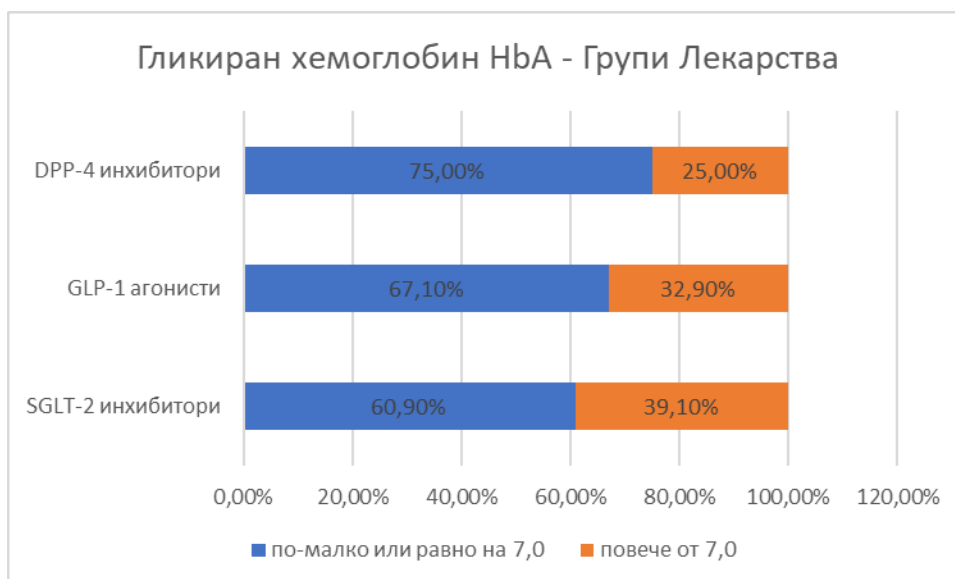
В групата от пациенти лекувани през последното си посещение с DPP-4 инхибитор със стойност на показателя гликиран хемоглобин повече от 7 се наблюдават 7 пациенти, а 21 са тези със стойност на показателя по-малко или равно на 7,0. В групата от пациенти лекувани през последното си посещение с GLP-1 агонисти със стойност на показателя гликиран хемоглобин повече от 7 се наблюдават 27 пациенти, а 55 са тези със стойност на показателя по-малко или равно на 7,0. В групата от пациенти лекувани през последното си посещение с SGLT-2 инхибитори със стойност на показателя гликиран хемоглобин повече от 7 се наблюдават 27 пациенти, а 42 са тези със стойност на показателя по-малко или равно на 7,0.

Таблица 60 Разпределение на пациентите по Гликиран хемоглобин HbA1c/ Групи Лекарства- процентни стойности

Гликиран хемоглобин HbA groups * Групи Лекарства Crosstabulation

% within Групи Лекарства

		Групи Лекарства			Общо
		SGLT-2 инхибитори	GLP-1 агонисти	DPP-4 инхибитори	
Гликиран хемоглобин HbA groups	по-малко или равно на 7,0	60,9%	67,1%	75,0%	65,9%
	повече от 7,0	39,1%	32,9%	25,0%	34,1%
Общо		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%



Фигура 58 Графично представяне на разпределението на пациентите по Гликиран хемоглобин HbA1c/ Групи Лекарства- процентни стойности

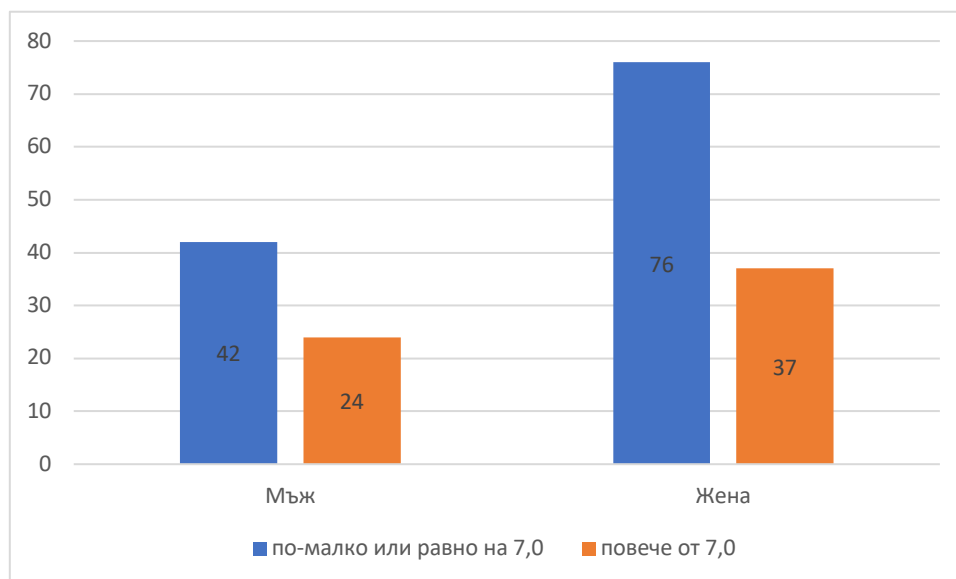
На Таблица 60 и фигурата е представено процентното разпределение на пациентите в групите лекарства по степента им на постигане на добър гликемичен контрол изразен с HbA1c при последното им посещение. Тук може да се проследят сходни дялове на пациентите със стойности на гликирания хемоглобин по-малко от 7,0 и повече от 7,0 в трите групи лекарствени средства. Наблюдава се, че при DPP-4 инхибитори е най-голям дялът на пациентите със стойности по-малки или равни на 7,0 – това са 75%, а в групата на SGLT-2 инхибитори дялът им е най-малък 60,9%.

8. Двумерно разпределение на пациентите по Гликиран хемоглобин/пол

Таблица 61 Разпределение на пациентите по Гликиран хемоглобин/пол- абсолютни стойности

Гликиран хемоглобин HbA groups * Пол Crosstabulation

Брой		Пол		Общо
		Мъж	Жена	
Гликиран хемоглобин HbA groups	по-малко или равно на 7,0	42	76	118
	повече от 7,0	24	37	61
Общо		66	113	179

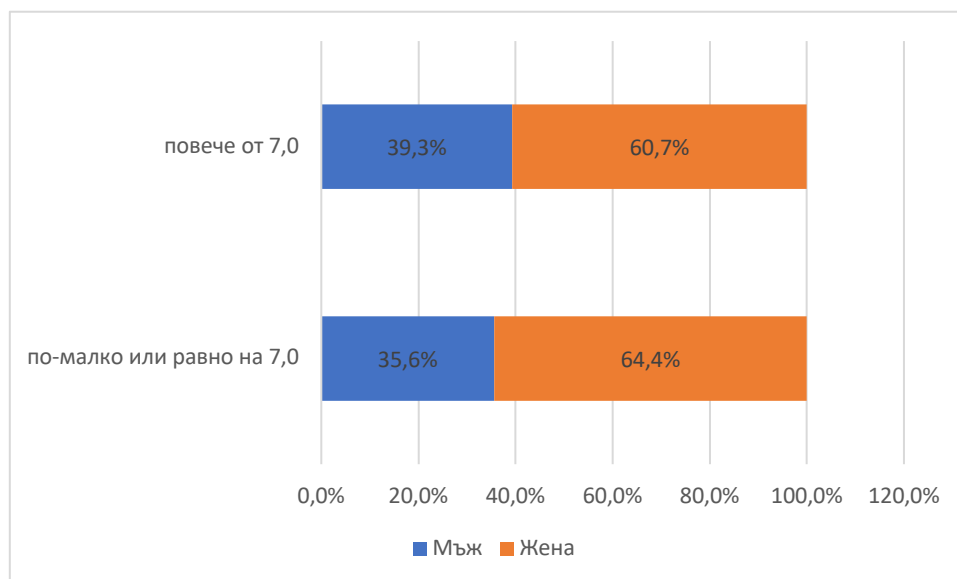


Фигура 59 Графично представяне на разпределението на пациентите по Гликиран хемоглобин/пол- абсолютни стойности

От таблицата за разпределение на пациентите по гликиран хемоглобин/пол се забелязва, че жените превалят по брой над мъжете- 113 жени и 66 мъже от общо 179 пациента. В групата на мъжете пациентите със стойности на гликирания хемоглобин по-малко или равно на 7,0 са повече или 42-ма мъже, а тези със стойност на показателя повече от 7,0 са 24-ма мъже от общо 66. В групата на жените пациентите със стойности на гликирания хемоглобин по-малко или равно на 7,0 са отново повече или 76 жени, а тези със стойност на показателя повече от 7,0 са 37 жени от общо 113.

таблица 62 Гликиран хемоглобин HbA groups * Пол Crosstabulation

		Пол		Общо
		Мъж	Жена	
Гликиран хемоглобин HbA groups	по-малко или равно на 7,0	35,6%	64,4%	100,0%
	повече от 7,0	39,3%	60,7%	100,0%
Общо		36,9%	63,1%	100,0%



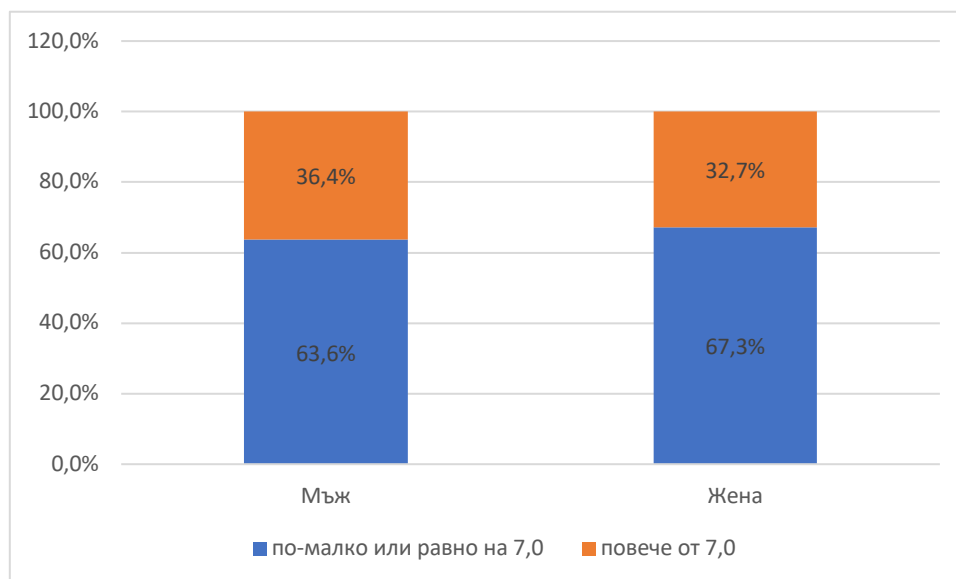
Фигура 60 Графично представяне на разпределението на пациентите по Гликиран хемоглобин и пол- процентни стойности по отношение на HbA1c

В групата на пациентите със стойности на гликирания хемоглобин по-малко или равно на 7,0 са повече жените от мъжете или са 64,4%, а мъжете са 35,6%. В групата на тези със стойност на показателя повече от 7,0 жените са 60,7%, а мъжете 39,3%.

Таблица 63 Разпределение на пациентите по HbA1c и пол- процентни стойности по пол

Гликиран хемоглобин HbA groups * Пол Crosstabulation

		Пол		Общо
		Мъж	Жена	
Гликиран хемоглобин HbA groups	по-малко или равно на 7,0	63,6%	67,3%	65,9%
	повече от 7,0	36,4%	32,7%	34,1%
Общо		100,0%	100,0%	100,0%



Фигура 61 Графично представяне на разпределението на пациентите по HbA1c и пол- процентни стойности по пол

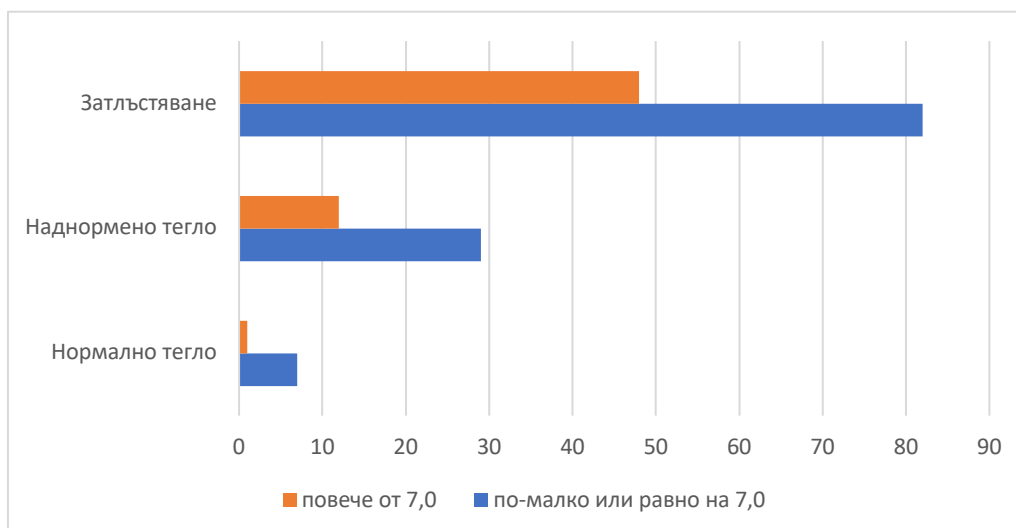
В групата на мъжете пациентите със стойности на гликирания хемоглобин по-малко или равно на 7,0 са повече или 63,6%, а тези със стойност на показателя повече от 7,0 са 36,4%. В групата на жените пациентите със стойности на гликирания хемоглобин по-малко или равно на 7,0 са отново повече или 67,3%, а тези със стойност на показателя повече от 7,0 са 32,7%. От таблицата и съответната фигура не се установява съществена разлика в разпределението на пациентите с добър и лош контрол на ЗД изразен с HbA1c по пол.

9. Двумерно разпределение на пациентите по Гликиран хемоглобин HbA1c и BMI

Таблица 64 Разпределение на пациентите по HbA1c и BMI- абсолютни стойности

Гликиран хемоглобин HbA groups * BMI- groups Crosstabulation

Брой		BMI- groups			Общо
		Нормално тегло	Наднормено тегло	Затлъстяване	
Гликиран хемоглобин HbA groups	по-малко или равно на 7,0	7	29	82	118
	повече от 7,0	1	12	48	61
Общо		8	41	130	179



Фигура 62 Графично представяне на разпределението на пациентите по HbA1c и BMI- абсолютни стойности

На Таблица 64 и Фигура 62 са представени данните от разпределението на гликирания хемоглобин и BMI в абсолютни стойности за изследваната група от 179 пациента в края на проследявания период.

Таблица 65 Разпределение на пациентите по HbA1c и BMI- процентни стойности в групите на HbA1c

Гликиран хемоглобин HbA groups * BMI- groups Crosstabulation

% в рамките на Гликиран хемоглобин HbA groups

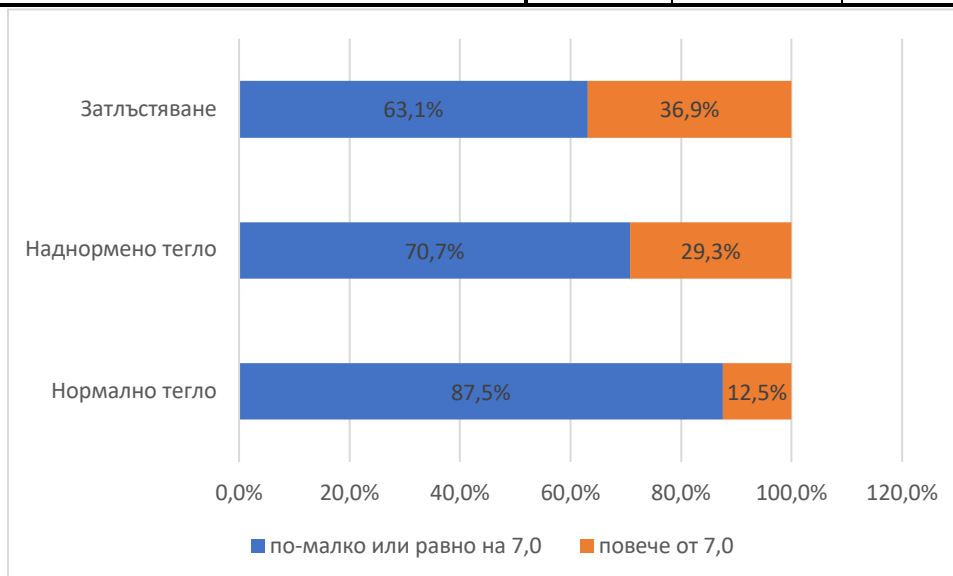
		BMI- groups			Общо
		Нормално тегло	Наднормено тегло	Затлъстяване	
Гликиран хемоглобин HbA groups	по-малко или равно на 7,0	5,9%	24,6%	69,5%	100,0 %
	повече от 7,0	1,6%	19,7%	78,7%	100,0 %
Общо		4,5%	22,9%	72,6%	100,0 %

На таблицата се представя процентното разпределение на BMI в групите на гликирания хемоглобин. В групата на „Гликиран хемоглобин по-малък или равен на 7“ най-голям дял заемат пациентите със затлъстяване или 69.5%, следвани от тези с наднормено тегло или 24.6%. В групата на „Гликиран хемоглобин над 7“ най-голям дял отново заемат пациентите със затлъстяване, но тук е по-висок процента или 78.7%, следвани отново от пациентите с наднормено тегло или 19.7%.

Таблица 66 Разпределение на пациентите по HbA1c и BMI- процентни стойности в групите на BMI.

Гликиран хемоглобин HbA groups * BMI- groups Crosstabulation

% within BMI- groups		BMI- groups			Общо
		Нормално тегло	Наднормено тегло	Затлъстяване	
Гликиран хемоглобин HbA groups	по-малко или равно на 7,0	87,5%	70,7%	63,1%	65,9%
	повече от 7,0	12,5%	29,3%	36,9%	34,1%
Общо		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%



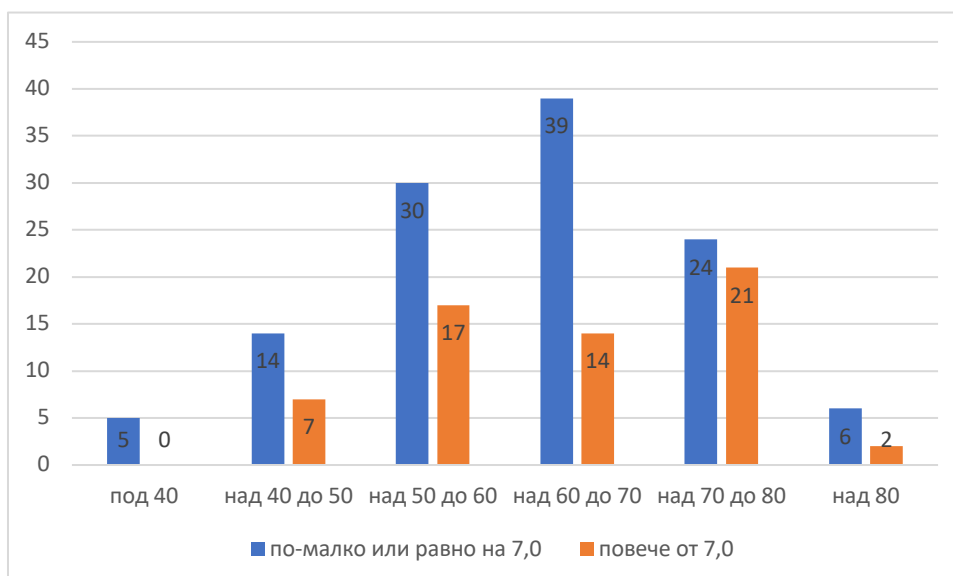
Фигура 63 Графично представяне на разпределението на пациентите по HbA1c и BMI- процентни стойности в групите на BMI.

На таблицата и фигурата по-горе е представено процентното разпределение на гликирания хемоглобин в групите на BMI. В групата „Нормално тегло“ се наблюдава най-голям дял на пациентите със стойности на показателя по-малко или равно на 7,0, а именно 87,5%. Най-нисък е дялът на тези пациенти с добър контрол в групата „Затлъстяване“ 63,1% от пациентите попаднали в тази група. **Това показва, че колкото е по-високо теглото/ BMI и степента на наднормено тегло, толкова по трудно се постига добър контрол на ЗД тип2 изразен с HbA1c.**

10. Двумерно разпределение на пациентите по Гликиран хемоглобин и Възрастови групи

Таблица 67 Разпределение на пациентите по HbA1c и възрастови групи- абсолютни стойности

Гликиран хемоглобин HbA groups * Възраст_групи Crosstabulation								
Брой		Възраст групи						Общо
		под 40	над 40 до 50	над 50 до 60	над 60 до 70	над 70 до 80	над 80	
		Гликиран хемоглобин HbA groups	по-малко или равно на 7,0	5	14	30	39	
	повече от 7,0	0	7	17	14	21	2	61
Общо		5	21	47	53	45	8	179



Фигура 64 Графично представяне на разпределението на пациентите по HbA1c и възрастови групи- абсолютни стойности

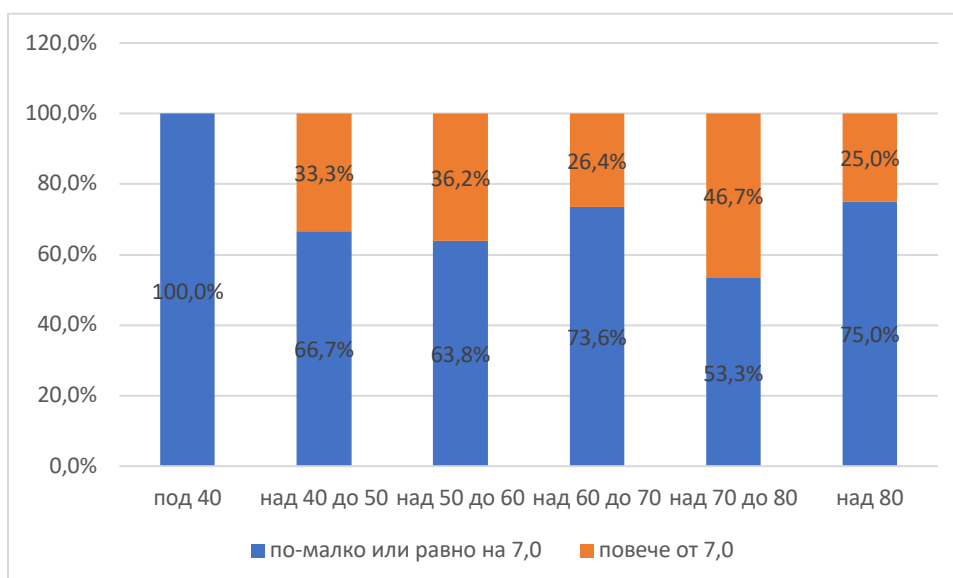
На Таблицата и фигурата по-горе е представено разпределението на гликирания хемоглобин и разпределение на пациентите по възрастови групи. Във възрастовата група над 60 до 70 години се наблюдават най-много пациенти със стойности на гликирания хемоглобин по-малко или равно на 7,0 , а именно 39 пациенти от 179. В групата под 40 години няма пациенти със стойности над 7,0, а в тази над 80 години са само двама. Пациентите със стойности повече от 7,0 са концентрирани предимно над 50 до 80 годишна възраст.

Таблица 68 Разпределение на пациентите по HbA1c и възрастови групи- процентни стойности

Гликиран хемоглобин HbA groups * Възраст_групи Crosstabulation

% в рамките на
Възраст_групи

		Възраст_групи						Общо
		под 40	над 40 до 50	над 50 до 60	над 60 до 70	над 70 до 80	над 80	
Гликиран хемоглобин HbA groups	по-малко или равно на 7,0	100,0%	66,7%	63,8%	73,6%	53,3%	75,0%	65,9%
	повече от 7,0		33,3%	36,2%	26,4%	46,7%	25,0%	34,1%
Общо		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%



Фигура 65 Графично представяне на разпределението на пациентите по HbA1c и възрастови групи- процентни стойности

На Таблицата и фигурата по-горе е представено процентното разпределение на гликирания хемоглобин и разпределение на пациентите по възрастови групи. Тук може да се види, че групата на пациентите със стойности на гликирания хемоглобин под 7,0 във всички възрастови групи е над 50%. Като при възрастовите групи под 40 години е 100%, над 80 години е 75%, а в тази над 60 до 70 години е 73,6%. Най-нисък е процентният дял в групата над 70 до 80, а именно 53,3%. Знае се че с нарастване на възрастта особено след 70 годишна възраст нараства и ко-морбидността на пациентите със ЗД тип 2. Ето защо се допуска по-либерално поведение в лечението.

Проучване 3: Сравнителен икономически анализ на ефективността на разходите за SGLT2 инхибиторите в комбинация с metformin за лечение на пациенти със захарен диабет тип 2 в България

В анализа са включени възрастни пациенти с ЗД тип 2, които имат незадоволителен гликемичен контрол с предходна терапия.

Селекцията на публикуваните данни от оценки на здравни технологии SGLT2i/MET установи 13 проучвания, които отговарят на описаните критерии за включване в настоящия анализ. Основните параметри на оценките са представени в таблица 69.

таблица 69 Основни параметри на икономически оценки на здравни технологии SGLT2i/MET за лечение на ЗД тип 2

Автор, година	Страна	Целева популация	Основни параметри	Алтернативни терапии	Δ QALY	Δ costs	ICER
Neslusan et al., 2018	САЩ	ЗД тип 2	Перспектива: здравна, плавец Разходи: преки, здравни Времеви хоризонт: 30 години Дисконтиране: 3,0% Моделирание: ECHO- ЗД тип 2	CANA/MET vs. DAPA/MET	+0,08	-\$ 13 991	CANA/MET доминира

			Анализ на чувствителността: PSA				
Sabapathy et al., 2016	Канада	ЗД тип 2	Перспектива: здравна, плавец Разходи: преки, здравни Времени хоризонт: 40 години Дисконтиране: 3,5% Моделирание: ECHO- ЗД тип 2 Анализ на чувствителността: PSA	CANA/MET vs. SITA/MET	+0,31	-\$ 2217	CANA/MET доминира
Neslusan et al., 2015	Мексико	ЗД тип 2	Перспектива: здравна, плавец Разходи: преки, здравни Времени хоризонт: 20 години Дисконтиране: 5,0% Моделирание: ECHO- ЗД тип 2 Анализ на чувствителността: PSA	CANA/MET vs. SITA/MET	+0,16	+\$ 134	\$ 834/QALY
Sabale et al., 2015	Дания	ЗД тип 2	Перспектива: здравна, плавец Разходи: преки, здравни Времени хоризонт: до живот Дисконтиране: 3,0% Моделирание: CFDM Анализ на чувствителността: PSA	DAPA/MET vs. SUL/MET	+0,247	+€ 1962	€ 7944/QALY
	Финландия				+0,247	+€ 1340	€ 5424/QALY
	Норвегия				+0,236	+€ 1125	€ 4769/QALY
	Швеция				+0,278	+€ 1695	€ 6093/QALY
Szmurlo et al., 2014	Полша	ЗД тип 2	Перспектива: здравна, плавец Разходи: преки, здравни Времени хоризонт: до живот Дисконтиране: 3,0% Моделирание: IMS Core Diabetes model Анализ на чувствителността: PSA	DAPA/MET vs. SITA/MET	+0,09	-zl 4136	zl 45 008/QALY
Charakopou et al., 2015	Велико-британия	ЗД тип 2	Перспектива: здравна, плавец Разходи: преки, здравни Времени хоризонт: до живот Дисконтиране: 3,5% Моделирание: CFDM Анализ на чувствителността: PSA	DAPA/MET vs. DPP-4i/MET	+0,032	+£ 216	£ 6761 /QALY
Tznetakos et al., 2016	Гърция	ЗД тип 2	Перспектива: здравна, плавец Разходи: преки, здравни Времени хоризонт: до живот Дисконтиране: 5,0% Моделирание: CFDM Анализ на чувствителността: PSA	DAPA/MET vs. SUL/MET	+0,48	+€ 5142	€ 10 623/QALY
				DAPA/MET vs. DPP-4i/MET	+0,04	+€ 756	€ 17 695/QALY
Charakopou et al., 2015	Велико-британия	ЗД тип 2	Перспектива: здравна, плавец Разходи: преки, здравни Времени хоризонт: до живот Дисконтиране: 3,5% Моделирание: CFDM Анализ на чувствителността: PSA	DAPA/MET vs. SUL/MET	+0,467	+£ 1246	£ 2671 /QALY

Gourzoulidis et al., 2018	Гърция	ЗД тип 2	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки, здравни Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 5,0% Моделирание: ECHO- ЗД тип 2 Анализ на чувствителността: PSA	EMPA/MET vs. MET	+0,92	+€ 4235	€ 4633/QALY
Aguiar-Ibanez et al., 2014	Великобритания	ЗД тип 2	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки, здравни Времеви хоризонт: 40 години Дисконтиране: 3,5% Моделирание: JADE Анализ на чувствителността: PSA	EMPA/MET vs. CANA/MET	+0,011	+£ 192	£ 17 445 /QALY
Daacke et al., 2016	Великобритания	ЗД тип 2	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки, здравни Времеви хоризонт: 40 години Дисконтиране: 3,5% Моделирание: UKPDS Анализ на чувствителността: PSA	EMPA/MET vs. MET	+0,9	+£ 3971	£ 4365/QALY
Iannazzo et al., 2017	Италия	ЗД тип 2	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки, здравни Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3,0% Моделирание: UKPDS Анализ на чувствителността: PSA	EMPA/MET vs. MET	+1,0	+€ 4708	€ 4811/QALY
Mettam et al., 2016	Канада	ЗД тип 2	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки, здравни Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 5,0% Моделирание: UKPDS Анализ на чувствителността: PSA	EMPA/MET vs. MET	+0,74	+\$ 4447	\$ 5977/QALY

Използвани съкращения: ЗД тип 2 – Захарен диабет тип 2, QALY – quality-adjusted life years, ICER – incremental cost-effectiveness ratio, MET – metformin, CANA – canagliflozin, EMPA – empagliflozin, DAPA – dapagliflozin, ECHO-ЗД ТИП 2 – economic and health outcomes model of type 2 diabetes mellitus, PSA – probabilistic sensitivity analysis, CFDM – Cardiff diabetes model, DPP-4i – dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, SUL – sulphonylurea, JADE – Januvia diabetes economic model, UKPDS – United Kingdom prospective diabetes study

Структурата на анализа включва моделиране на здравните ползи и разходи на CANA/MET, DAPA/MET, EMPA/MET в сравнение със sitagliptin/metformin (SITA/MET) при целевата група пациенти.

Сравнителният анализ на данните за терапевтична ефикасност и безопасност, измерени и оценени като първични и вторични крайни точки, както и структурата на рандомизираните клинични изпитвания CANTATA-D, MB-102-014, 2010-021375-92 са представени в таблица 70.

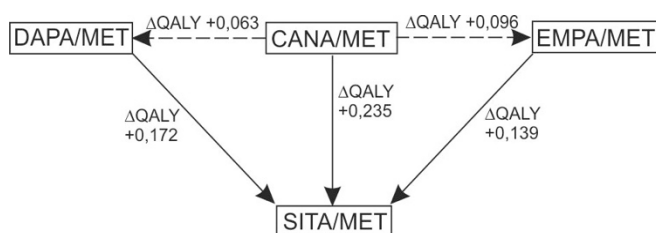
таблица 70 Сравнителен анализ на структурата и дизайна на клиничните изпитвания

Параметър	CANTATA-D	MB-102-014	2010-021375-92
Цел на изпитването	Доказване на ефикасност и безопасност на CANA в сравнение със SITA и PLA при пациенти, които получават монотерапия MET	Доказване на ефикасност и безопасност на DAPA в сравнение с PLA при пациенти, които получават монотерапия MET	Доказване на ефикасност и безопасност на EMPA/MET в сравнение с монотерапия EMPA или MET
Фаза	III	III	III
Дизайн	Рандомизирано, заслепено, паралелно, активно и плацебо-контролирано, мултицентрово клинично изпитване	Рандомизирано, заслепено, паралелно, плацебо-контролирано, мултицентрово клинично изпитване	Рандомизирано, заслепено, паралелно, активно контролирано, мултицентрово клинично изпитване
Целеви пациенти	Пациенти с ЗД тип 2, които не са постигнали задоволителен гликемичен контрол с MET	Пациенти с ЗД тип 2, които не са постигнали задоволителен гликемичен контрол с MET	Пациенти с ЗД тип 2, които не са постигнали задоволителен гликемичен контрол с монотерапия EMPA или MET
Брой пациенти	1284	915	1413
Терапия	I гр. – CANA 100 mg/MET II гр. – CANA 300 mg/MET III гр. – SITA 100 mg/MET IV гр. – PLA/MET	I гр. – PLA/MET II гр. – DAPA 2,5 mg/MET III гр. – DAPA 5 mg/MET	I гр. – EMPA II гр. – EMPA/MET III гр. – MET
Първична крайна точка	HbA1c	HbA1c	HbA1c
Вторична крайна точка	FPG, Ae	FPG, Ae	FPG, Ae

Използвани съкращения: FPG – fasting plasma glucose, AE – adverse events, SITA – sitagliptin, PLA – placebo, HbA1c – hemoglobin A1c

Поради аналогичния дизайн, целеви пациенти и крайни точки на анализирания клинични изпитвания е възможно косвено сравнение на моделираните здравни ползи на алтернативните терапии SGLT2i/MET.

Моделираните здравни ползи за пациентите в приложения микросимуляционен модел са измерени като спечелени години живот с добро качество (quality-adjusted life years, QALY) и са включени в косвено сравнение чрез мрежов метаанализ. Структурата на мрежовия метаанализ е представена на фигура 66.



фигура 66 Структура на мрежовия метаанализ

В модела са включени разходите за алтернативните терапии SGLT2i/MET за лечение на ЗД тип 2. Други болнични или извънболнични здравни разходи не са включвани, защото те са идентични за сравняваните терапии, поради което са пренебрегнати за нуждите на настоящия икономически анализ разход/ефективност на здравните технологии.

Използваният цикъл в модела е шестмесечен, съобразен е с времето за терапевтичен отговор и наличните данни от рандомизираните клинични изпитвания.

Разходите за сравняваните SGLT2i/MET алтернативи са изчислени на база регистрирани дозови режими и референтни цени в Позитивен лекарствен списък (ПЛС) към октомври 2018 г. Данните за разходите за едногодишен терапевтичен курс са представени в таблица 71.

таблица 71 Разходи за лечение на ЗД тип 2 с алтернативни SGLT2i/MET терапии

Лекарствена терапия	Дозировка и начин на приложение	Количество лекарствен продукт за годишен цикъл, табл.	Референтна цена, лв./табл.	Средна стойност на разхода за годишна терапия, лв.
CANA/MET	1 табл. два пъти дневно	730	1,5044	1098,21
DAPA/MET	1 табл. два пъти дневно	730	1,6959	1238,01
EMPA/MET	1 табл. два пъти дневно	730	1,6197	1182,38
SITA/MET	1 табл. два пъти дневно	730	1,3411	979,01

Пълният икономически анализ от типа разход/ефективност изисква сравнителен анализ както на разходите, така и на терапевтичните ползи за пациентите, изразени в QALY. Следователно общоприетият методологичен подход е резултатите от анализа да бъдат представени като инкрементално съотношение (ICER) на допълнителни разходи (Δ разходи) и допълнителни здравни ползи (Δ QALY) на алтернативните SGLT2i/MET терапии за лечение на ЗД тип 2. Данните са представени в таблица 72.

таблица 72 Стойности на QALY, разходите и ICER на алтернативните терапии SGLT2i за лечение на ЗД тип 2 в България

Терапевтични алтернативи	Δ QALY	Δ разходи, лв.	ICER, лв./QALY
DAPA/MET vs. SITA/MET	+0,172	+259,00	1500 лв./QALY
EMPA/MET vs. SITA/MET	+0,139	+203,37	1460 лв./QALY
CANA/MET vs. SITA/MET	+0,235	+119,20	500 лв./QALY
DAPA/MET vs. EMPA/MET	+0,033	+55,63	1680 лв./QALY
CANA/MET vs. DAPA/MET	+0,063	-139,80	CANA/MET доминира
CANA/MET vs. EMPA/MET	+0,096	-84,17	CANA/MET доминира

Обсъждане за Проучване 3:

SGLT2i/MET са разходно ефективни терапии в сравнение със SITA/MET от гледна точка на общоприетия праг за разходна ефективност от трикратно увеличаване брутен вътрешен продукт на човек от населението в България (~ 45 000 лв./QALY). Съотношението ICER на SGLT2i/MET vs. SITA/MET варира в интервал 500 лв.-1500 лв./QALY.

В групата на SGLT2i/MET CANA/MET доминира DAPA/MET и EMPA/MET с подобрена терапевтична ефикасност и по-нисък разход за годишен терапевтичен курс.

При провеждане на еднопосочен анализ на чувствителността с вариране на параметрите за разходи и ползи в доверителен интервал $\pm 20\%$ около средната стойност на всеки параметър, резултатите за ICER на SGLT2i/MET в сравнение с прага за разходна ефективност не се изменят със статистически значими стойности.

Силните страни на използвания модел са, че входните данни са резултат от проведени рандомизирани, контролирани, мултицентрови клинични изпитвания. Допълнителни силни страни на анализа са използването на мрежов метаанализ и косвено сравнение на алтернативните SGLT2i/MET терапии за лечение на ЗД тип 2, което повишава външната валидност на получените резултати.

Моделирането на данни за здравни ползи и разходи след края на клиничните изпитвания създава известна несигурност относно терапевтичната ефикасност и безопасност в дългосрочен план.

Резултатите от настоящата оценка на здравните технологии за лечение на ЗД тип 2 се потвърждават от оценките на същите технологии, проведени в САЩ (280), Канада (281), Мексико (282), Полша (283), Великобритания (284).

Дискусия

Захарния диабет е заболяване с широка социална значимост. Той засяга немалка част от населението и честотата му продължава да нараства.

Появата на нови лекарствени продукти за лечение на захарен диабет тип 2 през последните години измества все повече традиционното конвенционално лечение по безопасност и ефективност и затова е в процес на продължаваща оценка на неговата икономическа ефективност. Управлението на хипергликемията при ЗД тип 2 става изключително сложно с броя на наличните глюкозо-понижаващи лекарства.

Консенсусният доклад на ADA/EASD от 2018 година се фокусира върху отчитането на клинично важни фактори при избора на глюкозо-понижаваща терапия. На преден план в лечението на заболяването излизат GLP-1 агонистите и SGLT-2 инхибиторите. При хора с установено ССЗ или с висок риск за такова, GLP-1 агонистите са с приоритет пред SGLT-2 инхибиторите. Като се има предвид благоприятния ефект на SGLT-2 инхибиторите за намаляване на хоспитализациите за СН и прогресията на ХБЗ, те са приоритет при хора с тези заболявания. След излизане на резултатите от големи рандомизирани проучвания от последните години при последната актуализация на препоръките от 2022 година новите здравни технологии (лекарства) излизат на преден план като медикаменти на първи избор при наличие на ССЗ, СН и/или ХБЗ.

Вида провеждано лечение при ЗД тип 2 в реалната клинична практика и постигнатите резултати от това лечение са обект на настоящия дисертационен труд, както и извършването на фармако-икономически анализ за разходите и здравните ползи на алтернативните терапии така ценен при оценката на здравните технологии.

На базата на анализирания данни от реалната клинична практика (Проучване 1) се установява, че по-добър контрол на ЗД тип 2, отразено с нивото на HbA1c се наблюдава в групата на пациентите лекувани с нови здравни технологии (лекарства), както и превалиране на предписването на лекарства, които са нови здравни технологии при пациентите с наднормено тегло и много наднормено тегло в най-голяма степен. Това потвърждава консесусните препоръки за поведение в реалната клинична практика.

При съпоставянето на ВМІ и постигането на добър гликемичен контрол в проведеното проучване (проучване 2) се установява, че колкото е по-високо теглото/ВМІ и степента на наднорменост, толкова по-малък процент от пациентите постигат добър гликемичен контрол изразен с показателя НвА1с по-малък или равен на 7%.

При проведеният икономически анализ разход/ефективност на SGLT2i/MET терапиите и направения анализ на резултатите се установява, че оценяваните технологии са разходно ефективни в сравнение със SITA/MET от гледна точка на общоприетия праг за ефективност на разходите от трикратно увеличения брутен вътрешен продукт на човек от населението в България. (проучване 3). В групата на SGLT2i/MET се установява доминиране на CANA/MET над DAPA/MET и EMPA/MET с подобрена терапевтична ефикасност и по-нисък разход за годишен терапевтичен курс. (проучване 3).

Данни за здравни ползи и разходи след приключване на клиничните изпитвания създава известна несигурност относно терапевтичната ефикасност и безопасност в дългосрочен план. Ето защо е от полза потвърждаването на данните в клиничната практика и извършването на фармако-икономически мрежови метаанализ за подпомагане на оценката на новите здравни технологии.

Изводи

От направените проучвания и проведени анализи, с оглед на поставените изследователски задачи, могат да бъдат формулирани следните основни изводи:

1. На базата на анализирания данни от реалната клинична практика (Проучване 1) се установява, че по-добър контрол на ЗД тип 2, отразено с нивото на НвА1с се наблюдава в групата на пациентите лекувани с нови здравни технологии (лекарства)
2. От проведеното проучване се установява, че новите здравни технологии допринасят за по-добър контрол на ЗД тип 2, изразено с клиничния лабораторен показател НвА1с в групата на пациентите без усложнения на заболяването и при тези с неврологични усложнения. При пациентите с бъбречни усложнения и сърдечно-съдови усложнения обаче се установява превалиране на лошия контрол. (Проучване 1)
3. Установява се превалиране на предписването на лекарства, които са нови здравни технологии при пациентите с наднормено тегло и много наднормено тегло. В най-голяма степен в България продължава да се лекува с метформин, следван отново от новия тип лечение при пациентите с изключително наднормено тегло. (Проучване 1)
4. Потвърждава се статистически значима разликата в НвА1с между групата на новото лечение (НвА1с $7.06 \pm 1,4$) и групата на старото лечение (НвА1с $7.72 \pm 1,558$) и съответно се потвърждава по-добрия контрол на групата на новото лечение. (Проучване 1)
5. С Хи-квадрат теста и коефициента на Пиърсън се потвърждава закономерна връзка между типа лечение и НвА1с т.е. Казано по друг начин, това дали един

пациент ще има добър или лош контрол зависи от провежданото лечение. (Проучване 1)

6. Освен връзката „Тип провеждано лечение“ и „Контролът с HbA1c“ се проведе тестване на връзки на типа лечение с пола, възрастта, BMI, но определено не се установяват такива.
7. Установява се, че най-голям брой предписвани са лекарствата от фармакологичната група на GLP-1 агонистите. Предписването на лекарствата от фармакологичната група на SGLT-2 инхибиторите е 2 пъти повече от предписването на лекарствата от групата на DPP-4 инхибиторите. (Проучване 2)
8. Общо 23 пациента или 12.8% от кохортата преминават от един медикамент на друг за изследвания период, като тези смени най-често се налагат в търсене на най-ефективното за пациента лечение. (Проучване 2)
9. В края на изследвания период се установява добър контрол при 66% от пациентите. Пациентите със стойности под или равно на 7,0, т.е. с добър контрол са преобладаващите в най-многобройните групи, а именно: в групата „През целия период SGLT-2“ са 67,8% от всички пациенти в тази група; в групата „През целия период GLP-1“ са 73,6% от всички пациенти в тази група и в групата „През целия период DPP-4“ са 84% от всички пациенти в тази група. Повечето от групите с пациенти, при които се наблюдава преминаване от група в група имат стойности на гликирания хемоглобин над 7,0. Единствено при преминаване от DPP-4 инх. към SGLT-2 инх. или от DPP-4 инх. към GLP-1 агонист се наблюдава оптимизиране на контрола и постигане на HbA1c под 7,0 при 50% от пациентите. Това довежда до извода, че такова преминаване би имало полза за пациента. (Проучване 2)
10. В групата „Нормално тегло“ се наблюдава най-голям дял на пациентите със стойности на показателя по-малко или равно на 7,0, а именно 87,5%. Най-нисък е дялът на тези пациенти с добър контрол в групата „Затлъстяване“ и това са 63,1% от пациентите попаднали в тази група. Това показва, че колкото е по-високо е теглото/BMI и степента на наднормено тегло, толкова по трудно би се постигнало добър контрол на ЗД2 изразен с HbA1c. (Проучване 2)
11. При проведенят фармакоикономически анализ от типа разход/ефективност на SGLT2i/MET терапията се стига до извода, че оценяваните нови здравни технологии са разходно ефективни в сравнение със SITA/MET от гледна точка на общоприетия праг за ефективност на разходите от трикратно увеличения брутен вътрешен продукт на човек от населението в България. (Проучване 3)
12. В групата на SGLT2i/MET се установява доминиране на CANA/MET над DAPA/MET и EMPA/MET с подобрена терапевтична ефикасност и по-нисък разход за годишен терапевтичен курс. (Проучване 3)
13. Установява се, че SGLT2i/MET са разходно ефективни терапии в сравнение със SITA/MET от гледна точка на общоприетия праг за разходна ефективност от трикратно увеличения брутен вътрешен продукт на човек от населението в България (~ 45000 лв./QALY). Съотношението ICER на SGLT2i/MET vs. SITA/MET варира в интервал 500 лв.-1500 лв./QALY. (Проучване 3)

Заклучение

Оценката на здравните технологии с използването на данни от реалната клинична практика е много важен подход за анализ на разходната ефективност на иновативните лекарства за лечение на захарен диабет тип 2. Посредством нея, регулаторните органи могат да преценят как да бъдат разпределени най-ефективно публичните средства за това социално-значимо заболяване.

Препоръки

Следните препоръки могат да бъдат взети под внимание:

Препоръки към Министерски съвет и народните представители

Като основни правоимащи на законодателна инициатива следва да се вземат в предвид следните препоръки:

- Актуализиране на настоящето законодателство по отношение на ОЗТ процесите, свързани с приетите на Европейско ниво новости.
- Регламентиране на включването на данни от реалната клинична практика в анализите за ОЗТ.

Препоръки към Министерство на здравеопазването

Министерство на здравеопазването поема основната организация на процесите по ОЗТ на управленско равнище, което очертава следните препоръки:

- Приоритизиране на необходимостта от изготвянето на регистри на пациентите и техните заболявания. Приоритизиране на необходимостта от изготвяне на регистър на пациентите със захарен диабет. Сред многото ползи от регистрите биха били и достъпна информация при изготвяне на оценките, както и възможност за таргетиране на пациенти с цел включване в прецеса;
- Отделяне на необходимите финансови и материални ресурси за обезпечаване включването на пациентите, пациентските организации и организациите на клиничните специалисти в процеса на ОЗТ.
- Препоръчва се на Министерството на здравеопазването да инициира стратегия съвместно с Българското дружество по ендокринология и Българска диабетна асоциация за достъпност и равнопоставеност на пациентите със ЗД тип 2 до новите здравни технологии. Изготвяне на стратегия за редовно снабдяване и осигуряване на необходимите количества от новите здравни технологии.

Препоръки към ИАЛ

Осигуряване на по-голям достъп на пациенти и клинични специалисти до информация за новите здравни технологии (лекарства) за лечение на Захарен диабет тип 2.

Информирание на клиничните специалисти и техните дружества за новости в ендокринологичната наука, с цел стимулиране на лечението на пациентите с най-ефективните и безопасни лекарства.

Препоръки към НЗОК

Препоръчва се на НЗОК актуализира цените на клиничните пътеки за Захарен диабет с цел финансиране при необходимост от допълнителни диагностични процедури за откриване на хроничните усложнения на заболяването. Световно-известен факт е, че пациента със ЗД е и пациент със ССЗ. Изготвяне на стратегия и план за въвеждане на т.н. Диагностично-свързани групи.

Препоръки на национално ниво

Препоръчва се правителството да финансира и възложи на Националния център по общественото здраве и анализи да организира и проведе информационни кампании за разпространението на заболяването Захарен диабет на световно и национално ниво, както и необходимостта от вземането на своевременни мерки в лечението и проследяването на болелите. Препоръчва се правителството да финансира и възложи на Националния център по общественото здраве и анализи да изготви регистър на пациентите със захарен диабет в България с цел достъпна информация за процесите на ОЗТ.

Препоръки на организационно ниво

Препоръчва се на Изпълнителната агенция по лекарствата и Изпълнителната агенция „Медицински надзор“ да следят за нелегалната употреба на лекарствени продукти регистрирани за лечение за ЗД при недиабетици.

Препоръки към организациите на клиничните специалисти:

- Изготвяне на стратегии в рамките на самите организации за информираност и включване в процеса по ОЗТ;
- Активно търсене на възможни обучителни програми с цел повишаване на квалификацията на представителите на съответните организации по отношение на ОЗТ;

Приноси

1. Оцениха се предимствата на новите здравни технологии (лекарства) за лечение на захарен диабет тип 2 в реалната клинична практика.
2. Оцени се контрола на заболяването изразено с показателя НвА1с в зависимост от наличието или не на усложнения на заболяването в реалната клинична практика.
3. Анализираха се връзки и зависимости между типа провеждано лечение и гликемичния контрол, ВМІ, възрастта и пола на пациентите в реалната клинична практика.
4. Оцени се предписването на новите фармакологични групи лекарства и честотата на преминаване от една в друга фармакологична група при лекарства предписвани с протокол по НЗОК за лечение на захарен диабет тип 2.

5. Оцени се за първи път за българска популация пациенти със ЗД тип 2 степента на постигане и поддържане на добър контрол на заболяването изразено с показателя HbA1c с новите здравни технологии (лекарства).
6. Анализираха се връзки и зависимости между преминаването на лечението от една фармакологична група в друга и постигането на добър гликемичен контрол изразен с показателя HbA1c при българска популация пациенти.
7. Анализираха се връзки и зависимости между ВМІ и степента на постигане на добър гликемичен контрол изразен с показателя HbA1c.
8. Проведе се фармакоикономически анализ разход/ефективност на SGLT2i/MET терапиите и се оцени разходна ефективност в сравнение със SITA/MET от гледна точка на общоприетия праг за ефективност на разходите от трикратно увеличения брутен вътрешен продукт на човек от населението в България.

Библиография

1. Tuomi T, Santoro N, Caprio S et al. The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. *Lancet*, 2014, 383(9922):1084-94.
2. World Health Organization Global Report On Diabetes, Geneva, 2016.
3. Препоръки за добра клинична практика при захарен диабет. Българско дружество по ендокринология, 2016 г.
4. <https://clinica.bg/654-Ocenkata-na-zdravnite-tehnologii-trygna>.
5. <https://www.ncpr.bg/bg/фармако-терапевтични-ръководства/наредби-за-приемане-на-фармако-терапевтични-ръководства.html>.
6. Bhartia M, Tahrani A, Barnett A. SGLT-2 inhibitors in development for type 2 diabetes treatment. *Rev Diabet Stud*. 2011, 8(3):348-54.
7. Kirpichnikov D, McFarlane S, Sowers J. Metformin: an update. *Ann Intern Med*. 2002, 137(1):25-33.
8. https://www.mh.government.bg/media/filer_public/2015/12/11/naredba9-1-12-2015.pdf.
9. Georgiev S, Yanakieva A, Priftis S. Socioeconomic characteristics of countries based on the presence of HTA agency. *Journal of IMAB - Annual Proceeding (Scientific Papers)*, 2017 и 10.5272/jimab.2017233.1637, 23(3):1637-40.
10. Николова А, Е Григоров Е. Анализ на бюджетното въздействие за здравни технологии в различни терапевтични области за периода 2016 – 2019 г. Българско списание за обществено здраве. 2021 и 13(3):1-9.
11. Shtereva D, Types of methods of economic evaluations in the healthcare sector. *Journal of International Scientific Publications: Economy & Business*. 2010 и 4(4):4-11.
12. Ahmed, A.M. (2002) History of Diabetes Mellitus. *Saudi Medical Journal*, 23, 373-378.
13. Tattersall, R.B. (2017). The History of Diabetes Mellitus. In *Textbook of Diabetes* (eds R.I.G. Holt, C.S. Cockram, A. Flyvbjerg and B.J. Goldstein). <https://doi.org/10.1002/9781118924853.ch1>.
14. Merad, M., Ginhoux, F. & Collin, M. Origin, homeostasis and function of Langerhans cells and other langerin-expressing dendritic cells. *Nat Rev Immunol* 8, 935–947 (2008). <https://doi.org/10.1038/nri2455>.
15. Lakhtakia R, et al. The history of diabetes mellitus. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2013 и doi:10.12816/0003257, 13(3):368-370.
16. Pollack, H. Stanley Rossiter Benedict: Creator of Laboratory Tests for Glycosuria. *Diabetes*. 1953 и 2(5):420-421. doi:10.2337/diab.2.5.420.
17. Loriaux, D Lynn MD, PhD *The Endocrinologist: May/June 2009 - Volume 19 - Issue 3 - p 93* doi: 10.1097/TEN.0b013e3181a6605f.
18. Karamanou M, Protogerou A, Tsoucalas G, Androutsos G, Poulakou-Rebelakou E. Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors. *World J Diabetes*. 2016 и doi:10.4239/wjd.v7.i1.1, 7(1):1-7.
19. Bliss M: *The Discovery of Insulin*. Chicago, University of Chicago Press, 1982.
20. Parthenon, Medvei VC. *The History of Clinical Endocrinology: A Comprehensive Account of Endocrinology from Earliest Times to the Present Day*. New York:, 1993. p. 253
21. De Leiva A, Brugués E, de Leiva-Pérezb A. The discovery of insulin: Continued controversies after ninety years. *Endocrinol Nutr*. 2011 и 58:449–56.
22. Galloway JA: *Diabetes Mellitus*. 9th ed. Indianapolis, Ind., Eli Lilly and Company, 1988.
23. Daneman D, Drash AL, Lobes LA, Becker DJ, Baker LM, Travis LB: Progressive retinopathy with improved control in diabetic dwarfism (Mauriac's syndrome). *Diabetes Care*; 1981; 4:360–365.
24. Kim SH, et al. Measurement of insulin action: a tribute to Sir Harold Himsworth. *Diabet Med* 2011; 28:1487–1493.

25. American Chemical Society National Historic Chemical Landmarks, Development of Diagnostic Test Strips. <http://www.acs.org/content/acs/en/education/whatischemistry/landmarks/diagnosticteststrips.html>.
26. Defeat Diabetes, Foundation: History of diabetes in timeline. Available from http://www.defeatdiabetes.org/about_diabetes/text.asp?id=Diabetes_Timeline. Accessed 4 December 2013.
27. Hyllested-Winge J, Jensen KH, Rex J. A review of 25 years' experience with the NovoPen family of insulin pens in the management of diabetes mellitus. *Clin Drug Investig.* 2010 и 20701399, 30(10):643-74. doi: 10.2165/11584360-000000000-00000. PMID:.
28. David M. Nathan, et al. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview. *Diabetes Care* 2014 Jan; 37(1): 9-16 и <https://doi.org/10.2337/dc13-2112>.
29. <https://www.diabetes.co.uk/pioneers/richard-bernstein.html>.
30. Aathira R, Jain V. Advances in management of type 1 diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2014, 5(5): 689-696 [PMID: 25317246 DOI: 10.4239/wjd.v5.i5.689].
31. Pasik C et al. Diabetes and the biguanides: the mystery of each. In: *Glucophage: serving diabetology for 40 years.* 1997, Groupe Liph, Lyon, p79.
32. Watanabe CK, Studies in the metabolic changes induced by administration of guanidine bases. Influence of injected guanidine hydrochloride upon blood sugar content. *J Biol Chem*, 1918, 33:253–265.
33. Rathke B, Uber Biguanid. *Ber Dtsch Chem Ges* 1879, 12:776–784.
34. Werner EA, Bell J, The preparation of methylguanidine, and of $\beta\beta$ -dimethylguanidine by the interaction of dicyandiamide, and methylammonium and dimethylammonium chlorides respectively. *JChemSocTrans*, 1922, 121:1790–1794.
35. Rabinowiz IM, Observations on the use of synthalin in the treatment of diabetes mellitus. *Can Med Assoc J*, 1927, 17:901–904.
36. Parturier H, Hugnot G. *Le galega dans le traitement dudiabète.* Massons, Paris, 1935.
37. Hesse G, Taubmann G. Die Wirkung des Biguanids und seiner Derivate auf den Zuckerstoffwechsel. *Arch Exp PathPharmacol*, 1929, 142:290–308.
38. Slotta KH, Tschesche R, Uber Biguanide. Die blutzuckersenkende Wirkung der Biguanides. *Ber Dtsch ChemGes*, 1929, 62:1398–1405.
39. Garcia EY, Flumamine, a new synthetic analgesic and anti-flu drug. *J Philippine Med Assoc*, 1950, 26:287–293.
40. Sterne J, Du nouveau dans les antidiabétiques. La NNdimethylamine guanyl guanidine (N.N.D.G.) *Maroc Med*, 1957, 36:1295–1296.
41. Ungar G, Freedman L, Shapiro SL. Pharmacological studies of a new oral hypoglycemic drug. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1957, 95:190–192.
42. Beringer A, Zur Behandlung der Zuckerkrankheiten mit Biguaniden. *Wien Med Wschr*, 1958, 108:880–882.
43. Azerad E, Lubetzki J. Treatment of diabetes with N,N-di-methyl diguanide (LA6023). *Presse Med*, 1959, 67:765–767.
44. Butterfield WJ, The effects of phenformin on peripheral glucose utilization and insulin action in obesity and diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci*, 1968, 148:724–733.
45. Schäfer G, Biguanides: a review of history, pharmacodynamics and therapy. *Diabete Metab*, 1983, 9:148–163.
46. Hermann LS, Metformin: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Diabete Metab*, 1979, 5:233–245.
47. Bailey CJ, Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care*, 1992, 15:755–772.

48. Clarke BF, Duncan LJP. Comparison of chlorpropamide and metformin treatment on weight and blood-glucose response of un-controlled obese diabetics. *Lancet*, 1968, 291:123–126.
49. Clarke B, Campbell IW. Comparison of metformin and chlorpropamide in non-obese maturity-onset diabetic uncontrolled on diet. *Br Med J*, 1977, 275:1576–1578.
50. Campbell IW, Howlett HC. Worldwide experience of metformin as an effective glucose-lowering agent: a meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*, 1995, 11(Suppl 1):S57–S62.
51. Bowlett HCS, Bailey CJ, Campbell IW, Chan JCN et al. Metformin: a chemical perspective. *Metformin, the gold standard. A scientific handbook*. Wiley, Chichester, 2007, p 23–28.
52. DeFronzo RA, Goodman AM, Multicenter Metformin Study Group. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1995, 333:541–549.
53. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*, 1998, 352:854–865.
54. Johnson JA, Simpson SH, Toth EL, Majumdar SR. Reduced cardiovascular morbidity and mortality associated with metformin use in subjects with type 2 diabetes. *Diabet Med*, 2005, 22:497–502.
55. Eurich D, Majumdar SR, FA MA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care*, 2005, 28:2345–2351.
56. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10 year follow up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008, 359(15):1577-1589, DOI:10.1056/NEJMoa0806470.
57. International Diabetes Federation. *IDF diabetes Atlas*. 6th ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2013.
58. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the ADA and EASD. *Diabetes Care*. 2015 Jan, 38(1):140-9.
59. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. *AACE/ACE comprehensive type 2 diabetes management algorithm*. 2017.
60. Qaseem A, Barry MJ, Humphrey LL, Forcica MA for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians, Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline update from the American College of Physician. *Ann Intern Med*, 2017, 166:279-290.
61. Petersen C, Analyse des Phloridzins, *Ann Acad Sci Fr* 1835, 15:178.
62. Zemplén G, Bogner R. Synthese des natürlichen Phlorrhizins. *Chem Ber* 1942, 75: 1040.
63. De Koninck L, Observations sur les propriétés febrifuges de las phloridzine. *Bull Soc Med Gand* 1836, 1:75–110.
64. Von Mering J, Über künstlichen Diabetes. *Centralbl Med Wiss* 1886, 22: 531.
65. Stiles PG, Lusk G. On the action of phlorizin. *Am J Physiol* 1903, 10: 61–79.
66. Chassis H, Jolliffe N, Smith H. The action of phlorizin on the excretion of glucose, xylose, sucrose, creatinine, and urea by man. *J Clin Invest* 1933, 12:1083–1089.
67. Crane RK, Miller D, Bihler I. The Restrictions on possible Mechanisms of intestinal active Transport of Sugars. In: Kleinzeller A, Kotyk A, eds. *Intestinal Absorption*. London: Academic Press, 1961, 439–449.
68. Alvarado FC, Crane RK. Phlorizine as a competitive inhibitor of the active transport of sugars by hamster small intestine in vitro. *Biochim Biophys Acta* 1962, 56: 170–172.
69. Vick HD, Deidrich DF. Reevaluation of renal tubular glucose transport inhibition by phlorizin analogs. *Am J Physiol* 1973, 224: 552–557.
70. Amsler K, Cook JS. Development of a Na⁺-dependent hexose transport in a cultured line of porcine kidney cells. *Am J Physiol* 1982, 242: C94–C101.

71. Lee WS, Wells RG, Hediger MA. The high affinity Na/glucose cotransporter: reevaluation and distribution of expression. *J Biol Chem* 1994, 268: 12032–12039.
72. Ehrenkranz JR, Lewis NG, Kahn CR, Roth J. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005, 21(1):31-38, DOI:10.1002/dmrr.532.
73. Oku A, Ueta K, Arakawa K, Ishihara T, Nawano M, Kuronuma Y, Matsumoto M, Saito A, Tsujihara K, et al. T-1095, an inhibitor of renal Na⁺-glucose cotransporters, may provide a novel approach to treating diabetes. *Diabetes* 1999, 48:1794-1800.
74. Katsuno K, Fujimori Y, et al. Sertgliflozin, a novel selective inhibitor of low-affinity sodium glucose cotransporter (SGLT2), validates the critical role of SGLT2 in renal glucose reabsorption and modulates plasma glucose level. *J Pharmacol Exp Ther* 2007, 320: 323-330.
75. Fujimori Y, Katsuno K, Nakashima I, et al. Remogliflozin etabonate, in a novel category of selective low-affinity sodium glucose cotransporter (SGLT2) inh, exhibits antidiabetic efficacy in rodent models. *J Pharmacol Exp Ther* 2008, 327:268-276.
76. Link JT, Sorensen BK. A method for preparing C-glycosides related to phlorizin. *Tetrahedron Lett* 2000, 41: 9213–9217.
77. Meng W, Ellsworth BA, Nirschl AA, McCann PJ, et al. Discovery of dapagliflozin: A potent, selective renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inh. for the treatment of type 2 diabetes. *J Med Chem*, 2008, 51:1145–1149.
78. Nomura S, Sasamaki S, Hongu M, Kawanishi E, et al. Discovery of canagliflozin, a novel C-glucoside with thiophene ring, as sodium- dependent glucose cotransporter 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *J Med Chem*, 2010, 53:6355–6360.
79. Grampler R, Thomas L, Eckhardt M, Himmelsbach F, Sauer A, et al. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inh: Characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14:83-90.
80. Mudaliar S, Polidori D, Zambrowicz B, Henry RR. Sodium-glucose cotransporter inhibitors: effects on renal and intestinal glucose transport. *Diabetes Care*, 2015, 38: 2344–2353.
81. Lapuerta P, Zambrowicz B, Strumph P, Sands A. Development of sotagliflozin, a dual sodium-dependent glucose transporter 1/2 inhibitor. *Diab Vasc Dis Res* 2015, 12:101–110.
82. Веков Т, Меков Е, Славчев Г, Салчев П, Джамбазов С, Димитров П. Практическа епидемиология. Учебник. ЦМБ, София, 2019, 224 с. ISBN 978-619-7491-09-8.
83. Ilaria Cavallari, Deepak L. Bhatt, Ph. Gabriel Steg, et al, Causes and Risk Factors for Death in Diabetes: A Competing-Risk Analysis From the SAVOR-TIMI 53 Trial, *JACC*, Volume 77, Issue 14, 2021, 1837-1840,. ISSN 0735-1097, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.02.030>.
84. Cerasi E, et al. Insulin deficiency and insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM: is a divorce possible? *Diabetologia*. Aug.1995, 7589888., 38(8):992-7. DOI:10.1007/BF00400591. .
85. Sandek S., R. Derr, R.Kalyani, Assessing glycemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A1c, *JAMA*, 2006, 295, 1688 – 1697.
86. Tamayo T, Rosenbauer J, Wild SH, Spijkerman AMW, Baan C, Forouhi NG, et al. Diabetes in Europe: an update. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Feb, 103(2):206-17.
87. <https://diabetesatlas.org/atlas/ninth-edition/>.
88. ADA, Standards of medical care in diabetes - 2017. *Diabetes Care*. Jan 2017.(1):S1-S135.
89. American Diabetes Association, Position statement. Standards of Medical Care in Diabetes 2010. *Diabetes care* 2010, 33(S1):11-61.
90. World Health Organization, Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia, Report of WHO/IDF Consultation, Geneva, WHO, 2006.
91. https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf.
92. Chisholm-Burns M, Schwinghammer T, Malone P, Kolesar J, et al. *Pharmacotherapy Principles and Practice*, Fifth Edition. McGraw Hill Professional, 2019.

93. World Health Organization, Report of a WHO Expert Consultation, Geneva, WHO, 2011.
94. Kaiser N, Leibowitz G, Nesher R. Glucotoxicity and beta-cell failure in type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003, 16(1):5-22, DOI:10.1515/jpem.2003.16.1.5,.
95. Tatulashvili S, Fagherazzi G, Dow C, Cohen R, Fosse S, Bihan H. Socioeconomic inequalities and type 2 diabetes complications: A systematic review. *Diabetes Metab.* 2020, 46(2):89-99, DOI:10.1016/j.diabet.2019.11.00,.
96. Triggle CR, Ding H. A review of endothelial dysfunction in diabetes: a focus on the contribution of a dysfunctional eNOS. *Journal of the American Society of Hypertension.* 2010, 4(3):102-115. DOI:10.1016/ j.jash.2010.02.004.
97. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 13th ed, chapter 66, Digestion and absorption in the gastrointestinal tract. 2016.
98. Wright EM, Turk E. The sodium/glucose cotransport family SLC5. *Pflugers Arch.* 2004, 447(5):510–518. DOI:10.1007/s00424-003-1063-6.
99. Bisignano P, Ghezzi C, Jo H, Polizzi NF, Althoff T, Kalyanaraman C, Friemann R, Jacobson MP, Wright EM, Grabe M. Inhibitor binding mode and allosteric regulation of Na⁺-glucose symporters. *Nat Commun.* 2018, 79(1):5245, DOI:10.1038/s41467-018-07700-1.
100. Scheepers A, Joost H-G, Schurmann A. The glucose transporter families SGLT and GLUT: molecular basis of normal and aberrant function. *J Parenter Enteral Nutr.* 2004, 28(5):364-371, DOI:10.1177/0148607104028005364.
101. Poulsen SB, Fenton RA, Rieg T. Sodium-glucose cotransport. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2015, 24(5):463-9, DOI:10.1097/MNH.0000000000000152.
102. Hediger M, Kanai Y, You G, Nussberger S. Mammalian ion-coupled solute transporters. *J Physiol.* 1995, 482(P):7S-17S, DOI:10.1113/jphysiol.1995.sp020559.
103. Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev.* 2011, 91(2):733-794, DOI:10.1152/physrev.00055.2009.
104. <https://диабет.бг/полезни-статии/как-да-намалим-риска-си-за-диабет>.
105. Andujar-Plata P, Pi-Sunyer X, Laferrere B. Metformin effects revisited. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012 Jan, 95(1):1–9.
106. Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2017, 1620–1629.
107. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016, 164:740–751.
108. Khunti K, Chatterjee S, Gerstein HC, et al. Do sulphonylureas still have a place in clinical practice? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018, Feb 28: pii:S2213-8587(18)30025-1.
109. Inzucchi SE, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association(ADA) and the European Association for the Study of Diabetes(EASD). *Diabetes Care.* 2012 Jun, 35(6):1364-79.
110. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the ADA and the EASD. *Diabetes Care* [Internet]. 2018 Dec 1, LP-2701, 41(12):2669.
111. Kendall D., R. Cuddihy, R. Bergenstal, Clinical application of incretin- based therapy: therapeutic potential, patient selection and clinical use, *Eur J Intern Med*, 2009, 20 (2), 329-339.
112. Guojing Luo et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists: potential to reduce fracture risk in diabetic patients? *Br J Clin Pharmacol* 2016, 78–88 / 81:1.
113. Daniel J. Drucker. The Cardiovascular Biology of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metabolism* 24, July 12, 2016.

114. A. Sheikh, et al. Direct cardiovascular effects of glucagon like peptide-1. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2013 Aug, 5(1):29-47. DOI:10.1186/1758-5996-5-47.
115. Gupte P, Amarapurkar D, Agal S, Baijal R, Kulshrestha P, Pramanik S, Patel N, Madan A, Amarapurkar A, Hafeezunnisa. Non-alcoholic steatohepatitis in type 2 diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol* 2004, 19:854-858.
116. Akbar DH, Kawther AH. Nonalcoholic fatty liver disease in Saudi type 2 diabetic subjects attending a medical outpatient clinic: prevalence and general characteristics. *Diabetes Care* 2003, 26:3351-3352.
117. Svegliati-Baroni G, Saccomanno S, Rychlicki C, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation stimulates hepatic lipid oxidation and restores hepatic signalling alteration induced by a high-fat diet in nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2011.
118. Shen Z, Liang X, Rogers CQ, Rideout D, You M. Involvement of adiponectin-SIRT1-AMPK signaling in the protective action of rosiglitazone against alcoholic fatty liver in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010, 298:G364-74.
119. Ding X, Saxena NK, Lin S, Gupta NA, Anania FA. Exendin-4, a glucagon-like protein-1 (GLP-1) receptor agonist, reverses hepatic steatosis in ob/ob mice. *Hepatology* 2006, 43:173-81.
120. Hou X, Xu S, Maitland-Toolan KA, Sato K, Jiang B, Ido Y, Lan F, Walsh K, Wierzbicki M, Verbeuren TJ, Cohen RA, Zang M. SIRT1 regulates hepatocyte lipid metabolism through activating AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem* 2008, 283:20015-26.
121. Sharma S, Mells JE, Fu PP, Saxena NK, Anania FA. GLP-1 analogs reduce hepatocyte steatosis and improve survival by enhancing the unfolded protein response and promoting macroautophagy. *PLoS One* 2011, 6:e25269.
122. Zheng D, Ionut V, Mooradian V, Stefanovski D, Bergman RN. Exenatide sensitizes insulin-mediated whole-body glucose disposal and promotes uptake of exogenous glucose by the liver. *Diabetes* 2009, 58:352-9.
123. Lee YS, Shin S, Shigihara T, Hahm E, Liu MJ, Han J, Yoon JW. Glucagon-like peptide-1 gene therapy in obese diabetic mice results in long-term cure of diabetes by improving insulin sensitivity and reducing hepatic gluconeogenesis. *Diabetes* 2007, 56:1671-9.
124. Edmison J, McCullough AJ. Pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis: human data. *Clin Liver Dis*, 11, 2007, 75-104.
125. London R, George J. Pathogenesis of NASH: animal models. *Clin Liver Dis*, 11, 2007, 55-74.
126. Даскалова Ив, Съвременни методи за диагностика и лечение на метаболитни нарушения и Захарен диабет тип 1 и тип 2, 2013.
127. Armstrong MJ, Houlihan DD, et al. Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and elevated liver enzymes: individual patient data meta-analysis of the LEAD program. *AP&T*, 2013 Jan, Epub 2012, Nov 19, 37(2):234-42. doi: 10.1111/apt.12149.
128. Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab* 2017, 19:524-536.
129. Holst JJ. From the Incretin Concept and the Discovery of GLP-1 to Today's Diabetes Therapy [Internet]. Vol. 10, *Frontiers in Endocrinology*. 2019. p. 260. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2019.00260>.
130. Tkac I, Raz I. Combined analysis of three large interventional trials with gliptins indicates increased incidence of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2017, 40:284-286.
131. Mascolo A, Rafaniello C, Sportiello L, et al. Dipeptidyl peptidase (DPP)-4 inhibitor-induced arthritis/arthritis: a review of clinical cases. *Drug Saf* 2016, 39:401-407.
132. Hirsch IB, et al. Insulin analogues. *N Engl J Med*. Jan 2005 и 352(2):174-83.

133. Lipska KJ, et al. Association of initiation of basal insulin analogs vs neutral protamine hagedorn insulin with hypoglycemia-related emergency department visits or hospital admissions and with glycemic control in patient with type 2 diabetes. *JAMA* 2018, 320:53-62.
134. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al., 2017, DEVOTE Study Group. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 377:723–732.
135. Riddle MC, Yki-Jaärvinen H, et al. One-year sustained glycaemic control and less hypoglycaemia with new insulin glargine 300U/ml compared with 100U/ml in people with type 2 diabetes using basal plus meal-time insulin: the EDITION1. *Diabetes Obes Metab*. 2015 Sep, 17(9):835-42.
136. Gerich JE, et al. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. s.l. : Diabet Med. 2010, Vols. 27(2):136-142. DOI:10.1111/j.1464-5491.2009.02894.x.
137. DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nature Reviews Nephrology*. 2016, 13(1):11-26. DOI:10.1038/nrneph.2016.170.
138. Wright E, Hirayama B, Loo D. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med*. 2007; 261(1):32–43. DOI:10.1111/j.1365-2796.2006.01746.x.
139. Vallon V, Gerasimova M, et al. SGLT2-inh. empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice. *Am J Physiol Ren Physiol*. 2014, DOI:10.1152/, 306(2):F194-204. ajrenal.00520.2013.
140. Kaur P, Behera BS, Singh S, Munshi A. The pharmacological profile of SGLT2 inhibitors: Focus on mechanistic aspects and pharmacogenomic. *Eur J Pharmacol*. 2021, 904:174169, DOI:10.1016/j.ejphar.2021.174169.
141. Rossetti L, Shulman GI, Zawulich W, DeFronzo RA. Effect of chronic hyperglycemia on in vivo insulin secretion in partially pancreatectomized rats. *J Clin Invest*. 1987. 80(4):1037-1044. DOI:10.1172/JCI113157.
142. Rossetti L, Smith D, Shulman GI, Papachristou D, DeFronzo RA. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *J Clin Invest*. 1987, 79(5):1510-1515. DOI:10.1172/JCI112981.
143. Kahn BB, Shulman GI, DeFronzo RA, et al. Normalization of blood glucose in diabetic rats with phlorizin treatment reverses insulin-resistant glucose transport in adipose cells without restoring glucose transporter gene expression. *J Clin Invest*. 1991, 87(2):561-570. DOI:10.1172/JCI115031.
144. Fujita Y, Inagaki N. Renal sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a novel therapeutic approach to treatment of type 2 diabetes: Clinical data and mechanism of action. *J Diab Invest*. 2014, 5(3):265-275. DOI:10.1111/jdi.12214.
145. Roper NA, Bilous RW, Kelly WF, Unwin NC, Connolly VM. Excess mortality in a population with diabetes and the impact of material deprivation: longitudinal, population based study. *BMJ*. 2001, 322(7299):1389-1393. DOI:10.1136/bmj.322.7299.1389.
146. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors. *JACC Basic Transl Sci*. 2020, 5(6): 632-644. DOI:10.1016/j.jacbts.2020.02.004,
147. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L, McCarren M, Duckworth WC, Emanuele NV. Follow up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015, 372(23):2197-2206. DOI:10.1056/NEJMoa1414266.
148. Ferrannini E, DeFronzo RA. Impact of glucose lowering drugs on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Eur Heart J*. 2015, 36(34):2288–2296. DOI:10.1093/eurheartj/ehv239.

149. DeFronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia*. 2010, 53(7):1270-1287. DOI:10.1007/s00125-010-1684-1.
150. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008. 358(24):2545-2559. DOI:10.1056/NEJMoa0802743.
151. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008, 358(24):2560-2572. DOI:10.1056/NEJMoa0802987.
152. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven D, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009, 360:129-139. DOI:10.1056/NEJMoa0808431.
153. Look Ahead Research Group, Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention: the look AHEAD study. *Obesity (Silver Spring)*, 2014, 22:5–13. DOI:10.1002/oby.20662.
154. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S, Mari A, Heise T, Broedl UC, Woerle HJ. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest*. 2014, 124(2):499-508. DOI:10.1172/JCI72227.
155. Francesconi C., T. C. Wascher SGLT-2-Inhibitoren in der klinischen Praxis, *Diabetes Forum*, September 2014.
156. Zaccardi F, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: Systematic review and network meta-analysis. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2016, 18:783–794. DOI:10.1111/dom.12670.
157. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle H, Broedl UC, Inzucchi SE. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N. Engl J Med*. 2015, 373(22):2117-2128. DOI:10.1056/NEJMoa1504720.
158. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016, 375(40):311-322. DOI:10.1056/NEJMoa1603827.
159. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al., CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2017, 377: 644–657.
160. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2016, 375:323–334.
161. Di Franco A, Cantini G, Tani A, Coppini R, Zecchi-Orlandini S, Raimondi L, Luconi M, Mannucci E. Sodium-dependent glucose transporters (SGLT) in human ischemic heart: a new potential pharmacological target. *Int J Cardiol*. 2017, 243:86-90. DOI:10.1016/j.ijcard.2017.05.032.
162. García-Ropero Á, Vargas-Delgado AP, Santos-Gallego CG, Badimon JJ. Inhibition of Sodium Glucose Cotransporters Improves Cardiac Performance. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019, 20(13):3289. DOI:10.3390/ijms20133289.
163. Patel K, Carbone A. Sodium-Glucose Cotransporters as Potential Therapeutic Targets in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus: An Update on Phase 3 Clinical Trial Data. *Ann Pharmacother*. 2019 Dec, 53(12):1227-1237. DOI:10.1177/1060028019859323.

164. Hamouda NN, Sydorenko V, Qureshi MA, Alkaabi JM, Oz M, Howarth FC. Dapagliflozin reduces the amplitude of shortening and Ca²⁺ transient in ventricular myocytes from streptozotocin-induced diabetic rats. *Mol Cell Biochem.* 2014, 400(1-2):57-68. DOI:10.1007/s11010-014-2262-5.
165. Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RCI, Fiolet JWT, Stienen GJM, Coronel R, Zuurbier CJ. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia.* 2016, 60(3):568-573. DOI:10.1007/500125-016-4134-x.
166. Andreadou I, Efentakis P, Balafas E, Togliatto G, Davos CH, Varela A, Dimitriu C, et al. Empagliflozin Limits Myocardial Infarction in Vivo and Cell Death in Vitro: Role of STAT3, Mitochondria, and Redox Aspects. *Front Physiol.* 2017, 19(8):1077. DOI:10.3389/fphys.2017.01077.
167. Andreadou I, Bell RM, Bøtker HE, Zuurbier CJ. SGLT2 inhibitors reduce infarct size in reperfused ischemic heart and improve cardiac function during ischemic episodes in preclinical models. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020, 1866(7):165770. DOI:10.1016/j.bbadis.2020.165770.
168. Larsen TS, Aasum E. Metabolic (In)Flexibility of the Diabetic Heart. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2008, 22(2):91-5. DOI:10.1007/s10557-008-6083-1.
169. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G. Canagliflozin and renal outcomes in Type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019, 380:2295-2306. DOI:10.1056/NEJMoa1811744.
170. Gimeno-Orna JA, Blasco-Lamarca Y, Campos-Gutierrez B, et al. Risk of mortality associated to chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a 13-year follow-up. *Nefrologia.* 2015, 35:487-492. DOI:10.1016/j.nefro.2015.05.025.
171. Ray EC, Miller RG, Demko JE, Costacou T, Kinlough CL, Demko CL, Unruh ML, Orchard TJ, Kleyman TR. Urinary Plasmin (ogen) as a prognostic factor for hypertension. *Kidney Int Rep.* 2018 и 3:1434-1442. DOI:10.1016/j.jekir.2018.06.007.
172. Cherney DZI, Zinman B, et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2017, 5:610-621. DOI:10.1016/S2213-8587(17)30182-1.
173. Thomson SC, Vallon V. Renal effects of sodium-glucose co-transporter inhibitors. *Am J Cardiol.* 2019, 124(Suppl. 1): S28-S35., DOI:10.1016/j.amjcard.2019.10.027.
174. van Bommel EJM, Muskiet MHA, van Baar MJB, et ai. The renal hemodynamic effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin are caused by post-glomerular vasodilatation rather than pre-glomerular vasoconstriction in metformin- treated patients with type 2 diabetes in the randomized, double-blind RED trial. *Kidney Int.*, 2020, Том 97(1):202-212. DOI:10.1016/j.kint.2019.09.013.
175. Liu D, Lv LL. New understanding on the role of proteinuria in progression of chronic kidney disease. *Adv Exp Med Biol.* 2019, 1165:487-500. DOI:10.1007/978-981-13-8871-2_24.
176. Wang J, Chen Y, Xu W, Lu N, Cao J, Yu S. Effects of intensive blood pressure lowering on mortality and cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. 2019, 14(4):215362. DOI:10.1371/journal.pone.0215362.
177. Brady JA, Hallow KM. Model-based evaluation of proximal sodium reabsorption through SGLT2 in health and diabetes and the effect of inhibition with canagliflozin. *J Clin Pharmacol.* 2018, 58(3):377-385. DOI:10.1002/jcph.1030.
178. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-

- insulin-dependent diabetes. *Diabetes*. 2005, 54: 3427–3434. DOI:10.2337/diabetes.54.12.3427.
179. Ray EC. Evolving understanding of cardiovascular protection by SGLT2 inhibitors: focus on renal protection, myocardial effects, uric acid, and magnesium balance. *Curr Opin Pharmacol*. 2020, 54:11-17. DOI: 10.1016/j.coph.2020.06.001.
180. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. WITHDRAWN: diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016, 4(4):CD003838. DOI:10.1002/14651858.CD003838.pub4..
181. Kanbay M, Jensen T, Solak Y, Le M, Roncal-Jimenez C, Rivard C, Lanaspa MA, Nakagawa T, Johnson RJ. Uric acid in metabolic syndrome: from an innocent bystander to a central player. *Eur J Intern Med*. 2016, 29:3-8. DOI:10.1016/j.ejim.2015.11.026.
182. Tsai CW, Lin SY, Kuo CC, Huang CC. Serum uric acid and progression of kidney disease: a longitudinal analysis and mini-review. *PLoS One*. 2017, 12(1):e0170393. DOI:10.1371/journal.pone.0170393.
183. Kim IY, Lee DW, Lee SB, Kwak S. The role of uric acid in kidney fibrosis: experimental evidences for the causal relationship. *BioMed Res Int*. 2014 и 2014:638732. DOI:10.1155/2014/638732..
184. Wang JG, Staessen JA, Fagard RH, Birkenhager WH, Gong L, Liu L. Prognostic significance of serum creatinine and uric acid in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *Hypertension*. 2001, 37:1069-1074. DOI:10.1161/01.HYP.37.4.1069.
185. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011, 63(1):102-110. DOI:10.1002/acr.20344.
186. Huang H, Huang B, Li Y, Huang Y, Li J, Yao H, Jing X, Chen J, Wang J. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2014, 16(1):15-24. DOI:10.1093/eurjhf/hft132.
187. Bailey CJ, et al. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab.*, 2019, 21(6):1291-1298. DOI:10.1111/dom.13670.
188. Saugstad OD, et al. Role of xanthine oxidase and its inhibitor in hypoxia: reoxygenation injury. *Pediatrics* 1996, 98:103–107. PMID: 8668378.
189. White CR, Darley-Usmar V, Berrington WR, McAdams M, Gore JZ, Thompson JA, Parks DA, Tarpey MM, Freeman BA. Circulating plasma xanthine oxidase contributes to vascular dysfunction in hypercholesterolemic rabbits. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996, 93:8745–8749. DOI:10.1073/pnas.93.16.8745.
190. Cappola TP, Kass DA, Nelson GS, Berger RD, Rosas GO, Kobeissi ZA, Marbán E, Hare JM. Allopurinol improves myocardial efficiency in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2001, 104:2407–2411. DOI:10.1161/hc4501.098928.
191. Ekelund UEG, Harrison RW, Shokek O, Thakkar RN, Tunin RS, Senzaki H, Kass DA, Marbán E, Hare JM. Intravenous allopurinol decreases myocardial oxygen consumption and increases mechanical efficiency in dogs with pacing-induced heart failure. *Circ Res*. 1999, 85(5):437-445. DOI:10.1161/01.res.85.5.437.
192. de Jong JW, Schoemaker RG, de Jonge R, Bernocchi P, Keijzer E, Harrison R, Sharma HS, Ceconi C. Enhanced expression and activity of xanthine oxidoreductase in the failing heart. *J Mol Cell Cardiol*. 2000, 32:2083-2089. DOI:10.1006/jmcc.2000.1240.
193. Saavedra WF, Paolucci N, St John ME, Skaf MW, Steward GC, Xie J-S, et al. Imbalance between xanthine oxidase and nitric oxide synthase signaling pathways underlies mechanoenergetic uncoupling in the failing heart. *Circ Res*. 2002, 90(3):297-304. DOI:10.1161/hh0302.104531.
194. Pham PC, Pham PM, Pham SV, Miller JM, Pham PT. Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007, 2(2):366-373. DOI:10.2215/CJN.02960906.

195. Moshfegh A, Goldman J, Ahuja J, Rhodes D, LaComb R. What we eat in America, NHANES 2005–2006. Usual Nutrient Intakes From Food And Water Compared to 1997 Dietary Reference Intakes for Vitamin D, Calcium, Phosphorus, and Magnesium. US Department of Agriculture ARS, 2009. Available from: <http://www.ars.usda.gov/ba/bhnrc/fsrg..>
196. Kurstjens S, Smeets B, Overmars-Bos C, Dijkman HB, den Braanker DJW, de Bel T, Bindels RJM, Tack CJJ, Hoenderop JGJ, de Baaij JHF. Renal phospholipidosis and impaired magnesium handling in high-fat-diet-fed mice. *FASEB J.* 2019, 33(6):7192-7201. DOI:10.1096/fj.201801778RR.
197. Lennon EJ, Lemann J Jr, Piering WF, Larson LS. The effect of glucose on urinary cation excretion during chronic extracellular volume expansion in normal man. *J Clin Invest.* 1974, 53:1424-1433. DOI:10.1172/JCI107690.
198. Lameris AL, Monnens LA, Bindels RJ, Hoenderop JG. Drug-induced alterations in Mg²⁺ homeostasis. *Clin Sci (Lond).* 2012 и 123(1):1-14. DOI: 10.1042/CS20120045.
199. Elin RJ, et al. Assessment of magnesium status. *Clin Chem,* 1987, 33:1965-1970. PMID:3315301.
200. Elin RJ, et al. Assessment of magnesium status for diagnosis and therapy. *Magnes Res.* 2010 и 23(4):S194-198. DOI:10.1684/mrh.2010.0213.
201. Fang X, Wang K, Han D, He X, Wei J, Zhao L, Imam MU, et al. Dietary magnesium intake and the risk of cardiovascular disease, type 2 diabetes, and all-cause mortality: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Med.* 2016, 14(1):210. DOI:10.1186/s12916-016-0742-z.
202. Angkananard T, Anothaisintawee T, Eursiriwan S, Gorelik O, McEvoy M, Attia J, Thakkinstian A. The association of serum magnesium and mortality outcomes in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016, 95:e5406. DOI:10.1097/MD.0000000000005406.
203. Kunutsor SK, Khan H, Laukkanen JA. Serum magnesium and risk of new onset heart failure in men: the Kuopio Ischemic Heart Disease Study. *Eur J Epidemiol.* 2016, 31:1035-1043. DOI:10.1007/s10654-016-0164-4.
204. Wannamethee SG, Papacosta O, Lennon L, Whincup PH. Serum magnesium and risk of incident heart failure in older men: The British Regional Heart Study. *Eur J Epidemiol.* 2018, 33:873-882. DOI:10.1007/s10654-018-0388-6.
205. Nishihara T, Yamamoto E, Sueta D, Fujisue K, Usuku H, Oike F, Takae M, Arima Y, Araki S, et al. Clinical significance of serum magnesium levels in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Medicine (Baltimore).* 2019, 98(38):e17069. DOI:101097/MD.0000000000017069.
206. Tangvoraphonkchai K, Davenport A. Magnesium and cardiovascular disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018, 25(3):251-260. DOI:10.1053/j.ackd.2018.02.010.
207. Lima MC, Ajzen HA, Ribeiro AB, Andrade U, Ramos OL. Effect of angiotensin II on urinary magnesium, calcium, and sodium excretion in normal subjects. *Am J Med Sci.* 1972, 263:173-179. DOI:10.1097/00000441-197203000-00007.
208. Scheen AJ, Luyckx FH. Obesity and liver disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002, 16:703-716. DOI:10.1053/beem.2002.0225.
209. European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes, European Association for the Study of Obesity. EASL-EASDEASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016, 64:1388-402. DOI:10.1016/j.jhep.2015.11.004.
210. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Sharma BC, Mostafa I, Bugianesi E, Wong VW-S, Yilmaz Y, George J, Fan J, Vos MB. Global perspectives on non-alcoholic fatty liver disease

- and non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2018, 69(6):2672-2682. DOI:10.1002/hep.30251.
211. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol*. 2015, 62:S47-64. DOI:10.1016/j.jhep.2014.12.012.
212. Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut*. 2017, 66(6):1138-1153. DOI:10.1136/gutjnl-2017-313884.
213. Scheen AJ, Esser N, Paquot N. Antidiabetic agents: Potential anti-inflammatory activity beyond glucose control. *Diabetes Metab*. 2015, 41:183–194. DOI:10.1016/j.diabet.2015.02.003.
214. Scheen AJ, et al. Beneficial effects of SGLT2 inhibitors on fatty liver in type 2 diabetes: A common comorbidity associated with severe complications. *Diabetes Metab*. 2019, 213–223., 45(3):. DOI:10.1016/j.diabet.2019.01.008..
215. Karagiannis T, Tsapas A, Athanasiadou E, Avgerinos I, Liakos A, Matthews DR, Bekiari E. GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for older people with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021, 174:108737. DOI:10.1016/j.diabres.2021.108737.
216. Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, Queniat G, Moerman E, Thévenet J, Beaucamps C, Delalleau N, Popescu I, et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nat Med*. 2015, 21:512–517. DOI:10.1038/nm.3828.
217. Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, Eldor R, Fiorentino TV, Tripathy D, Xiong J, et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest*. 2014, 124:509-514. DOI:10.1172/JCI70704.
218. Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, Alba M, Usiskin K, Tong C, Canovatchel W, Meininger G. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab*. 2013. Том 15(4):372-382. DOI:10.1111/dom.12054.
219. Karagiannis T, Avgerinos I, Liakos A, et al. Management of type 2 diabetes with the dual GIP/ GLP-1 receptor agonist tirzepatide: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2022,1251–1261, 65:.
220. Sattar N, McGuire DK, Pavo I, et al. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. *Nat Med* 2022, 28:591–598.
221. IDF-WPR, Type 2 diabetes: practical targets and treatments, International Diabetes Federation - Western Pacific Region, 2005. Available at:http://www.idf.org/webdata/docs/T2D_practical_tt.pdf.
222. Clinical guideline [CG66]: type 2 diabetes, National Institute for Health and Care Excellence, NICE. May 2008. Available at:<http://www.nice.org.uk/CG66>.,
223. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease, National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE. 2014.
224. NICE, NICE guideline [NG28]: type 2 diabetes in adults: management. и Dec 2, 2015a. Available Page 298 of 314 at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-inadults-management-1837338615493>. Accessed November 9, 2016.
225. American Diabetes Association, (2017) Standards of medical care in diabetes-2015. *Diabetes Care* 38 Suppl1:S1–94.
226. Handelsman Y, Mechanick JI, Blonde L, et al. (2011) American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. *Endocr Pract* 17(Suppl 2):1–53.

227. Rodbard HW, Jellinger PS, et al. (2009) Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract* 15(6):540–559.
228. Clinical Guidelines Task Force. (2012) Global Guideline for type 2 diabetes. International Diabetes Federation available at: <http://www.idf.org/sites/default/files/IDF%20T2DM%20Guideline.pdf>.
229. Standards of Medical Care in Diabetes, *Diabetes Care* 2018, 41(Suppl. 1):S73–S85, ADA'January 2018.
230. Diabetol, Guntram Schernthaner et al. Translating recent results from the Cardiovascular Outcomes Trials into clinical practice: recommendations from the Central and Eastern European Diabetes Expert Group (CEEDEG). *Cardiovasc*. 2017, 16:137.
231. Melanie J. Davies, Vanita R. Aroda, et al, Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the ADA and the EASD. *Diabetes Care* 1 November 2022, 45 (11): 2753–2786. <https://doi.org/10.2337/dci22-0034>.
232. Crowley MJ, McGuire DK, Alexopoulos AS, et al. Effects of liraglutide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes patients with and without baseline metformin use: post hoc analyses of the LEADER trial. *Diabetes Care* 2020, 43:e108–e110.
233. Neuen BL, Arnott C, Perkovic V, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors with and without metformin: a meta-analysis of cardiovascular, kidney and mortality outcomes. *Diabetes Obes Metab* 2021, 23:382–390.
234. Masson W, Lavallo-Cobo A, Lobo M, Masson G, Molinero G. Novel antidiabetic drugs and risk of cardiovascular events in patients without baseline metformin use: a meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2021, 28:69–75.
235. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the ADA and the EASD. *Diabetologia* 2020, 63:221-228.
236. Matthews D, Del Prato S, Mohan V, et al. Insights from VERIFY: early combination therapy provides better glycaemic durability than a stepwise approach in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 2020, 11:2465–2476.
237. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2021, 6:148–158.
238. Giugliano D, Longo M, Caruso P, Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. Sodium-glucose cotransporter- 2 inhibitors for the prevention of cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2021, 23:1672–1676.
239. Lee MMY, Kristensen SL, Gerstein HC, et al. Cardiovascular and mortality outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis with the FREEDOM cardiovascular outcomes trial. *Diabetes Metab Syndr* 2022, 16:102382.
240. Shaman AM, Bain SC, Bakris GL, et al. Effect of the glucagon-like peptide-1 receptor agonists semaglutide and liraglutide on kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: pooled analysis of SUSTAIN 6 and LEADER. *Circulation* 2022, 145:575–585.
241. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019, 7:845–854.
242. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021, 9:653–662.
243. TsaiWH, Chuang SM, Liu SC, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on stroke and its subtypes in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 202, 11:15364.

244. Strain WD, Frenkel O, James MA et al. Effects of semaglutide on stroke subtypes in type 2 diabetes: post hoc analysis of the randomized SUSTAIN 6 and PIONEER 6. *Stroke* 2022, 53: 2749–2757.
245. Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, et al. Comparative effectiveness of glucose-lowering drugs for type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2020, 173:278–286.
246. Palmer SC, Tendal B, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2022, 376:o109.
247. Lin DSH, Lee JK, Hung CS, Chen WJ. The efficacy and safety of novel classes of glucoselowering drugs for cardiovascular outcomes: a network meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetologia* 2021, 64:2676–2686.
248. Gastaldelli A, Cusi K, et al. Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes: a substudy of the randomized, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. *Lancet Diab. Endocrinol.* 2022, 10:393–406.
249. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al., 2021, NN9931-4296 Investigators. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*, 384:1113–1124.
250. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Thiazolidinediones and advanced liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017, 177:633–640.
251. Lassailly G, Caiazzo R, Ntandja-Wandji LC, et al. Bariatric surgery provides long-term resolution of nonalcoholic steatohepatitis and regression of fibrosis. *Gastroenterology* 2020, 159:1290–1301.e5.
252. Kahl S, Ofstad AP, Zinman B, et al. Effects of empagliflozin on markers of liver steatosis and fibrosis and their relationship to cardiorenal outcomes. *Diabetes Obes Metab* 2022, 24:1061–1071.
253. Singh S, Wright EE Jr, Kwan AYM, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2017, 228–238, 19:.
254. Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014, 384: 2228–2234.
255. Aschner P, et al. Insulin glargine compared with premixed insulin for management of insulin-naïve type 2 diabetes patients uncontrolled on oral antidiabetic drugs: the open-label, randomized GALAPAGOS study. *J Diabetes Complications* 2015, 29:838–845.
256. Tang H, Cui W, Li D, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in addition to insulin therapy for management of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2017, 19:142–147.
257. Min SH, et al. Comparison between SGLT2 inhibitors and DPP4 inhibitors added to insulin therapy in type 2 diabetes: a systematic review with indirect comparison meta-analysis: SGLT2 or DPP4 inhibitor with insulin. *Diabetes Metab Res Rev* 2017, 33:e2818.
258. Wysham CH, Lin J, Kuritzky L. Safety and efficacy of a GLP-1 receptor agonist added to basal insulin therapy versus basal insulin with or without a rapid-acting insulin in patients with type 2 diabetes: results of a meta-analysis. *Postgrad Med* 2017, 129:436–445.
259. Giugliano D, Chiodini P, Maiorino MI, et al. Intensification of insulin therapy with basal-bolus or premixed insulin regimens in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine* 2016, 51:417–428.

260. Aronson R, Reznik Y, et al. OpT2-mise Study Group. Sustained efficacy of insulin pump therapy compared with multiple daily injections in type 2 diabetes:12-month data from the OpT2mise randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2016, 18:500–507.
261. Djambazov S, Georgiev S. (2015). Ситуационен анализ: Оценката на здравните технологии по света и в България, https://www.researchgate.net/publication/273697249_Situacionen_analiz_Ocenkata_na_zdravnite_tehnologii_po_sveta_i_v_Blgaria.
262. Office of Technology Assessment, Development of medical technology, opportunities for assessment. Washington, DC: US Government Printing Office, 1976.
263. Vankova D, Health Technology Assessment, Editorial, *Scripta Scientifica Medica*. 2016, 48 (3):7. doi: 10.14748/ssm.v48i3.1782.
264. Banta D, Jonsson E. History of HTA: Introduction. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009 Jul и 25 Suppl 1: 1–6, doi: 10.1017/S0266462309090321.
265. Бенишева Т, Бончева Е. Исторически преглед и анализ на процесите на ценообразуване и реимбурсиране на лекарствата и въвеждане на оценката на здравните технологии в България – II част, *Здравна политика и мениджмънт*, 2017, 17(4):11.20.
266. Banta D, The development of health technology assessment. *Health Policy*. 2003, 63(2):121–32.
267. Btramley T, Meyer K, Wery E. Why is Health Technology Assessment Important Joint BBS and EFSPi HTA seminar, June 4, 2013, Allschwil.
268. Петрова Т, Атанасова Е. Оценка на здравните технологии в страни от Европейския съюз. *Здравна икономика и мениджмънт*, година 2021, 21(2):41-51.
269. Barbazza E, Tello JE. A review of health governance: Definitions, dimensions and tools to govern". *Health Policy*. 2014, 116(1): 1–11. doi:10.1016/j.healthpol.2014.01.007.
270. WHO, Regional Office for South-East Asia. (2013). SEA/RC66/R4 - Health intervention and technology assessment in support of universal health coverage. WHO Regional Office for South-East Asia. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/128271>.
271. Съвет на Европейския съюз, ПОЛИТИКИ: Оценка на здравните технологии. <https://www.consilium.europa.eu/bg/policies/health-technology-assessment/>.
272. Събев Н, Здравните технологии и тяхната оценка като инструменти на националната здравна политика. *KNOWLEDGE – International Journal* 2020, 41(3):611-617.
273. Христов Г, Критичен анализ и модел за развитие и усъвършенстване на български подход при оценка на здравните технологии. Част II. Състояние на оценката на здравните технологии в България. *MEDICAL MAGAZINE*. 2015, 20:70-77.
274. Веков Т, Салчев П, Велева Н, Григоров Е, Лебанова Х. Планиране и въвеждане на оценката на здравни технологии и лекарствени терапии в България. *Социална медицина*. 2015, 23(1):32-40.
275. НС, Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина (Обн. ДВ. бр.31 от 13 Април 2007г.).
276. Benisheva-Dimitrova T, Sidjimova D, Cherneva D, Kralimarkov N. Pricing, reimbursement, and health technology assessment of medicinal products in bulgaria. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 2017, 33(3):365-370.
277. Davies MJ, Merton K, Vijapurkar U et al. Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes based on history of CVD or cardiovascular risk factors: a post hoc analysis of pooled data. *Cardiovasc Diabetol*.2017, 16(1):40-48.
278. Bailey C, Gross J, Hennicken D et al. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Med*. 2013,11-43.
279. Hadjadj S, Rosenstock J, Meinicke T et al. Initial combination of empagliflozin and metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2016, 39(10):1718-28.

280. Neslusan C, Teschemaker A, Willis M et al. Cost-effectiveness analysis of canagliflozin 300 mg versus dapagliflozin 10 mg added to metformin in patients with type 2 diabetes in the United States. *Diabetes Ther.* 2018, 9(2):565-581.
281. Sabapathy S, Neslusan C, Yoong K et al. Cost-effectiveness of Canagliflozin versus Sitagliptin When Added to Metformin and Sulfonylurea in Type 2 Diabetes in Canada. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2016, 23(2):e151-68.
282. Neslusan C, Teschemaker A, Johansen P et al. Cost-Effectiveness of Canagliflozin versus Sitagliptin as Add-on to Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Mexico. *Value Health Reg Issues.* 2015, 18(8):8-19.
283. Szmurlo D, Drzal R, Plisko R et al. Cost effectiveness evaluation of canagliflozin in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus in Poland. *Value Health.* 2014, 17(7):A346.
284. Charokopou M, McEwan P, Lister S et al. Cost-effectiveness of dapagliflozin versus DPP-4 inhibitors as an add-on to metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus from a UK healthcare system perspective. *BMC Health Serv Res.* 2015, 15:496.
285. Scherthaner-Reiter M. H., A. Luger, Welche zukünftigen Entwicklungen sind auf dem Gebiet der SGLT-Hemmung zu erwarten?, *Diabetes Forum*, September 2014.
286. Vasilakou D, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine.* 2013, 159:262–274.
287. Ludvik B., Metabolische Auswirkungen der SGLT-2-Hemmung, *Diabetes Forum*, September 2014.
288. Benfield T, Jensen JS, Nordestgaard BG. Influence of diabetes and hyperglycaemia on infectious disease hospitalisation and outcome. *Diabetologia.* 2007, 50:549–554. doi: 10.1007/s00125-006-0570-3.
289. Abrahamian H., Urogenitale Infektionen unter SGLT-2-Hemmern: Risiko oder Bagatelle?, *Diabetes Forum*, September 2014.
290. Geerlings S, Fonseca V, Castro-Diaz D, List J, Parikh S. Genital and urinary tract infections in diabetes: impact of pharmacologically-induced glucosuria. *Diabetes research and clinical practice.* 2014, 103:373–381. doi: 10.1016/j.diabres.2013.12.052.
291. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm475>, U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections.
292. Kawalec P, Mikrut A, Lopuch S. The safety of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors or sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors added to metformin background therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014 May; 30(4):269-83. doi: 10.1002/dmrr.2494.
293. Liu J, Li L, Li S, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on UTIs and genital infections in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017, 7(1):2824. Published 2017 Jun 6. doi:10.1038/s41598-017-02733-w.
294. Tang H, Li D, Wang T, Zhai S, Song Y. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on diabetic ketoacidosis among patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* ,2016, 39:e123–e124.
295. Samson S., A. Garber, GLP-1R agonist therapy for diabetes: benefits and potential risks, *Curr Opin Endocrinol Diab Obes*, 2013, 20 (2), 87-97.
296. Jin W., M.Patti, Genetic determinants and molecular pathways in the pathogenesis of type 2 diabetes, *Clin Sein*, 2009, 116 (2), 99-111.
- 297., European Medicines Agency (EMA). Ozempic® (semaglutide) Summary of Product Characteristics. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/004174/WC500244163.pdf.

298. Melanie J. Davies et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by American Diabetes Association (ADA) and Eutopean Association for the Study of Diabetes (EASD). 2018. <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>, 2018..
299. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al., 2017, CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 377: 644–657.
300. White Jr JR, et al. A Brief History of the Development of Diabetes Medications. *Diabetes Spectr* [Internet]. May 2014, 27(2):82–6.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1:



НАЦИОНАЛНА ЗДРАВНООСИГУРИТЕЛНА КАСА

София 1407, ул. "Кричим" No 1

www.nhif.bg

тел: +359 2 9659301

УТВЪРЖДАВАМ:

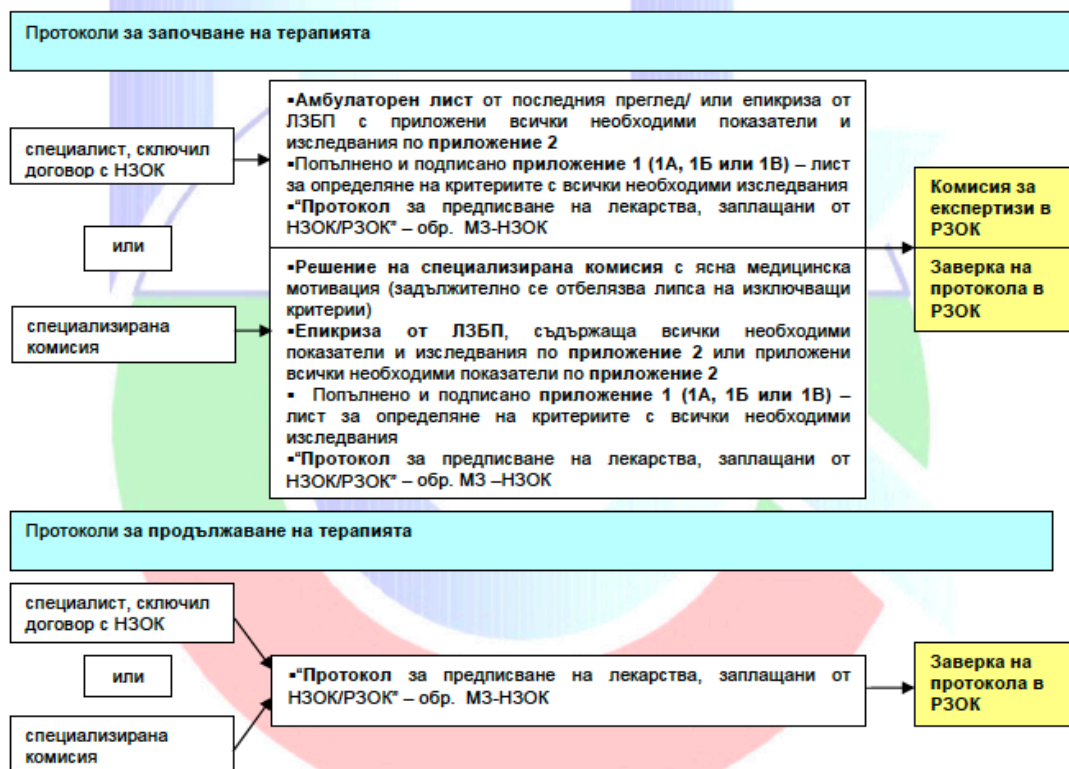
ПРОФ. Д-Р ПЕТКО САЛЧЕВ
УПРАВИТЕЛ НА НЗОК

ИЗИСКВАНИЯ НА НЗОК
ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА
ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2
В ИЗВЪНБОЛНИЧНАТА ПОМОЩ

ИЗИСКВАНИЯ НА НЗОК ПРИ ИЗДАВАНЕ НА ПРОТОКОЛИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2

Протоколът се издава от специалисти с код на специалност 05 (ендокринология и болести на обмяната) и 34 (детска ендокринология и болести на обмяната), работещи по договор с НЗОК или от специализирана комисия в лечебни заведения за болнична помощ, сключили договор с НЗОК. Специализираните комисии се създават със Заповед на директора на лечебното заведение (ЛЗ) – клиника/отделение по ендокринология.

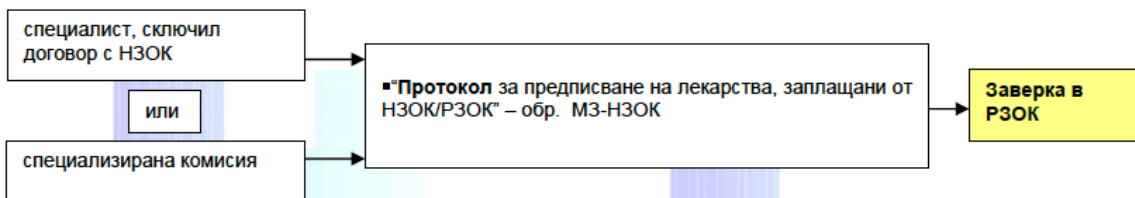
I. 1. РЕД ЗА ЗАВЕРЯВАНЕ НА ПРОТОКОЛИТЕ - ИНКРЕТИН БАЗИРАНА ТЕРАПИЯ И ТЕРАПИЯ С SGLT2 ИНХИБИТОРИ



I. 2. РЕД ЗА ЗАВЕРЯВАНЕ НА ПРОТОКОЛИТЕ – ЛЕЧЕНИЕ С АНАЛОГОВИ ИНСУЛИНИ

Протоколи за продължаване на терапията с аналогови инсулини

Протоколи за продължаване на терапията с фиксирана комбинация инкретинов миметик с базален инсулинов аналог (Insulin degludec, Liraglutide и Insulin glargine, Lixisenatide)

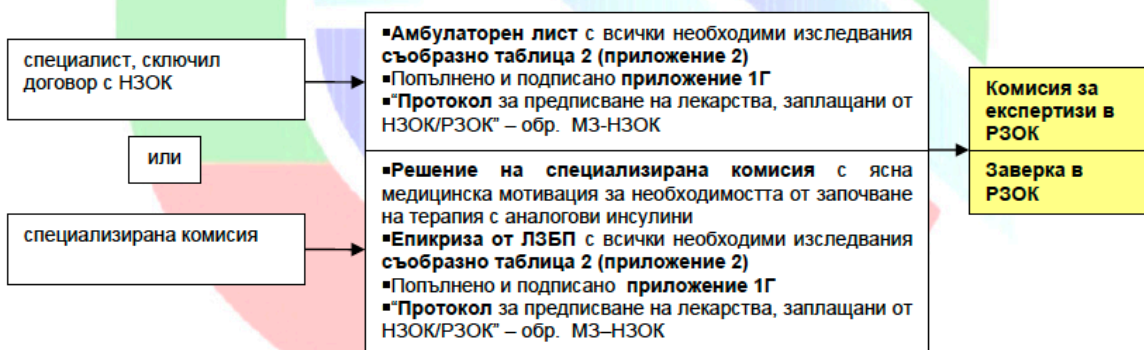


Протоколи за започване на терапия с аналогови инсулини при:

- преминаване от конвенционални инсулини към аналогови инсулини
- смяна на един от прилаганите конвенционални инсулини с аналогов при запазване на другия прилаган конвенционален инсулин
- смяна на един с друг аналогов инсулин
- смяна на аналогови инсулини от един вид аналогова схема с друг вид аналогова схема

Протоколи за провеждане на терапия с фиксирана комбинация инкретинов миметик с базален инсулинов аналог (Insulin degludec, Liraglutide и Insulin glargine, Lixisenatide)

- за започване на терапия с фиксирана комбинация инкретинов миметик с базален инсулинов аналог (Insulin degludec, Liraglutide и Insulin glargine, Lixisenatide)
- смяна на терапия от фиксирана комбинация инкретинов миметик с базален инсулинов аналог (Insulin degludec, Liraglutide и Insulin glargine, Lixisenatide) на лечение с инсулинови аналози



II. ОБЩИ ПОЛОЖЕНИЯ

1. ЗОЛ подава подготвените документи в РЗОК по настоящия си адрес. Документите включват:

1.1 Заявление до Директора на РЗОК.

1.2 Попълнено и подписано приложение 1 – съответно на лечението, за което се кандидатства. Попълва се по съответната точка и се прилага отразената в цифров индекс медицинска документация, удостоверяваща всеки един от критериите.

1.3 Пълният набор изследвания (физикални, инструментални и лабораторни), отразен в приложение 2 с давност до един месец преди кандидатстването.

1.4 “Протокол за предписване на лекарства, заплащани от НЗОК/РЗОК” – обр. МЗ-НЗОК, издаден от лекаря специалист за срок до 365 дни. При необходимост от експертиза от Комисията по чл. 78, т.2 от ЗЗО, РЗОК изпраща в НЗОК копие на протокола.



1.5 Амбулаторен лист от специалист, сключил договор с НЗОК / Решение на специализирана комисия от лечебно заведение – изпълнител на Амбулаторна процедура № 38 „Определяне на план на лечение и проследяване на терапевтичния отговор при пациенти, получаващи скъпоструващи лекарствени продукти по реда на чл. 78, ал. 2 ЗЗО“ - бл. МЗ-НЗОК № 13

1.6 Декларация за информирано съгласие по образец (приложение 3)

1.7 Приложение 4 - попълнено от ЗОЛ и заверено с подпис и печат на ендокринолога

2. РЗОК приема документите по точка 1 след справка относно здравноосигурителния статус на ЗОЛ.

3. До получаване на решение от комисията в РЗОК ЗОЛ продължава лечение с лекарствен/и продукт/и, с които е провеждал лечението до момента на подаване на молбата и документите в РЗОК.

4. Описаният пълен комплект документи се изисква в случаите, при които е указана необходимост от решение на Комисия за експертизи в РЗОК. При заверка в РЗОК се представя протокола и копие от амбулаторния лист от последния преглед при специалист.

5. Първият протокол при започване на лечение и при смяна с друг лекарствен продукт се издава за срок до 180 дни, а всеки следващ протокол може да се издава за срок до 365 дни.

Г. КРИТЕРИИ ЗА ЗАПОЧВАНЕ НА КОМБИНИРАНА ТЕРАПИЯ – ДОБАВЯНЕ НА DPP- 4 ИНХИБИТОР (ситаглиптин, вилдаглиптин и линаглиптин) КЪМ ПРИЛАГАН ДО МОМЕНТА БАЗАЛЕН ИНСУЛИН (необходимо е наличие на всички критерии):

1	Лош метаболитен контрол (HbA _{1c} над 7,5%) и повишение на HbA _{1c} , след проведено 6 месечно лечение с предходната терапевтична схема, доказано от лаборатория ¹	
2	Невъзможност за адекватна компенсация въпреки максимално толерираните дози на текущата терапия, прилагана за последните 6 месеца ^{2,3}	
3	Липса на хипогликемии ³	
4	Липса на изключващи критерии по т. Е	

¹ оригинални бланки от лабораторни изследвания на HbA_{1c} с подпис и печат на лекаря и ЛЗ или заверени копия - актуални с давност до един месец преди кандидатстване и от предходната терапия преди 6 месеца (в случай, че актуалното изследване е вписано в епикриза с давност до 1 месец преди кандидатстването и/или изследването преди 6 месеца е вписано в епикриза не е необходимо представянето на лабораторна бланка)

² оригинална бланка от поне един изследван кръвно-захарен профил с поне три изследвания на кръвна захар с посочени часове на изследванията с подпис и печат на лекаря и ЛЗ или заверено копие (в случай, че са вписани в епикриза с давност до 1 месец преди кандидатстването не е необходимо представянето на лабораторни бланки)

³ амбулаторен лист от преглед при специалист или епикриза от ЛЗБП с данни от анамнезата, соматичния статус, отразено тегло и ИТМ, данни за протичането на заболяването след започване на лечението (липсата на хипогликемии, актуалното тегло след шестмесечно лечение, както и изходното тегло); задължително се отразява поредността на продължението на провежданото до момента лечение

Д. КРИТЕРИИ ЗА ПРОДЪЛЖАВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕ С DPP- 4 ИНХИБИТОР (ситаглиптин, вилдаглиптин и линаглиптин) - (необходимо е наличие на всички критерии):

1	Благоприятен ефект след шестмесечно лечение, удостоверява с намаляване на HbA _{1c} от лаборатория с поне 0,5% при първо продължение и снижение/задържане или повишение с до 0,5% (еднократно) при следващо продължение (при постигане на HbA _{1c} < 7,0% този критерий не важи)	
2	Липса на увеличение на телесното тегло	
3	Липса на хипогликемии	
4	Липса на изключващи критерии по т. Е	

Е. ИЗКЛЮЧАЩИ КРИТЕРИИ (при започване и при продължаване на лечението)

1. Болни със захарен диабет тип 1
2. Лица под 18 годишна възраст
3. Бременност и лактация
4. Болни със захарен диабет тип 2, които се нуждаят от интензифицирано инсулиново лечение
5. Комбинирано лечение на инкретин-базирана терапия с меглитиниди или инхибитори на алфа-глюкозидазата
6. Сериозни странични реакции от лечението
7. Системно неспазване на лечебната схема по вина на болния, с прекъсване повече от 3 месеца
8. Стойности на ASAT или ALAT трикратно над горна референтна граница (за вилдаглиптин)

Забележка: липсата на изключващи критерии се удостоверява с подпис на специалиста в настоящото приложение.

Отговаря на критериите за лечението с в дневна доза
подпис на специалиста:.....

* При започване на лечение с комбинирани лекарствени продукти: DPP- 4 ИНХИБИТОР С МЕТФОРМИН или DPP- 4 ИНХИБИТОР С SGLT2 ИНХИБИТОР, в случаите на комбинация с МЕТФОРМИН и/или СУЛФАНИЛУРЕЕН ПРОДУКТ/БАЗАЛЕН ЧОВЕШКИ ИНСУЛИН е задължително спазването на съответните критерии от Изискванията на НЗОК*. Основанията за започване на съответната терапия се отразяват в амбулаторен лист от специалист или епикриза от хоспитализация на ЗОЛ. Не се налага издаване на протокол и попълване на документация по процедурата за експертиза по чл. 78, т. 2 от ЗЗО; не се налага предоставяне на документация за разглеждане от експертната комисия в РЗОК.



При продължаване на лечение след проведена поне 6 месечна терапия с комбинирани лекарствени продукти: DPP- 4 ИНХИБИТОР С МЕТФОРМИН или DPP- 4 ИНХИБИТОР С SGLT2 ИНХИБИТОР, в случаите на комбинация с МЕТФОРМИН и/или СУЛФАНИЛУРЕЕН ПРОДУКТ/БАЗАЛЕН ЧОВЕШКИ ИНСУЛИН се изисква задължителна оценка на ефективността, съобразно критериите за продължаване на лечение със съответните монопродукти DPP- 4 ИНХИБИТОР или SGLT2 ИНХИБИТОР. При всички пациенти на лечение с комбинирани лекарствени продукти: DPP- 4 ИНХИБИТОР С МЕТФОРМИН или DPP- 4 ИНХИБИТОР С SGLT2 ИНХИБИТОР е задължително изследване на HbA1c* на 6 месеца за оценка на ефективността на терапията. При повишение на HbA1c се изисква консултация със специалист за преоценка на терапевтичното поведение.

В случаите на провеждана терапия с базален инсулин се започва/продължава лечение с комбинирани лекарствени продукти: DPP- 4 ИНХИБИТОР С МЕТФОРМИН или DPP- 4 ИНХИБИТОР С SGLT2 ИНХИБИТОР при задължително спазване на съответните критерии от Изискванията на НЗОК.

*При започване и продължаване на терапия с комбинирани лекарствени продукти: DPP- 4 ИНХИБИТОР С МЕТФОРМИН или DPP- 4 ИНХИБИТОР С SGLT2 ИНХИБИТОР се изисква изследване на HbA1c, независимо от използвания метод.



ЛИСТ ЗА ОПРЕДЕЛЯНЕ НА КРИТЕРИИТЕ ЗА ПРОВЕЖДАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕ С SGLT2 ИНХИБИТОРИ ПРИ БОЛНИ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2

Име:	ЕГН									
------	-----	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Забележка: медицинската документация, удостоверяваща всеки от критериите е посочена с цифра в индекс и задължително придружава настоящото приложение.

А. КРИТЕРИИ ЗА ЗАПОЧВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕ С SGLT2 ИНХИБИТОРИ (дапаглифлозин, канаглифлозин и емпаглифлозин) ПРИ МОНОТЕРАПИЯ С МЕТФОРМИН; ПРИ МОНОТЕРАПИЯ СЪС СУЛФАНИЛУРЕЕН ПРОДУКТ; ПРИ КОМБИНИРАНА ТЕРАПИЯ СЪС СУЛФАНИЛУРЕЕН ПРОДУКТ И МЕТФОРМИН (необходимо е наличие на всички критерии):

1	Лош метаболитен контрол (HbA _{1c} над 7,0%) ¹	
2	Невъзможност за адекватна компенсация* въпреки максимално толерираните дози на текущата терапия, прилагана за последните 3 месеца ^{2,3}	
3	Липса на изключващи критерии по т. Е	

¹ оригинална бланка от лабораторно изследване с подпис и печат на лекаря и ЛЗ или заверено копие (в случай, че е вписано в епикриза с давност до 1 месец преди кандидатстването не се изисква представяне на лабораторна бланка)

² оригинална бланка от един кръвно-захарен профил с поне три изследвания на кръвна захар с посочени часове на изследванията с подпис и печат на лекаря и ЛЗ или заверено копие (в случай, че са вписани в епикриза с давност до 1 месец преди кандидатстването не е необходимо представянето на лабораторни бланки)

³ амбулаторен лист от преглед при специалист или епикриза от ЛЗБП с данни от анамнезата, соматичния статус, предходеща терапия, отразено тегло и ИТМ, както и възникнали НЛР

*Критерий 2 не е задължителен в случаите на:

- за емпаглифлозин и канаглифлозин - в случаите на доказано сърдечно-съдово заболяване - прекаран миокарден инфаркт, проведена интервенционална процедура с поставяне на стент или байпас, мозъчно-съдова болест (инсулт), периферна съдова болест, достоверно с епикриза с № на ИЗ;

- за емпаглифлозин, канаглифлозин и дапаглифлозин - в случаите на доказана сърдечна недостатъчност, удостоверена с епикриза или амбулаторен лист от кардиолог, съобразно кратките характеристики на лекарствените продукти;

- за дапаглифлозин - в случаите на доказана бъбречна недостатъчност с умерена степен на бъбречно увреждане (GFR под 60 ml/min).

Б. КРИТЕРИИ ЗА ЗАПОЧВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕ С SGLT2 ИНХИБИТОРИ (дапаглифлозин, канаглифлозин и емпаглифлозин) ПРИ ПРЕМИНАВАНЕ ОТ ТЕРАПИЯ С DPP- 4 ИНХИБИТОР ИЛИ С ИНКРЕТИНОВ МИМЕТИК (необходимо е наличие на всички критерии):

1	Лош метаболитен контрол (HbA _{1c} над 7,5%) ¹	
2	Невъзможност за адекватна компенсация въпреки максимално толерираните дози на текущата терапия, прилагана за последните 6 месеца ^{2,3}	
3	Липса на изключващи критерии по т. Е	

¹ оригинална бланка от лабораторно изследване с подпис и печат на лекаря и ЛЗ или заверено копие (в случай, че е вписано в епикриза с давност до 1 месец преди кандидатстването не се изисква представяне на лабораторна бланка)

² оригинална бланка от един кръвно-захарен профил с поне три изследвания на кръвна захар с посочени часове на изследванията с подпис и печат на лекаря и ЛЗ или заверено копие (в случай, че са вписани в епикриза с давност до 1 месец преди кандидатстването не е необходимо представянето на лабораторни бланки)

³ амбулаторен лист от преглед при специалист или епикриза от ЛЗБП с данни от анамнезата, соматичния статус, предходеща терапия, отразено тегло и ИТМ, както и възникнали НЛР

В. КРИТЕРИИ ЗА ЗАПОЧВАНЕ НА КОМБИНИРАНА ТЕРАПИЯ - ДОБАВЯНЕ НА БАЗАЛЕН ЧОВЕШКИ ИНСУЛИН КЪМ ПРИЛАГАН ДО МОМЕНТА SGLT2 ИНХИБИТОР (дапаглифлозин, канаглифлозин и емпаглифлозин) (необходимо е наличие на всички критерии):

1	Лош метаболитен контрол (HbA _{1c} над 7,5%) и повишение на HbA _{1c} , след проведено 6 месечно лечение с предходната терапевтична схема, доказано от лаборатория ¹	
2	Невъзможност за адекватна компенсация въпреки максимално толерираните дози на текущата терапия, прилагана за последните 6 месеца ^{2,3}	
3	Липса на хипогликемии ³	
4	Липса на изключващи критерии по т. Е	

¹ оригинални бланки от лабораторни изследвания на HbA_{1c} с подпис и печат на лекаря и ЛЗ или заверени копия - актуални с давност до един месец преди кандидатстване и от предходната терапия преди 6 месеца (в случай, че актуалното изследване е вписано в епикриза с давност до 1 месец преди кандидатстването и/или изследването преди 6 месеца е вписано в епикриза не е необходимо представянето на лабораторна бланка)

² оригинална бланка от поне един изследван кръвно-захарен профил с поне три изследвания на кръвна захар с посочени часове на изследванията с подпис и печат на лекаря и ЛЗ или заверено копие (в случай, че са вписани в епикриза с давност до 1 месец преди кандидатстването не е необходимо представянето на лабораторни бланки)

³ амбулаторен лист от преглед при специалист или епикриза от ЛЗБП с данни от анамнезата, соматичния статус, отразено тегло и ИТМ, данни за протичането на заболяването след започване на лечението (липсата на хипогликемии, актуалното тегло след шестмесечно лечение, както и изходното тегло); задължително се отразява поредността на продължието на провежданото до момента лечение



Г. КРИТЕРИИ ЗА ЗАПОЧВАНЕ НА КОМБИНИРАНА ТЕРАПИЯ - ДОБАВЯНЕ НА SGLT2 ИНХИБИТОР (дапаглифлозин, канаглифлозин и емпаглифлозин) КЪМ ПРИЛАГАН ДО МОМЕНТА БАЗАЛЕН ИНСУЛИН (необходимо е наличие на всички критерии):

1	Лош метаболитен контрол (HbA _{1c} над 7,5%) и повишение на HbA _{1c} , след проведено 6 месечно лечение с предходната терапевтична схема, доказано от лаборатория ¹	
2	Невъзможност за адекватна компенсация въпреки максимално толерираните дози на текущата терапия, прилагана за последните 6 месеца ^{2,3}	
3	Липса на хипогликемии ³	
4	Липса на изключващи критерии по т. Е	

¹ оригинални бланки от лабораторни изследвания на HbA_{1c} с подпис и печат на лекаря и ЛЗ или заверени копия – актуални с давност до един месец преди кандидатстване и от предходната терапия преди 6 месеца (в случай, че актуалното изследване е вписано в епикриза с давност до 1 месец преди кандидатстването и/или изследването преди 6 месеца е вписано в епикриза не е необходимо представянето на лабораторна бланка)

² оригинална бланка от поне един изследван кръвно-захарен профил с поне три изследвания на кръвна захар с посочени часове на изследванията с подпис и печат на лекаря и ЛЗ или заверено копие (в случай, че са вписани в епикриза с давност до 1 месец преди кандидатстването не е необходимо представянето на лабораторни бланки)

³ амбулаторен лист от преглед при специалист или епикриза от ЛЗБП с данни от анамнезата, соматичния статус, отразено тегло и ИТМ, данни за протичането на заболяването след започване на лечението (липсата на хипогликемии, актуалното тегло след шестмесечно лечение, както и изходното тегло); задължително се отразява **поредността** на продължението на провежданото до момента лечение

Д. КРИТЕРИИ ЗА ПРОДЪЛЖАВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕ С SGLT2 ИНХИБИТОРИ (дапаглифлозин, канаглифлозин и емпаглифлозин) (необходимо е наличие на всички критерии):

1	Благоприятен ефект след шестмесечно лечение, удостоверен с намаляване на HbA _{1c} от лаборатория с поне 0,5% при първо продължение и снижение/задържане или повишение с до 0,5% (еднократно) при следващо продължение (при постигане на HbA _{1c} < 7,0% този критерий не важи)	
2	Липса на увеличение на телесното тегло	
3	Липса на хипогликемии	
4	Липса на изключващи критерии по т. Е	

Е. ИЗКЛЮЧАЩИ КРИТЕРИИ (при започване и при продължаване на лечението)

1. Болни със захарен диабет тип 1
2. Лица под 18 и над 75 годишна възраст за канаглифлозин; лица под 18 и над 85 годишна възраст за емпаглифлозин; лица под 18 за дапаглифлозин
3. Бременност и лактация
4. Хронично бъбречно заболяване с ГФ по-ниска от препоръчаните нива за започване и продължаване на лечението със съответния лекарствен продукт
5. Болни със захарен диабет тип 2, които се нуждаят от интензифицирано инсулиново лечение
6. Сериозни странични реакции от лечението
7. Системно неспазване на лечебната схема по вина на болния, с прекъсване повече от 3 месеца

Забележки:

- за емпаглифлозин (за заболявания с МКБ код: I50.0, I50.1) и дапаглифлозин (за заболявания с МКБ код: I50.0, I50.1, N18.0, N18.8), на основание чл.49, ал.1 от НРД-МД 2020-2022 г. не се допуска за лечението на едно ЗОЛ едновременно предписване на лекарствени продукти, принадлежащи към едно и също международно непатентно наименование, за повече от едно заболяване (МКБ код), независимо от вида и броя на издадените електронни предписания.
- липсата на изключващи критерии се удостоверява с подпис на специалиста в настоящото приложение.

Отговаря на критериите за лечението с в дневна доза
подпис на специалиста:.....



При започване на лечение с комбинирани лекарствени продукти: SGLT2 ИНХИБИТОР С МЕТФОРМИН или SGLT2 ИНХИБИТОР С DPP-4 ИНХИБИТОР, в случаите на комбинация с МЕТФОРМИН и/или СУЛФАНИЛУРЕЕН ПРОДУКТ/БАЗАЛЕН ЧОВЕШКИ ИНСУЛИН е задължително спазването на съответните критерии от Изискванията на НЗОК*. Основанията за започване на съответната терапия се отразяват в амбулаторен лист от специалист или епикриза от хоспитализация на ЗОЛ. Не се налага издаване на протокол и попълване на документация по процедурата за експертиза по чл. 78, т. 2 от ЗЗО; не се налага предоставяне на документация за разглеждане от експертната комисия в РЗОК.

При продължаване на лечение след проведена поне 6 месечна терапия с комбинирани лекарствени продукти: SGLT2 ИНХИБИТОР С МЕТФОРМИН или SGLT2 ИНХИБИТОР С DPP- 4 ИНХИБИТОР, в случаите на комбинация с МЕТФОРМИН и/или СУЛФАНИЛУРЕЕН ПРОДУКТ/БАЗАЛЕН ЧОВЕШКИ ИНСУЛИН се изисква задължителна оценка на ефективността, съобразно критериите за продължаване на лечение със съответните монопродукти DPP- 4 ИНХИБИТОР или SGLT2 ИНХИБИТОР. При всички пациенти на лечение с комбинирани лекарствени продукти: SGLT2 ИНХИБИТОР С МЕТФОРМИН или SGLT2 ИНХИБИТОР С DPP- 4 ИНХИБИТОР е задължително изследване на HbA1c* на 6 месеца за оценка на ефективността на терапията. При повишение на HbA1c се изисква консултация със специалист за преоценка на терапевтичното поведение.

В случаите на провеждана терапия с базален инсулин се започва/продължава лечение с комбинирани лекарствени продукти: SGLT2 ИНХИБИТОР С МЕТФОРМИН или SGLT2 ИНХИБИТОР С DPP-4 ИНХИБИТОР при задължително спазване на съответните критерии от Изискванията на НЗОК.

*При започване и продължаване на терапия с комбинирани лекарствени продукти: SGLT2 ИНХИБИТОР С МЕТФОРМИН или SGLT2 ИНХИБИТОР С DPP- 4 ИНХИБИТОР се изисква изследване на HbA1c, независимо от използвания метод.

Забележка:

- за комбинирани лекарствени продукти емпаглифлозин с метформин и дапаглифлозин с метформин, както и за емпаглифлозин (за заболявания с МКБ код: I50.0, I50.1) и дапаглифлозин (за заболявания с МКБ код: I50.0, I50.1, N18.0, N18.8), не се допуска за лечението на едно ЗОЛ едновременно предписване на лекарствени продукти, принадлежащи към едно и също международно непатентно наименование, за повече от едно заболяване (МКБ код), независимо от вида и броя на издадените електронни предписания.

ЛИСТ ЗА ОПРЕДЕЛЯНЕ НА КРИТЕРИИТЕ ЗА ПРОВЕЖДАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕ С ИНКРЕТИНОВИ МИМЕТИЦИ ПРИ БОЛНИ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2

Име: _____ ЕГН _____

Забележка: медицинската документация, удостоверяваща всеки от критериите е посочена с цифра в индекс и задължително придружава настоящото приложение

А. КРИТЕРИИ ЗА ЗАПОЧВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕ С ИНКРЕТИНОВ МИМЕТИК (екзенатид, лираглутид¹, ликсизенатид, дулаглутид² и семаглутид³) ПРИ МОНОТЕРАПИЯ С МЕТФОРМИН; ПРИ МОНОТЕРАПИЯ СЪС СУЛФАНИЛУРЕЕН ПРОДУКТ; ПРИ КОМБИНИРАНА ТЕРАПИЯ СЪС СУЛФАНИЛУРЕЕН ПРОДУКТ И МЕТФОРМИН (необходимо е наличие на всички критерии):

1	Лош метаболитен контрол (HbA _{1c} над 7,5%) ¹	
2	Невъзможност за адекватна компенсация (удостоверено с кръвно-захарен профил), въпреки максимално толерираните дози на текущата терапия, прилагана за последните 3 месеца ^{2,3}	
3	Индекс на телесната маса (ИТМ) над 30 кг/м ² ⁴	
4	Липса на показания за провеждане на лечение с инсулин ^{3,4}	
5	Липса на странични ефекти и изключващи критерии по т. Е	

¹ оригинална бланка от лабораторно изследване с подпис и печат на лекаря и ЛЗ или заверено копие (в случай, че е вписано в епикриза с давност до 1 месец преди кандидатстването не се изисква представяне на лабораторна бланка)

² оригинална бланка от един кръвно-захарен профил с поне три изследвания на кръвна захар с посочени часове на изследванията с подпис и печат на лекаря и ЛЗ или заверено копие (в случай, че са вписани в епикриза с давност до 1 месец преди кандидатстването не е необходимо представянето на лабораторни бланки).

³ амбулаторни листове от прегледите или друга медицинска документация, удостоверяващи провеждането на съответната терапия, както и възникнали НЛР

⁴ амбулаторен лист от преглед при специалист или епикриза от ЛЗБП с данни от анамнезата, соматичния статус и отразено тегло и ИТМ

*За лираглутид, дулаглутид и семаглутид критерий 2 не е задължителен в случаите на доказано сърдечно-съдово заболяване - прекаран миокарден инфаркт, проведена интервенционална процедура с поставяне на стент или байпас, мозъчно-съдова болест (инсулт), периферна съдова болест, удостоверение с епикриза с № на ИЗ.

Б. КРИТЕРИИ ЗА ЗАПОЧВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕ С ИНКРЕТИНОВ МИМЕТИК (екзенатид, лираглутид, ликсизенатид, дулаглутид и семаглутид) ПРИ ПРЕМИНАВАНЕ ОТ ТЕРАПИЯ С DPP- 4 ИНХИБИТОР И/ИЛИ СЪС SGLT2 ИНХИБИТОР (необходимо е наличие на всички критерии):

1	Лош метаболитен контрол (HbA _{1c} над 7,5%) ¹	
2	Невъзможност за адекватна компенсация въпреки максимално толерираните дози на текущата терапия, прилагана за последните 6 месеца ^{2,3}	
3	Индекс на телесната маса (ИТМ) над 30 кг/м ² ⁴	
4	Липса на изключващи критерии по т. Е	

¹ оригинална бланка от лабораторно изследване с подпис и печат на лекаря и ЛЗ или заверено копие (в случай, че е вписано в епикриза с давност до 1 месец преди кандидатстването не се изисква представяне на лабораторна бланка)

² оригинална бланка от един кръвно-захарен профил с поне три изследвания на кръвна захар с посочени часове на изследванията с подпис и печат на лекаря и ЛЗ или заверено копие (в случай, че са вписани в епикриза с давност до 1 месец преди кандидатстването не е необходимо представянето на лабораторни бланки)

³ амбулаторен лист от преглед при специалист или епикриза от ЛЗБП с данни от анамнезата, соматичния статус, предходеща терапия, отразено тегло и ИТМ, както и възникнали НЛР

⁴ амбулаторен лист от преглед при специалист или епикриза от ЛЗБП с данни от анамнезата, соматичния статус и отразено тегло и ИТМ

В. КРИТЕРИИ ЗА ЗАПОЧВАНЕ НА КОМБИНИРАНА ТЕРАПИЯ - ДОБАВЯНЕ НА БАЗАЛЕН ЧОВЕШКИ ИНСУЛИН КЪМ ПРИЛАГАН ДО МОМЕНТА ИНКРЕТИНОВ МИМЕТИК (екзенатид, лираглутид, ликсизенатид, дулаглутид и семаглутид) (необходимо е наличие на всички критерии):

1	Лош метаболитен контрол (HbA _{1c} над 7,5%) и повишение на HbA _{1c} , след проведено 6 месечно лечение с предходната терапевтична схема, доказано от лаборатория ¹	
2	Невъзможност за адекватна компенсация въпреки максимално толерираните дози на текущата терапия, прилагана за последните 6 месеца ^{2,3}	
3	Липса на хипогликемии ³	
4	Липса на странични ефекти и изключващи критерии по т. Е	

¹ оригинални бланки от лабораторни изследвания на HbA_{1c} с подпис и печат на лекаря и ЛЗ или заверени копия - актуални с давност до един месец преди кандидатстване и от предходната терапия преди 6 месеца (в случай, че актуалното изследване е вписано в епикриза с давност до 1 месец преди кандидатстването и/или изследването преди 6 месеца е вписано в епикриза не е необходимо представянето на лабораторна бланка)

² оригинална бланка от един кръвно-захарен профил с поне три изследвания на кръвна захар с посочени часове на изследванията с подпис и печат на лекаря и ЛЗ или заверено копие (в случай, че са вписани в епикриза с давност до 1 месец преди кандидатстването не е необходимо представянето на лабораторни бланки).

³ амбулаторен лист от преглед при специалист или епикриза от ЛЗБП с данни от анамнезата, соматичния статус, отразено тегло и ИТМ, данни за протичането на заболяването след започване на лечението (липсата на хипогликемии, актуалното тегло след шестмесечно лечение, както и изходното тегло); задължително се отразява поредността на продължението на провеждането до момента лечение



Г. КРИТЕРИИ ЗА ЗАПОЧВАНЕ НА КОМБИНИРАНА ТЕРАПИЯ - ДОБАВЯНЕ НА ИНКРЕТИНОВ МИМЕТИК (екзенатид, лираглутид, ликсизенатид, дулаглутид и семаглутид) КЪМ ПРИЛАГАН ДО МОМЕНТА БАЗАЛЕН ИНСУЛИН (необходимо е наличие на всички критерии):

1	Лош метаболитен контрол (HbA _{1c} над 7,5%) и повишение на HbA _{1c} , след проведено 6 месечно лечение с предходната терапевтична схема, доказано от лаборатория ¹	
2	Невъзможност за адекватна компенсация въпреки максимално толерираните дози на текущата терапия, прилагана за последните 6 месеца ^{2,3}	
3	Липса на хипогликемии ³	
4	Липса на странични ефекти и изключващи критерии по т. Е	

¹ оригинални бланки от лабораторни изследвания на HbA_{1c} с подпис и печат на лекаря и ЛЗ или заверени копия - актуални с давност до един месец преди кандидатстване и от предходната терапия преди 6 месеца (в случай, че актуалното изследване е вписано в епикриза с давност до 1 месец преди кандидатстването и/или изследването преди 6 месеца е вписано в епикриза не е необходимо представянето на лабораторна бланка)

² оригинална бланка от един кръвно-захарен профил с поне три изследвания на кръвна захар с посочени часове на изследванията с подпис и печат на лекаря и ЛЗ или заверено копие (в случай, че са вписани в епикриза с давност до 1 месец преди кандидатстването не е необходимо представянето на лабораторни бланки).

³ амбулаторен лист от преглед при специалист или епикриза от ЛЗБП с данни от анамнезата, соматичния статус, отразено тегло и ИТМ, данни за протичането на заболяването след започване на лечението (липсата на хипогликемии, актуалното тегло след шестмесечно лечение, както и изходното тегло); задължително се отразява **поредността** на продължението на провежданото до момента лечение

Д. КРИТЕРИИ ЗА ПРОДЪЛЖАВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕ С ИНКРЕТИНОВ МИМЕТИК (екзенатид, лираглутид, ликсизенатид, дулаглутид и семаглутид) (необходимо е наличие на всички критерии):

1	Благоприятен ефект след шестмесечно лечение, удостоверен с намаляване на HbA _{1c} от лаборатория с поне 1% при първото продължение и снижение/задържане или повишение с до 0,5% (еднократно) при следващо продължение (при постигане на HbA _{1c} < 7,0% този критерий не важи)	
2	Намаляване на телесното тегло с поне 3% след първите 6 месеца, липса на увеличаване на теглото при последващи курсове	
3	Липса на странични ефекти и изключващи критерии по т. Е	

Е. ИЗКЛЮЧВАЩИ КРИТЕРИИ (при започване и при продължаване на лечението)

1. Болни със захарен диабет тип 1
2. Хронично бъбречно заболяване с ГФ по-ниска от препоръчаните нива за започване и продължаване на лечението със съответния лекарствен продукт
3. Лица под 18 и над 75 годишна възраст за екзенатид, лица под 18 годишна възраст за лираглутид, ликсизенатид, семаглутид и дулаглутид
4. Бременност и лактация
5. Болни със захарен диабет тип 2, които се нуждаят от интензифицирано инсулиново лечение.
6. Комбинирано лечение на инкретин-базирана терапия с меглитиниди или инхибитори на алфа-глюкозидазата
7. Сериозни странични реакции от лечението
8. Системно неспазване на лечебната схема по вина на болния, с прекъсване повече от 3 месеца

Забележка: липсата на изключващи критерии се удостоверява с подпис на специалиста в настоящото приложение.

Отговаря на критериите за лечението с в дневна доза
 подпис на специалиста:.....



В. КРИТЕРИИ ЗА ПРЕМИНАВАНЕ ОТ БАЗАЛЕН ЧОВЕШКИ ИНСУЛИН НА БАЗАЛЕН ИНСУЛИНОВ АНАЛОГ ИЛИ ОТ ЕДИН БАЗАЛЕН ИНСУЛИНОВ АНАЛОГ НА ДРУГ (необходимо е наличие на всички критерии)

1	Лош метаболитен контрол (HbA _{1c} над 7,5%) ¹	
2	Кръвна захар сутрин на гладно над 10.0 mmol/L ²	
3	Наличие на чести нощни хипогликемии ³	

¹ оригинална бланка от лабораторно изследване с подпис и печат на лекаря и ЛЗ или заверено копие (в случай, че е вписано в епикриза с давност до 1 месец преди кандидатстването не е необходимо представянето на лабораторна бланка).

² оригинална бланка от един кръвно-захарен профил с поне три изследвания на кръвна захар с посочени часове на изследванията с подпис и печат на лекаря и ЛЗ или заверено копие (в случай, че са вписани в епикриза с давност до 1 месец преди кандидатстването не е необходимо представянето на лабораторни бланки).

³ дневник за самоконтрол на болния, заверен от лекуващия ендокринолог (приложение 4)

Г. КРИТЕРИИ ЗА ПРЕМИНАВАНЕ ОТ БАЗАЛЕН ЧОВЕШКИ ИНСУЛИН НА БАЗАЛЕН ИНСУЛИНОВ АНАЛОГ ИЛИ ОТ ЕДИН БАЗАЛЕН ИНСУЛИНОВ АНАЛОГ НА ДРУГ В РАМКИТЕ НА ИНТЕНЗИФИЦИРАНО ИНСУЛИНОВО ЛЕЧЕНИЕ (необходимо е наличие на всички критерии):

1	Лош метаболитен контрол (HbA _{1c} над 7,5%) ¹	
2	Кръвна захар сутрин на гладно над 10.0 mmol/L ²	
3	Наличие на нощни хипогликемии ³	

¹ оригинална бланка от лабораторно изследване с подпис и печат на лекаря и ЛЗ или заверено копие (в случай, че е вписано в епикриза с давност до 1 месец преди кандидатстването не е необходимо представянето на лабораторна бланка).

² оригинална бланка от един кръвно-захарен профил с поне три изследвания на кръвна захар с посочени часове на изследванията с подпис и печат на лекаря и ЛЗ или заверено копие (в случай, че са вписани в епикриза с давност до 1 месец преди кандидатстването не е необходимо представянето на лабораторни бланки).

³ дневник за самоконтрол на болния, заверен от лекуващия ендокринолог (приложение 4)

Д. КРИТЕРИИ ЗА ПРЕМИНАВАНЕ ОТ ЕДИН ВИД АНАЛОГОВА СХЕМА НА ДРУГ ВИД АНАЛОГОВА СХЕМА (необходимо е наличието и на двата критерия):

1	Лош метаболитен контрол (HbA _{1c} над 7,5%) и липса на промяна на HbA _{1c} , или повишение на HbA _{1c} или снижение на HbA _{1c} с под 0.5% след проведено 6 месечно лечение с предходната аналогова схема, доказано от лаборатория ¹	
2	Наличие на чести хипогликемии (дневни/нощни) ²	

¹ оригинални бланки от лабораторни изследвания на HbA_{1c} с подпис и печат на лекаря и ЛЗ или заверени копия – актуално с давност до 1 месец преди кандидатстване и от предходната аналогова схема през последните 6 месеца (в случай, че актуалното изследване е вписано в епикриза с давност до 1 месец преди кандидатстването и/или изследването преди 6 месеца е вписано в епикриза не е необходимо представянето на лабораторна бланка)

² дневник за самоконтрол на болния, заверен от лекуващия ендокринолог (приложение 4)

Е. КРИТЕРИИ ЗА ЗАПОЧВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕ С ФИКСИРАНА КОМБИНАЦИЯ ИНКРЕТИНОВ МИМЕТИК С БАЗАЛЕН ИНСУЛИНОВ АНАЛОГ (необходимо е наличие на задължителни 2, 3 и 5 критерии и един от критерий 1 или 4):

1	Лош метаболитен контрол (HbA _{1c} над 7,5%) ¹	
2	Невъзможност за адекватна компенсация (удостоверено с кръвно-захарен профил) на текущата терапия с инкретинов миметик и/или базален инсулин (в дневна доза поне 20 IU) с/без метформин или друга перорална антидиабетна терапия, прилагана за последните 6 месеца ^{2,3}	
3	Липса на терапия с бързодействащ инсулин или инсулинова смес през предходните 6 месеца и липса на индикация за провеждане на интензифицирано инсулиново лечение ³	
4	Индекс на телесната маса (ИТМ) над 30 kg/m ³	
5	Липса на странични ефекти и изключващи критерии по т. 3 ³	

¹ оригинална бланка от лабораторно изследване с подпис и печат на лекаря и ЛЗ или заверено копие (в случай, че е вписано в епикриза с давност до 1 месец преди кандидатстването не се изисква представянето на лабораторна бланка)

² оригинална бланка от един кръвно-захарен профил с поне три изследвания на кръвна захар с посочени часове на изследванията с подпис и печат на лекаря и ЛЗ или заверено копие (в случай, че са вписани в епикриза с давност до 1 месец преди кандидатстването не е необходимо представянето на лабораторни бланки).

³ амбулаторни листове от прегледите при специалист или епикриза от ЛЗБП с данни от анамнезата, соматичния статус и отразено телго и ИТМ или друга медицинска документация, удостоверяващи провеждането на съответната терапия, както и възникнали НЛР

Ж. КРИТЕРИИ ЗА ПРЕМИНАВАНЕ ОТ ФИКСИРАНА КОМБИНАЦИЯ ИНКРЕТИНОВ МИМЕТИК С БАЗАЛЕН ИНСУЛИНОВ АНАЛОГ НА ЛЕЧЕНИЕ С ИНСУЛИНОВИ АНАЛОЗИ С/БЕЗ ИНКРЕТИНОВ МИМЕТИК (необходимо е наличието и на двата критерия):

1	Лош метаболитен контрол (HbA _{1c} над 7,5%) и липса на промяна на HbA _{1c} , или повишение на HbA _{1c} или снижение на HbA _{1c} с под 0.5% след проведено 6 месечно лечение с предходната терапия, доказано от лаборатория ¹	
2	Невъзможност за овладяване на пострандиалните хипергликемии с текущата терапия ²	

¹ оригинални бланки от лабораторни изследвания на HbA_{1c} с подпис и печат на лекаря и ЛЗ или заверени копия – актуално с давност до 1 месец преди кандидатстване и от предходната аналогова схема през последните 6 месеца (в случай, че актуалното изследване е вписано в епикриза с давност до 1 месец преди кандидатстването и/или изследването преди 6 месеца е вписано в епикриза не е необходимо представянето на лабораторна бланка)

² оригинална бланка от кръвно-захарен профил с поне три изследвания на кръвна захар с посочени часове на изследванията (от които едното изследване задължително да е 2 часа след хранене) с подпис и печат на лекаря и ЛЗ или заверено копие (в случай, че са вписани в епикриза с давност до 1 месец преди кандидатстването не е необходимо представянето на лабораторни бланки)

3. ИЗКЛЮЧАЩИ КРИТЕРИИ ПРИ ПРОВЕЖДАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕ С ФИКСИРАНА КОМБИНАЦИЯ ИНКРЕТИНОВ МИМЕТИК С БАЗАЛЕН ИНСУЛИНОВ АНАЛОГ

1. Болни със захарен диабет тип 1
2. Болни с терминално бъбречно заболяване
3. Лица под 18 годишна възраст
4. Бременност и лактация
5. Болни със захарен диабет тип 2, които се нуждаят от интензифицирано инсулиново лечение
6. Сериозни странични реакции от лечението
7. Системно неспазване на лечебната схема по вина на болния, с прекъсване повече от 3 месеца

Забележка: липсата на изключващи критерии се удостоверява с подпис на специалиста в настоящото приложение.

Отговаря на критериите за лечението с в дневна доза
подпис на специалиста:.....



I. ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕН АЛГОРИТЪМ

1. ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, включени в Приложение 1 на ПЛС, които НЗОК заплаща в съответствие с действащите нормативни документи.

2. ДОЗИРАНЕ:

Sitagliptin – Дозата е 100 mg един път дневно. Дозата на метформин не трябва да се променя, когато се прилага със ситаглиптин. Когато се използва в комбинация със сулфанилурейя, може да се обмисли по-ниска доза сулфанилурейя, за да се намали рискът от хипогликемия.

Vildagliptin – Когато се прилага в комбинация с метформин, препоръчаната доза на вилдаглиптин е 100 mg, приложена като една доза от 50 mg сутрин и една доза от 50 mg вечер. Когато се прилага в комбинация със сулфанилурейен продукт, препоръчаната доза на вилдаглиптин е 50 mg веднъж дневно.

Linagliptin – Дозата е 5 mg един път дневно. Дозата на метформин не трябва да се променя, като се прилага едновременно с линаглиптин. Когато се използва в комбинация със сулфанилурейя, може да се обмисли по-ниска доза сулфанилурейя, за да се намали рискът от хипогликемия.

Dapagliflozin – Препоръчителната доза е 10 mg един път дневно.

Canagliflozin – Препоръчителната доза е 100 mg един път дневно.

Empagliflozin – Препоръчителната доза е 10 mg един път дневно.

Exenatide – Лечението трябва да се започне с 5 µg екзенатид, прилагани два пъти дневно в продължение на поне един месец, за да се подобри поносимостта. След това дозата на екзенатид може да се увеличи на 10 µg два пъти дневно с цел по-нататъшно подобряване на гликемичния контрол.

Liraglutide – Лечението трябва да започне с доза 0,6 mg, прилагана веднъж дневно в продължение на най-малко една седмица. След това дозата се увеличава на 1,2 mg веднъж дневно с цел по-нататъшно подобряване на гликемичния контрол. Лираглутид се прилага веднъж дневно в произволен час, независимо от режима на хранене. Не се препоръчва дневната доза да надвишава 1,8 mg.

Lixisenatide – Приложението започва с 10 µg веднъж дневно за 14 дни. Поддържаща доза: от 15-ия ден нататък се започва с фиксирана поддържаща доза от 20 µg веднъж дневно. Дозата е 20 µg един път дневно. Дозата на метформин може да не се променя, като се прилага едновременно с ликсизенатид. Когато се използва в комбинация със сулфанилурейя, може да се обмисли по-ниска доза сулфанилурейя, за да се намали рискът от хипогликемия.

Dulaglutide - Препоръчителната доза е 0,75 mg един път седмично като монотерапия и 1,5 mg един път седмично при допълнителна терапия; дозата 1,5 mg може да бъде увеличена след най-малко 4 седмици до 3 mg веднъж седмично; дозата 3 mg може да бъде увеличена след най-малко 4 седмици до 4,5 mg веднъж седмично. Максималната доза е 4,5 mg веднъж седмично.

Semaglutide - Началната доза е 0,25 mg веднъж седмично. След 4 седмици дозата трябва да се повиши на 0,5 mg веднъж седмично. След поне 4 седмици приложение на доза 0,5 mg веднъж седмично, дозата може да се повиши на 1 mg веднъж седмично, за да се подобри допълнително гликемичният контрол. 0,25 mg не е поддържаща доза. Не се препоръчват седмични дози над 1 mg. При перорално приложение началната доза е 3 mg веднъж дневно за един месец. След един месец дозата трябва да се повиши на поддържаща доза 7 mg веднъж дневно. След поне един месец приложение на доза 7 mg веднъж дневно дозата може да се повиши на поддържаща доза 14 mg веднъж дневно, за да се подобри допълнително гликемичният контрол. Максималната препоръчителна единична дневна доза семаглутид е 14 mg.

Инсулиново лечение - Дозировката трябва да се определя от лекар съобразно нуждите на пациента и се съобразява с вида на инсулина, скоростта на настъпване на ефекта и продължителността на действието.

3. ПРОСЛЕДЯВАНЕ – съгласно кратките характеристики на лекарствените продукти:

Таблица 1

INN	ВЪЗРАСТОВИ ОГРАНИЧЕНИЯ	ПРЕДИ ЗАПОЧВАНЕ *	КОНТРОЛ – на 6 месец*
SITAGLIPTIN	не се прилага под 18 години	HbA _{1c} от лаборатория, кръвно-захарен профил	HbA _{1c} от лаборатория, кръвно-захарен профил
VILDAGLIPTIN	не се прилага под 18 години	ASAT, ALAT** HbA _{1c} от лаборатория, кръвно-захарен профил	ASAT и ALAT в случай на повишени изходни нива, HbA _{1c} от лаборатория, кръвно-захарен профил
LINAGLIPTIN	не се прилага под 18 години	HbA _{1c} от лаборатория, кръвно-захарен профил	HbA _{1c} от лаборатория, кръвно-захарен профил
DAPAGLIFLOZIN	не се прилага под 18 години	HbA _{1c} от лаборатория, кръвно-захарен профил	HbA _{1c} от лаборатория, кръвно-захарен профил
CANAGLIFLOZIN	не се прилага под 18 години и над 75 години	HbA _{1c} от лаборатория, кръвно-захарен профил	HbA _{1c} от лаборатория, кръвно-захарен профил
EMPAGLIFLOZIN	не се прилага под 18 години и над 85 години	HbA _{1c} от лаборатория, кръвно-захарен профил	HbA _{1c} от лаборатория, кръвно-захарен профил



EXENATIDE	не се прилага под 18 години и над 75 години	HbA _{1c} от лаборатория, кръвно-захарен профил	HbA _{1c} от лаборатория, кръвно-захарен профил
LIRAGLUTIDE	не се прилага под 10 години	HbA _{1c} от лаборатория, кръвно-захарен профил	HbA _{1c} от лаборатория, кръвно-захарен профил
LIXISENATIDE	не се прилага под 18 години	HbA _{1c} от лаборатория, кръвно-захарен профил	HbA _{1c} от лаборатория, кръвно-захарен профил
DULAGLUTIDE	не се прилага под 18 години	HbA _{1c} от лаборатория, кръвно-захарен профил	HbA _{1c} от лаборатория, кръвно-захарен профил
SEMAGLUTIDE	не се прилага под 18 години	HbA _{1c} от лаборатория, кръвно-захарен профил	HbA _{1c} от лаборатория, кръвно-захарен профил

* Посочените изследвания са задължителни. Представят се на оригинална лабораторна бланка или заверено копие. В случай, че са вписани в епикриза с давност до 1 месец до датата на кандидатстване, не е необходимо представянето на лабораторни бланки.

** Съгласно информация за продукта 26/03/2010 Galvus-H-C-771-II-07 (обновена на 27 април 2010 г.) – при стойности на ASAT и ALAT три пъти над горната референтна граница лечение с вилдаглиптин не се започва или се спира ако в хода на лечението се установят такива лабораторни промени.

***Посочените възрастови ограничения важат и за комбинираните лекарствени продукти (фиксираните комбинации).

При пациенти с назначена терапия в чужбина да се представят медицински документи с давност до 6 месеца преди кандидатстване.

Таблица 2

INN	ВЪЗРАСТОВИ ОГРАНИЧЕНИЯ	ПРЕДИ ЗАПОЧВАНЕ*	КОНТРОЛ – на 6 месеца*
INSULIN HUMAN	-	кръвно-захарен профил	кръвно-захарен профил
INSULIN LISPRO	100 IU/ml – за деца и възрастни за бързодействащ; не се прилага при лица под 12 години за микстура 200 IU/ml - не се прилага при лица под 18 години	HbA _{1c} от лаборатория, кръвно-захарен профил	HbA _{1c} от лаборатория, кръвно-захарен профил
INSULIN ASPART	не се прилага при лица под 1 година – за бързодействащ; не се прилага при лица под 10 години – за микстура	HbA _{1c} от лаборатория, кръвно-захарен профил	HbA _{1c} от лаборатория, кръвно-захарен профил
INSULIN GLULISINE	не се прилага при лица под 6 години	HbA _{1c} от лаборатория, кръвно-захарен профил	HbA _{1c} от лаборатория, кръвно-захарен профил
INSULIN GLARGINE	100 IU/ml - не се прилага при лица под 2 години 300 IU/ml - не се прилага при лица под 6 години	HbA _{1c} от лаборатория, кръвно-захарен профил	HbA _{1c} от лаборатория, кръвно-захарен профил
INSULIN DETEMIR	не се прилага при лица под 1 година	HbA _{1c} от лаборатория, кръвно-захарен профил	HbA _{1c} от лаборатория, кръвно-захарен профил
INSULIN DEGLUDEC	не се прилага при лица под 1 година	HbA _{1c} от лаборатория, кръвно-захарен профил	HbA _{1c} от лаборатория, кръвно-захарен профил
INSULIN DEGLUDEC AND INSULIN ASPART	не се прилага при лица под 18 години	HbA _{1c} от лаборатория, кръвно-захарен профил	HbA _{1c} от лаборатория, кръвно-захарен профил
INSULIN DEGLUDEC, LIRAGLUTIDE	не се прилага при лица под 18 години	HbA _{1c} от лаборатория, кръвно-захарен профил	HbA _{1c} от лаборатория, кръвно-захарен профил
INSULIN GLARGINE, LIXISENATIDE	не се прилага при лица под 18 години	HbA _{1c} от лаборатория, кръвно-захарен профил	HbA _{1c} от лаборатория, кръвно-захарен профил

* Посочените изследвания са задължително с давност до 1 месец. Представят се на оригинална лабораторна бланка или заверено копие. В случай, че са вписани в епикриза с давност до 1 месец преди кандидатстване, не е необходимо представянето на лабораторни бланки.



ИЗИСКВАНИЯ НА НЗОК ПРИ ИЗДАВАНЕ НА ПРОТОКОЛИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2
В ИЗВЪНБОЛНИЧНАТА ПОМОЩ

17

III. ОБЩИ ИЗИСКВАНИЯ

1. Възрастовата граница се изчислява в навършени години - т.е. включително към датата на издаване на протокола от специализираната комисия.
2. При назначаване на терапия по протокол задължително се съобразяват възрастовите ограничения, съгласно кратката характеристика на съответния лекарствен продукт, утвърдена по реда на ЗЛПХМ.
3. НЗОК не заплаща лечение извън указаната възрастова граница в кратката характеристика на продукта.
4. НЗОК не заплаща лечение с дози над максимално разрешените по кратка характеристика на продукта.
5. В случай на настъпила подозирана нежелана лекарствена реакция, лекарят уведомява ИАЛ по реда на чл. 184 от ЗЛПХМ. Копие от съобщението се прилага към медицинската документация на ЗОЛ при кандидатстване за лечение.
6. ПРИ СПЕЦИАЛИСТА, съгл. чл. 218 Б, т. 1 от НАЦИОНАЛЕН РАМКОВ ДОГОВОР № РД-НС-01-4 от 23 декември 2019 г. за медицинските дейности между Националната здравноосигурителна каса и Българския лекарски съюз за 2020 – 2022 г. (обн., ДВ, бр.7 от 24.1.2020 г.), на ЗОЛ, на които са издавани протоколи по реда на настоящите изисквания, следва да се прилагат всички необходими документи като: амбулаторните листове от извършените прегледи, вторият екземпляр от издадените протоколи, копия от епикризи, копия от решения по АПр. №38, които са основание за издаване на протокол, всички изискващи се изследвания, копие от приложение 1 на настоящите изисквания попълнено по съответната точка, подписано от специалиста, издал протокола.
7. СПЕЦИАЛИЗИРАНАТА КОМИСИЯ издава Решение след проведена Амбулаторна процедура № 38 „Определяне на план на лечение и проследяване на терапевтичния отговор при пациенти, получаващи скъпоструващи лекарствени продукти по реда на чл.78, т.2 ЗЗО на основание чл.53, ал.1, т.3 и чл.309 от НАЦИОНАЛЕН РАМКОВ ДОГОВОР № РД-НС-01-4 от 23 декември 2019 г. за медицинските дейности между Националната здравноосигурителна каса и Българския лекарски съюз за 2020 – 2022 г. (обн., ДВ, бр.7 от 24.1.2020 г.) и предоставена от ЗОЛ медицинска документация. Специализираната комисия съхранява един екземпляр от Решението. При издаване на протокол на ЗОЛ, съхранява втори екземпляр на протокола, всички необходими документи за издаването му и копие от приложение 1 на настоящите изисквания, попълнено по съответната точка и подписано от членовете на специализираната комисия.

НЗОК заплаща следните комбинации от лекарствени продукти при захарен диабет тип 2

- Инсулин (човешки инсулини и инсулинови аналози) в комбинация с метформин и/или сулфанилуруен лекарствен продукт (до три лекарствени продукта за заболяване)
- Лечението с човешки инсулини, след издадени две тримесечни рецептурни бланки, се продължава на базата на консултацията с ендокринолог (издаден амбулаторен лист)
- Базален човешки/аналогов инсулин в комбинация с DPP-4 инхибитор, SGLT2 инхибитор, инкретинов миметик и метформин/ сулфанилуруейни лекарствени продукти
- До три лекарствени продукта от следните групи – метформин, сулфанилуруейни лекарствени продукти, алфа-глюкозидазни инхибитори, меглитиниди и тиазолидиндиони
- DPP-4 инхибитор (ситаглиптин, вилдаглиптин и линаглиптин) с метформин
- DPP-4 инхибитор (ситаглиптин, вилдаглиптин и линаглиптин) със сулфанилуруен лекарствен продукт
- DPP-4 инхибитор (ситаглиптин, вилдаглиптин и линаглиптин) с метформин и сулфанилуруен лекарствен продукт/базален човешки/аналогов инсулин
- Инкретинов миметик (Екзенатид/Лираглутид/Ликсизенатид/Дулаглутид/Семаглутид) в комбинация с метформин и сулфанилуруен лекарствен продукт/базален човешки/аналогов инсулин
- SGLT2 инхибитор (дапаглифлозин, канаглифлозин, емпаглифлозин) с метформин
- SGLT2 инхибитор (дапаглифлозин, канаглифлозин, емпаглифлозин) със сулфанилуруен лекарствен продукт
- SGLT2 инхибитор (дапаглифлозин, канаглифлозин, емпаглифлозин) с метформин и сулфанилуруен лекарствен продукт/базален човешки/аналогов инсулин
- Фиксирана комбинация DPP-4 инхибитор с метформин в комбинация с метформин и сулфанилуруен лекарствен продукт/базален/аналогов човешки инсулин
- Фиксирана комбинация SGLT2 инхибитор с метформин в комбинация с метформин и сулфанилуруен лекарствен продукт/базален/аналогов човешки инсулин
- Фиксирана комбинация SGLT2 инхибитор с DPP-4 инхибитор в комбинация с метформин и сулфанилуруен лекарствен продукт/базален/аналогов човешки инсулин
- Фиксирана комбинация Insulin degludec, Liraglutide в комбинация с метформин или сулфанилуруен лекарствен продукт
- Фиксирана комбинация Insulin glargine, Lixisenatide в комбинация с метформин или сулфанилуруен лекарствен продукт

Забележки:

- Не се допуска предписване от изпълнител на ПИМП и/или от лекар от СИМП на повече от три лекарствени продукта за едно заболяване (МКБ код).
- В един протокол се предписва само един лекарствен продукт в до 3 (три) дозови форми.

Настоящите изисквания са утвърдени от управителя на НЗОК след Решение № РД-НС-04-54/27.04.2022 г. на Надзорния съвет на НЗОК и предварително съгласуване с БЛС., на основание чл.52, ал.8 във вр. с ал.6 от Правилника за устройството и дейността на Националната здравноосигурителна каса. Изискванията влизат в сила от датата на обнародването им в „Държавен вестник.“ и отменят действащите изисквания, в сила от 1 април 2021 г. на основание решение № РД-НС-04-37/19.03.2021 г.



ДЕКЛАРАЦИЯ ЗА ИНФОРМИРАНО СЪГЛАСИЕ С ИЗИСКВАНИЯТА ЗА ЗАПОЧВАНЕ/ ПРОДЪЛЖАВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО С ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

.....
Аз долуподписаният/ата

.....
след като се запознах с цялата ми предоставена информация и целта на лечението с лекарствения продукт..... и след като получих изчерпателни отговори на поставените от мен въпроси, декларирам че:

1. Ще спазвам препоръчаната ми схема на лечение и периодичност на контролните прегледи.
2. Редовно ще се явявам на контролни прегледи и няма да променя самovolно или под друго внушение назначената ми терапия.
3. При преустановяване на лечението по причини, неизтичащи от решението на Комисията за експертизи в РЗОК и/или Комисията по чл. 78, т.2 от ЗЗО, ще уведомя незабавно личния си лекар и РЗОК и ще върна в РЗОК последния протокол, по който съм получавал/а лекарствения продукт.
4. При неспазване на посочените условия лечението ми с упоменатия лекарствен продукт ще бъде прекратено и няма да имам претенции към НЗОК.

Дата:.....

Декларатор:.....
(име, презиме и фамилия)

Подпис:.....



