



МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

НАЦИОНАЛЕН ЦЕНТЪР
ПО ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ И АНАЛИЗИ

МАРИАНА ДИМИТРОВА ЙОНЧЕВА-МИХАЙЛОВА

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

АВТОРЕФЕРАТ

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

Научна специалност:
“Социална медицина и здравен мениджмънт”

Научни ръководители:
Проф. д-р Петко Салчев, д.м.
Доц. Евгени Григоров, д.м

СОФИЯ, 2023 г.

Дисертационният труд е представен на 191 стандартни страници и е онагледен с 66 фигури и 72 таблици. Библиографията включва 300 литературни източника – 14 на кирилица и 286 на латиница. Във връзка с дисертационния труд са публикувани 6 статии.

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

Дисертационният труд е обсъден и предложен за защита на 27.01.2023 г. на Колегиум на дирекция „Класификационни системи, стандарти и иновации“ в НЦОЗА.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 30.03.2023 г в НЦОЗА, бул. Акад. Иван Гешов № 15.

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

СЪДЪРЖАНИЕ

Списък на използваните съкращения	4
Въведение	5
Цел, задачи, материали и методи на изследванията	7
Научна хипотеза	7
Цел	7
Задачи	7
Материали и методи.....	8
Методология на Проучване 1	9
Методология на Проучване 2	9
Методология на Проучване 3	10
Анализ и обсъждане на резултатите.....	11
Проучване 1: Ретроспективно кохортно епидемиологично проучване на пациенти със ЗД тип 2 преминали през ендокринологичен кабинет за период от 6 години и 9 месеца.	11
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.....	27
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	62
Дискусия	67
Изводи	68
Заклучение	69
Приноси	71
Публикации свързани с дисертацията	72

СПИСЪК НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ

- НЗОК – Национална здравноосигурителна каса
- ОЗТ- Оценка на здравните технологии
- СУП/СУ- Сулфанилуреа
- АНА - антихипергликемичен агент
- BMI - body mass index (индекс на телесна маса)
- CHEERS- 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
- GLP-1 - glucagon-like peptide 1 (глюкагон-подобен пептид-1)
- GLP-1RA - глюкагон-подобен пептид 1 рецепторен агонист
- HbA_{1c} - hemoglobin A1c (гликиран хемоглобин)
- 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
- PIO - Pioglitazone
- QALY - Quality Adjusted Life Year
- RCT - Рандомизирани контролирани изпитвания
- RTG - renal threshold for glucose (бъбречен праг за глюкозата)
- SBP - систолно артериално налягане
- SGLT2i - sodium/glucose co-transporter 2 inhibitor (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

ВЪВЕДЕНИЕ

Захарният диабет е метаболитно заболяване, характеризиращо се с хипергликемия, която е резултат от нарушение на инсулиновата секреция, инсулиновото действие или на двете заедно. Заболяването е хронично и се нуждае от непрекъснати здравни и фармацевтични грижи и от мотивираното участие на пациентите, за да се предотвратят острият 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.

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.

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.

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.

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.

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. MET оказва синергетичен ефект чрез инхибиране на чернодробната глюконеогенеза, като намалява производството на глюкоза в черния дроб с повече от една трета.

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 здравни-те технологии, въведен с приемането на Наредба №9/1.12.2015г. на МЗ.

Оценката на здравните технологии (ОЗТ) 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. 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.

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.

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 фармако-икономически 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).

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

Анализирани 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 експертизи¹ в РЗОК-София област и структурирани в табличен вид по следните показатели: пол, възраст, BMI, HbA1c, 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.

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**

¹ 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.)

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, MB-102-014, 2010-021375-92 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 микро-симуляционен 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 1.

ТАБЛИЦА 1. Елементи на проведения анализ

Елементи на анализа	Параметри
Сравнителни алтернативи	<i>DAPA/MET, EMPA/MET, CANA/MET</i>
Анализ на перспективата	<i>Перспектива на платеща</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.

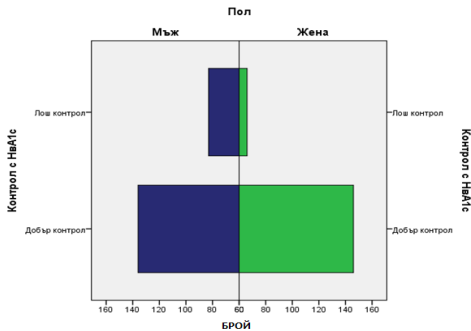
Обект на специален интерес бяха пациентите, които имаха изследвани стойности на гликирания им хемоглобин (*Контрол с HbA1c*), като общо техния брой беше 431 души.

Двумерни честотни разпределения

ТАБЛИЦА 2. 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%
Пол	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 1.
Контрол на НвА1с при жените и мъжете включени в проучването

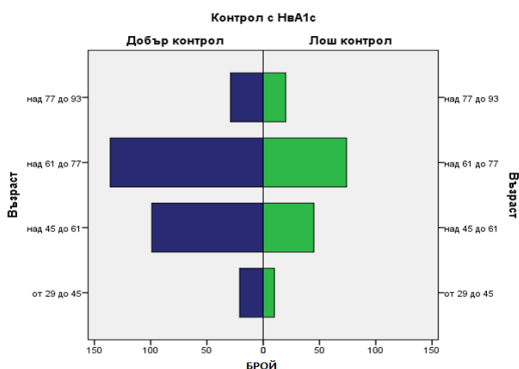
От представената фигурата на двумерното разпределение в групата на мъжете се наблюдава по голям относителен дял на добрия контрол на показателя НвА1с, а именно при 136 от общо 219 мъже. Докато лошият контрол в тази група е при 83 обекта от мъжки пол. При групата на жените, отново, може да се проследи 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 2 и Фигура 1 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 3. 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 3 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 2.
Контрол на НвА1с при различните възрастови сегменти от пациенти участващи в проучването

На фигура 2 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 4. Разпределение Възраст – Тип лечение

		Лечение				Общо	
		Ново	Старо	Комбинирано	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%
		% в рамките на Лечение	3,4%	2,0%	0,0%	1,4%	2,4%
	над 45 до 61	Брой	99	86	4	17	206
		% в рамките на Възраст	48,1%	41,7%	1,9%	8,3%	100,0%
		% в рамките на Лечение	42,7%	28,5%	33,3%	24,3%	33,4%
	над 61 до 77	Брой	115	160	7	40	322
		% 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	Брой	10	50	1	12	73
		% в рамките на Възраст	13,7%	68,5%	1,4%	16,4%	100,0%
		% в рамките на Лечение	4,3%	16,6%	8,3%	17,1%	11,9%
Общо	Брой	232	302	12	70	616	
	% 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 4).

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 лечение, 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 5. Разпределение Пол – Тип лечение

			Лечение				Общо
			Ново	Старо	Комбинирано	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	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		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%

В таблицата 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 6. Разпределение Контрол с НвА1с – Тип лечение

			Лечение				Общо
			Ново	Старо	Комбинирано	Други	
Контрол с НвА1с	Добър	Брой	114	130	5	23	272
		% within Контрол с НвА1с	41,9%	47,8%	1,8%	8,5%	100,0%
		% within Лечение	70,8%	63,1%	62,5%	63,9%	66,2%
	Лош	Брой	47	76	3	13	139
		% within Контрол с НвА1с	33,8%	54,7%	2,2%	9,4%	100,0%
		% within Лечение	29,2%	36,9%	37,5%	36,1%	33,8%
Общо	Брой		161	206	8	36	411
	% within Контрол с НвА1с		39,2%	50,1%	1,9%	8,8%	100,0%
	% within Лечение		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

В таблица 6 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 НвА1с е 70,8%, а лошият контрол 29,2%. Това процентно разпределение е показателно за добрия ефект

от новия тип лечение. При старият тип провежда-но лечение отново се наблюдава по-висок дял на добрия контрол в сравнение с лошия контрол, но тук процентния дял на добрия контрол е 63,1%, а при лошия 36,9%. При така установените процентни съотноше-ние се очертава по-добро влияние на новия тип прилагано лечение.

ТАБЛИЦА 7. Разпределение Основна диагноза – Тип лечение

			Лечение				Общо
			Ново	Старо	Комбинирано	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 7 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“ процентния 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 8. Разпределение Основна диагноза – Контрол с НвА1с

		Контрол с НвА1с		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 НвА1с	65,8%	57,6%	63,0%
	Брой	5	7	12
Неинсулинозависим захарен диабет с бъбречни усложнения	% within Основна диагноза	41,7%	58,3%	100,0%
	% within Контрол с НвА1с	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 НвА1с	32,4%	36,7%	33,8%
	Брой	0	1	1
Неинсулинозависим захарен диабет с периферни съдови усложнения	% within Основна диагноза	0,0%	100,0%	100,0%
	% within Контрол с НвА1с	0,0%	,7%	,2%
Общо	Брой	272	139	411
	% within Основна диагноза	66,2%	33,8%	100,0%
	% within Контрол с НвА1с	100,0%	100,0%	100,0%

В таблицата е представено разпределението между основната диагноза и контролът с показателя НвА1с. 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 9 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 9. Разпределение BMI index - Контрол с НвА1с

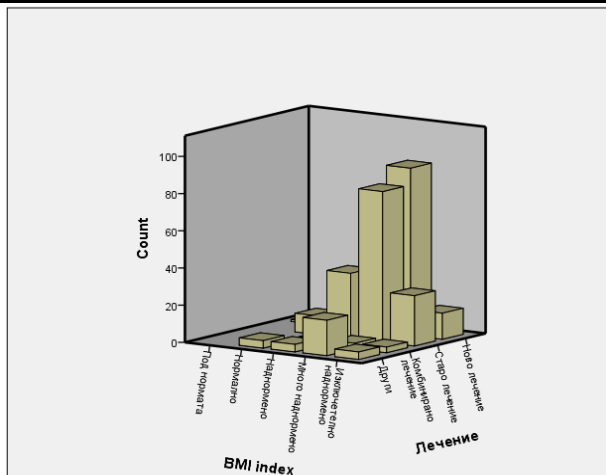
			Контрол с НвА1с		Общо
			Добър контрол	Лош контрол	
BMI index	Под нормата	Брой	1	0	1
		% within BMI index	100,0%	0,0%	100,0%
		% within Контрол с НвА1с	,7%	0,0%	,4%
	Нормално	Брой	6	4	10
		% within BMI index	60,0%	40,0%	100,0%
		% within Контрол с НвА1с	4,0%	5,4%	4,5%
	Наднормено	Брой	30	15	45
		% within 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%	

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 10. Разпределение BMI index – Тип лечение

			Лечение				Общо
			Ново	Старо	Комбинирано	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%
	Над-нормено	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 над-нормено	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%	
Исключително над-нормено	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 3. Съпоставка на вида на лечението спрямо BMI index представена в триизмерен формат

На горната таблица 10 и фигура 3 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.

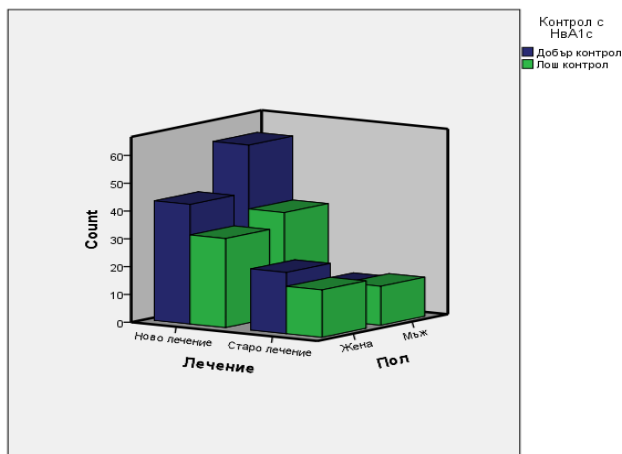
ТАБЛИЦА 11. *Разпределение Тип BMI index – Контрол с НвА1с разделени в 2 групи по тип лечение*

			Контрол с НвА1с		Общо	
			Добър контрол	Лош контрол		
Лечение						
Ново лечение	BMI index	Под нормата	Брой	1	0	1
			% within BMI index	100,0%	0,0%	100,0%
			% within Контрол с НвА1с	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%
	Над-нормено	Брой	10	7	17	
		% within BMI index	58,8%	41,2%	100,0%	
		% within Контрол с НвА1с	15,4%	25,0%	18,3%	
	Много над-нормено	Брой	43	19	62	
		% within BMI index	69,4%	30,6%	100,0%	
		% within Контрол с НвА1с	66,2%	67,9%	66,7%	
	Изключително над-нормено	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	BMI 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%
		Над-нормено	Брой	18	7	25
			% within BMI index	72,0%	28,0%	100,0%
		% within Контрол с НвА1с	26,1%	18,9%	23,6%	
	Много над-нормено	Брой	32	22	54	
		% within BMI index	59,3%	40,7%	100,0%	
		% within Контрол с НвА1с	46,4%	59,5%	50,9%	
	Изключително над-нормено	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 11 е представено двумерното разпределение между BMI 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 BMI 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.

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 BMI при старото лечение.



ФИГУРА 4. Съпоставка на вида на лечението спрямо пола представена в триизмерен формат

В фигура 4 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. Коемо 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 BMI- 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 12. Кръстосана таблица включваща вида лечение и BMI

Лечение		BMI				Общо
		Нормално	Над-нормено	Много над-нормено	Исключително над-нормено	
Ново лечение	Брой	3	42	63	13	121
	% within Лечение	2,5%	34,7%	52,1%	10,7%	100,0%
	% within BMI	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 BMI	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 BMI	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 BMI	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 BMI	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 BMI	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

В таблица 12 е представено разпределението между BMI 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 13. Кръстосана таблица включваща вида лечение и контрола с HbA1c

Лечение		Контрол с HbA1c		Общо
		Добър контрол	Лош контрол	
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 13 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 14. Средно равнище на показателя HbA1c през периода 2014-2020 г. и изчисленият за него темп на прираст

Година	HbA1c	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 ниво-то 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 5. 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 15. Разпределение на променливата показателя за контрол НвА1с

Лечение	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
НвА1с Ново лечение	161	7,06	1,400	,110
НвА1с 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 15).

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 7,72 със стандартно отклонение $\pm 1,558$.

В ТАБЛИЦА 16 са представени емпирични резултати за проверката на хипотезата дали наблюдаваната разлика между средните на двете групи лечения е статистически значима.

ТАБЛИЦА 16. 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	Equal variances assumed	1,17	0,28	-2,268	364	0,024	-0,356	0,157	-0,67	-0,05
	Equal variances not assumed			-2,297	57,374	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 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 Sig=0.024<0.05= α , 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 7.72±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 17. *Разпределение на променливите тип провеждано лечение и контрол с НвА1с*

Лечение		Контрол с НвА1с		Общо
		Добър контрол	Лош контрол	
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 17 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 18. *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		

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

В таблица 18 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 19. 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 19 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 НbA1с, 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 дискриптивно 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 20** са представени данни за разпределението на трите изследвани фармакологични групи лекарства по години в своето абсолютно изражение.

ТАБЛИЦА 20. 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.

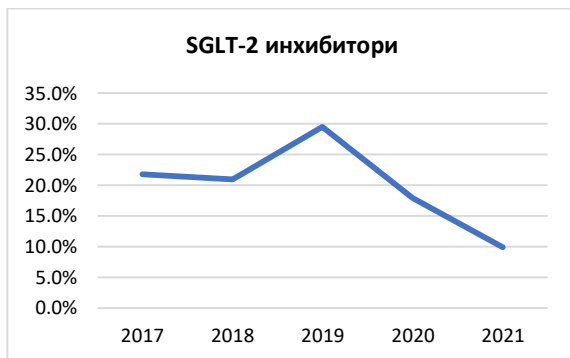
В ТАБЛИЦА 21 са представени данни за разпределението на трите групи медикаменти по години в своето процентно изражение.

ТАБЛИЦА 21. *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%

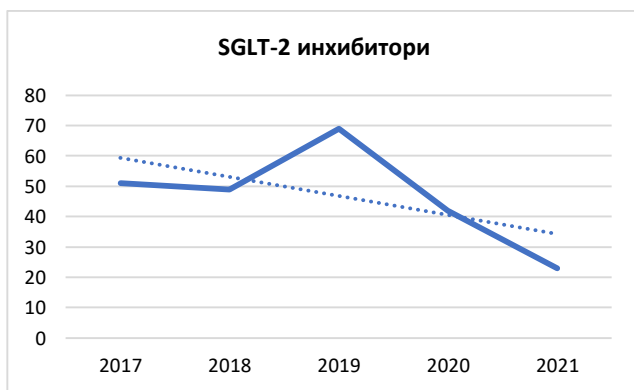
От таблица 21 за разпределение на трите изследвани фармакологични групи медикаменти по години в своето процентно изражение се вижда една тенденция за покачване на предписването в годините на фармакологичната група на GLP-1 агонистите. Не може да се очертае тенденция на предписването на другите две фармакологични 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 6 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 изписани 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 пониско ниво от 10%. Като цяло се наблюдава понижаване на предписването на лекарствата от фармакологичната група на SGLT-2 инхибиторите.



ФИГУРА 6. Промяна в относителния дял на лекарствата от фармакологичната група на SGLT-2 инхибиторите в периода от 2017 до 2021г.

На фигура 7 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 7. 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. 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 $0,05$.

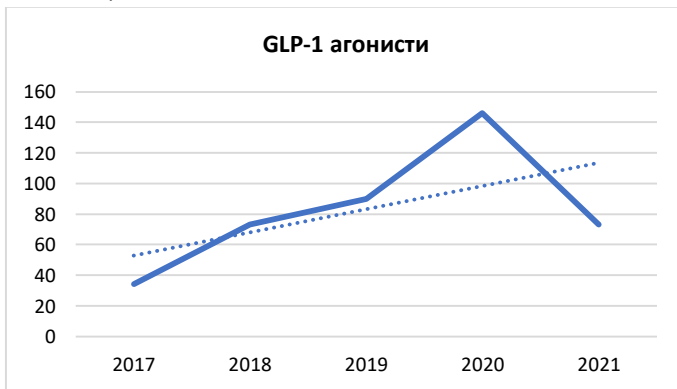
От резултатите от проведените тестове се вижда, че няма ясно изразена тенденция на развитие, но от графиката на ФИГУРА 7 се вижда, че несъмнено има понижаване в нивата на предписване на медикамента като изключение 2019г., през която се е наблюдавало увеличение.

На фигура 8 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 8. Разпределение на лекарствата от фармакологичната група на GLP-1 агонисти в периода от 2017 до 2021г.

На фигура 9 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 9. 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.

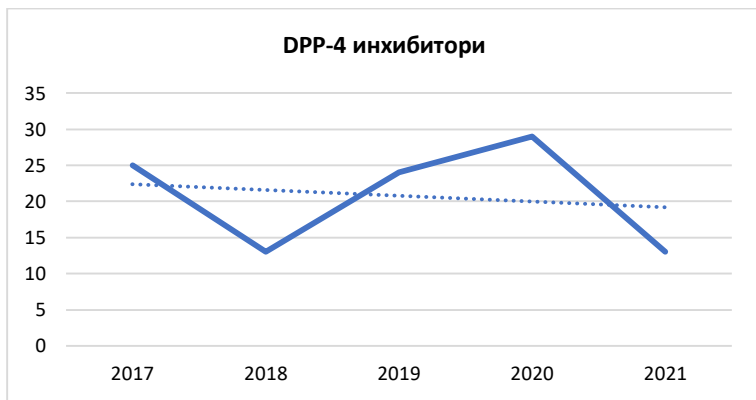
От резултатите от проведените тестове се вижда, че няма ясно изразена тенденция на развитие, но от графиката се вижда, че несъмнено има увеличение в нивата на предписване на медикамента като изключим последната 2021г., през която се наблюдава намаление.

На фигура 10 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 10. Разпределение на лекарствата от фармакологичната група на DPP-4 инхибитори в периода от 2017 до 2021г.

На фигура 11 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 11. 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. 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 11 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.

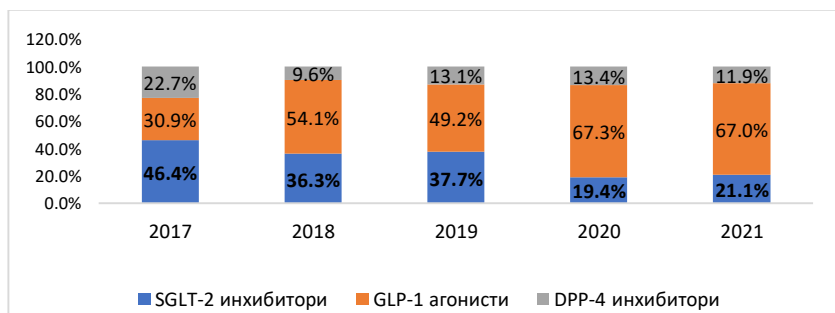
В таблица 22 е представено разпределението на групите лекарства във всяка от годините в тяхната процентна форма по години.

ТАБЛИЦА 22. 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 22) се вижда, че през 2017 година преваляра предписването на лекарства от фармакологичната група на SGLT-2 инхибиторите. След това от 2018 до 2021 година преваляра 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 12 може да се проследи предписването и на трите медикамента през отделните години, които обхваща изследването, които минават през одобрение на НЗОК. Като ясно се очетава, 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.



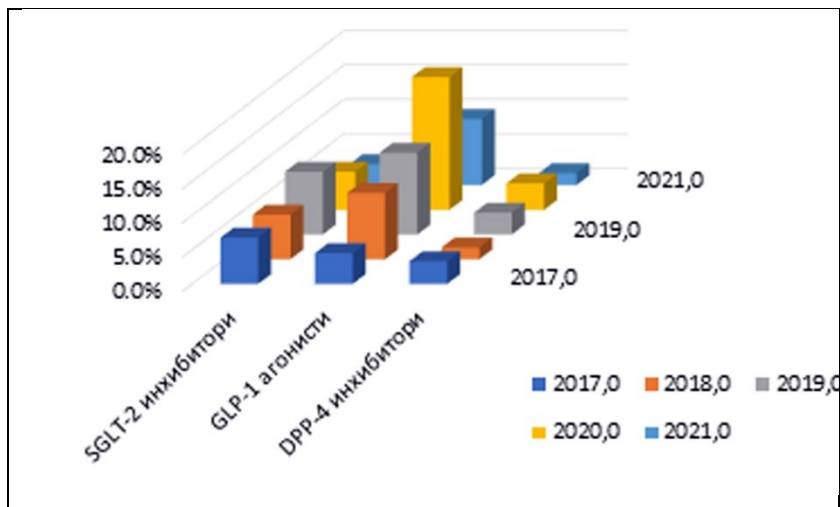
ФИГУРА 12. Предписване на трите фармакологични групи лекарства през отделните години

На ТАБЛИЦА 23 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 23. Разпределение на групите медикаменти по години като процентен дял от общия брой

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

На изображението на фигура 13 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 13. Триизмерно 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 желаните контролни нива 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**

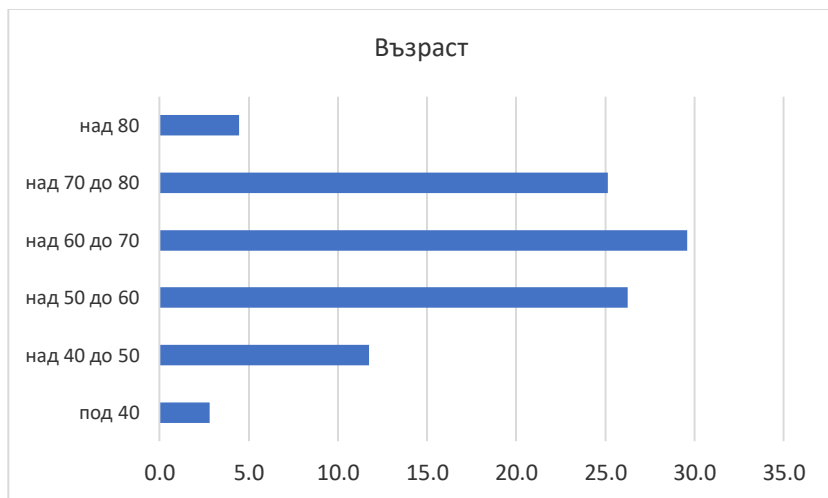
Антропометрични данни

На фигура 14 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%.



ФИГУРА 14.
Графично разпределение на пациентите по пол

На фигура 15 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%.



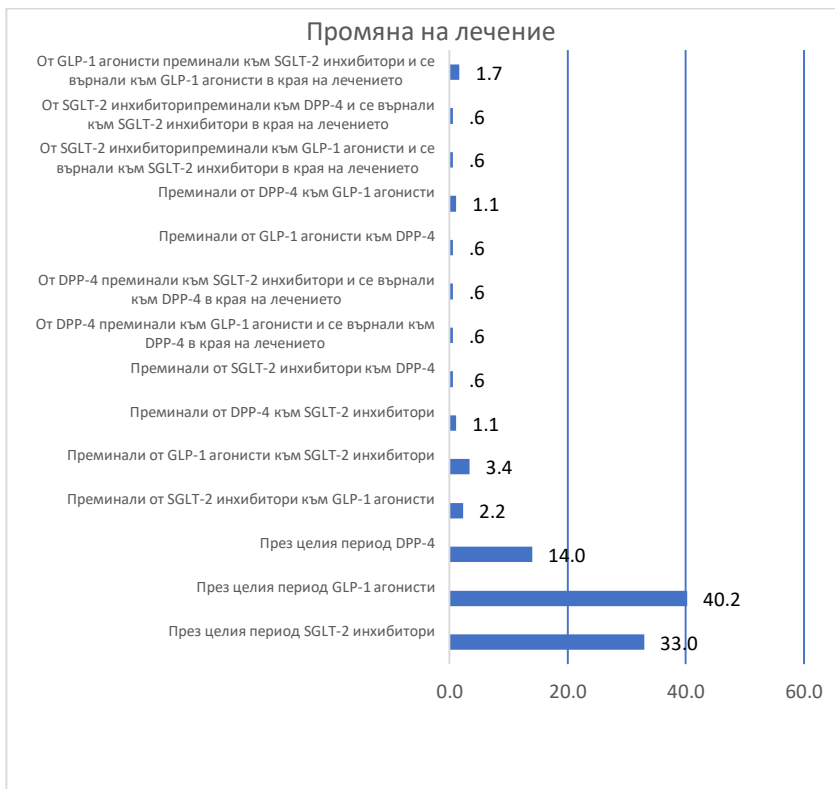
ФИГУРА 15. Разпределение по възраст на изследваните пациенти

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 24. 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 24 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 16. Промяна на лечението и преминаване от една фармакологична група лекарства към друга

На фигура 16 нагледно 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.

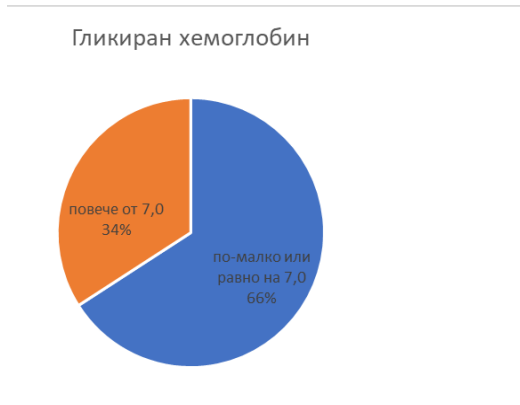
ТАБЛИЦА 25. Разпределение по фармакологични групи лекарства

		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 25 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.

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 лекарства-та 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.

В фигура 17 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 17.
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 26. 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

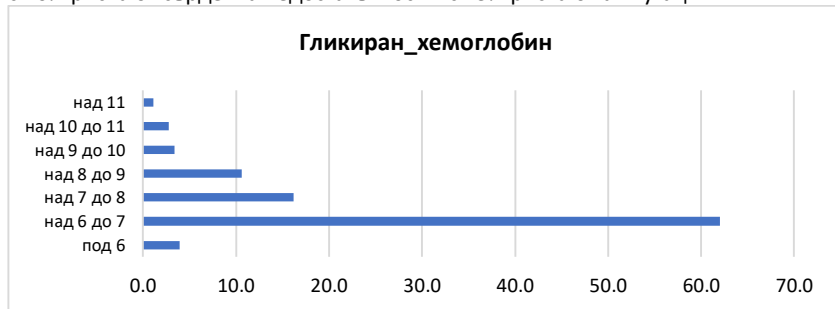
В ТАБЛИЦА 26 са представени данни за състоянието на пациентите относно показателя гликиран хемоглобин. От всички пациенти 65,9% са преминали от стойности по-високи от 7,0 към стойности по-ниски от 7,0. Най-малко от пациентите преминали от стойности по-ниски от 7,0 към по-високи от 7,0 или това са 0,6% или само един пациент на фона на 179 изследвани пациенти.

ТАБЛИЦА 27. 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 27 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.

На фигура 18 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. 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 18. 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 HbA1c. 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 HbA1c под 7.0%.

• *Двумерни честотни разпределения*

1. **Промяна на лечение/ HbA1c при последното посещение**

ТАБЛИЦА 28. *Разпределение промяна на лечението - гликиран хемоглобин в абсолютни стойности*

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	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	

В таблица 28 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 29. *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%

На ТАБЛИЦА 29 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 30. *Разпределение промяна на лечение- състояние относно гликиран хемоглобин – абсолютни стойности*

Промяна на лечение * Състояние относно гликиран хемоглобин Crosstabulation						
		Състояние относно гликиран хемоглобин				Общо
		Преминали от стойности по-високи от 7,0 към по-ниски	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	

На ТАБЛИЦА 30 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-1агонисти 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 31 Процентното разпределение между промяната в лечението и състоянието на пациентите относно гликирания хемоглобин.

Промяна на лечение * Състояние относно гликиран хемогломинн Crosstabulation						
		Състояние относно гликиран хемогломинн				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%

На ТАБЛИЦА 31 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 по-малобройна, 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.

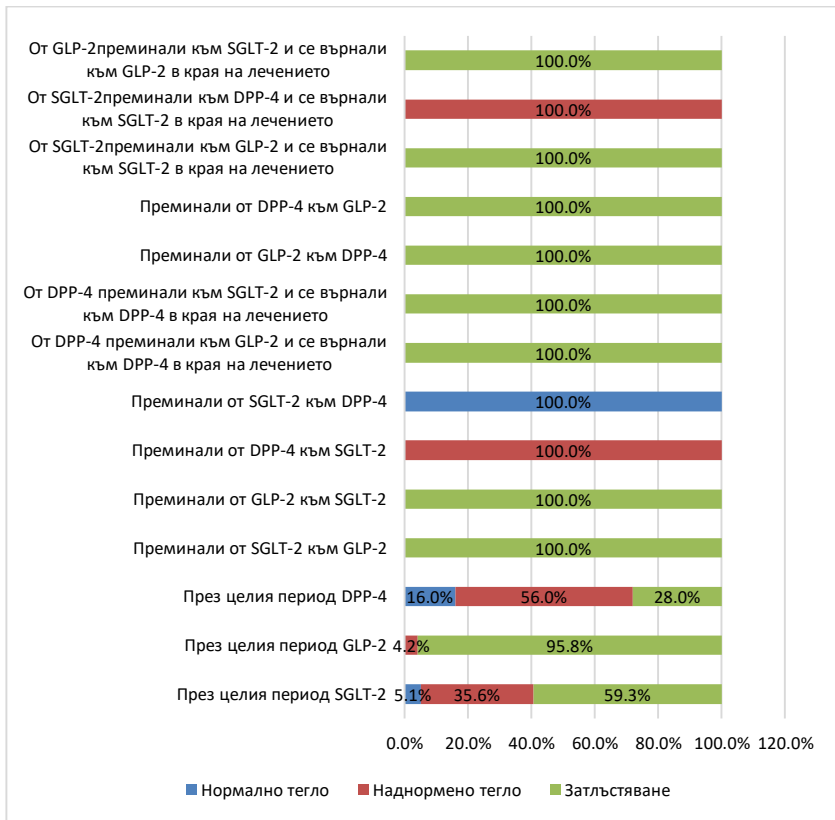
В групата „От SGLT-2 инх. преминали към DPP-4 инх. и се върнали към SGLT-2 инх. в края на лечението“ се наблюдава само 1 пациент, който от стойности на показателя по-високи от 7,0 са преминали към по-ниски.

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 32. Разпределение на пациентите по Промяна на лечение/ BMI – абсолютни стойности

		Промяна на лечение * BMI- groups Crosstabulation				Общо
		BMI- groups			Общо	
		Нормал- но тегло	Наднор- мено тегло	Затлъстя- ване		
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 19. Графично представяне на разпределението на пациентите по промяна на лечение/ BMI в процентни стойности (по тип лечение)

На ФИГУРА 19 е представено разпределението на пациентите по промяната в лечението и боди-мас индекс (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 33. Разпределението на пациентите по промяна на лечение/ BMI в процентни стойности (по BMI)

Промяна на лечение * BMI- groups Crosstabulation					
		BMI- groups			Общо
		Нормално тегло	Наднормено тегло	Затлъстяване	
% within BMI- groups					
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%

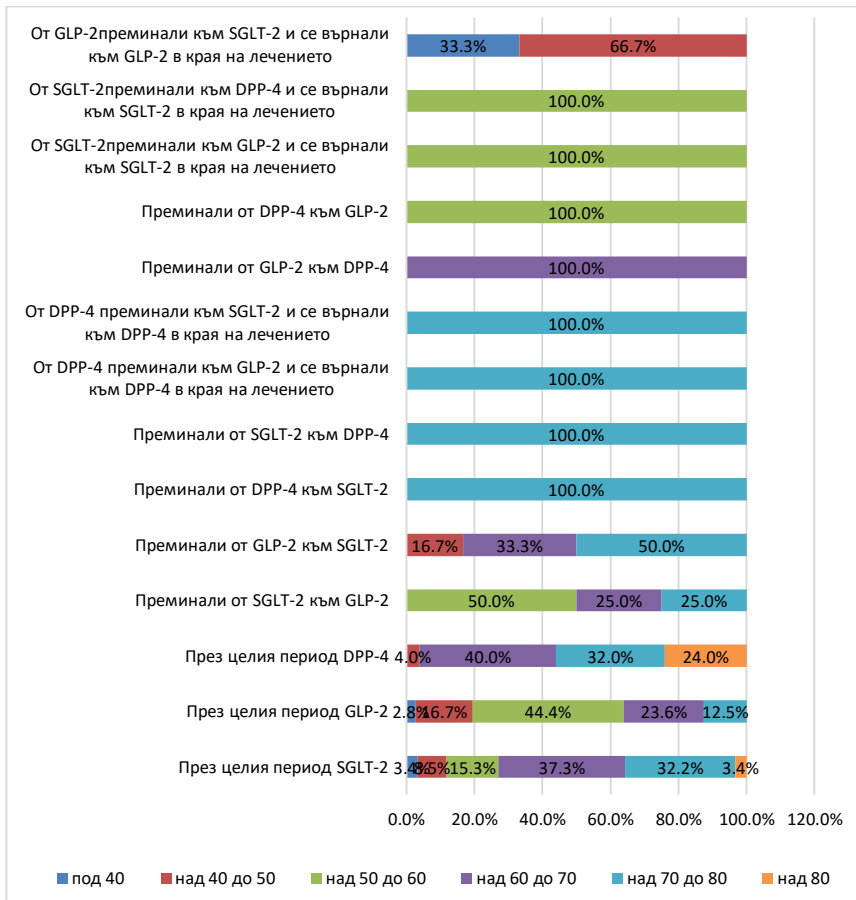
От групата с нормално тегло най-много пациенти са на лечение с DPP-4 инх. - 50%, следвани от тези на лечение със SGLT-2 инх. – 37.5%. От групата с наднормено тегло, най-много пациенти са на лечение със SGLT-2 инх.- 51.2%, следвани от тези на лечение с DPP-4 инх.- 34.1%. От групата с наднормено тегло 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 34. 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 20. Графично представяне на разпределението на пациентите по Промяна на лечение/Възраст- процентни стойности (по тип лечение)

На ФИГУРА 20 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 35. Разпределението на пациентите по Промяна на лечение/Възраст-процентни стойности (по възрастови групи)

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	
% within Възраст_групи								
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%	

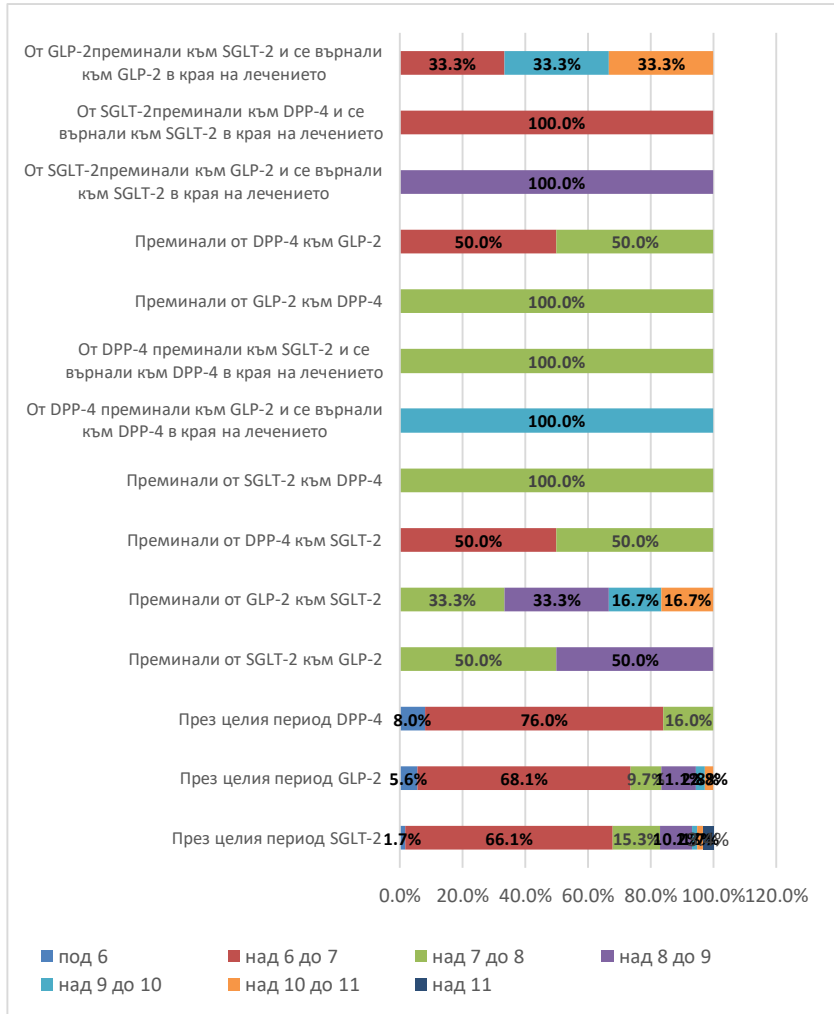
От таблицата за разпределение на типа лечение по възрастови групи се вижда, че във възрастовата група 40-60 год. (т.е. в активна възраст) най-често са предписвани медикаменти от групата на GLP-1 агонистите, следвано от медикаментите от групата на SGLT-2 инх. Във възрастовата група над 60 до 70 години 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 36. Разпределение на пациентите по Промяна на лечение/ Гликиран хемоглобин в 7 групи според стойността на показателя- абсолютни стойности

Промяна на лечение * Гликиран_хемоглобин Промяна на лечение *		Гликиран_хемоглобин Crosstabulation							
		Гликиран_хемоглобин							
		под 6	над 6 до 7	над 7 до 8	над 8 до 9	над 9 до 10	над 10 до 11	над 11	Общо
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	

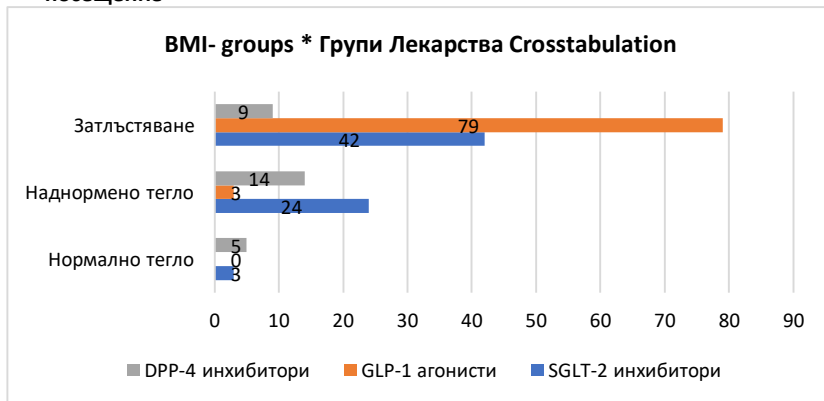
На таблица 36 е представено разпределението на Промяна на лечение и Гликиран хемоглобин, като тук, за разлика от предишното сходно разпределение са представени данни за гликирания хемоглобин разделен на по-малки стойности за по-точно представяне на разпределението. В трите групи, в които се използва 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.



ФИГУРА 21. Графично представяне на разпределението промяна на лечение/НВА1с в 7 групи според стойността на показателя НВА1с-процентни стойности

На фигурата 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.

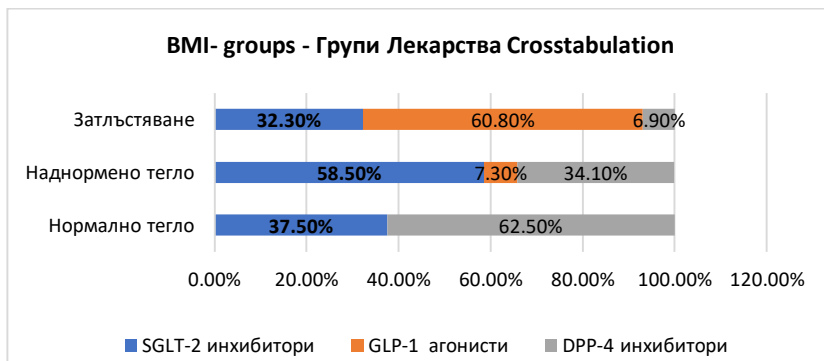
6. Двумерно разпределение по BMI/ Групи лекарства при последното им посещение



ФИГУРА 22. 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.



ФИГУРА 23. Графично представяне на разпределението на пациентите по BMI/ Групи лекарства- процентни стойности

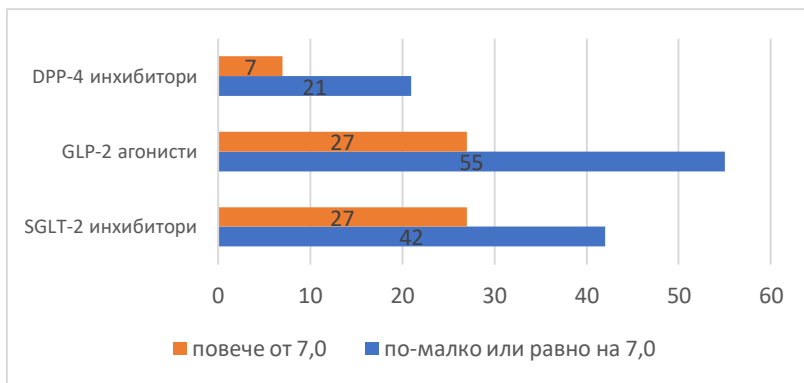
Тук е представено разпределението на BMI индекса и групите лекарствени средства в процентна форма през последното тяхно посещение.

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

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



ФИГУРА 24. 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

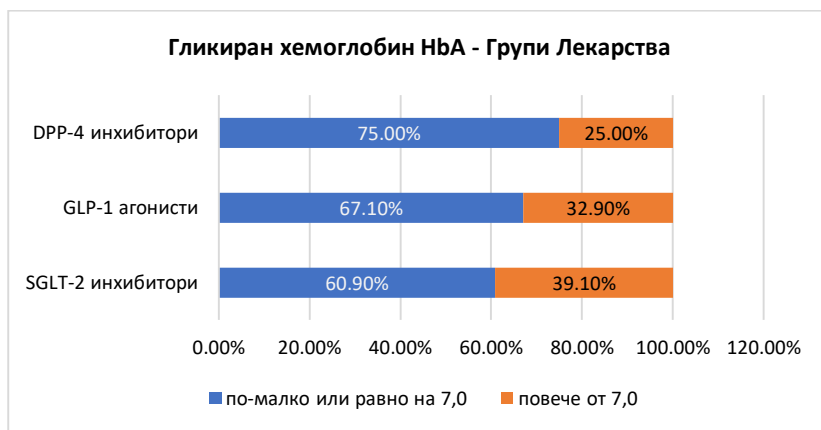
SGLT-2 инхибитори със стойност на показателя гликиран хемоглобин повече от 7 се наблюдават 27 пациенти, а 42 са тези със стойност на показателя по-малко или равно на 7,0.

ТАБЛИЦА 38. *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 25. *Графично представяне на разпределението на пациентите по Гликиран хемоглобин HbA1c/ Групи Лекарства- процентни стойности*

На 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 39. Разпределение на пациентите по Гликиран хемоглобин/пол- абсолютни стойности

Гликиран хемоглобин HbA groups * Пол Crosstabulation

Брой

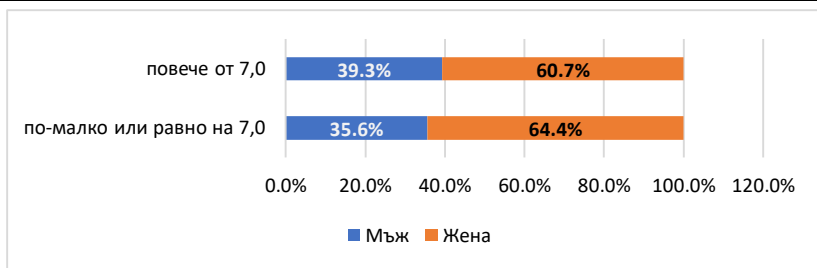
		Пол		Общо
		Мъж	Жена	
Гликиран хемоглобин HbA groups	по-малко или равно на 7,0	42	76	118
	повече от 7,0	24	37	61
Общо		66	113	179

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 40. Гликиран хемоглобин HbA groups * Пол Crosstabulation

% within Гликиран хемоглобин HbA groups

		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 26. Графично представяне на разпределението на пациентите по Гликиран хемоглобин и пол- процентни стойности по отношение на HbA1c

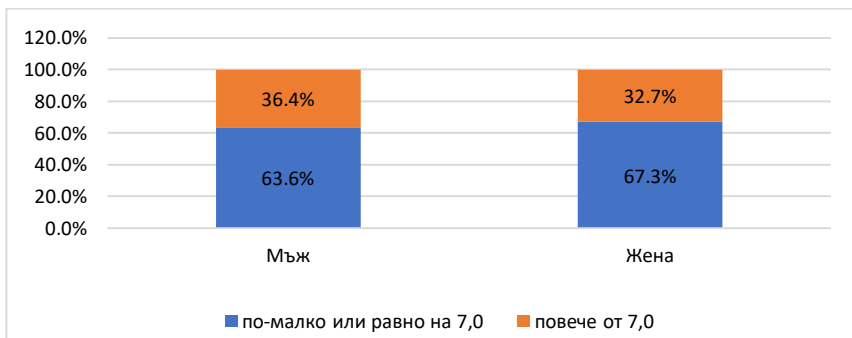
В групата на пациентите със стойности на гликирания хемоглобин по-малко или равно на 7,0 са повече жените от мъжете или са 64,4%, а мъжете са 35,6%. В групата на тези със стойност на показателя повече от 7,0 жените са 60,7%, а мъжете 39,3%.

ТАБЛИЦА 41. *Разпределение на пациентите по HbA1c и пол- процентни стойности по пол*

Гликиран хемоглобин HbA groups * Пол Crosstabulation

% within Пол

		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 27. *Графично представяне на разпределението на пациентите по HbA1c и пол- процентни стойности по пол*

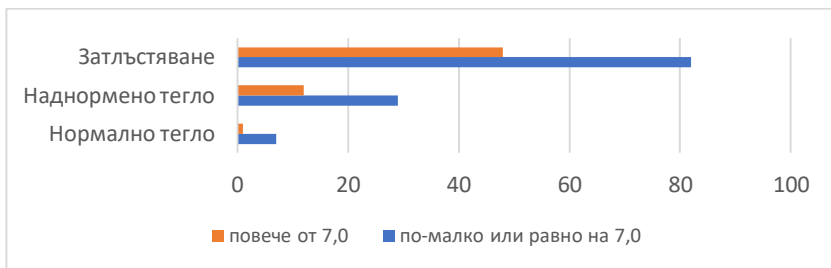
В групата на мъжете пациентите със стойности на гликирания хемоглобин по-малко или равно на 7,0 са повече или 63,6%, а тези със стойност на показателя повече от 7,0 са 36,4%. В групата на жените пациентите със стойности на гликирания хемоглобин по-малко или равно на 7,0 са отново повече или 67,3%, а 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 42. *Разпределение на пациентите по HbA1c и BMI- абсолютни стойности*

Гликиран хемоглобин HbA groups * BMI- groups Crosstabulation

Брой		BMI- groups			Общо
		Нормално тегло	Наднорменно 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 28. Графично представяне на разпределението на пациентите по HbA1c и BMI- абсолютни стойности

На ТАБЛИЦА 42 и ФИГУРА 28 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 43. 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

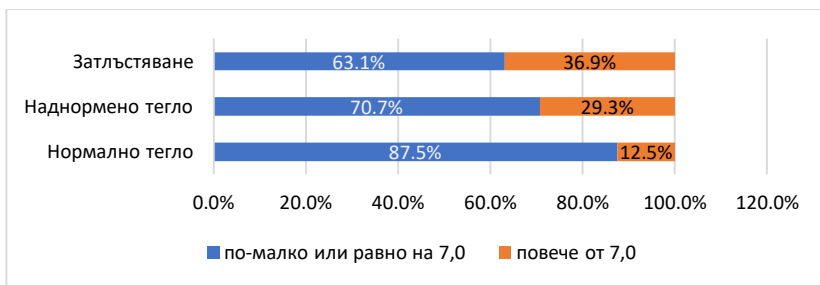
		BMI- groups			Общо
		Нормално тегло	Наднормено тегло	Затлъстяване	
Гликиран хемоглобин	по-малко или равно на 7,0	5,9%	24,6%	69,5%	100,0%
HbA groups	повече от 7,0	1,6%	19,7%	78,7%	100,0%
Общо		4,5%	22,9%	72,6%	100,0%

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 44. 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	по-малко или равно на 7,0	87,5%	70,7%	63,1%	65,9%
HbA groups	повече от 7,0	12,5%	29,3%	36,9%	34,1%
Общо		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%



ФИГУРА 29. Графично представяне на разпределението на пациентите по HbA1c и BMI- процентни стойности в групите на BMI.

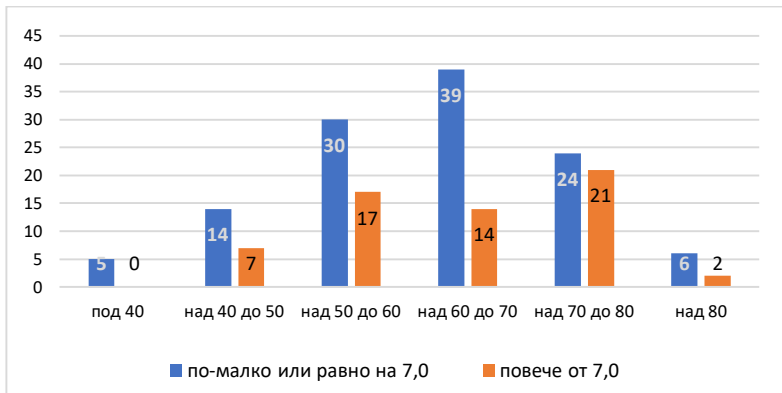
На таблицата и фигурата по-горе е представено процентното разпределение на гликирания хемоглобин в групите на BMI. В групата „Нормално тегло“ се наблюдава най-голям дял на пациентите със стойности на показателя по-малко или равно на 7,0, а именно 87,5%. Най-нисък е делът на тези пациенти с добър контрол 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 3Д тип2 изразен с HbA1c.

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

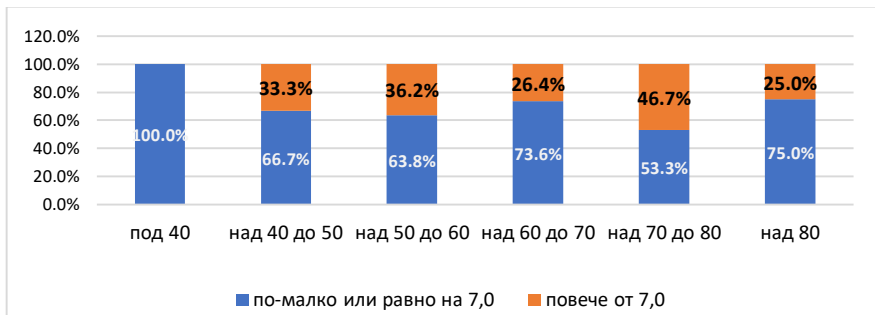
ТАБЛИЦА 45. Разпределение на пациентите по HbA1c и възрастови групи- абсолютни стойности

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	24	6	118
	повече от 7,0	0	7	17	14	21	2	61
Общо		5	21	47	53	45	8	179



ФИГУРА 30. Графично представяне на разпределението на пациентите по HbA1c и възрастови групи- абсолютни стойности

На 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.



ФИГУРА 31. Графично представяне на разпределението на пациентите по HbA1c и възрастови групи- процентни стойности

На 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 46.

ТАБЛИЦА 46. Основни параметри на икономически оценки на здравни технологии и SGLT2i/MET за лечение на ЗД тип 2

Автор, година	Страна	Целева популация	Основни параметри	Алтернативни терапии	Δ QALY	Δ costs	ICER														
<i>Nesfian et al., 2018</i>	САЩ	ЗД тип 2	<ul style="list-style-type: none"> Перспектива: здрава, платец Разходи: преци, здравни Времеви хоризонт: 30 години Дисконтиране: 3.0% Моделиране: ECHO- ЗД тип 2 Анализ на чувствителността: PSA 	CANA/MET vs. DAPA/MET	+0,08	-\$ 13 991	CANA/MET доминира														
								Мексико	ЗД тип 2	<ul style="list-style-type: none"> Перспектива: здрава, платец Разходи: преци, здравни Времеви хоризонт: 40 години Дисконтиране: 3.5% Моделиране: ECHO- ЗД тип 2 Анализ на чувствителността: PSA 	CANA/MET vs. SITA/MET	+0,31	-\$ 2217	CANA/MET доминира							
															Дания	ЗД тип 2	<ul style="list-style-type: none"> Перспектива: здрава, платец Разходи: преци, здравни Времеви хоризонт: 20 години Дисконтиране: 5.0% Моделиране: ECHO- ЗД тип 2 Анализ на чувствителността: PSA 	CANA/MET vs. SITA/MET	+0,16	+\$ 134	\$ 834/QALY
<i>Sabatie et al., 2015</i>	Норвегия	ЗД тип 2	<ul style="list-style-type: none"> Перспектива: здрава, платец Разходи: преци, здравни Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3.0% Моделиране: CFDM Анализ на чувствителността: PSA 	DAPA/MET vs. SITA/MET	+0,247	+€ 1340	€ 5424/QALY														
	Швеция	ЗД тип 2	<ul style="list-style-type: none"> Перспектива: здрава, платец Разходи: преци, здравни Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3.0% Моделиране: CFDM Анализ на чувствителността: PSA 	DAPA/MET vs. SITA/MET	+0,236	+€ 1125	€ 4769/QALY														
	Полша	ЗД тип 2	<ul style="list-style-type: none"> Перспектива: здрава, платец Разходи: преци, здравни Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3.0% Моделиране: IMS Core Diabetes model Анализ на чувствителността: PSA 	DAPA/MET vs. SITA/MET	+0,278	+€ 1695	€ 6093/QALY														
<i>Szmurlo et al., 2014</i>	Велико-Британия	ЗД тип 2	<ul style="list-style-type: none"> Перспектива: здрава, платец Разходи: преци, здравни Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3.5% Моделиране: CFDM Анализ на чувствителността: PSA 	DAPA/MET vs. SITA/MET	+0,09	-z1 4136	z1 45 008/QALY														
								<ul style="list-style-type: none"> Перспектива: здрава, платец Разходи: преци, здравни Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3.5% Моделиране: CFDM Анализ на чувствителността: PSA 	DAPA/MET vs. DPP-4i/MET	+0,032	+€ 216	€ 6761 /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,

ЕЧНО-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

<i>Tznetakos et al., 2016</i>	Гърция	ЗД тип 2	<ul style="list-style-type: none"> Перспектива: здравна, платещ 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
<i>Charakopou et al., 2015</i>	Велико-британия	ЗД тип 2	<ul style="list-style-type: none"> Перспектива: здравна, платещ Разходи: преки, здравни Времени хоризонт: до живот Дисконтиране: 3,5% Моделирание: CFDM Анализ на чувствителността: PSA 	DAPA/MET vs. SUL/MET	+0,467	+€ 1246	€ 17 695/QALY
<i>Gourzoulidis et al., 2018</i>	Гърция	ЗД тип 2	<ul style="list-style-type: none"> Перспектива: здравна, платещ Разходи: преки, здравни Времени хоризонт: до живот Дисконтиране: 5,0% Моделирание: ЕЧНО-ЗД тип 2 Анализ на чувствителността: PSA 	EMPA/MET vs. MET	+0,92	+€ 4235	€ 4633/QALY
<i>Aguiar-Ibanez et al., 2014</i>	Велико-британия	ЗД тип 2	<ul style="list-style-type: none"> Перспектива: здравна, платещ Разходи: преки, здравни Времени хоризонт: 40 години Дисконтиране: 3,5% Моделирание: JADE Анализ на чувствителността: PSA 	EMPA/MET vs. CANA/MET	+0,011	+€ 192	€ 17 445 /QALY
<i>Daacke et al., 2016</i>	Велико-британия	ЗД тип 2	<ul style="list-style-type: none"> Перспектива: здравна, платещ Разходи: преки, здравни Времени хоризонт: 40 години Дисконтиране: 3,5% Моделирание: UKPDS Анализ на чувствителността: PSA 	EMPA/MET vs. MET	+0,9	+€ 3971	€ 4365/QALY
<i>Iannazzo et al., 2017</i>	Италия	ЗД тип 2	<ul style="list-style-type: none"> Перспектива: здравна, платещ Разходи: преки, здравни Времени хоризонт: до живот Дисконтиране: 3,0% Моделирание: UKPDS Анализ на чувствителността: PSA 	EMPA/MET vs. MET	+1,0	+€ 4708	€ 4811/QALY
<i>Mettam et al., 2016</i>	Канада	ЗД тип 2	<ul style="list-style-type: none"> Перспектива: здравна, платещ Разходи: преки, здравни Времени хоризонт: до живот Дисконтиране: 5,0% Моделирание: UKPDS Анализ на чувствителността: PSA 	EMPA/MET vs. MET	+0,74	+\$ 4447	\$ 5977/QALY

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 47.

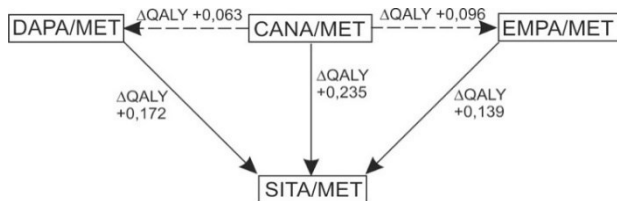
ТАБЛИЦА 47. Сравнителен анализ на структурата и дизайна на клиничните изпитвания

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
Бр. 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 анализираните клинични изпитвания е възможно косвено сравнение на моделираните здравни ползи на алтернативните терапии SGLT2i/MET.

Моделираните здравни ползи за пациентите в приложения микросимулационен 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 32.



ФИГУРА 32. 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 48.

ТАБЛИЦА 48. 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 49.

ТАБЛИЦА 49. 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, Канада, Мексико, Полша, Великобритания.

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 фармакоикономически 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 консенсусните препоръки за поведение в реалната клинична практика.

При съпоставянето на BMI и постигането на добър гликемичен контрол в проведеното проучване (проучване 2) се установява, че колкото е по-високо теглото/BMI и степента на наднорменост, толкова по-малък процент от пациентите постигат добър гликемичен контрол изразен с показателя HbA1c 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 увеличаване 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 фармакоикономически 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 HbA1c 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 HbA1c 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 HbA1c между групата на новото лечение (HbA1c $7.06 \pm 1,4$) и групата на старото лечение (HbA1c $7.72 \pm 1,558$) и съответно се потвърждава по-добрият 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 HbA1c 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 делът 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 проведеният фармакоикономически анализ от типа разход/ефективност на SGLT2i/MET терапиите се стига до извода, че оценяваните нови здравни технологии са разходноефективни 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)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 организа-ции 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 обществено 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 заболелите. Препоръчва се правителството да финансира и възложи на Националния център по обществено 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 HbA1c 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, BMI, 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 BMI 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 увеличаване брутен вътрешен продукт на човек от населението в България.

Публикации свързани с дисертацията

1. **Йончева М**, Пакерова Б. Новите технологии в управлението на Захарен диабет тип 2. *Medical Magazine (ISSN 1314-9709)*. 2019;64(4):40-46.
2. **Йончева М**, Арнаудова М. Историческо развитие на средствата за лечение на Захарен диабет. *Medical Magazine (ISSN 1314-9709)*. 2019;67(7):46-49.
3. Тотомирова Ц, Даскалова И, Арнаудова М, **Йончева М**. Роля на GLP-1 агонистите в лечението на ЗД тип 2. *Medinfo (ISSN 1314-0345)*. 2019;9:68-75.
4. Веков Т, Драганова М, **Йончева М**. Сравнителен икономически анализ на ефективността на разходите за SGLT2 инхибиторите в комбинация с metformin за лечение на пациенти с диабет тип 2 в България. *Обща медицина (ISSN 1311-1817)*. 2019;21(1):38-44.
5. Тотомирова Ц, Арнаудова М, **Йончева М**, Арабаджиева И. Терапевтичен подход за постигане на оптимален гликемичен контрол при пациенти със Захарен диабет тип 2. *Medical Magazine (ISSN 1314-9709)*. 2021;85(2):44-49.
6. Ночева Х, **Йончева М**, Белчева В, Григоров Е. Захарен диабет и хипергликемия- патогенеза: фокус върху SGLT-инхибиторите. *Годишник по болнична фармация (ISSN 2367-8763)*. 2021;7(1):51-61.

Участия в научни конференции и конгреси

1. **М. Йончева**. Оценка на здравните технологии на лекарства за ЗД тип 2-необходимост и ползи, презентация на *XI Национален конгрес на Българска Диабетна Асоциация с международно участие 22-24 септември 2017г., гр.Несебър, България*.
2. **Йончева М**, Даскалова И, Арнаудова М, Тотомирова Цв, Михайлов В. Новите технологии в управлението на захарен диабет тип 2. *XIII национален конгрес на Българската диабетна асоциация с международно участие 31 май-2 юни 2019, гр.Девин, България. ISBN 978-619-7196-53-5*
3. Тотомирова Цв, Даскалова И, Арнаудова М, **Йончева М**. Употреба на продължителното глюкозно мониториране (CGM) за оценка на хипогликемичните епизоди при тип 2 захарен диабет. *XIII национален конгрес на Българската диабетна асоциация с международно участие 31 май-2 юни 2019, гр.Девин, България – презентация. ISBN 978-619-7196-53-5*