



МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

НАЦИОНАЛЕН ЦЕНТЪР  
ПО ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ И АНАЛИЗИ

---

Д-р Светослав Валентинов Ценов

## МЕДИКО-СОЦИАЛНА ЗНАЧИМОСТ НА ФАМИЛНАТА ХИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИЯ В БЪЛГАРИЯ

### АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане  
на образователна и научна степен „Доктор“

Научна специалност:  
„Социална медицина и здравен мениджмънт“

#### Научени ръководители:

Проф. д-р Пламен Димитров, д. м.  
Доц. маг. фарм. Евгени Григоров, д. м.

---

София, 2019 г.

---

Дисертационният труд съдържа 155 страници, включващи 29 таблици и 52 фигури. Библиографията се състои от 191 литературни източника, на кирилица и на латиница.

Във връзка с дисертационния труд са публикувани 4 статии.

Номерацията на таблиците и фигурите не отговаря на тези в дисертационния труд.

Дисертационният труд е обсъден, приет и е насочен за защита от разширен Колегиум на дирекция „Промоция на здраве и превенция на болестите“ към Национален център по обществено здраве и анализи, провел се на 29.03.2019 г. на основание Заповед №РД-137/06.03.2019 г. на Директора на НЦОЗА.

Материалите по защитата са на разположение в секретариата на Научния съвет към НЦОЗА, както и на сайта на НЦОЗА: <http://ncpha.government.bg>

## СЪДЪРЖАНИЕ

1.	УВОД.....	4
2.	ЦЕЛ.....	11
3.	ХИПОТЕЗА.....	11
4.	ЗАДАЧИ.....	11
5.	МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ.....	12
6.	АНАЛИЗ НА РЕЗУЛТАТИТЕ.....	14
6.1	Проучване на регистъра на пациенти с фамилна хиперхолестеролемия в България.....	14
6.2	Резултати от проучването на клиничната и икономическа стойност от понижаването на LDL-C.....	36
7.	ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ.....	49
8.	ИЗВОДИ И ПРЕПОРЪКИ.....	52
9.	ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	55
9.1	Приноси с научно-теоретичен характер:.....	55
9.2	Приноси с научно-приложен характер:.....	55
10.	СПИСЪК НА НАУЧНИТЕ ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДОКТОРАНТСКАТА РАБОТА.....	56
11.	СПИСЪК НА УЧАСТИЯ С НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ И ДОКЛАДИ НА НАУЧНИ ФОРУМИ.....	56

## 1. УВОД

### **Дислипидемии и фамилна хиперхолестеролемия**

Сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) са значителен здравен проблем в европейските страни, включително за България. Всяка година, исхемичната болест на сърцето (ИБС), вид коронарна болест на сърцето (CAD) е отговорна за 1,8 милиона смъртни случая (20% от всички смъртни случаи) в Европа. В България, заболяванията на кръвоносната система (включително исхемична болест на сърцето и мозъчно-съдова болест) причиняват повече от 71 000 смъртни случая годишно (66% от всички смъртни случаи). През 2014 г. в тази страна са отчетени 197 смъртни случая на ден, дължащи се на ССЗ.

Мащабни епидемиологични проучвания показват, че повишеният холестерол в липопротеините с ниска плътност (LDL-C) е основна причина за сърдечно-съдов риск. Допълнителни изследвания показват, че нивата на LDL-C се регулират предимно от клетъчни LDL рецептори (LDLRs) и техни компоненти, като например пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9 (PCSK9). Установено е, че мутации в гена на PCSK9, които повишават или потискат активността на LDLR, повлияват общия сърдечно-съдов (CV) риск на индивида.

Фамилната хиперхолестеролемия (FH) е сериозно, наследствено заболяване, характеризиращо се с постоянно повишени нива на LDL-C от раждането. Засегнатите индивиди са със значително повишен риск от основни CV събития, например миокарден инфаркт (МИ) или инсулт, като при тях често се установява клинично доказано сърдечно-съдово заболяване от ранна възраст. Клиничните практически указания, публикувани от Европейското дружество по кардиология (ESC)/Европейското дружество по атеросклероза (EAS) силно препоръчват терапевтични интервенции за контрол на LDL-C при пациенти с повишени нива на LDL-C и при пациенти с най-висок риск от ССЗ. След промените в начина на живот, статините се считат за крайъгълен камък на терапията. Налични са и други липид-модифициращи терапии, но те са с ограничена ефективност и не се реимбурсират, както и не са широко използвани в България. Много от пациентите с FH не са в състояние да постигнат значително намаляване на LDL-C със статини, защото статините не са достатъчно ефективни дори в максималната дневна доза или пациентите имат непоносимост към статини или противопоказания за употребата им. Следователно, липсата на ефективни или клинично подходящи възможности за лечение поставя пациентите с FH в най-

висок риск от тежко CV събитие, поради експозицията през целия им живот на хронично високи нива на LDL-C.

В исторически план хетерозиготната форма на FH се диагностицира клинично, като се е правела разлика само при много тежките случаи по фенотип – това са пациенти с екстремно високи стойности на LDL-C и преждевременно развитие на ССЗ, МСБ и сухожилни ксантоми.

С развитие на генетиката и подобряване на тестовете и методите на ДНК секвениране, директна детекция на LDLR, APOB, PCSK9 и LDLRAP мутации и тяхното описание става възможно. Това води до доказване, че при между 10 до 40% от пациентите не може да се открие мутация дори и при съвременното диагностициране. Проучвания върху повече от 69 000 пациенти в Дания, Холандия и др. доказват, че въпреки наличието на изявена клинична картина, развита коронарна болест и МСБ, мутация не може да се докаже.

Ето защо генетичните дефекти водещи до FH са класифицират като класически и неклассически или такива, които не са описани още. Пациентите, при които не се открива генетичната причина се причисляват към нововъведената полигенна FH диагноза.

От друга страна роднините при каскадния скрининг, които са открити и имат повишен LDL-C при генетично тестване, въпреки че са носители на същата мутация, не проявяват клиничната картина – т.е. те имат генетична диагноза, но нямат манифестирано заболяване. Счита се, че такива пациенти имат компенсаторни гени, които не са идентифицирани все още и/или водят здравословен начин на живот, който значително възпрепятства клиничната изява, или я забавя за в по-късна възраст.

Няколко големи генетични проучвания изучават връзката между генетичната мутация и ССЗ, като се опитват да намерят маркер/група маркери, подходящи за клиничната практика. В резултат на доказвания генетичен полиморфизъм при FH не се достига до консенсус за кореспондиращ ДНК полиморфизъм и ССЗ, което да изведе генетична оценка, предвиждаща риска от развитие на ССЗ на база доказани генетични мутации.

В момента на пазара се предлагат много тестове за комплексна оценка на генома, като развитието е в посока на развитие на предиктивната им стойност, която да отдели индивида с определена мутации и да позволи да се лекува

преди да развие заболяване. До момента не е определен нито генетичен маркер, нито тест като рутинен метод за диагностициране на FH. Следователно въвеждането в ежедневната клинична практика на генетичното тестване при пациенти с FH не се препоръчва.

Ето защо Европейското дружество на кардиолозите и Европейската Асоциация по атеросклероза в общи насоки издадени 2016 г. препоръчват да не се въвежда генетичното изследване като услови за поставяне на диагнозата ФЛ.

**Препоръките са:**

- Оценка на СС риск и диагностициране на нивото на развитие на атеросклерозата
- Оценка и диагностициране на ФХ чрез каскаден скрининг - Dutch Lipid Criteria

Каскадният, фамилен скрининг на роднините по първа линия е задължителен и показва как се предава заболяването и мутацията в поколението. Първия идентифициран пациент се нарича индексен пациент.

**Кой да се скринира и как да се идентифицира индексен пациент?**

Роднините (пробанди) се идентифицират по следните критерии:

- (i) Общ ХЛ  $\geq 8$  mmol/L ( $\geq 310$  mg/dL) при възрастни
- (ii) преждевременна ССЗ при членова на семейството и роднини
- (iii) сухожилни ксантоми в семейството
- (iv) внезапна сърдечна смърт за член на семейството.

Деца (пробанди)

- (i) Общ ХЛ  $\geq 6$  mmol/L

Децата трябва да се изследват веднага след внезапна сърдечна смърт на родител:

**Таблица 1. Модел за национален скрининг на фамилна хиперхолестеролемия**

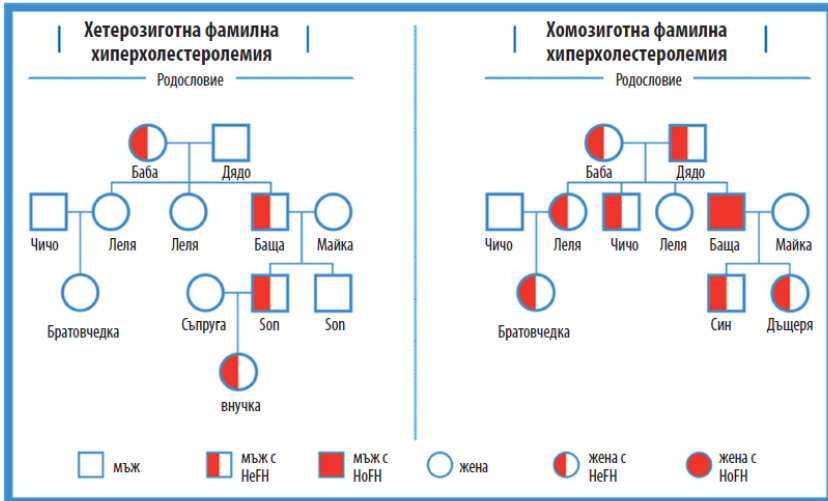
Предложен национален скрининг за фамилна хиперхолестеролемия (FH) в опитите за първична превенция			
УНИВЕРСАЛЕН НАЦИОНАЛЕН СКРИНИНГ			
Рутинно изследване по национална програма на 5-годишни деца от основните педиатри			
<b>Дали детето има:</b>			
Нива на общия серумен холестерол (TC) над 6 mmol/l (231,7 mg/dl) <u>без</u> фамилна история за сърдечно-съдови (CV) усложнения или Нива на серумния TC над 5 mmol/l (193,1 mg/dl) <u>с</u> фамилна история за CV усложнения			
НЕ	ДА		
Без следващи изследвания	Геномно ДНК-секвениране и анализ от целокупна кръвна проба за определяне на варианти на 4 гена, свързани с фамилна хиперхолестеролемия (FH) (кодиращата и промоторната област на гените <i>LDLR</i> , <i>PCSK9</i> , <i>APOE</i> и част от <i>APOB</i> екзон 2b)		
	<p><b>Потвърдена фамилна хиперхолестеролемия</b></p> <p>Идентифициран генетичен вариант, причиняващ болестта, при тези, насочени от универсалния скрининг</p> <p><i>(Между 2009 – 2013 57% от децата, насочени за секвениране на следващото поколение, са диагностицирани с FH. От тези деца само 40,6% са имали фамилна история за CV усложнения, което доказва, че фамилната история сама по себе си може и да не бъде достатъчна за надеждно идентифициране на пациентите.)</i></p>	<p><b>Потвърдена мултифакторна хиперхолестеролемия</b></p> <p>Идентифициран генетичен вариант, свързан с болестта, при тези, насочени от универсалния скрининг</p>	<p><b>Отрицателен за генетични варианти</b></p> <p>Без идентифициран причиняващ болестта или свързан с болестта генетичен вариант при тези, насочени от универсалния скрининг</p>
	Използване на ранната диагностика за овладяване и намаляване на риска от развитие на атеросклероза и сърдечно-съдово заболяване в ранна зряла възраст		Обмисляне на допълнителен генетичен анализ
Адаптирано от: Klančar, G. et al. J Am Coll Cardiol. 2015; 66(11):1250-7.			

Пробандите са:

Първа линия: родители, деца

Втора линия: баба и дядо, внук, чичо, леля, братовчеди

**Фигура 1.** Каскаден скрининг при фамилна хиперхолестеролемия



От значение е възрастта за настъпване на сърдечно съдов или мозъчно съдов инцидент: за мъже под 55, жени под 60 години, първа линия роднини при възраст 5-55 години.

Диагноза FH се поставя най-често на базата на Dutch Lipid Clinical Network Criteria или критериите на Simone Brooms – препоръчвани в Ръководството на Европейското дружество на кардиолозите и Европейската Асоциация по атеросклероза – общи насоки издадени през 2016 г.

Основава се на 5 основни критерия:

- фамилна анамнеза и клинична история за преждевременно развитие на ССЗ:
- физикален преглед – сухожилни ксантоми и корнеален аркус
- лабораторни изследвания, липиден профил
- изключване на вторични причини за хиперхолестеролемия като:
- генетична диагноза





Един от най-важните въпроси, свързани с тежките дислипидемии и в частност с фамилната хиперхолестеролемиа е възможността за ранна профилактика. Поради наследствения характер на заболяването, основна цел би трябвало да е намаляване на модифицируемите рискови фактори от една страна и от друга страна – ранна диагностика.

Ранната диагноза на фамилната хиперхолестеролемиа би могла да бъде осъществена в много ранна възраст, в случаите на имплементиране на каскаден скрининг при фамилии с установено заболяване. Провеждането на каскаден скрининг само по себе си не изисква значителен финансов ресурс и сложна организация, но е необходимо проактивност в тази посока на специалистите занимаващи се с дислипидемии, но най-вече на общопрактикуващите лекари. Важна също така е информираността на обществото за този тип заболявания и нуждата от регулярни профилактични прегледи. Тъй като типичните патогномични белези за фамилна хиперхолестеролемиа, като сухожилни ксантоми и аркус корнеалис се наблюдават рядко и сравнително късно в развитието на заболяването, изключително важна е фамилната история и преждевременните сърдечно-съдови инциденти. От особено значение е регулярното изследване на нивата на холестерол и най-вече на LDL-C. Нивото на LDL-C е най-важният фактор за диагнозата фамилна хиперхолестеролемиа, както и за риска от евентуално развитие на сърдечно-съдов инцидент. От 2017 г., НЗОК включи изследването на LDL-C, в пакета от заплащани изследвания. Веднъж установени високи стойности на LDL-C, трябва да се определи сърдечно-съдовия риск и необходимостта от последващи мерки – диета, ограничаване на рискови фактори като тютюнопушене, контрол на съпътстващи заболявания и евентуална лекарствена терапия. През последните години с модернизиранието на съвременните диагностични средства, изследването на нивата на холестерол е лесно осъществимо и извън лабораторни условия чрез вземане на капилярна кръв от пациента и последващо използване на специално *in vitro* диагностично медицинско изделие. Освен в лекарските кабинети, подобен тип изследване би било лесно осъществимо и в аптечната мрежа. При направено проучване в България между 16.04.2012 г. и 01.05.2012 г., се установява, че 99% от индивидите са склонни да заплатят подобен тип изследване в аптеката, като 92% считат, че това е изключително важно за тяхното здраве.<sup>191</sup> Редовното изследване на нивата на холестерол/ LDL-C са първата стъпка към ранно идентифициране на пациенти с фамилна хиперхолестеролемиа, и последващо адекватно лечение. Основна цел, разбира

се, остава намаляване на сърдечно-съдовия риск и предотвратяване настъпването на първи или последващ инцидент. В случай на открит индексен пациент е важно изследването на всички роднини от първа степен. Тъй като диагнозата фамилна хиперхолестеролемия се поставя на базата на Dutch Lipid Clinical Network Criteria, каскадният скрининг е лесно осъществим и неинвазивен. В редица държави, с цел повишаване на информираността на населението се осъществяват държавно финансирани кампании за риска от развитие на сърдечно-съдови заболявания и възможностите за ранна профилактика и превенция.

## **2. ЦЕЛ**

Целта на настоящия дисертационен труд е да се проучи и анализира определящата роля на тежките форми на дислипидемии върху сърдечно-съдовите заболявания и да се разкрият и систематизират основните проблеми и тенденции свързани с фамилната хиперхолестеролемия, както и да се дефинират научно-практически подходи, с цел подобряване на диагностиката, профилактиката, лечението и проследяването на високо рисковите пациенти.

## **3. ХИПОТЕЗА**

Изследователският екип формулира научната хипотеза в две направления:

- Тежките форми на дислипидемии и хиперхолестеролемии, в частност фамилната хиперхолестеролемия са определящ фактор за развитието на сърдечно-съдовите заболявания в Европа и България.
- Ранното диагностициране, профилактика, лечение и проследяване на тези състояния, биха имали съществено значение за подобряване на прогнозата при високорисковата популация – клинична, икономическа и социална.

## **4. ЗАДАЧИ**

За осъществяване на целта на дисертационния труд си поставихме за решаване следните задачи:

- Извършване на изчерпателен обзор и анализ на наличната научна информация в световен мащаб по отношение на развитието на

фамилната хиперхолестеролемия и значението ѝ за сърдечно-съдовите заболявания.

- Събиране на данни и анализ за икономическите аспекти при лечение на фамилната хиперхолестеролемия в България и намиране на подходящ показател, измерващ резултата от лечението в реални условия.
- Изработване на цялостна концепция за създаване на регистър на пациенти с фамилна хиперхолестеролемия в България, както и критерии за проследяване на заболяването.
- Адаптиране и проучване на възможностите за въвеждане на световно признати препоръки за алгоритъм на диагностика и лечение при фамилна хиперхолестеролемия.
- Създаване на практически подход за овладяване на тежките и наследствени форми на дислипидемиите и проследяване на пациентите.

## **5. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ**

### **Място на провеждане на проучването:**

Лечебни заведения в 4 областни града в Р. България.

### **Период на провеждане на проучването:**

От месец Януари 2017 г. до месец Юни 2018 г.

### **Перспектива на проучването:**

Проучването е изготвено и проведено от гледната точка на пациентите (здравноосигурените лица) и здравноосигурителната система в страната.

### **Материали:**

- База данни за пациенти, диагностицирани с фамилна хиперхолестеролемия, съгласно критерии за оценка по Dutch Lipid Clinical Network Criteria.

### **Методи:**

Проведените проучвания се основават и са отразяват моментното състояние на пациентите и здравноосигурителната система в периода 2017 - 2018 г.

## **Общи:**

- Исторически метод
- Метод анализ на съдържанието (content analysis)
- Теоретичен анализ
- Документен анализ
- Статистически анализ
- Графично и таблично представяне на резултатите

## **Специфични**

- Фармакоикономическа оценка на стойностна ефективност чрез използване на ETPY (Effectively treated patient years).

Оценката на здравните технологии (НТА) в България базира решенията за покритие на редица критерии, които отразяват социалните предпочитания, включително, наред с други съображения, тежестта и честотата на заболяването, стойността, вече реимбурсираните лекарства, наличието на средства и качеството на здравните грижи. По презумпция от Наредба 9/2015, която регулира условията и реда за изпълнение на НТА, традиционните доказателства за разходи за QALY не са задължителни за вземане на решения. Ние създадохме специфичен за заболяването критерий за ефективност, който се основава на качеството на здравните грижи: пациенто-години с ефективно лечение (ETPY). „Ефективно третиране“ се отнася до препоръките за най-добри практики от европейски (ESC/EAS) и американски (ACC/AHA) гайдлайни за дислипидемия за предотвратяване на CVD. Те единодушно препоръчват на хора с висок или много висок риск от CVD да се подложат на лечение за намаляване на нивата на LDL-C с 50 или повече процента - цел, която в момента е постигната само от 3,7% от българските пациенти с HeFH. По този начин ETPY се изчисляват чрез умножаване на дела на пациентите, които постигат намаляване на нивата на LDL-C от поне 50%, с прогнозната преживяемост във всеки цикъл. Тъй като ETPY също произхождат от мярката за години живот, се очаква те да имат силна връзка с QALY. Инкременталното съотношение на разходите и ефективността (ICER) в този анализ се изчислява като допълнителен разход за единица ETPY.

## 6. АНАЛИЗ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

### 6.1 Проучване на регистъра на пациенти с фамилна хиперхолестеролемия в България

В периода 2017-2018 г. е положено началото на регистър на пациенти с фамилна хиперхолестеролемия в България – първи такъв по рода си за страната. Пациентите са оценявани, чрез използване на Dutch Lipid Clinical Network Criteria. Същевременно, отчитайки актуалните тенденции, свързани с определяне на сърдечно-съдовия риск, са събрани данни, с отношение към риска от възникване на сърдечно-съдов инцидент. Основните наблюдавани параметри са следните:

- Възраст, пол, височина, тегло, BMI
- Анамнеза за хиперхолестеролемия
- Клинични критерии на Dutch Lipid Network
- Рискови фактори за развитие на сърдечно-съдово заболяване – диабет, миокарден инфаркт инсулт, периферна съдова болест, тютюнопушене
- Лабораторни показатели – общ холестерол, LDL, HDL, триглицериди
- Съпътстващо антилипемично лечение – вид и продължителност
- Прицелна стойност на LDL и постигането ѝ във времето
- Наличие на хипертония и евентуално лечение
- Противопоказания за прием на антилипемично лечение

Важно за проследяване на заболяването е датата на преглед - първи и всеки следващ. От гледна точка на съпътстващи заболявания, трябва да се документира не само конкретното заболяване, но и продължителността му, с оглед определяне на допълнителния риск и евентуалните последици от съществуването му. По същия начин стои въпроса и с анамнезата за хиперхолестеролемия и продължителността ѝ. Фамилната анамнеза за хиперхолестеролемия също е ключова с оглед на наследствения характер на фамилната хиперхолестеролемия. Разбира се, фамилната анамнеза за преждевременно настъпило сърдечно-съдово заболяване също може да насочи към тази насока на разсъждения.

Клиничните критерии на Dutch Lipid Network остават определящия критерий за диагностициране на фамилна хиперхолестеролемия. От една страна са лесни и бързи за провеждане, от друга страна включват различни аспекти от диагнозата – анамнеза, включително фамилна такава, симптоматика, лабораторни

показатели, евентуална генетична диагноза. Прилагането на критериите и тълкуването им лесно биха да изключат и други вторични причини за високи стойности на LDL-C в диференциално диагностичен аспект.

С оглед на целите на регистъра, както и приетата практика в EUROASPIRE IV, за пациенти диагностицирани с фамилна хиперхолестеролемия се приемат такива със сигурна и вероятна диагноза, тоест с 6 или повече точки, съгласно Dutch Lipid Clinical Network Criteria.

От рисковите фактори се отчита наличието на преживян миокарден инфаркт или инсулт, периферна артериална болест и диабет, както и тютюнопушенето. Всеки един от тези фактори сам по себе си води до увеличение на сърдечно-съдовия риск. Комбинирането им обаче, значително засилва шанса от възникване на сърдечно съдов инцидент. Ето защо, изключително важно е елиминирането им или контролиране на съпътстващото заболяване, в случай на такова. Тютюнопушенето само по себе си увеличава 2,9 пъти сърдечно-съдовия риск, диабета 2,4 пъти, а артериалната хипертония 1,9 пъти. Комбинирането на трите рискови фактори увеличава този риск 13 пъти.

Съпътстващото антилипемично лечение е друг важен показател. Най-честите варианти за такъв вид терапия са: статин, фибрат, никотинова киселина, езетимиб или PCSK9 инхибитор. Тъй като към началото на стартиране на регистъра, PCSK9 инхибиторите са в начален стадий след реимбурсация, те не са предвидени като стандартна опция за предхождащо лечение. Освен конкретния вид на лечение, се дефинира и дозата, както и продължителността на терапията. Основна цел при антилипемичното лечение е определяне на таргетно ниво на LDL и дали тази прицелна стойност е достигната, както и за какъв период от време. Обикновено с наличните терапевтични алтернативи за лечение на фамилна хиперхолестеролемия, преди навлизане на PCSK9 инхибиторите, под 5% от пациентите достигат до прицелните стойности на LDL-C.

В случай на противопоказание за прием на статиново лечение, трябва да се конкретизира – мускулна симптоматика, доказана анамнестично или лабораторно, болки, чернодробни или бъбречни проблеми, алергични реакции и други. При липса на достатъчна ефикасност от терапията, се изключват фактори като непридържане към схемата на лечение, неспазване на препоръките за промяна в начина на живот и други.

Основна цел на регистъра е проследяване на пациентите в динамика - оценка на рискови фактори, лабораторни параметри, липиден профил и лечение.

В базата данни за наблюдавания период попадат 143 пациента диагностицирани с фамилна хиперхолестеролемия. Данните на пациентите са анонимизирани и съобразени с изискванията на General Data Protection Regulation.

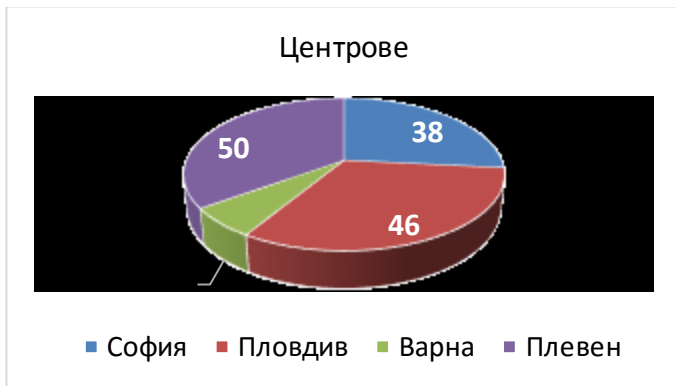
**Таблица 2.** *Разпределение на диагностицираните пациенти с фамилна хиперхолестеролемия в участващите центрове на територията на България*

		Център			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Варна	9	6,3	6,3	6,3
	Пловдив	46	32,2	32,2	38,5
	ИСУЛ	12	8,4	8,4	46,9
	Сити Клиник	12	8,4	8,4	55,2
	Света Анна	14	9,8	9,8	65,0
	Плевен	50	35,0	35,0	100,0
	Total	143	100,0	100,0	

Диагностицираните пациенти с фамилна хиперхолестеролемия са разпределени на територията на страната по следния начин – 50 от тях са идентифицирани и проследявани в центрове в Плевен, 46 в Пловдив, 38 в София и 9 във Варна.

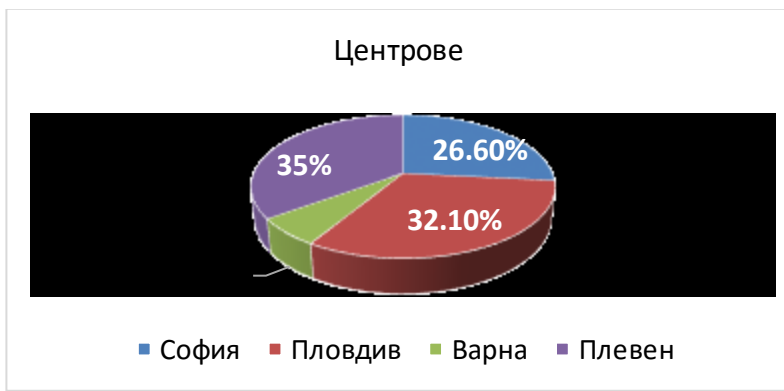


**Фигура 1.** Брой диагностицирани пациенти разпределени по диагностични центрове за фамилна хиперхолестеролемия в България, съгласно пилотен регистър



По-високият процентен дял на пациентите в Плевенския регион се дължи на наличието на две малки населени места, поради изолирания характер на които и близкородствените бракове има много висока честота на разпространение на фамилна хиперхолестеролемия. Проведеният каскаден скрининг води до висока честота на диагностициране, както и дава възможност за обстоен анализ на рискови фактори и проследяване на заболяването.

**Фигура 2.** Процентно разпределение на диагностицираните пациенти по диагностични центрове за фамилна хиперхолестеролемия в България, съгласно пилотен регистър



Равномерно е разпределението по отношение на пола на пациентите. Това е в потвърждение на обширни епидемиологични изследвания в Холандия, показващи липсата на зависимост между разпространение на фамилна хиперхолестеролемия и пола на засегнатите индивиди.

**Таблица 3.** Разпределение на диагностицираните пациенти с фамилна хиперхолестеролемия по отношение на пол

		Пол_categ			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	мъж	71	49,7	49,7	49,7
	жена	72	50,3	50,3	100,0
	Total	143	100,0	100,0	

Приблизително 5% от диагностицираните пациенти към момента на включване в базата данни са участници в клинично изпитване.

**Таблица 4.** Участие в клинични изпитвания на пациентите с фамилна хиперхолестеролемия

		Проучване			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Fourier	7	4,9	4,9	4,9
	no	136	95,1	95,1	100,0
	Total	143	100,0	100,0	

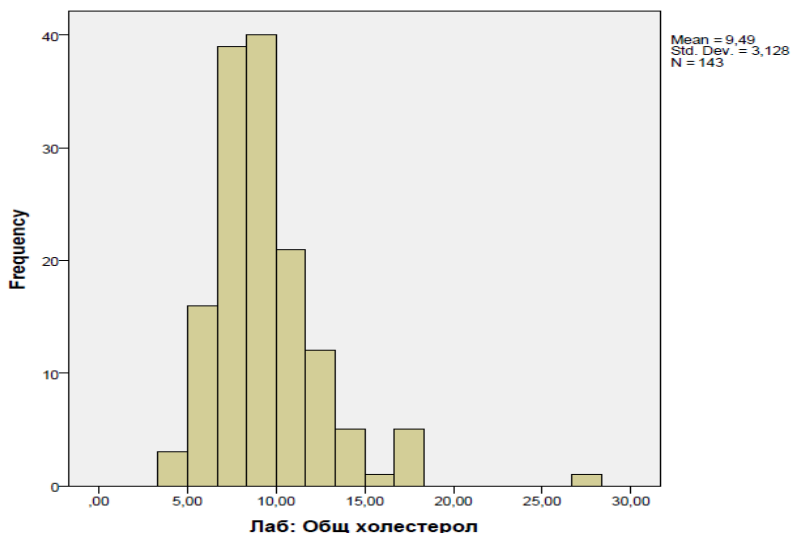
Средния брой точки по DLCN е 7.91, при максимална стойност от 19 точки. Средните стойности на LDL са 7.00 mmol/l, при максимална стойност от 21.80 mmol/l. Средните стойности на систолно артериално налягане са 127.17, а на диастолното- 78.31.

**Таблица 5.** Изходни характеристики на пациентите включени в регистъра

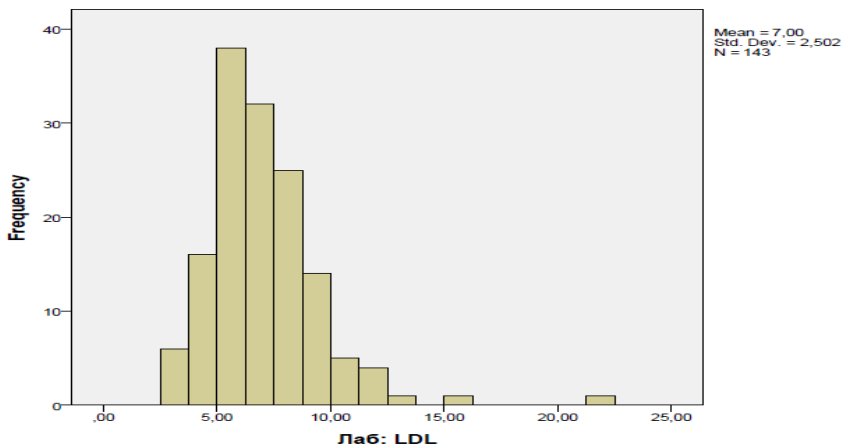
Descriptive Statistics					
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Възраст	143	8	84	55,38	13,654
BMI	143	16,23	42,94	27,1586	4,74378
Хиперхолестеролемия (год.)	143	0	26	7,70	5,323
Лаб: Общ холестерол	143	4,21	27,90	9,4890	3,12786
Лаб: LDL	143	3,20	21,80	7,0027	2,50247
Лаб: HDL	143	,50	3,36	1,2388	,41296
Лаб: Триглицериди	143	,15	42,78	2,7662	3,89928
Артериалното налягане - СН	143	90	170	127,17	11,642
Артериалното налягане - ДН	143	60	100	78,31	8,461
Valid N (listwise)	143				

На фигурите по-долу са изобразени пациентските популации разпределени в съответствие със стойностите на общ холестерол, LDL-C, HDL и триглицериди.

**Фигура 3.** Разпределение на пациентската популация по отношение на стойностите на общ холестерол съгласно пилотен регистър

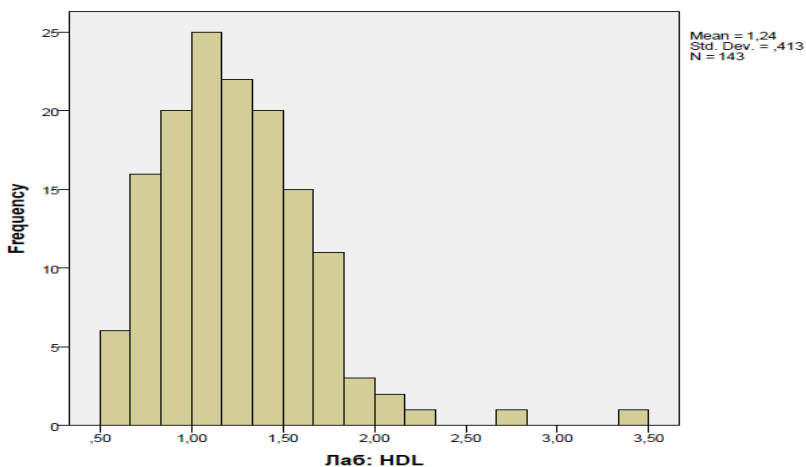


**Фигура 4.** Разпределение на пациентската популация по отношение на стойностите на LDL-C съгласно пилотен регистър

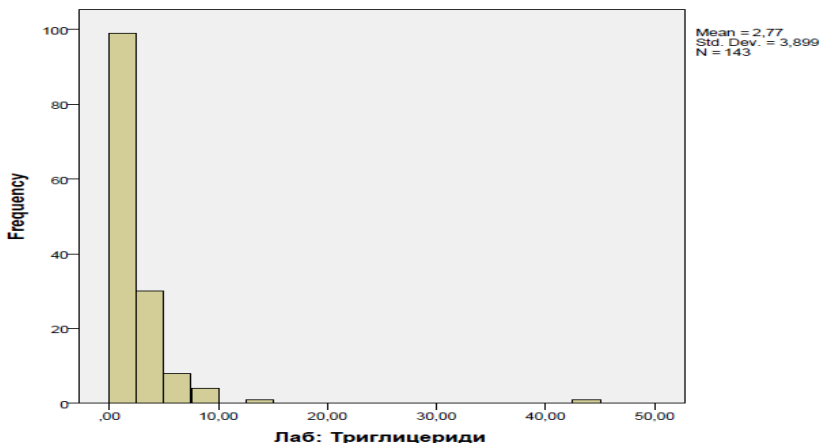


Преобладават пациентите със стойности на LDL-C между 5 и 10 mmol/l, което съгласно Dutch Lipid Clinical Network Criteria, добавя между 3 и 8 точки в крайната оценка за наличие на диагноза фамилна хиперхолестеролемия и затвърждава факта, че определящ показател за диагнозата е стойността на LDL-C, в комбинация с минимум още един фактор.

**Фигура 5.** Разпределение на пациентската популация по отношение на стойностите на HDL съгласно пилотен регистър



**Фигура 6.** Разпределение на пациентската популация по отношение на стойностите на триглицериди съгласно пилотен регистър



Стойностите на триглицериди не са съществен фактор за определяне на фамилна хиперхолестеролемия, но биха могли да са важен показател в диференциално диагностично отношение, насочващ към друг тип вторична причина за дислипидемия.

49% от диагностицираните пациенти са с миокарден инфаркт и само 4,2% са с инсулт.

**Таблица 6.** История на миокарден инфаркт и инсулт в наблюдаваната група пациенти

**РФ: Миокарден инфаркт**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Да	70	49,0	49,0	49,0
Не	73	51,0	51,0	100,0
Total	143	100,0	100,0	

**РФ: Инсулт**

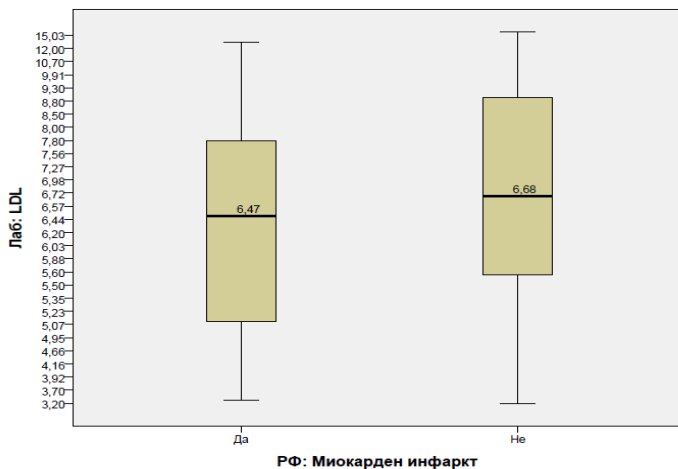
	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Да	6	4,2	4,2	4,2
Не	137	95,8	95,8	100,0
Total	143	100,0	100,0	

**Фигура 7.** Съотношение между пациенти със и без миокарден инфаркт сред пациентите диагностицирани с фамилна хиперхолестеролемия



Зависимостта между стойностите на LDL-C и преживян миокарден инфаркт може да видите на следната графика. Тъй като всички пациенти включени в базата данни са с диагностицирана фамилна хиперхолестеролемия, те могат да бъдат класифицирани като такива с висок риск за развитие на сърдечно-съдов инцидент. Това е и основната причина за липса на разлика между двете наблюдавани групи. От значение разбира се са и други рискови фактори, както и възрастта към момента на отчитане на стойностите на LDL-C и миокарден инфаркт.

**Фигура 8.** Зависимост между стойностите на LDL-C и наличието на миокарден инфаркт в популацията с фамилна хиперхолестеролемия



17,5% от пациентите с фамилна хиперхолестеролемиа са с доказана периферна артериална болест и 21,7% са диабетици.

**Таблица 7.** *Разпространение на периферна артериална болест, диабет и CAD сред пациентите с фамилна хиперхолестеролемиа*

**РФ: Периферна артериална болест**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Да	25	17,5	17,5	17,5
He	118	82,5	82,5	100,0
Total	143	100,0	100,0	

**РФ: Диабет**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Да	31	21,7	21,7	21,7
He	112	78,3	78,3	100,0
Total	143	100,0	100,0	

**Extreme\_CAD**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 1,00	98	68,5	68,5	68,5
2,00	45	31,5	31,5	100,0
Total	143	100,0	100,0	

25,2% от пациентите са пушачи и 73,4% са с артериална хипертония.

**Таблица 8.** *Тютюнопушене и придружаваща артериална хипертония сред пациентите с фамилна хиперхолестеролемиа*

**Тютюнопушене**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Да	36	25,2	25,2	25,2
He	107	74,8	74,8	100,0
Total	143	100,0	100,0	

**Придружаваща АХ**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Да	105	73,4	73,4	73,4
He	38	26,6	26,6	100,0
Total	143	100,0	100,0	

По отношение на фамилна анамнеза – 63,6% от пациентите с фамилна хиперхолестеролемия са с роднина от първа степен с преждевременно сърдечно-съдово заболяване, 42,7% с роднина с хиперхолестеролемия, и само 2,1% с дете с повишени стойности на LDL. Имайки предвид фамилния характер на заболяването, високия процент на пациенти с доказана фамилна история, потвърждават вероятността за наличие на фамилна хиперхолестеролемия. Все пак, не трябва да изключваме и възможността за липса на диагностика при част от роднините, както и липсата на документация потвърждаваща преждевременната сърдечно-съдова патология.

**Таблица 9.** Фамилна анамнеза- LDL, преждевременно сърдечно- съдово заболяване

Роднина_преждевременно					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Да	91	63,6	63,6	63,6
	Не	52	36,4	36,4	100,0
	Total	143	100,0	100,0	

Роднина_LDL					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Да	61	42,7	42,7	42,7
	Не	82	57,3	57,3	100,0
	Total	143	100,0	100,0	

Дете_LDL					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Да	3	2,1	2,1	2,1
	Не	140	97,9	97,9	100,0
	Total	143	100,0	100,0	

От гледна точка на фамилна анамнеза под 1% от пациентите имат роднини от първа степен с доказан аркус корнеалис. При 51% роднини от първа степен са с преждевременна коронарна болест, а при 19,6% с преждевременна мозъчно-съдова болест. Тези резултати потвърждават значимостта на сърдечно-съдовата патология за поставяне на диагнозата, в сравнение с мозъчно-съдовата патология. Регистри в Скандинавските държави са в съответствие с наблюдаваните резултати от регистъра в България.



**Таблица 10.** Фамилна анамнеза- аркус корнеалис, коронарна болест на сърцето

**Роднина\_argus**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Да	1	,7	,7	,7
Не	142	99,3	99,3	100,0
Total	143	100,0	100,0	

**Преждевременна\_КБ\_2\_1**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Да	73	51,0	51,0	51,0
Не	70	49,0	49,0	100,0
Total	143	100,0	100,0	

**Преждевременна\_МСБ\_2\_2**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Да	28	19,6	19,6	19,6
Не	115	80,4	80,4	100,0
Total	143	100,0	100,0	

По отношение на наблюдаваните сухожилни ксантоми и аркус корнеалис сред диагностицираните 143 пациента с фамилна хиперхолестеролемия, се оказва, че те присъстват в незначителен процент – 3 случая на сухожилни ксантоми и 2 на аркус корнеалис. Независимо от патогномичния им характер за диагнозата фамилна хиперхолестеролемия, то определено нивата на LDL-C, са от най-съществено значение за поставяне на диагнозата, а аркус корнеалис и особено наличието на сухожилни ксантоми са по-скоро казуистика.

**Таблица 11.** Изява на сухожилни ксантоми и аркус корнеалис

**Ксантоми\_3\_1**

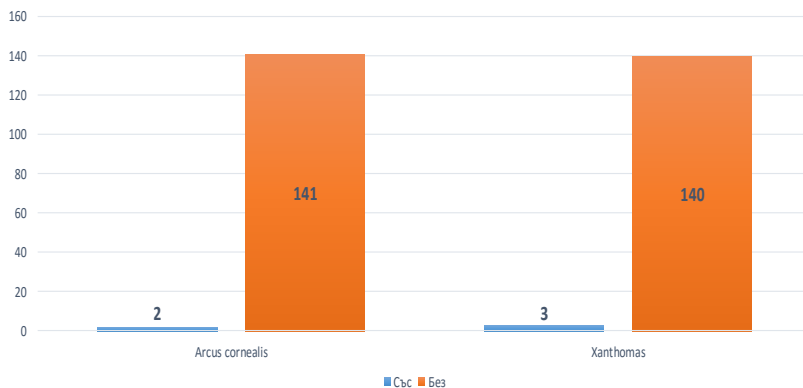
	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Да	3	2,1	2,1	2,1
Не	140	97,9	97,9	100,0
Total	143	100,0	100,0	

**Аркус\_3\_2**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Да	2	1,4	1,4	1,4
Не	141	98,6	98,6	100,0
Total	143	100,0	100,0	

**Фигура 9.** Наличие на сухожилни ксантоми и аркус корнеалис сред пациентите с фамилна хиперхолестеролемия

**Физикален преглед**



Разпределението на пациентите в съответствие със стойностите им на LDL-C без лечение, съгласно дефиницията на Dutch Lipid Clinical Network Criteria е както следва:

- ≥ 8,5 mmol/l – 4 пациента
- 6,8 – 8,4 mmol/l – 35 пациента
- 5,0 – 5,4 mmol/l – 53 пациента
- 4,0 – 4,9 mmol/l – 51 пациента

**Таблица 12.** Разпределение на пациентите с фамилна хиперхолестеролемиа в зависимост от стойностите на LDL-C

**LDL\_1\_4\_1**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Да	50	35,0	35,0	35,0
Не	93	65,0	65,0	100,0
Total	143	100,0	100,0	

**LDL\_2\_4\_2**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Да	53	37,1	37,1	37,1
Не	90	62,9	62,9	100,0
Total	143	100,0	100,0	

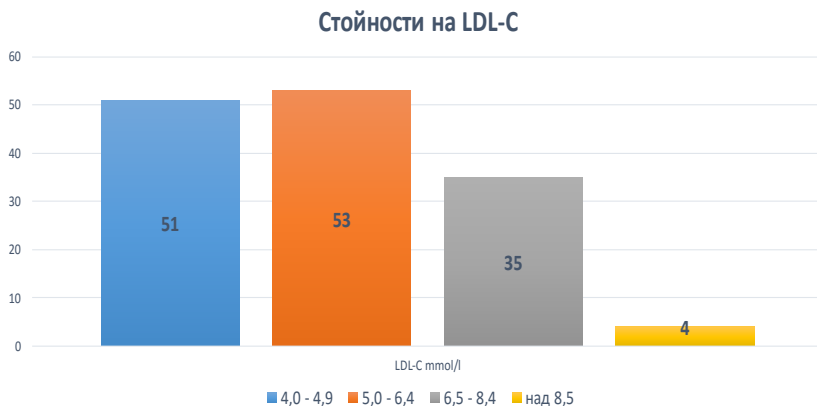
**LDL\_3\_4\_3**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Да	35	24,5	24,5	24,5
Не	108	75,5	75,5	100,0
Total	143	100,0	100,0	

**LDL\_4\_4\_4**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Да	4	2,8	2,8	2,8
Не	139	97,2	97,2	100,0
Total	143	100,0	100,0	

**Фигура 10.** Разпределение на пациентите с фамилна хиперхолестеролемия в зависимост от стойностите на LDL-C



От диагностицираните пациенти, нито един не е с положителен генетичен тест.

**Таблица 13.** Наличие на генетична диагноза фамилна хиперхолестеролемия

**DNA\_5**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid He	143	100,0	100,0	100,0

135 от 143 пациента с диагностицирана фамилна хиперхолестеролемия приемат липидопонижаваща терапия, или само под 6% са без лечение. Независимо от това, нито един от наблюдаваните пациенти, към момента на включване в базата данни не е с постигнати таргетни стойности на LDL-C.

**Таблица 14.** Лечение на дислипидемията при наблюдаваните пациенти

**Лечение за дислипидемията**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Да	135	94,4	94,4	94,4
He	8	5,6	5,6	100,0
Total	143	100,0	100,0	

Необходимо е да се отбележи, че независимо от факта, че на част от пациентите е бил предписан еволокумаб 140 мг, два пъти месечно, нито един от тях не е стартирал терапията си към момента на включването си в базата данни, тоест нямаме отчетен ефекта от лечение с PCSK9 инхибитор.

96% от пациентите са на статинова терапия и само 4% или 6 пациента са без приложение на статин.

**Фигура 11.** Съпътстващо лечение със статини



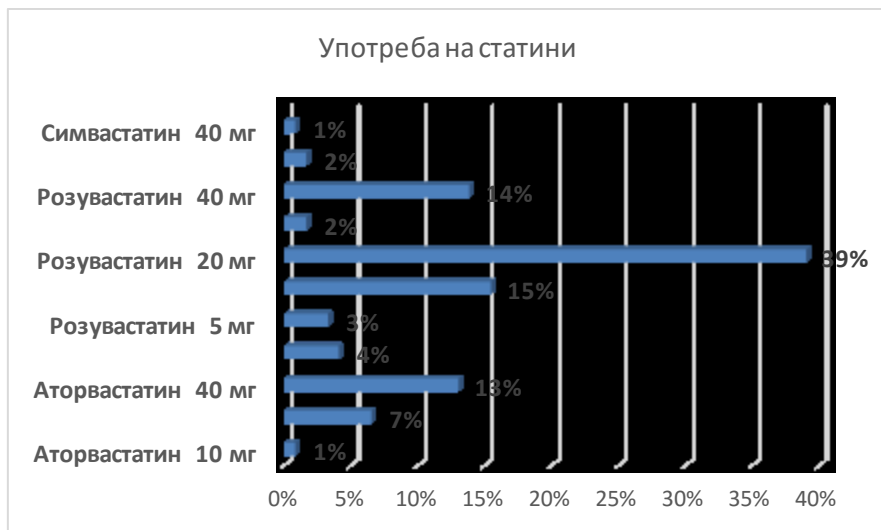
Най-често употребявания статин е розувастатин, следван от аторвастатин и симвастатин.

**Таблица 15.** Вид на статиновата терапия

		Type_statin			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Rosuvastati	92	64,3	68,7	68,7
	Atorvastatin	39	27,3	29,1	97,8
	Simvastatin	3	2,1	2,2	100,0
	Total	134	93,7	100,0	
Missing	System	9	6,3		
Total		143	100,0		

Приложението на различни дозови схеми и видове статини в групата пациенти е показано на следната фигура:

**Фигура 12.** *Терапевтични схеми със статини при пациентите с фамилна хиперхолестеролемиа*



Средната доза на розувастатин, използван в проследяваната популация пациенти е 21 мг., при 35 мг. за аторвастатин и 27 мг. за симвастатин.

**Таблица 16.** *Средна доза на статиново лечение*

**Group Statistics**

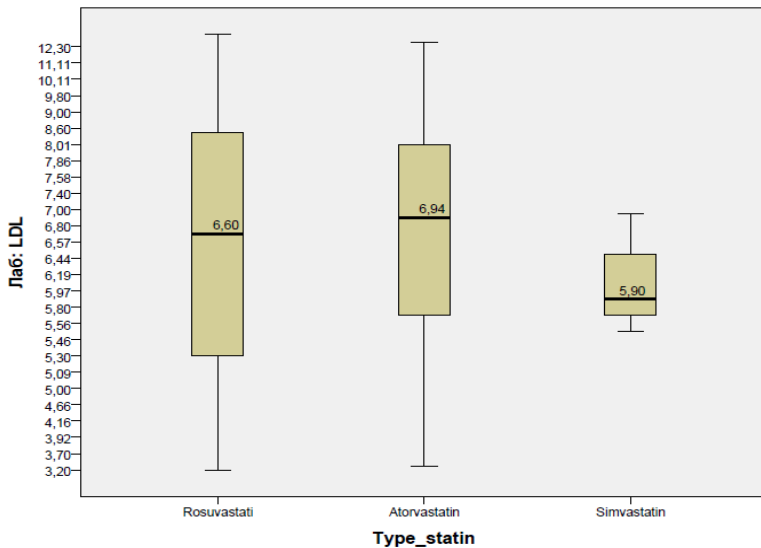
	Type_statin	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Dose_statin_miligrams	Rosuvastati	92	21,3587	10,48555	1,09319
	Atorvastatin	39	35,3846	20,88139	3,34370

**Group Statistics**

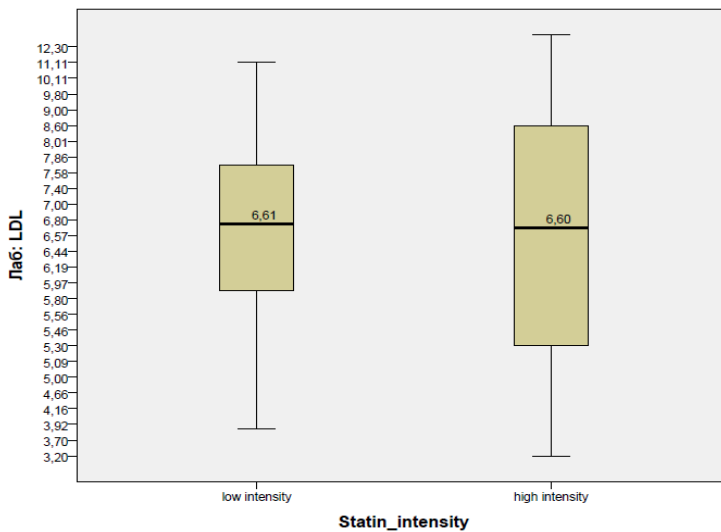
	Type_statin	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Dose_statin_miligrams	Rosuvastati	92	21,3587	10,48555	1,09319
	Simvastatin	3	26,6667	11,54701	6,66667

Използването на различен вид статин и стойностите на LDL-C в съответната група пациенти е изобразена на следната графика:

**Фигура 13.** Зависимост между употребата на конкретен статин и стойностите на LDL-C при фамилна хиперхолестеролемия



**Фигура 14.** Зависимост между интензивността на статиново лечение и стойностите на LDL-C при фамилна хиперхолестеролемия



Само 4 пациента са с непридържане към изписания терапевтичен режим на статин.

**Таблица 17.** Непридържане към предписаното лечение

		<b>Непридържане</b>			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	-	9	6,3	6,3	6,3
	Да	4	2,8	2,8	9,1
	Не	130	90,9	90,9	100,0
	Total	143	100,0	100,0	

35 пациента прекъсват статиново лечение поради възникване на нежелана лекарствена реакция.

**Таблица 18.** Прекъсване на антилипемичното лечение поради настъпване на нежелана лекарствена реакция

		<b>Прекъсване_лечение_НЛР</b>			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	-	9	6,3	6,3	6,3
	Да	35	24,5	24,5	30,8
	Не	99	69,2	69,2	100,0
	Total	143	100,0	100,0	

60 пациента са с мускулна симптоматика в резултат на приложение на статини .

**Таблица 19.** Мускулна симптоматика в резултат на приложение на статини

		<b>Мускулни_симптоми</b>			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	-	9	6,3	6,3	6,3
	Да	60	42,0	42,0	48,3
	Не	74	51,7	51,7	100,0
	Total	143	100,0	100,0	

При част от пациентите се наблюдават и отклонение в чернодробни и бъбречни показатели.



**Таблица 20.** Отклонение в чернодробни и бъбречни показатели при наблюдаваните пациенти

**Чернодробни**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid -	9	6,3	6,3	6,3
Да	13	9,1	9,1	15,4
Не	121	84,6	84,6	100,0
Total	143	100,0	100,0	

**Бъбречни**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid -	9	6,3	6,3	6,3
Не	134	93,7	93,7	100,0
Total	143	100,0	100,0	

Други съобщавани нежелани лекарствени реакции са сравнително редки.

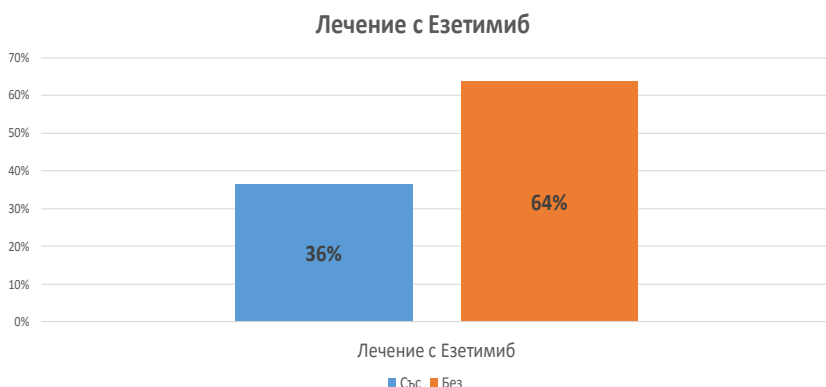
**Таблица 21.** Други нежелани лекарствени реакции

**Други**

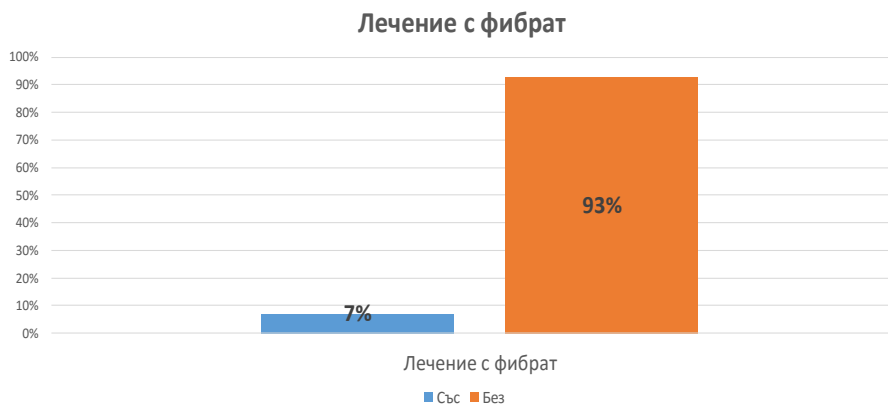
	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	130	90,9	90,9	90,9
-	9	6,3	6,3	97,2
При опит за повишаване дозата на статина пациентът съобщава за обрив в областта на лицето	1	,7	,7	97,9
при повишаване на дозата - коремни болки	1	,7	,7	98,6
Противопоказания за статинова терапия в тази възраст	1	,7	,7	99,3
Съобщава за завишаване стойностите на АСАТ и АЛАТ и болки по мускулите на долни крайници	1	,7	,7	100,0
Total	143	100,0	100,0	

Приблизително 36% от пациентите са на лечение с езетимиб. В световен мащаб, приложението на езетимиб при популацията пациенти с фамилна хиперхолестеролемиа е по-силно застъпено. Разликите биха могли да се обяснят с липсата на реимбурсация на езетимиб за фамилна хиперхолестеролемиа в България от една страна, както и с липсата на значим допълнителен ефект от приложението на езетимиб при тези пациенти, изискващ в голям брой от случаите и добавяне на PCSK9 инхибитор.

**Фигура 15.** Лечение с езетимиб при пациенти с фамилна хиперхолестеролемиа



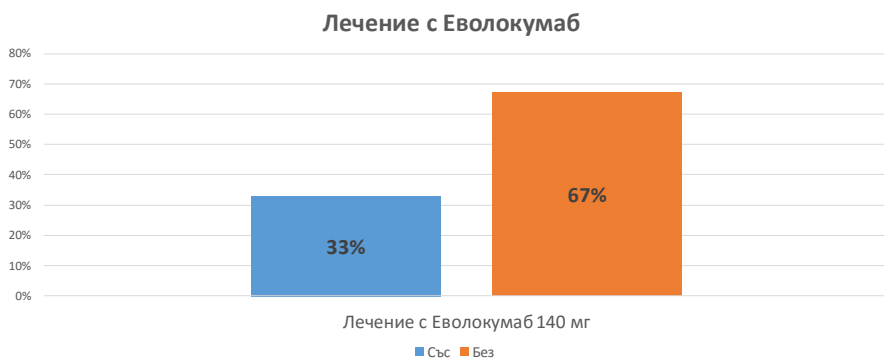
**Фигура 16.** Лечение с фибрати при пациенти с фамилна хиперхолестеролемиа



7% или 10 пациента са на лечение с фибрат.

Общо 33% от пациентите са със започнало или предписано лечение с еволокумаб 140 мг. Дискутабилен въпрос в световен мащаб е мястото на PCSK9 инхибитори в терапевтичната схема за лечение на фамилна хиперхолестеролемия. С оглед на значимото намаление на стойностите на LDL-C в сравнение с езетимиб, директното добавяне на еволокумаб към статиново лечение изглежда най-оправдания вариант от клинична гледна точка. От значение тук е и фармакоикономическата страна и стойностната ефективност на прилаганите терапии.

**Фигура 17.** Лечение с еволокумаб при пациенти с фамилна иперхолестеролемия



Основна цел на създадената база данни на пациенти с фамилна хиперхолестеролемия в България е проследяване в динамика на заболяването, както и определяне на риска от развитие на сърдечно-съдово заболяване. Ключов момент в случая е дефиниране на връзката между основните рискови фактори, тежестта на заболяването и резултата за пациента. Важно е да се отбележи необходимостта от контрол на модифицируемите рискови фактори и определяне на това как динамиката им променя сърдечно-съдовия риск за пациента. За целта обаче е необходимо продължително проследяване на пациентите, увеличаване на броя на пациентите в базата данни, както и разширяване на обхвата на проследяваните рискови фактори.

## **6.2 Резултати от проучването на клиничната и икономическа стойност от понижаването на LDL-C**

Пациентите с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия са особено уязвими към CVD събития; при липса на лечение вероятността от преждевременна коронарно сърдечно заболяване (CHD) се повишава около 20 пъти. Повечето от тези пациенти не постигат адекватно намаляване на LDL-C въпреки липидо-понижаващата терапия при текущия стандарт за здравни грижи (SoC), което ги поставя в риск за CVD, който е 10 пъти по-висок в сравнение с риска за пациенти без FH при прием на сходни лекарства за понижаване на LDL-C. Инхибирането на пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9 (PCSK9) възникна като иновативно терапия за понижаване на LDL-C. Еволокумаб е първият PCSK9 инхибитор, който демонстрира значително намаляване на честотата на сериозните CVD събития и регресирани или стабилизираните атеросклеротичната плака. Резултатите от проучване при пациенти с HeFH показват, че добавянето на еволокумаб към SoC (т.е. високоинтензивна статина терапия) води до намаляване на нивата на LDL-C с около 60%.

На базата на основани на доказателства насоки за превенция беше разработен специфичен за заболяването критерий за ефективност - пациенто-години с ефективно лечение (EPTY) - и впоследствие използван в икономически модел, който сравнява добавянето на еволокумаб към SoC срещу само SoC при пациенти с HeFH. Целта на този анализ е да се демонстрира клиничната и икономическа стойност на понижаването на LDL-C с еволокумаб от гледна точка на българското обществено здравеопазване.

### **Моделиране в проучването**

Беше адаптиран вече публикуван кохортен модел на Марков за преходи на състоянията, като се взе предвид гледната точка на потребителите в България и продължителността на лечението през целия живот. Моделът използва годишни цикли (с корекция на половин цикъл и е построен с помощта на Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corp., Redmond, WA). Дължината на цикъла от 1 година е в съответствие с други проучвания за икономическа оценка на CVD.

## Критерий за ефективност

Оценката на здравните технологии (НТА) в България базира решенията за покритие на редица критерии, които отразяват социалните предпочитания, включително, наред с други съображения, тежестта и честотата на заболяването, стойността, вече реимбурсираните лекарства, наличието на средства и качеството на здравните грижи. По презумпция от Наредба 9/2015, която регулира условията и реда за изпълнение на НТА, традиционните доказателства за разходи за QALY не са задължителни за вземане на решения. Ние създадохме специфичен за заболяването критерий за ефективност, който се основава на качеството на здравните грижи: пациенто-години с ефективно лечение (ЕТРУ). „Ефективно третиране“ се отнася до препоръките за най-добри практики от европейски (ESC/EAS) и американски (ACC/AHA) гайдлайни за дислипидемия за предотвратяване на CVD. Те единодушно препоръчват на хора с висок или много висок риск от CVD да се подложат на лечение за намаляване на нивата на LDL-C с 50 или повече процента - цел, която в момента е постигната само от 3,7% от българските пациенти с НeFH. По този начин ЕТРУ се изчисляват чрез умножаване на дела на пациентите, които постигат намаляване на нивата на LDL-C от поне 50%, с прогнозната преживяемост във всеки цикъл. Тъй като ЕТРУ също произхождат от мярката за години живот, се очаква те да имат силна връзка с QALY. Инкременталното съотношение на разходите и ефективността (ICER) в този анализ се изчислява като допълнителен разход за единица ЕТРУ.

Освен това, моделът оценява годините живот (LY), смъртните случаи при CVD, честотата на острите CVD случаи без фатален изход при инфаркт на миокарда (MI), исхемичен инсулт (IS) и сърдечна недостатъчност (HF) и честотата на реваскуларизация.

**Фигура 18.** Структура на икономически модел за еволюкумаб



### Структура на модела

Взаимно изключващите се здравни състояния, включени в модела, са CVD, установено CVD (ECVD), инфаркт на миокарда (MI), исхемичен инсулт (IS), сърдечна недостатъчност (HF), пост-MI, пост-IS, пост-HF, смърт поради коронарно сърдечно заболяване (CHD), смърт поради IS и смърт, несвързана със CVD. CVD събитията, включени в ECVD, са преходен исхемичен пристъп, периферно съдово заболяване, стабилна ангина, каротидна стеноза, реваскуларизация при отсъствие на MI и абдоминална аортна аневризма. В зависимост от анамнезата си за CVD пациентите биват включвани в модела на база здравословно състояние без CVD (61,7%), здравословно състояние след събитието (14,9%) или здравословно състояние с ECVD (23,4%). Реваскуларизацията е включена като процедура, а не като отделно здравословно състояние, а разходите за реваскуларизация са включени за част от пациентите със здравословно състояние с ECVD, MI и пост-MI съгласно публикуваните данни.

Освен това моделът включва тринадесет съставни здравословни състояния, създадени, за да запазят паметта за предходни CVD събития. Прилагат се следните допускания за вероятности за преход и разходи за съставните здравословни състояния: рискът от преход на съставно към конкретно събитие е равен на най-високия риск от отделните здравни състояния, които той съдържа. Най-високите от разходите за отделните здравни състояния се използва като разход за съставно здравно състояние.

### **Данни за модела**

Популацията от модела включва пациенти с HeFH и концентрации на LDL-C на гладно от 100 mg/dL или по-високи, с (38,3%) или без (61,7%) анамнеза за CVD. Пациентската популация е със средна възраст от 51 години, 42,3% жени и има средно ниво на LDL-C от 155 mg/dL. Тези данни са от проучването RUTHERFORD-2.

### **Изходен риск**

Публикувани уравнения на риска се използват за характеристики на пациентите с HeFH за оценка на изходния риск от CVD. Уравненията за риска на Framingham се използват за прогнозиране на общия 10-годишен риск от CVD събития при пациенти без анамнеза за CVD. За пациенти с предходни CVD събития уравнението на риска за „следващо сърдечно-съдово събитие“ от многонационалния регистър по REACH се използва за оценка на 20-месечния общ риск от рецидивиращи CV събития. Тъй като този анализ обхваща българското население, коефициентът за „Източна Европа или Близкия изток“ е включен в уравнението на риска. Методологията, описана от Lothgren et al, се използва за премахване на ефекта от възрастта върху прогнозите за риска.

**Таблица 22.** Демографски данни и основни характеристики на пациентите.

Характеристика	Пациенти с HeFH (N = 329)
Възраст, години (SD)	51,16 (12,60)
Женски пол, %	42,25
Пушачи, %	15,81
Захарен диабет тип 2, %	7,29
Хипертонична терапия, %	32,52

Употреба на ацетилсалицилова киселина, %	38,60
Систолично кръвно налягане, mmHg (SD)	125,73 (13,63)
Индекс на телесна маса < 20 kg/m <sup>2</sup> , %	1,82
Среден LDL-C, mg/dL (SD)	155,46 (44,93)
Среден Общ-C, mg/dL (SD)	231,56 (48,66)
Среден HDL-C, mg/dL (SD)	51,13 (15,60)
Брой на съдовите легла *	1,21
Предсърдно мъждене *, %	11,70
Предходно CVD събитие (т.е. SP), %	38,30
Първоначално SP здравословно състояние, %	
ECVD	61,11
Пост-MI	25,40
Пост-IS	2,38
Пост-HF	0,79
Съставни здравословни състояния	10,32
Прогнозен 10-годишен риск от CVD събития <sup>^</sup>	55%

Поради по-дългите експозиции на по-високи нива на LDL-C пациентите с HeFH имат повишен изходен риск от CVD в сравнение с оценките на база уравненията на Framingham и REACH, получени от общите хиперлипидемични популации. За да се определи нивото на изходен риск от CVD, се проведе търсене на публикации в литературата, съобщаващи за риск от CVD при фамилна хиперхолестеролемия (FH), при което общо 14 публикации покриха критериите за включване. Този преглед идентифицира датско, базирано на популации проучване, което включва пряко сравнение на хиперлипидемични популации с FH и вторична превенция, като съобщава за CVD събития с фатален и без фатален изход. При сравнение с пациенти без FH и с прекратена липидопонижаваща терапия, проучването съобщава за съотношение на вероятностите (OR) (95% доверителен интервал [CI]) от 13,2 (10,0 - 17,4) при пациенти с FH с прекратена терапия и 10,3 (7,8 - 13,8) при пациенти с FH с продължаваща терапия, като същевременно се адаптират редица рискови фактори. Отчетените OR бяха използвани за изчисляване на честотата на CVD събитията при пациенти с FH в сравнение с други пациенти с хиперлипидемия. За максимално близко представяне на реалното положение рисковете на третираните и нетретираните групи бяха обединени, за да се отчете броят на пациентите с първична и вторична превенция. Най-накрая беше приложено съотношение на честотата от 7,1 (5,7 - 8,7) към честотата на събитията, първоначално



предвидено, за да се отчете повишеният риск при популацията с HeFH в модела. Приблизителният 10-годишен риск от > 1 CVD е 55%.

### **Ефикасност и ефективност**

Прогнозираната ефективност на еволокумаб за намаляване на честотата на CVD събитията се базира на относителното намаление на LDL-C, наблюдавано във фаза 3 проучването на еволокумаб при пациенти с HeFH, RUTHERFORD-2. Конкретно, моделът се основава на непубликуваната терапевтична разлика между еволокумаб (прилаган веднъж на всеки две седмици) и плацебо в средната процентна промяна в изчислените нива на LDL-C от изходното ниво до средното за седмици 10 и 12 (61,31%; 95% CI:57,82 - 64,8%).

Ефектът от лечението се прилага при пациенти пост-MI и ECVD, които се нуждаят от реваскуларизация, но не и при пациенти с остър MI, тъй като скоростта на реваскуларизация се медира от намалената честота на остър MI. Освен това, за HF не се прилага терапевтичен ефект, тъй като в мета-анализите на CTTC не се съобщава за въздействие на понижаването на LDL-C върху честотата на HF събитията.

Делът на лекуваните със статин пациенти с HeFH, които постигат понижаване на нивата на LDL-C >50% при добавяне на плацебо или еволокумаб, е 1,96% (95% CI:0,05 - 10,45%) и 79,25% (95% CI:70,28 - 86,51%), съответно. Изчисленията са направени с помощта на непубликувани данни на ниво пациент при пациенти с нива на LDL-C >100 mg/dL от RUTHERFORD-2. Поради последователния ефект на еволокумаб не се наблюдава статистически значима разлика в дела на пациентите с ефективно лечение между предварително определените подгрупи от проучването. Следователно общият процент на ефективно лекуваните пациенти се използва за изчисляване на първоначалния критерий за ефективност за този анализ: пациенто-години с ефективно лечение (ETPY).

### **Връзка между понижаването на LDL-C и намаляването на честотата на CVD събитията**

Доказано е, че понижаването на нивото на LDL-C намалява риска от CVD събития в няколко интервенционални и епидемиологични проучвания; това важи както за статинови, така и за нестатинови терапии. Проучването на еволокумаб за CV резултати "Изследване на допълнителни сърдечно-съдови резултати с PCSK9 инхибиране при пациенти с повишен риск (FOURIER)", показва, че добавянето

на еволокумаб към SoC е свързано с намалена честота на сериозни CVD събития.

Моделът използва връзката между генерираното от статините понижаване на LDL-C и намалената честота на CVD събитията от мета-анализите на СТТС.

**Таблица 23.** Честота на CVD събития при намаляване на LDL-C с 1 mmol/L (38,67 mg/dL)

Събитие	Съотношение на честотата (99% CI)
ECVD	0,71(0,58-0,87)
MI	0,71(0,58-0,87)
IS	0,69(0,50-0,95)
Смърт поради CHD	0,80(0,76-0,85)
Смърт поради IS	1,00
Реваскуларизация*	0,66 (0,60-0,73) <sup>^</sup>

Те осигуряват надеждни, специфични за събитията оценки на ефекта, които са широко използвани в предходни икономически оценки на липидо-понижаващи терапии и се считат за златния стандарт за оценка на ефекта на лечението, свързан с намаляване на LDL-C.

В сравнение с данните на СТТС лечението с еволокумаб има много сходни ефекти върху риска от сериозни CVD събития. В светлината на настоящия набор от доказателства Европейското сдружение по атеросклероза (EAS) счита, че инхибиторите на PCSK9 са еквивалентни на статините, понеже ефектите им върху риска от CV събития на единица намалява при LDL-C.

Честотата на CVD събитията след лечението се представя от следната формула:

$$\text{Честота след лечение} = \text{честота на изходно ниво} \times \text{съотношение на честотата по СТТС}$$

Въз основа на това е получен модифициран риск от CVD събития (т.е. последващото въздействие на лечението върху появата на CVD събития и преживяемостта).

## **Разпространение на събития**

Въз основа на данните от повторените във времето изследвания на CPRD/HES бяха използвани модели на мултиноминална логистична регресия, за да се оцени делът на сърдечно-съдови събития (смърт поради MI, IS, HF, CV), обусловени от предходни събития. Освен това, за пациенти, починали поради CV заболяване, е използвана логистична регресия, за да се прогнозира дали събитието е цереброваскуларно или друго.

## **Смъртност**

Смъртността, свързана със CVD, се прогнозира като следствие от инцидентни CVD събития. Смята се, че смъртността по други причини, различни от CVD, е същата като тази на общото население, както е видно от таблиците по възраст и пол, публикувани от Националния статистически институт на България. Тя се получава отделно чрез изваждане на компонентите на исхемичните сърдечни заболявания (ICD I20-I25) и цереброваскуларните заболявания (ICD I60-I69) от общата смъртност.

## **Разходи**

Годишните разходи за еволокумаб съответстват на основната реимбурсна цена в България след прилагане на задължителното обратно плащане към Националната здравноосигурителна каса (НЗОК) съгласно местното законодателство. Годишните разходи за текущо реимбурсираните високо интензивни статини в България (аторвастатин 40-80 mg; розувастатин 20-40 mg се изчисляват, като се използва средно претеглена стойност на базата на пазарния им дял. Пазарните дялове бяха извлечени от данни, собственост на IMS. За изравняване на силите се приема 100% реимбурсиране на статини за целевата популация. Медицинските разходи, свързани със CVD, са получени от Националната здравноосигурителна каса, НЗОК. Оценка за използване на ресурсите, свързани с практиката в България, са получени от експертна консултация с проф. д-р Иво Петров, дм – Национален консултант по кардиология. Разгледани бяха острите и краткосрочните разходи за първата година, както и разходите след събитията през последващите години. В този анализ не са включени непреките разходи, които не са от значение за заинтересованите лица в България.

**Таблица 24.** Разходи за CVD събития на пациент годишно.

Здравословно състояние от модела	Годишни преки разходи (в лева)	
	Остро (година 1)	След събитие (последващи години)
Без CVD	0,00	-
ECVD*	-	582,05
MI	7384,10	582,05
IS	4154,84	223,03
HF	2569,28	2564,61
Смърт поради CHD	5171,50	-
28,3% фатална UA	5270,00	
56,6% фатален MI	6380,00	
15% фатална HF	420,00	
Смърт поради IS	8095,00	-
Несвързана със CVD смърт	0,00	-
Реваскуларизация	5498,92	-
78,5% PCI	4238,00	
21,5% CABG	10100,00	

RUTHERFORD-2 не откри никакви забележими разлики в профилите на нежеланите събития между лекуваните с еволокумаб и лекуваните с плацебо пациенти. Следователно честотата и разходите, свързани с нежеланите събития, не са включени в икономическата оценка.

#### **Анализ на основния случай**

Здравните резултати от този анализ на разходо-ефективността бяха обобщени под формата на пациенто-години с ефективно лечение (EPLY), комбиниращи продължителността на живота с компонента за качество на здравните грижи. Представена беше също така честотата на LYG, CVD и реваскуларизация. Всички резултати и разходи бяха намалени със ставка от 5% съгласно българските насоки.

#### **Анализи на чувствителността**

Използвани са както едномерни детерминистични, така и многовариантни вероятностни анализи на чувствителността, за да се оцени несигурността, свързана с натрупаните допълнителни разходи за EPLY. За еднопосочните анализи на чувствителността корекцията на изходния риск от CVD, относителното намаляване на LDL-C, наблюдавано при пациентите, лекувани с

еволокумаб, съотношението на честотата на CVD събитията на СТС и делът на пациентите, постигащи намаляване на нивата на LDL-C с >50%, бяха променени до долната и горната граница на техните 95% CI. Стандартна грешка от 10% от средните стойности се прие за изчисляване на 95% CI за разходите за здравословно състояние. Продължителността на лечението в базовия сценарий и процентът на намаляване на разходите и резултатите (5%) бяха намалени съответно до 5 години и 0%.

Вероятностният анализ на чувствителността бе извършен допълнително, за да се разгледа изцяло комбинирания ефект на параметъра неопределеност върху резултата от базовия сценарий. Подходящи вероятностни разпределения по Briggs et al. (beta, относително намаляване на LDL-C и процент на ефективно лекувани пациенти; gamma, разходи за здравно състояние; lognormal, съотношение на честотата на СТС и корекция на риска от CVD на изходно ниво) бяха приложени към параметрите на модела въз основа на техните съответни средства и стандартни грешки. След това на стойностите за параметрите беше извършен Монте Карло симулация с 1000 повторения във всеки цикъл.

### **Резултати**

Общите допълнителни разходи за еволокумаб, добавен към SoC (високоинтензивни статини), спрямо само SoC са 120 329 лева. В същото време пациентите, лекувани с еволокумаб, получават също 9,30 пациенто-години с ефективно лечение през живота си. Тези резултати предполагат допълнителни разходи за ЕПГУ в размер на 12 937 лв. (7 215 щ.д.; 6 604 евро). Употребата на еволокумаб е свързана с относително намаляване на честотата на CVD събитията с 38% (18% на 1 mmol/L); острите CVD събития без фатален изход намаляват с 44% и се изчислява намаление от 17% на смъртните случаи поради CVD. При първоначално напречно съотношение на честотата на HeFH при 7,1 пациенти с преход към HeFH се оказа, че има 5,1 пъти повече събития в рамките на живота в сравнение с пациенти без HeFH със сходен рисков профил.

### **Анализи на чувствителността**

Резултатите показват, че ICER е чувствителен главно към промени в процента намаление на разходите и резултатите. Редуцирането на прилаганата към разходите ставка за намаляване до 0% води до най-голямо увеличение на ICER, докато еквивалентната промяна на прилаганата към ЕПГУ ставка за намаляване значително го намалява. За дела на пациентите, постигнали намаление на LDL-

С от най-малко 50%, ICER не надвишава диапазона от 11 827 - 14 632 лева за ЕТРУ. Като цяло ICER са стабилни спрямо промените в ефикасността и параметрите на разходите.

**Таблица 25.** Прогнозирана честота на CVD събития, ЕТРУ и разходи

	Еволокумаб + SoC	Само SoC	Нарастване
Общо Lys*	12,07	11,15	0,93
<b>Общо ЕТРУ*</b>	<b>9,52</b>	<b>0,22</b>	<b>9,30</b>
CVD събития	1,81	2,92	-1,11
MI	0,72	1,63	-0,92
IS	0,11	0,26	-0,16
HF	0,44	0,36	0,08
Фатално CVD	0,54	0,65	-0,11
Реваскуларизация	0,65	1,65	-1,00
<b>Разходи (лева)</b>			
<b>Общо разходи</b>	<b>139 741</b>	<b>19 142</b>	<b>120 329</b>
Лекарства	128 592	1432	127 160
Нефатални остри CVD събития	3239	7088	-3849
Фатални CVD събития	1201	1545	-344
Реваскуларизация	1866	4862	-2995
След събитие	3480	3381	99
<b>ICER (придобити лева/ЕТРУ)</b>			<b>12 937</b>
<b>Резултати от вероятностния анализ на чувствителността</b>			
Средна ЕТРУ	9,51	0,22	9,29
Средна цена (лева)	139 853	19 400	120 454
<b>ICER (придобити лева/ЕТРУ)</b>			<b>12 963</b>
SoC, стандарт на грижа; LY, години живот; ЕТРУ, пациенто-години с ефективно лечение; CVD , сърдечно-съдово заболяване; IS, исхемичен инсулт; HF, сърдечна недостатъчност; ICER, инкрементално съотношение на разходите и ефективността; MI, инфаркт на миокарда			
* С намаление			

## Дискусия

Представената икономическа оценка в българския контекст показва, че при пациенти с HeFH употребата на еволокумаб, добавен към SoC, в сравнение със само SoC, води до ICER от 12 937 лева (\$ 7215; € 6604) за ЕТРУ. Анализите на чувствителността потвърждават стабилността на резултатите от модела.

Пациенто-годините с ефективно лечение (ЕТРУ) е интуитивен и клинично значим показател на ползата за пациента, съчетаващ продължителността на живота с вероятността от постигане на международно признати препоръки за най-добри практики за понижаване на LDL-C с цел намаляване на CVD

събитията. Преживяемостта, съобразена с качеството на грижите, може да помогне на вземащите решения да оценят цялостния резултат и стойността на една нова технология в сравнение с добре определената текуща практика.

Концепцията за ефективно лекувани пациенти е използвана при различни показания за подпомагане на вземането на решения и политиката в областта на здравеопазването. Въз основа на представените данни Комисията по оценка на здравните технологии препоръчва включване на еволокумаб в българския Позитивен лекарствен списък.

Предложеният критерий за ефективност е най-полезен при вземане на решения за НТА, не подлежи на парадигмата цена за QALY, която отчита и взема предвид ориентирани към процеса фактори на стойността, по-специално качеството на грижите. Данните за цена на QALY са незначителни в България по различни причини. Първо, решенията за финансиране в децентрализираната система на здравеопазването в страната обикновено се правят в рамките на дадена терапевтична област, а не чрез различни индикации, като по този начин се намалява сериозно значимостта на годината живот, съобразена с качеството (QALY), като общ критерий за полезност. Второ, специфичните за населението данни за качеството на живот са оскъдни, което на практика пречи на самото изчисляване на QALY. Трето, използването на метриката “цена на QALY” в България е малко вероятно да допринесе за неговата основна цел: насърчаване на ефективността на разпределението. Политиците обикновено сравняват допълнителните разходи за QALY за дадена технология с предварително определен праг, за да оценят стойността ѝ. В рамките на един фиксиран бюджет за здравеопазване този праг концептуално представлява алтернативните разходи за здравеопазване, т.е. алтернативните инвестиции в здравеопазването, които трябва да бъдат жертвувани като следствие от допълнителните средства, необходими за заплащане на всяка нова технология, която увеличава разходите. Много по-често размерът на този праг е с малка или без никаква емпирична база; в България не съществува задължителен консенсусен стандарт за него. От друга страна, често прилаганият праг на WHO-SHOICE от 1 до 3 пъти БВП на глава от населението. Той е цитиран и от Националния съвет за ценообразуване и реимбурсиране, но има няколко добре известни недостатъка и следователно е спорен. Използването на прагове, които не отразяват алтернативните разходи за дадена здравна система, не е целесъобразно за подобряване на свързаното със здравето благосъстояние на

населението, на което служат. Освен това, оценката на реалната стойност на прага, която представлява алтернативните разходи за здравеопазване, използвайки емпирично изследване, е предизвикателство, тъй като изискванията за данни могат да бъдат прекомерни. Доколкото ни е известно, такива опити все още не са правени, нито предстои да бъдат направени в България.

Над две трети от българското население смята цялостното качество на здравеопазването в държавата си за лошо, а 5,6% съобщават за неудовлетворени потребности от здравни услуги, отчасти поради недостатъчно финансиране. Въпреки че последната цифра остава по-висока от средната за Европа (3,6%), тя значително намалява през последните 4 години до 2014 г., последната година, за която съществуват данни. Употребата на еволокумаб при пациенти с HeFH с повишен риск от CVD и с невъзможност за контролиране на нивата на LDL-C с установена терапия със статини дава възможност да се допринесе за продължаване на тази положителна тенденция.

В този анализ има редица ограничения. Ефективността на еволокумаб за намаляване на честотата на CVD събития е прогнозирана при краткосрочно понижаване на LDL-C, като се предполага, че остава постоянна през цялата продължителност на лечението. Това се потвърждава от продължителното намаляване на LDL-C, наблюдавано в продължение на 4 години при лечение с еволокумаб в отвореното, рандомизирано разширително проучване OSLER-1, което включва и пациенти с HeFH. Освен това, ако нивата на персистиране и придържане към терапията с еволокумаб в реалната клинична практика се различават от тези в проучването RUTHERFORD-2, ще бъдат повлияни разходите и ефикасността на еволокумаб. И накрая, резултатите от този анализ не могат да се обобщават за популации, различни от HeFH, с подобен рисков профил, както е описано тук.

### **Заключения**

Когато се използва при пациенти с HeFH, които не могат да контролират нивата на LDL-C с високоинтензивна терапия със статини и поради това остават с висок риск от CVD, добавянето на еволокумаб може да се счита за разходо-ефективно предвид допълнителните разходи от 12 846 лева (6559 евро) за придобита пациенто-година, по време на която лицата получават ефективно лечение съгласно условията на международните насоки за превенция.<sup>154</sup>



## 7. ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

Сърдечно-съдовите заболявания представляват най-честата причина за смъртност в България, причинявайки повече от 200 смъртни случая на ден през 2014 г. Най-важният модифицируем рисков фактор за ССЗ е LDL-C. Пациентите с фамилна хиперхолестеролемия, които са с наследствена предиспозиция за високи стойности на LDL-C, са с особено висок риск от развитие на сърдечно-съдово заболяване. Изложени на значимо повишените нива на LDL-C от раждането си, те имат 20 пъти по-висок риск от развитие на сърдечно-съдово заболяване, в сравнение с общата популация и обикновено проявяват много рано развиваща се исхемична болест на сърцето (преди 40-годишна възраст) (Goldberg et al 2011; Nordestgaard et al 2013).

Докато статините са ефективно терапевтично средство за понижаване на LDL-C, доста често те са недостатъчни за контрол при пациентите с фамилна хиперхолестеролемия. Данни от реалната практика показват, че много малък процент от пациентите с фамилна хиперхолестеролемия, лекувани с досега наличните терапевтични възможности постигат таргетни нива на LDL-C, а за България този процент е едва 3,7% (EUROASPIRE IV). Без достъп до ново, по-ефикасно лечение, пациентите с фамилна хиперхолестеролемия ще останат уязвими към силно повишената сърдечно-съдова заболяемост и смъртност.

Ранната диагностика и проследяване на пациентите с фамилна хиперхолестеролемия, както и превенцията на развитие на сърдечно-съдово заболяване при тях е все по-актуална тема. Приложението на Dutch Lipid Clinical Network Criteria, както и провеждането на каскаден скрининг ще позволи подобряване на резултатите при тази високо рискова популация.

Основна цел на здравните системи при заболявания с хроничен характер, водещи до сериозен риск от смъртност и унаследявани по автозомно доминантен път е създаването на достатъчно информативни регистри и обхващащи висок процент от засегнатата популация. Целта на поставеното начало на регистър за пациенти с фамилна хиперхолестеролемия е проследяване в динамика на заболяването, както и определяне на риска от развитие на сърдечно-съдово заболяване. Ключов момент в случая е дефиниране на връзката между основните рискови фактори, тежестта на заболяването и резултата за пациента. Важно е да се отбележи необходимостта от контрол на модифицируемите рискови фактори и определяне на това как динамиката им променя сърдечно-съдовия риск за пациента. За целта обаче е необходимо продължително проследяване на пациентите, увеличаване на броя на пациентите в базата данни, както и разширяване на обхвата на проследяваните рискови фактори. Резултатите от регистъра потвърждават за България установените в световен мащаб зависимости между фамилна

хиперхолестеролемия и риск от сърдечно-съдова заболяемост и смъртност, а именно – висок процент на пациенти с FH и миокарден инфаркт, анамнеза за преждевременен сърдечно-съдов инцидент, наследственост. Също така, при много малък процент от лекуваните пациенти се постигат таргетни стойности на LDL-C, което се доказва и от рандомизираните клинични изпитвания в Европа и САЩ. От друга страна, считаните за патогномонични находки за FH – аркус корнеалис и сухожилни ксантоми, се наблюдават в изключително нисък процент от диагностицираните пациенти, дори при дефинитивен характер на поставената диагноза.

Сериозният медицински, икономически и социален аспект при пациенти с фамилна хиперхолестеролемия се отчита на световно и европейско ниво – Световната здравна организация и Европейският парламент поставят заболяването като сериозен приоритет в здравните политики на държавите. Това е в унисон и с меморандума, резултат от проведената на 24.09.2015 г., в Народното събрание на Република България, под патронажа на Комисията по здравеопазването кръгла маса на тема „Дислипидемии – значение, първична профилактика и контрол“, който отчита необходимостта от предприемането на ефективни мерки за осигуряване на адекватно финансиране на своевременно, достъпно и съвременно лечение на тежките дислипидемии и фамилната хиперхолестеролемия в България.

Един от основните проблеми при пациентите с фамилна хиперхолестеролемия е невъзможността за достигане на таргетни нива на LDL-C с конвенционална антилипемична терапия – статиново лечение. Едва 3,7% от пациентите с FH в България достигат желаните стойности на LDL съгласно EUROASPIRE IV. Тези резултати се потвърждават и от регистъра за FH – всички пациенти включени в него са със силно повишени стойности на LDL-C.

PCSK9 инхибиторите предлагат ефективно лечение за тези пациенти, осигурявайки бързо и интензивно намаление на нивата на LDL-C само една седмица след началото на лечение.

В пилотно, рандомизирано клинично изпитване при пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, средната промяна от изходното ниво до седмици 10-12 е 61% при групата пациенти на еволокумаб 140 mg веднъж на две седмици, в сравнение с плацебо (Raai et al 2015;). Нещо повече, при 84% от пациентите се наблюдава най-малко 50% намаление на LD-C в сравнение с изходните нива. Други липидни параметри, включително non-HDL-C и Lp(a) също се подобряват по време на изпитването. Резултатите при пациенти с фамилна хиперхолестеролемия са с в съответствие с тези от други клинични изпитвания с еволокумаб, където се наблюдава намаление на LDL-C до 75% (Robinson et al, 2014; Stroes et al 2014; Blom et al 2014; Repatha SPC). B

допълнение, интензивното намаление на LDL-C при приложение на еволокумаб е консистентно, независимо от съпътстващата терапия и изходните характеристики на пациентите. Дори при пациенти с HoFH, които са изключително неподатливи на лечение, приложението на еволокумаб се свързва с 32% намаление на LDL-C, в сравнение с плацебо след 12 седмично лечение (Raai et al 2015; Repatha SPC).

Важно е да се отбележи, че еволокумаб демонстрира добър профил на безопасност. В анализи, включващи повече от 6 000 пациента, процентът на прекратяване на лечението в резултат от нежелани лекарствени реакции е сходен на този при плацебо. Не е установено и наличието на неутрализиращи антитела.

Изпитвания, включващи пациенти с фамилна хиперхолестеролемия показват, че понижените нива на LDL-C при лечение с еволокумаб се задържат за продължителен период от време засега повече от 2 години (Sabatine et al 2015; Koren et al 2015). Благоприятният профил на безопасност на еволокумаб също е консистентен в дългосрочен план, докато допълнителните анализи предполагат много силна връзка между липидопонижаващия му ефект и подобрени сърдечно-съдови резултати, както и намаление на сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност (Sabatine et al 2015).

Оценката на ефекта от приложение на еволокумаб в регистъра предстои да бъде определена. За целта е необходимо поне едногодишно проследяване на таргетната пациентска популация.

Ключово е и определянето на икономическата целесъобразност от приложението на PCSK9 инхибиторите. Продължителното намаление на LDL-C с най-малко 50% е важна терапевтична цел при пациенти с много висок риск от сърдечно-съдов инцидент, като тези от тях, които постигат тази цел, могат да се считат за ефективно лекувани (Reiner et al 2011). Икономическите анализи показват, че еволокумаб е високо стойностно ефективна терапия в този аспект, при стойност за придобита година на ефективно лекуван пациент от 12 846 лв.<sup>154</sup> Още повече, изчислено е, че избягването на един сърдечно-съдов инцидент се постига при лечението само на 7 пациента с еволокумаб. Това потвърждава и данните от рандомизираните клинични изпитвания, които доказват употребата на еволокумаб като стойностно-ефективна при пациенти с FH.

## 8. ИЗВОДИ И ПРЕПОРЪКИ

- Извършеният изчерпателен обзор и анализ на информацията за фамилна хиперхолестеролемиа показва пряка зависимост между наличието и риска от развитие и тежестта на сърдечно-съдовите заболявания. В България, заболяванията на кръвоносната система (включително исхемична болест на сърцето и мозъчно-съдова болест) причиняват повече от 71 000 смъртни случая годишно (66% от всички смъртни случаи). През 2014 г. в страната са отчетени 197 смъртни случая на ден, дължащи се на ССЗ. Мащабни епидемиологични проучвания показват, че повишеният холестерол в липопротеините с ниска плътност (LDL-C) е основна причина за сърдечно-съдов риск. Фамилната хиперхолестеролемиа (FH) е сериозно, наследствено заболяване, характеризиращо се с постоянно повишени нива на LDL-C от раждането. Засегнатите индивиди са със значително повишен риск от основни CV събития, напр. миокарден инфаркт (МИ) или инсулт, като при тях често се установява клинично доказано сърдечно-съдово заболяване от ранна възраст. Много от пациентите с FH не са в състояние да постигнат значително намаляване на LDL-C със статини, защото статините не са достатъчно ефективни дори в максималната дневна доза или пациентите имат непоносимост или противопоказания за употребата им. Следователно, липсата на ефективни или клинично подходящи възможности за лечение поставя пациентите с FH в най-висок риск от тежко CV събитие, поради експозицията през целия им живот на хронично високи нива на LDL-C.
- При събирането на данни и анализа на икономическите аспекти при лечение на фамилната хиперхолестеролемиа в България се установява ясно необходимостта от намиране на алтернативен показател, подходящ за измерване на резултата от лечението в реални условия. От особено значение е лечебният алгоритъм при тези пациенти, от медицинска, но и фармакоикономическа гледна точка. Приложението на PCSK9 инхибитори е обещаваща алтернатива за сериозните непосредствени медицински нужди при тези пациенти. Това се доказва от рандомизираните клинични изпитвания и от данните от реалната клинична практика. С цел намиране на обективни показатели за оценка на дългосрочния ефект от приложението на PCSK9 инхибитори, трябва да се търсят нови подходи за определяне на стойностната ефективност. Традиционно използваните QALY и LYG, в случаите на хронични заболявания с липса на терапевтична алтернатива, не

представят максимално обективна оценка. Прилагането на ETRU е възможна алтернатива при оценка на лекарствени технологии за такъв тип заболявания.

- Ключово за профилактиката на сърдечно-съдовите заболявания при пациенти с фамилна хиперхолестеролемия е изработването на цялостна концепция за създаване на регистър за България, както и критерии за проследяване на заболяването. В периода 2017-2018 г. съвместно с Дружество на кардиолозите в България е положено началото на регистър на пациенти с фамилна хиперхолестеролемия в България – първи такъв за страната. Пациентите са оценявани използвайки на Dutch Lipid Clinical Network Criteria. Същевременно, отчитайки актуални тенденции, свързани с определяне на сърдечно-съдовия риск, са събрани данни, с отношение към риска от възникване на сърдечно-съдов инцидент. Данните от инициирания регистър за фамилна хиперхолестеролемия показва ясно и категорично, че основен фактор за поставяне на диагнозата фамилна хиперхолестеролемия в България, както и в световен мащаб е нивото на LDL-C. Наличието на генетична диагноза, както и установяването на сухожилни ксантоми и аркус корнеалис, независимо от високия прогностичен характер за поставяне на дефинитивна диагноза се наблюдават много рядко в популацията на пациенти с фамилна хиперхолестеролемия. От друга страна, отчитането на фамилна анамнеза за сърдечно-съдово заболяване, както и преждевременното развитие на такова в изследвания индивид, стават все по-важни показатели, както в диагностично отношение, така и с оглед на последващо лечение.
- В настоящия научен труд са адаптирани и проучени възможностите за въвеждане на световно признатите препоръки за алгоритъм на диагностика и лечение при фамилна хиперхолестеролемия. Оценката на фамилната хиперхолестеролемия в контекста на медицински, социален и икономически аспект, доказва значимостта на заболяването по отношение на сърдечно-съдовия риск и смъртност. Ето защо, имплементирането на ранна диагностика, профилактика на сърдечно-съдовия риск и ранно лечение, са критични от гледна точка на пациента (обществото) и здравноосигурителната система в България. Особена полза демонстрират използването на Dutch Lipid Clinical Network Criteria в диагностичен план, каскадният скрининг за ранно идентифициране в предклиничен стадий и

използването на регистри с цел определяне на основни рискови фактори, тяхното проследяване и модифициране за намаляване на сърдечно съдовата смъртност. Каскадният, фамилен скрининг на роднините по първа линия на пациенти с фамилна хиперхолестеролемия е задължителен и показва как се предава заболяването и мутацията в поколението. От друга страна въвеждането на нови лекарствени подходи при пациенти с дислипидемии и висок сърдечно-съдов риск е съществено за намаление на риска от инциденти. PCSK9 инхибиторите са подходяща опция при наличните резултати от рандомизирани клинични изпитвания. В тази посока се развиват и насоките за лечение на дислипидемии на ESC и EAS.

- Предложен е практически подход за овладяване на тежките и наследствени форми на дислипидемии и проследяване на пациентите. Особено важна е ранната диагностика и своевременно начало на лечение. Създаването на регистри за пациентите с наследствени дислипидемии, както и проследяването на модифицируемите фактори за развитието на сърдечно-съдова патология, като стойност на LDL-C, тютюнопушене, контрол на съпътстващи заболявания- диабет и артериална хипертония биха довели до намаляване на риска от сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност.

## 9. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

### 9.1 Приноси с научно-теоретичен характер:

- Изчерпателно и систематично е дефиниран проблема с дислипидемиите по отношение на риска от развитие на сърдечно-съдови заболявания.
- Извършен е задълбочен анализ на рисковите категории пациенти в съответствие с препоръките на ESC и EAS.
- За първи път са оценени наличните терапевтични алтернативи за терапия на дислипидемиите от гледна точка на непосредствените медицински нужди.

### 9.2 Приноси с научно-приложен характер:

- Представена е целта, съдържанието и значението на първия регистър на пациенти с фамилна хиперхолестеролемия в България.
- Предложен е практически алгоритъм за ранна диагностика чрез използване на Dutch Lipid Clinical Network Criteria и каскаден скрининг за пациенти с фамилна хиперхолестеролемия.
- Статистически е доказана необходимостта проблемът с FH в България да получи по-голямо внимание от обществото, здравните власти и медицински специалисти, поради определящата му роля във формиране на сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност.
- Проучени и оценени са потенциалните пациентски популации с максимален ефект при приложение на PCSK9 инхибитори и новите терапевтични възможности като клинични и икономически ползи.

## 10. СПИСЪК НА НАУЧНИТЕ ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДОКТОРАНТСКАТА РАБОТА

1. Borislav Borissov, Michael Urbich, Boryana Georgieva, **Svetoslav Tsenov** and Guillermo Villa. Cost-effectiveness of evolocumab in treatment of heterozygous familial hypercholesterolaemia in Bulgaria: measuring health benefit by effectively treated patient-years. JOURNAL OF MARKET ACCESS & HEALTH POLICY (ISSN 2001-6689), 2017, vol. 5, number 1, p.1412753, doi: 10.1080/20016689.2017.1412753. eCollection 2017.
2. **Светослав Ценов**, Евгени Григоров, Пламен Димитров. Социална значимост на фамилната хиперхолестеролемия. БЪЛГАРСКО СПИСАНИЕ ЗА ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ (ISSN 1313-860X), 2018, том 10, брой 4, стр. 3-14
3. **Светослав Ценов**, Евгени Григоров, Борис Богов. Фамилна хиперхолестеролемия- съпоставка на клинична спрямо генетична диагноза. СЪВРЕМЕННА МЕДИЦИНА (ISSN 0562-7192), 2019, том 63, брой 1, стр. 39-45.
4. **Светослав Ценов**, Борис Богов. Хиперлипидемия и риск от развитие на сърдечно-съдово заболяване. СЪВРЕМЕННА МЕДИЦИНА (ISSN 0562-7192), 2019, том 63, брой 1, стр. 29-38.

## 11. СПИСЪК НА УЧАСТИЯ С НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ И ДОКЛАДИ НА НАУЧНИ ФОРУМИ

1. **Светослав Ценов**, Цветелина Стефанова, Евгени Григоров. Превенция на фамилна хиперхолестеролемия – значение за педиатричните пациенти. Първа международна педиатрична научно-практическа конференция „Заедно за децата на България“, 12-14.03.2019г., гр. Варна, България
2. **Светослав Ценов**, Цветелина Стефанова, Евгени Григоров. Национална студентска конференция по фармацевтични и химични науки, 4-5.04.2019г. гр. София, България
3. Borislav Borissov, Michael Urbich, Boryana Georgieva, **Svetoslav Tsenov** and Guillermo Villa. Cost-effectiveness of evolocumab in treatment of HeFH in Bulgaria: Measuring health benefit by effectively-treated patient-years (ЕТРУ). ISPOR 22nd Annual International Meeting, Boston, USA, May 20-24 2017