

Том 8, кн. 3

ISSN 1313-860X

Vol. VIII, №3

БЪЛГАРСКО  
СПИСАНИЕ  
ЗА ОБЩЕСТВЕНО  
ЗДРАВЕ

2016

BULGARIAN  
JOURNAL  
OF PUBLIC  
HEALTH



Издание на  
Националния център по  
обществено здраве и анализи



Published by  
the National Center of  
Public Health and Analyses

#### **ЦЕЛ И ОБХВАТ**

"Българско списание за обществено здраве" е многопрофилно списание, което включва публикации в областта на здравната политика и практика, здравния мениджмънт и икономика, епидемиология на неинфекциозните и заразните болести, здраве на населението (жените, децата), промоция на здравето и профилактика на болестите, околна среда и здраве, трудова медицина, храни и хранене, кризисни ситуации и обществено здраве, психично здраве. Списанието дава форум за дискусия по актуални проблеми на общественото здраве в България, Европа, САЩ и др. страни. В специални приложения се публикуват материали, посветени на актуални теми, проучвания, резюмета и доклади от международни и национални научни форуми и кръгли маси. Списанието има за цел да популяризира и насърчава изследвания, добри практики, политики, управление и образование в областта на общественото здраве. Излиза в 4 книжки годишно на български и английски език, публикувани на интернет страницата на Националния център по общественото здраве анализи (<http://ncpha.government.bg>)

#### **РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ**

Главен редактор – Проф. д-р Петко Салчев, дм (НЦОЗА)  
Зам. гл. Редактор – Проф. д-р Пламен Димитров, дм (НЦОЗА)  
Отговорен секретар – Татяна Каранешева (НЦОЗА)  
Редактор на английски език – Калина Сиракова (НЦОЗА)  
Стилова редакция и корекция – Татяна Каранешева (НЦОЗА)  
Графичен дизайн и предпечат – Боряна Мекушина (НЦОЗА)  
WEB администратор – Пл. ас. Рени Петкова, дм (НЦОЗА)

#### **РЕДАКЦИОНЕН СЪВЕТ**

Доц. д-р Христо Хинков, дм (НЦОЗА)  
Проф. д-р Веселка Дулева, дм (НЦОЗА)  
Проф. д-р Стефка Петрова, дм (НЦОЗА)  
Доц. д-р Веска Камбурова, дм (НЦОЗА)  
Доц. Красимира Дикова, дм (НЦОЗА)  
Доц. д-р Наташка Данова, дм (НЦОЗА)  
Доц. д-р Живка Халкова, дм (НЦОЗА)  
Доц. Цвета Георгиева, дм (НЦОЗА)  
Доц. Златка Братанова, дм (НЦОЗА)  
Доц. Михаела Иванова, дм (НЦОЗА)  
Доц. д-р Антоанета Манолова, дм (НЦОЗА)  
Доц. д-р Лиляна Чипилска, дм (НЦОЗА)  
Проф. д-р Тодор Кантарджиев, дмн (НЦЗПБ)  
Проф. д-р Валерия Хаджидекова, дмн (НЦППЗ)  
Доц. д-р Лидия Георгиева, дм (МУ, София)  
Доц. д-р Невяна Фесчиева, дм (МУ, Варна)  
Доц. д-р Гена Грънчарова, дм (МУ, Плевен)

#### **МЕЖДУНАРОДЕН КОНСУЛТАТИВЕН СЪВЕТ**

Доц. д-р Херман Дитер (Германия)  
Проф. Дюла Дура, дм (Унгария)  
Проф. Игор Глазунов (Русия)  
Проф. д-р Вилиус Грабаускас (Литва)  
Проф. Андреас Хензел (Германия)  
Проф. Йованка Караджинска-Бислимовска (Македония)  
Проф. д-р Уилфрид Кармаус (САЩ)  
Проф. д-р Вилле Летинен, дм (Финландия)  
Агнета Ингве, дм (Швеция)  
Проф. д-р Мартин Макки (Обединено Кралство)  
Д-р Жоао Бреда (Португалия)  
Проф. Арнстейн Миклетун (Норвегия)

#### **АДРЕС НА РЕДАКЦИЯТА:**

Проф. д-р Петко Салчев, дм - Главен редактор  
"Българско списание за обществено здраве"  
Национален център по обществено здраве и анализи  
Бул. "Акад. Иван Гешов" 15, София 1431, България  
e-mail: [t.karanешева@ncpha.government.bg](mailto:t.karanешева@ncpha.government.bg)

**ISSN 1313-860X**

#### **AIMS AND SCOPE**

The Bulgarian Journal of Public Health is a multidisciplinary journal in the field of health policy and practice, health management and economics, epidemiology of noncommunicable and communicable diseases, population/women's/children's health, health promotion and disease prevention, environmental and occupational health, food and nutrition, public health and disasters, mental health. The Journal provides a forum for discussion of current public health problems with a focus on Bulgaria, Europe, USA and other countries. It publishes supplements on topics of particular interest, including studies, abstracts and reports from international and national scientific events and roundtables. The aim of the Bulgarian Journal of Public Health is to promote studies, good practices, policy, management and education in relevance to public health. The Bulgarian Journal of Public Health is published twice in Bulgarian and English and will be available free on the Website of National Center of Public Health and Analyses, (<http://ncpha.government.bg>).

#### **EDITORIAL BOARD AND STAFF**

Editor-in-Chief: Prof. Petko Salchev, MD, PhD  
Deputy Editor: Prof. Plamen Dimitrov, MD, PhD,  
Secretary-in-Charge: Tatiana Karanesheva  
Editor in English: Kalina Sirakova  
Style editing and correction: Tatiana Karanesheva  
Graphic Design and Prepress: Boryana Mekushina  
WEB administrator: Reni Petkova, PhD

#### **EDITORIAL BOARD**

Assoc.Prof. Hristo Hinkov, MD, PhD (NCPHA)  
Prof. Veselka Duleva, MD, PhD (NCPHA)  
Prof. Stefka Petrova, MD, PhD (NCPHA)  
Assoc.Prof. Veska Kamburova, MD, PhD (NCPHA)  
Assoc.Prof. Krasimira Dikova, PhD (NCPHA)  
Assoc.Prof. Natashka Danova, MD, PhD (NCPHA)  
Assoc.Prof. Zhivka Halkova, MD, PhD (NCPHA)  
Assoc.Prof. Tsveta Georgieva, PhD (NCPHA)  
Assoc.Prof. Zlatka Bratanova, PhD (NCPHA)  
Assoc.Prof. Mihaela Ivanova, PhD (NCPHA)  
Assoc.Prof. Antoaneta Manolova, MD, PhD (NCPHA)  
Assoc.Prof. Lilyana Chipilska, MD, PhD (NCPHA)  
Prof. Todor Kantardzhiev, MD, Dsc (NCPHA)  
Prof. Valeria Hadzhidekova, MD, Dsc (NCPHA)  
Assoc.Prof. Neviana Feschieva, MD, PhD (MU, Varna)  
Assoc.Prof. Gena Grancharova, MD, PhD (MU, Pleven)

#### **INTERNATIONAL ADVISORY BOARD**

PD Dr. Hermann H. Dieter (Germany)  
Prof. Gyula Dura, Dr. Biol. Med. PhD (Hungary)  
Prof. Igor Glazunov (Russia)  
Prof. Dr. Vilius Grabauskas (Lithuania)  
Prof. Andreas Hensel (Germany)  
Prof. Jovanka Karadzinska-Bislimovska (Macedonia)  
Prof. Wilfried Karmaus, MD, MPH (USA)  
Prof. Ville Lehtinen, MD, PhD (Finland)  
Agneta Yngve, PhD (Sweden)  
Prof. Martin McKee, PhD (United Kingdom)  
Joao Breda, MD (Portugal)  
Prof. Arnstein Mykletun, PhD (Norway)

#### **EDITORIAL OFFICE ADDRESS:**

Prof. Petko Salchev, MD, PhD - Editor-in-Chief  
Bulgarian Journal of Public Health  
National Center of Public Health and analyses  
15 Acad.Ivan Geshov Blvd, 1431 Sofia, Bulgaria  
e-mail: [t.karanешева@ncpha.government.bg](mailto:t.karanешева@ncpha.government.bg)

**ISSN 1313-860X**

**ЗДРАВНА ПОЛИТИКА И ПРАКТИКА**

ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ  
ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ХРОНИЧЕН ХЕПАТИТ  
С, РЕИМБУРСИРАНИ ОТ ПУБЛИЧНИЯ  
ЗДРАВЕН ФОНД В БЪЛГАРИЯ, 2016 г.

*T. Vekov, P. Salchev*

**ОКОЛНА СРЕДА И ЗДРАВЕ**

СРАВНЯВАНЕ НА МЕТОДИКИ ЗА  
ИЗВЛИЧАНЕ НА МИКРОЦИСТИНИ  
ОТ ВОДНИ ПРОБИ И БИОМАСА НА  
ЦИАНОБАКТЕРИИ

*V. Pavlova*

**ПРОМОЦИЯ НА ЗДРАВЕ И  
ПРОФИЛАКТИКА НА БОЛЕСТИТЕ**

ПРЕДПОЧИТАНИ КАНАЛИ ЗА ЗДРАВНА  
КОМУНИКАЦИЯ СРЕД НАСЕЛЕНИЕ НА  
ВЪЗРАСТ 20-39 ГОДИНИ

*T. Karanesheva, N. Danova*

**ЗДРАВЕ НА НАСЕЛЕНИЕТО**

ТЕРАПЕВТИЧНИ И ПРЕВАНТИВНИ  
СТРАТЕГИИ ПРИ ОСТЪР КОРОНАРЕН  
СИНДРОМ (ОКС) ПРИ ВЪЗРАСТНИ ХОРА

*V. Balabanski, I. Yaneva*

ЧЕРНОДРОБНИ РЕЗЕКЦИИ ПРИ  
НЕ-КОЛОРЕКТАЛНИ НЕ-ЕНДОКРИННИ  
ЧЕРНОДРОБНИ МЕТАСТАЗИ

*I. Vasilevski, I. Takorov, V. Mihailov,  
M. Jkova, N. Vladov*

**HEALTH POLICY AND PRACTICE**

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT FOR  
TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C  
REIMBURSED BY PUBLIC HEALTH FUND IN  
BULGARIA, 2016

*T. Vekov, P. Salchev*

**ENVIRONMENT AND HEALTH**

COMPARISON OF METHODS FOR  
MICROCYSTINS EXTRACTION  
OF WATER AND BIOMASS  
CYANOBACTERIAL SAMPLES

*V. Pavlova*

**HEALTH PROMOTION AND  
DISEASE PREVENTION**

PREFERENCE FOR HEALTH  
COMMUNICATION CHANNELS AMONG THE  
POPULATION AGED 20-39 YEARS

*T. Karanesheva, N. Danova*

**HEALTH OF THE POPULATION**

THERAPEUTIC AND PREVENTIVE  
STRATEGIES IN ACUTE CORONARY  
SYNDROME IN OLDER PEOPLE

*V. Balabanski, I. Yaneva*

LIVER RESECTION FOR NON-COLORECTAL  
NON- NEUROENDOCRINE LIVER  
METASTASES

*I. Vasilevski, I. Takorov, V. Mihailov,  
M. Jkova, N. Vladov*

## ЛЯТНО УЧИЛИЩЕ ПО ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Инициативата „Лятно училище по оценка на здравните технологии (ОЗТ)“ на НЦОЗА, съвместно с Асоциацията на научноизследователските фармацевтични производители в България (ARPharM), се проведе в три модула, имащи за цел да обучат участниците как да откриват, тълкуват, оценяват и прилагат научни изследвания в областта на здравеопазването.

Даде се възможност на всички заинтересовани страни да повишат своя експертен капацитет в сферата на ОЗТ, като им се предостави платформа за обучение и обмяна на опит.

На 22 и 23 юни 2016 г. се проведе първият модул „Обучение по критична оценка на данни от клинични изпитвания“ с лектор д-р Нариндер Каур Госал, международно признат експерт в обучението на медицински специалисти в умения за критична оценка. Форумът беше открит от директора на НЦОЗА доц. д-р Христо Хинков.

На 16 септември 2016 г. във втория цикъл от лекции „Критерии/методи, използвани в процеса на ОЗТ“, с фокус върху практиките, критериите и процеса на взимане на решения за реимбурсация в различните европейски държави, беше представен и общ поглед върху процеса на ОЗТ в България. Лектори бяха проф. д-р Петко Салчев, директор на дирекция „Класификационни системи, стандарти и иновации“ към НЦОЗА; д-р Елена Никод от екипа на изследователски проект към *Bocconi University* в Милано, Италия; проф. д-р Румен Стефанов, декан на Факултета по обществено здраве към МУ – Пловдив; д-р Борислав Борисов, член на Френското дружество по фармакоикономика.

На 28.09.2016 г. се проведе последният, заключителен модул на тема „Употреба на международни данни в процеса на оценка на здравните технологии (ОЗТ)“. Бяха представени резултати от проведени проучвания в Полша, Чехия, Унгария, Румъния и Словакия, както и практиките и критериите в процеса на взимане на решения за реимбурсация в различни европейски държави. Лектори бяха д-р Марк Молнер, сътрудник в *Corvinus University of Budapest*, и Елена Никод – доктор по социална политика на *London School of Economics* и магистър по здравна политика, планиране и финанси (*London School of Hygiene and Tropical Medicine*).



## SUMMER SCHOOL ON HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

The Initiative entitled “Summer School on Health Technology Assessment (HTA)” of the National Center of Public Health and Analysis (NCPHA), together with the Association of the research-based pharmaceutical manufacturers in Bulgaria (ARPharM), was held with a focus on three modules designed to train participants how to identify, interpret, evaluate and implement researches in the field of healthcare system.

It gives an opportunity to all stakeholders to increase their expertise in the field of HTA, giving them a platform for training and exchange of experience.

On 22 and 23 June 2016 the first module on „Training in critical assessment of clinical trial data“ was held with a guest lecturer Dr. Narinder Kaur Gosall, a world-renowned expert in the training of medical professionals in skills to critically evaluate scientific publications. The forum was opened by the Director of the NCPHA Assoc. Prof. Hristo Hinkov, MD, PhD.

On September 16, 2016, in the second cycle of lectures - „Criteria/methods used in the process of HTA“ with a focus on practices, criteria and the process of decision-making for reimbursement in various European countries, an overview on the HTA process in Bulgaria was presented. The lecturers were Prof. Petko Salchev, MD, PhD, Director of „Classification systems, standards and innovation“ at the NCPHA, Sofia; Dr. Elena Nicod, Research Officer, from the team on research project at *Bocconi University* in Milan, Italy; Prof. Ruмен Stefanov, MD, PhD, Dean of the Faculty of Public Health at the Medical University of Plovdiv; Borisлав Borisov, MD, PhD, Member of the French Society of Pharmacoeconomics.

On 28.09.2016 was held the last final module entitled „Use of international data in the process of health technology assessment (HTA)“. They were presented results from studies conducted in Poland, Czech Republic, Hungary, Romania and Slovakia, as well as practices and criteria in the process of decision-making for reimbursement in various European countries. Lecturers were Mark Molnar, MD, DSc, Research fellow at the Institute of Management of the *Corvinus University of Budapest* and Elena Nicod, PhD in social policy at *London School of Economics* and a Master of Health Policy, Planning and Finance (*London School of Hygiene and Tropical Medicine*).



## ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ХРОНИЧЕН ХЕПАТИТ С, РЕИМБУРСИРАНИ ОТ ПУБЛИЧНИЯ ЗДРАВЕН ФОНД В БЪЛГАРИЯ, 2016 г.

Тони Веков<sup>1</sup>, Петко Салчев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Фармацевтичен факултет, МУ - Плевен

<sup>2</sup>Национален център по обществено здраве и анализи,  
София

## HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT FOR TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C REIMBURSED BY PUBLIC HEALTH FUND IN BULGARIA, 2016

Tony Vekov<sup>1</sup>, Petko Salchev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Faculty of Pharmacy, Medical University - Plevan

<sup>2</sup> National Center of Public Health and Analyses,  
Sofia

### РЕЗЮМЕ

В настоящата работа се определят преките разходи за лечение на хроничен хепатит С (ХХС) с Pi, NS5Bi, NS5Ai и се изчисляват коефициентът на ефективност на допълнителните разходи (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) за една година, съобразена с качеството на живот (quality adjusted life year) в България, чрез трансфериране и адаптиране на данни от оценки на Pi, NS5Bi, NS5Ai терапии към локалната среда.

**Целта** е създаване на фармакотерапевтично ръководство за лечение на ХХС, базирано на доказателства, за сравнителна терапевтична ефикасност и разходна ефективност на лекарствените алтернативи, като основен подход за управление на публичните разходи в България.

**Материал и методи.** Направен е систематичен преглед на публикуваните данни от анализи на разходната ефективност на Pi, NS5Bi, NS5Ai за лечение на ХХС. Използвани са базите данни – MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library. Литературното търсене обхваща периода януари 2014-юли 2016 г. Данните за здравните ползи, изразени като допълнителни QALY, са директно трансферирани за нуждите на настоящия анализ. Данните за преките здравни разходи, свързани с терапията с Pi, NS5Bi, NS5Ai, са базирани на локалните референтни цени в България към август 2016 г.

**Резултати.** Селекцията на публикуваните данни за разходна ефективност на Pi, NS5Bi, NS5Ai за лечение на ХХС, определи 12 изследвания, които са включени в настоящия анализ. Обобщеният анализ налага следните заключения:

1. Използването на комбинирани лекарствени терапии, които не включват peginterferon, като SOF+LED и OMB+PAR+RIT±DAS+R, е разходно неефективен подход в сравнение с комбинирани терапии, съдържащи peginterferon, при лечение на пациенти с ХХС GT1,4±CIR.

### SUMMARY

In this study there have been defined the direct costs of treatment of chronic hepatitis C (CHC) by protease inhibitors (Pi), NS5B inhibitors (NS5Bi), NS5A inhibitors (NS5Ai) and calculated the coefficient of efficiency of the additional costs (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) per year, consistent with the quality of life (quality adjusted life year, QALY) in Bulgaria through transfer and adaptation of data from evaluations of Pi, NS5Bi, NS5Ai therapies to the local environment.

**The aim** is to create pharmacotherapy guidance for treatment of CHC based on evidence, for comparative therapeutic efficacy and cost effectiveness of medicinal alternatives as the main approach to the management of public expenditure in Bulgaria.

**Material and methods.** There has been made a systematic review of published data from analyses of the cost-effectiveness of Pi, NS5Bi, NS5Ai to treat CHC. Databases used are: MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library. Literature search covers the period from January 2014 to July 2016. Data for health benefits in terms of additional QALY are directly transferred for the purposes of this analysis. Data on direct health care costs, associated with the treatment by Pi, NS5Bi, NS5Ai, are based on local reference prices in Bulgaria by August 2016.

**Results.** The selection of published data on the cost-effectiveness of Pi, NS5Bi, NS5Ai to treat CHC, identified 12 studies included in this analysis. The summarized analysis requires the following conclusions:

1. The use of combination drug therapies that do not involve Pegylated interferon (peginterferon, pegIFN), as SOF + LED and OMB + PAR + RIT ± DAS + R, is a cost non-effective approach compared with combination therapies containing peginterferon, in the treatment of patients with CHC (GT1,4 ± CIR).

2. При косвено сравнение на комбинирани лекарствени терапии, представени в една фармацевтична форма (OMB/PAR/RIT vs SOF/LED), използвани в комбинации, които не включват peginterferon, се установява, че OMB/PAR/RIT доминира SOF/LED с по-добри терапевтични резултати и по-нисък разход за терапевтичен цикъл ( $\Delta QALY +0,73$ ;  $\Delta costs - 7\ 516$  лв.).

**В заключение,** фармакотерапевтичните насоки за лечение на пациенти с ХСС GT1,4±CIR в България, основани на сравнителна оценка на терапевтична ефикасност, безопасност и фармакоикономически показатели препоръчват като първа терапевтична линия да се използват peginterferon, включващи комбинации и само след неуспех, като втора терапевтична линия да се използват комбинирани терапии като SOF/LED и OMB/PAR/RIT.

**Ключови думи:** хроничен хепатит С (преки разходи за лечение, boceprevir, telaprevir, sofosbuvir, ledipasvir лекарствени продукти) ефикасност, безопасност, разходна ефективност, фармакотерапевтични препоръки

## ВЪВЕДЕНИЕ

Хроничният хепатит С (ХСХ) се причинява от вируса на хепатит С (HCV) и засяга главно черния дроб. Протичането на заболяването е асимптомно за дълъг период от време и може да доведе до цирроза, чернодробна недостатъчност, хепатоцелуларен карцином и др. [1]. Около 343 000 смъртни случая, дължащи се на хепатоцелуларен карцином, причинен от ХСХ, са регистрирани в света през 2013 г., което представлява увеличение на смъртността със 73% спрямо 1990 г. (198 000 смъртни случая). Допълнително 358 000 смъртни случая в резултат на цирроза са регистрирани през 2013 г. [2]. Тези данни поставят ХСХ в групата на социалнозначимите заболявания за всички страни по света.

HCV е малък РНК вирус. Известни са шест основни генотипа на HCV – GT1, GT2, GT3, GT4, GT5, GT6. В САЩ, Европа и Южна Америка 70% от случаите на ХСХ са причинени от GT1, 20% – GT2 и ~1% за всички останали GT.

Лекарствените продукти, които са одобрени за употреба от Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) за лечение на ХСХ през 2015 г. и са реимбурсирани от НЗОК през 2016 г., са:

- Протеазни инхибитори (Pi) – simeprevir, paritaprevir/ritonavir (в комбинация с ombitasvir и dasabuvir)
- NS5B инхибитори (NS5Bi) – sofosbuvir, dasabuvir (в комбинация с paritaprevir/ritonavir и ombitasvir)
- NS5A инхибитори (NS5Ai) – daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir (в комбинация с dasabuvir и paritaprevir/ritonavir)

2. In an indirect comparison of combination drug therapies presented in a pharmaceutical form (OMB/PAR/RIT vs SOF/LED), used in combinations that do not include peginterferon, found that OMB/PAR/RIT dominates SOF/LED with a better therapeutic outcomes and lower cost for treatment cycle ( $\Delta QALY + 0,73$ ;  $\Delta costs - 7516$  BGN).

**In conclusion,** pharmacotherapy guidelines for the treatment of patients with CHC GT1,4 ± CIR in Bulgaria based on a comparative assessment of therapeutic efficacy, safety and pharmaco-economic indicators recommended as first therapeutic line the use of peginterferon, including combinations and only after failure as a second therapeutic line to use combination therapies as SOF/LED and OMB/PAR/RIT.

**Keywords:** chronic hepatitis C (direct costs for treatment, boceprevir, telaprevir, sofosbuvir, ledipasvir medicinal products), efficacy, safety, cost-effectiveness, pharmaco-therapeutic recommendations

## INTRODUCTION

Chronic hepatitis C (CHC) is caused by the hepatitis C virus (HCV) and mainly affects the liver. The course of the disease is asymptomatic for long periods of time and can lead to cirrhosis, liver failure, hepatocellular carcinoma and the like. [1]. About 343,000 deaths due to hepatocellular carcinoma caused by CHC are registered worldwide in 2013, an increase of mortality by 73% compared to 1990 (198,000 deaths). An additional 358 000 deaths due to cirrhosis were registered in 2013 [2]. These data put CHC in the group of socially significant diseases for all countries.

HCV is a small RNA virus. There are six major genotypes of HCV - GT1, GT2, GT3, GT4, GT5, GT6. In the United States, Europe and South America 70% of CHC cases are caused by GT1, 20% - GT2 and ~1% of all other GT.

Medicinal products that are approved for use by the European Medicines Agency (EMA) for the treatment of CHC in 2015 and are reimbursed by the NHIF in 2016 are as follows:

- Protease Inhibitors (Pi) - simeprevir, paritaprevir/ritonavir (in combination with ombitasvir and dasabuvir)
- NS5B inhibitors (NS5Bi) - sofosbuvir, dasabuvir (in combination with paritaprevir/ritonavir and ombitasvir)
- NS5A inhibitors (NS5Ai) - daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir (in combination with dasabuvir and paritaprevir/ritonavir)

Българските пациенти към август 2016 г. имат достъпност до изброените терапии, защото те са преминали процедура за оценяване на здравните технологии и са включени в Позитивния лекарствен списък (ПЛС).

Към август 2016 г. в ПЛС са включени следните продукти за лечение на ХХС – ribavirin, peginterferon alfa (2a, 2b), telaprevir, boceprevir, simeprevir, obitasvir/paritaprevir/ritonavir, sofosbuvir, sofosbuvir/ledipasvir, dasabuvir.

Peginterferon + ribavirin постига желаните терапевтични резултати при 70-80% от пациентите с GT2, GT3 и при 45-70% при GT1, GT4 [5]. Добавянето на boceprevir или telaprevir подобрява значително антивирусния отговор при GT1, но употребата им е свързана с чести нежелани лекарствени реакции [6]. Терапевтичната ефикасност, безопасност и разходната ефективност на включените през 2016 г. здравни технологии в ПЛС е оценена в настоящия анализ.

Публичните средства за лечение на ХХС в България през периода 2013-2016 г. са представени в таблица 1.

Включването на sofosbuvir в ПЛС и прилагането му в комбинация peginterferon + ribavirin е ефективен терапевтичен подход при 90% от пациентите с GT1, GT4, GT5, GT6, а sofosbuvir + ribavirin е ефективен при 75-95% от пациентите с GT2, GT3 [7]. Комбинацията sofosbuvir + ledipasvir постига още по-добра терапевтична ефикасност – 93-99% при GT1, но лечението значително се оскъпява [8]. Аналогични са изводите за терапевтичната ефикасност и разходната ефективност и на другата комбинирана терапия ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

**Таблица 1.** Публични разходи за лечение на ХХС в България

Лекарствен продукт	Публичен разход 2013, лв.	Публичен разход 2014, лв.	Публичен разход 2015, лв.	Публичен разход 2016, лв.	Прогнозен публичен разход 2016, лв.
Medicinal product	Public expenditure 2013 BGN	Public expenditure 2014 BGN	Public expenditure 2015 BGN	Public expenditure 2016 BGN	Estimated public expenditure 2016 BGN
<i>Peginterferon α-2a</i>	3'871'639	4'072'846	4'022'471	1'239'490	~ 1'850'000
<i>Peginterferon α-2b</i>	1'784'515	1'640'481	1'901'241	708'798	~ 1'060'000
<i>Ribavirin</i>	1'984'414	1'535'693	1'575'127	454'980	~ 680'000
<i>Teleprevir</i>	-	402'621	225'515	34'549	~ 55'000
<i>Boceprevir</i>	-	869'880	1'801'159	244'419	~ 365'000
<i>Sofosbuvir</i>	-	-	-	127'775	~ 390'000
<i>Dasabuvir</i>	-	-	68'346	184'642	~ 560'000
<i>Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir</i>	-	-	777'798	2'116'892	~ 6'400'000
<i>Sofosbuvir/ledipasvir</i>	-	-	-	2'626'725	~ 8'000'000
<b>Общо</b>	<b>7'640'568</b>	<b>8'521'521</b>	<b>10'371'657</b>	<b>7'738'270</b>	<b>~ 19'360'000</b>

Източник: IMS Health, 2016 януари - юни

Прогнозните разходи на публични средства за лечение на ХХС в България през 2016 г. се очаква да бъдат приблизително 20 млн. лв., като увеличението в сравнение

Bulgarian patients to August 2016 have had accessibility to the above therapies because they had undergone evaluation of health technologies and are included in the Positive Drug List (PDL).

As of August 2016 in the PDL were included the following products to treat CHC - ribavirin, peginterferon alfa (2a, 2b), telaprevir, boceprevir, simeprevir, obitasvir/paritaprevir/ritonavir, sofosbuvir, sofosbuvir/ledipasvir, dasabuvir.

Peginterferon + ribavirin achieve the desired therapeutic results in 70-80% of patients with GT2, GT3 and 45-70% in GT1, GT4 [5]. The addition of boceprevir or telaprevir significantly improves antiviral response in GT1, but their use is associated with common side effects [6]. Therapeutic efficacy, safety and cost-effectiveness included the 2016 health technologies in the PDL were assessed in this analysis.

Public funds to treat CHC in Bulgaria in the period 2013-2016 are presented in Table 1.

The inclusion of sofosbuvir in the PDL and its application in combination peginterferon + ribavirin is effective therapeutic approach in 90% of patients with GT1, GT4, GT5, GT6, and sofosbuvir + ribavirin is effective in 75-95% of patients with GT2, GT3 [7]. The combination sofosbuvir + ledipasvir achieved even better therapeutic efficacy - 93-99% in GT1, but treatment is significantly more expensive [8]. There are similar findings for therapeutic efficacy and cost-effectiveness for other combination therapy ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, too.

**Table 1.** Public expenditure on treatment of CHC in Bulgaria

Source: IMS Health, 2016 January-June

The estimated costs of public funds to treat CHC in Bulgaria in 2016 are expected to be approximately 20 million BGN as an increase compared to the cost in 2013



с разходите през 2013 г., е с над 250%. Изцяло ръста на публичните разходи се дължи на навлизане в клиничната практика на комбинирани антивирусни терапии - наличните в момента sofos-buvir/ledipasvir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir и очакваната elbasvir/grazoprevir. Планираното лечение на приблизително 500 пациенти с ХХС през 2017 г. ще струва на публичния здравен фонд разходи на обща стойност 54 млн. лв., само за лекарствени терапии.

Очакваните терапевтични подобрения, след включването на новите комбинирани антивирусни терапии в ПЛС и значителното увеличение на публичните разходи, изискват прецизно оценяване на здравните технологии и изработване на фармакотерапевтични препоръки, основани на ефикасност, безопасност и разходна ефективност на лекарствените продукти.

## ЦЕЛ НА ПРОУЧВАНЕТО

Определяне на преките разходи за лечение на ХХС с Pi, NS5Bi, NS5Ai и изчисляване на коефициента на ефективност на допълнителните разходи (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) за една година, съобразена с качеството на живот (quality adjusted life year) в България чрез трансфериране и адаптиране на данни от оценки на Pi, NS5Bi, NS5Ai терапии към локалната среда.

Целта е създаване на фармакотерапевтично ръководство за лечение на ХХС, базирано на доказателства за сравнителна терапевтична ефикасност и разходна ефективност на лекарствените алтернативи, като основен подход за управление на публичните разходи в България.

## МЕТОДИ

Систематичен преглед на публикуваните данни от анализи на разходната ефективност на Pi, NS5Bi, NS5Ai за лечение на ХХС. Използвани са следните бази данни – MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library. Литературното търсене обхваща периода януари 2014-юли 2016 г. Критериите за включване на публикувани изследвания в настоящия анализ са:

- Изследванията да представляват пълни икономически анализи от типа разход/резултат (cost-effectiveness analysis, CEA), разход/ползност (cost-utility analysis, CUA), разход/полза (cost-benefit analysis, CBA) или минимизиране на разходите (cost-minimization analysis, CMA).
- Резултатите от изследванията да са представени като допълнителни разходи, допълнителни здравни ползи и тяхното съотношение (ICER).
- Качеството на докладваните резултати да съответства на общоприетите стандарти (Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standarts, CHEERS) [9].

Данните за здравните ползи, изразени като допълнителни QALY, са директно трансферирани за нуждите на

was over 250%. Completely growth of public spending is due to entering into clinical practice of combined antiviral therapies - currently available sofosbuvir/ledipasvir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and expected elbasvir/grazoprevir. The planned treatment of approximately 500 patients with CHC in 2017 will cost the public health fund expenses totaling 54 million BGN just for drug therapies.

The expected therapeutic improvements after the introduction of the new combined antiviral therapies in the PDL and the significant increase in public spending require precise evaluation of health technologies and the development of pharmaco-therapeutic recommendations based on efficacy, safety and cost-effectiveness of medicinal products.

## AIM OF THE STUDY

Determination of the direct costs of treating CHC with Pi, NS5Bi, NS5Ai and calculation of the efficiency of the additional costs (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) per year, consistent with the quality of life (quality adjusted life year) in Bulgaria through transfer and adaptation of data from evaluations of Pi, NS5Bi, NS5Ai therapies to the local environment.

The aim is to create pharmacotherapy guidance for treatment of CHC based on comparative evidence of therapeutic efficacy and cost effectiveness of medicinal alternatives as the main approach to the management of public expenditure in Bulgaria.

## METHODS

A systematic review of published data from analyzes of the cost-effectiveness of Pi, NS5Bi, NS5Ai to treat CHC. We used the following databases - MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library. Literature search covers the period January 2014-July 2016. The criteria to include eligible published studies in this analysis are:

- Studies to represent the full economic analysis by type of expense/result (cost-effectiveness analysis, CEA), cost/utility (cost-utility analysis, CUA), cost/benefit (cost-benefit analysis, CBA) or cost minimization (cost-minimization analysis, CMA).
- The test results are presented as additional costs, additional health benefits and their ratio (ICER).
- The quality of the reported results conforms to generally accepted standards (Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standarts, CHEERS) [9].

Data on health benefits in terms of additional QALY are directly transferred for the purposes of this analysis.



настоящия анализ. Данните за преките здравни разходи, свързани с терапията с Pi, NS5Bi, NS5Ai, са базирани на локалните референтни цени в България към август 2016 г.

## РЕЗУЛТАТИ

Селекцията на публикуваните данни за разходна ефективност на Pi, NS5Bi, NS5Ai за лечение на ХХС, определи 12 изследвания, които са включени в настоящия анализ. Основните данни са представени в табл. 2. Резултатите за ICER, допълнителните ползи и допълнителните разходи са представени в табл. 3.

Обобщеният анализ налага следните заключения:

- При пациенти GT1 в случаите на pegIFN, съдържащи комбинации, като първа и втора линия терапия SOF + PR доминира BOC + PR, TEL + PR и PR [10] и е разходно ефективна терапия спрямо PR [11].

Следователно SOF + PR може да бъде препоръчана с предимство при лечение на GT1 с pegIFN-съдържаща терапия. В случаите, когато pegIFN не е подходящ терапевтичен избор SOF + SIM (12 w) доминира SOF + R (24 w) [12], SOF + DAC [14] е с твърде висока цена и е разходно неефективна терапия, а SOF + LED е с цена, която в повечето случаи надвишава с ~ 20% определените прагове за WTP.

- При пациенти с GT2 SOF + R и SOF + DAC са разходно неефективни терапии спрямо PR, но трябва да се има предвид, че SOF + DAC регистрира значително по-високи стойности за ICER: € 628 804/QALY в сравнение със SOF + PR – ICER: € 99 738/QALY [14].
- При пациенти с GT3, PR доминира SOF + R, а SOF + DAC и SOF + LED + R са разходно неефективни спрямо PR [14]
- При пациенти с GT4, GT5, GT6 SOF + PR и SOF + R са разходно ефективни спрямо TEL (BOC) + PR [13]
- При пациенти с GT1, GT4 ± CIR, OMV + PAR + RIT ± DAS е разходно ефективна първа и втора терапевтична линия в сравнение с TEL + PR, SIM + PR, SOF + PR [26]

Създаването на фармакотерапевтични препоръки с цел оптимизиране на терапевтичната ефикасност и разходна ефективност на лечение на ХХС с Pi, NS5Bi, NS5Ai терапии в България изисква актуализиране и адаптиране на данните от оценките на здравните технологии към локалната среда.

За целта резултатите за терапевтична ефективност, изразена като спечелени QALY, се трансформират директно от разгледаните 12 оценки на здравните технологии, а допълнителните разходи за съответната лекарствена терапия се изчисляват на база референтни цени в ПЛС към август 2016 г. (табл. 4). Актуалните данни за ICER в България са представени в табл. 5. Предприета е здравна перспектива и гледна точка на платеща – НЗОК. Времевият хоризонт е до края на живота.

Data on direct health care costs associated with treatment with Pi, NS5Bi, NS5Ai, are based on local reference prices in Bulgaria for August 2016.

## RESULTS

The selection of published data on the cost-effectiveness of Pi, NS5Bi, NS5Ai to treat CHC identified 12 studies included in this analysis. The basic data are presented in Table. 2. The results of ICER, the additional benefits and additional costs are presented in Table. 3.

The analysis requires the following conclusions:

- In GT1 patients in the case of pegIFN, containing combinations, as first and second line therapy SOF + PR dominates BOC + PR, TEL + PR and PR [10] and is a cost effective therapy compared to PR [11].

Therefore, SOF + PR can be recommended for priority in treating GT1 with pegIFN-containing therapy. In cases where pegIFN is not suitable therapeutic choice SOF + SIM (12 w) dominates SOF + R (24 w) [12], SOF + DAC [14] is too much and it is cost ineffective therapy, and SOF + LED have a price, which in most cases exceeds by ~ 20% the defined thresholds for Willingness to Pay (WTP).

- In patients with GT2 SOF + R and SOF + DAC are cost ineffective therapies to PR, but it should be borne in mind that SOF + DAC recorded significantly higher values for ICER: € 628 804/QALY compared with SOF + PR - ICER: € 99 738/QALY [14].
- In patients with GT3, PR dominates SOF + R, and SOF + DAC and SOF + LED + R are cost ineffective to PR [14]
- In patients with GT4, GT5, GT6 SOF + PR and SOF + R are cost-effective compared to TEL (BOC) + PR [13]
- In patients with GT1, GT4 ± CIR, OMV + PAR + RIT ± DAS is a cost effective first and second line therapy compared with TEL + PR, SIM + PR, SOF + PR [26]

The creation of pharmaco-therapeutic recommendations to optimize therapeutic efficacy and cost-effectiveness of treating CHC with Pi, NS5Bi, NS5Ai therapies in Bulgaria requires updating and adapting the data from assessments of health technologies to the local environment.

For this purpose, the results of therapeutic efficacy, expressed as earned QALY, are transformed directly from the considered 12 health technology assessment, and additional costs for the drug therapy are calculated based on reference prices in the PDL by August 2016 (Table. 4). Actual data for ICER in Bulgaria are presented in Table 5. Health perspective and standpoint of the payer – NHIF, are undertaken. The time horizon is over lifetime.

**Таблица 2.** Детайли от анализирани оценки на здравни технологии

№	Автор, год.	Страна	Основни данни	Пациенти	Терапевтични алтернативи
1.	Saab, S. et al., 2014, [10]	САЩ	Перспектива: здравна Времеви хоризонт: до живот Моделиране: модел на Марков Дисконтиране: 3% Анализ на чувствителност: еднофакторен DSA WTP: \$50 000/QALY	GT1 ± HIV ± CIR първа линия терапия GT1 ± CIR втора линия терапия	SOF + PR vs PR SOF + PR vs BOC + PR SOF + PR vs TEL + PR SOF + PR vs SIM + PR
2.	Pfeil, A. et al., 2015 [11]	Швейцария	Перспектива: здравна Времеви хоризонт: до живот Моделиране: модел на Марков Дисконтиране: 3% Анализ на чувствителност: еднофакторен DSA WTP: CHF 100 000/QALY	GT1 ± CIR първа и втора линия терапия	SOF + PR vs PR SOF + PR vs TEL + PR SOF + PR vs BOC + PR
3.	Hagan, L. et al., 2014, [12]	САЩ	Перспектива: здравна Времеви хоризонт: до живот Моделиране: модел на Марков Дисконтиране: 3% Анализ на чувствителност: еднофакторен DSA WTP: \$50 000/QALY	GT1, пациенти неподходящи за рег IFN	SOF + PR vs SOF + SIM
4.	Rein, D. et al., 2015, [13]	САЩ	Перспектива: здравна Времеви хоризонт: до живот Моделиране: микросимулация Дисконтиране: 3% Анализ на чувствителност: DSA, PSA WTP: \$50 000/QALY	GT1, GT2, GT3, GT4 ± CIR първа и втора линия терапия	SOF + PR vs TEL (BOC) + PR SOF + R vs TEL (BOC) + PR SOF + SIM vs SOF + PR
5.	Najafzadeh, N. et al., 2014 [14]	САЩ	Перспектива: социална Времеви хоризонт: до живот Моделиране: дискретна симулация Дисконтиране: 3% Анализ на чувствителност: еднофакторен DSA WTP: \$50 000/QALY	GT1, GT2, GT3, ± CIR първа и втора линия терапия	SOF + DAC vs PR SOF + LED + R vs PR SOF + PR vs BOC + PR SOF + SIM vs BOC + PR SOF + SIM vs SOF + PR SOF + DAC vs BOC + PR SOF + LED vs BOC + PR SOF + R vs PR

**Table 2.** Details of the analyzed health technology assessment

№	Author, Year	Country	Basic data	Patients	Therapeutic alternatives
1.	Saab, S. et al., 2014, [10]	USA	Perspective: Health Time horizon: Over lifetime Modeling: Markov model Discount: 3% Sensitivity analysis: one-way deterministic sensitivity analysis (DSA) Willingness-to-pay (WTP) values: \$50 000/QALY	GT1 ± HIV ± CIR first line therapy GT1 ± CIR second line therapy	SOF + PR vs PR SOF + PR vs BOC + PR SOF + PR vs TEL + PR SOF + PR vs SIM + PR
2.	Pfeil, A. et al., 2015 [11]	Switzerland	Perspective: Health Time horizon: Over lifetime Modeling: Markov model Discount: 3% Sensitivity analysis: one-way DSA Willingness-to-pay (WTP) threshold of CHF100,000 per QALY gained	GT1 ± CIR first and second line therapies	SOF + PR vs PR SOF + PR vs TEL + PR SOF + PR vs BOC + PR
3.	Hagan, L. et al., 2014, [12]	USA	Perspective: Health Time horizon: Over lifetime Modeling: Markov model Discount: 3% Sensitivity analysis: one-DSA WTP: \$50 000/QALY	GT1, inappropriate patients for IFN	SOF + PR vs SOF + SIM
4.	Rein, D. et al., 2015, [13]	USA	Perspective: Health Time horizon: Over lifetime Modeling: micro-simulation Discount: 3% Sensitivity analysis: DSA, Probabilistic Sensitivity Analysis (PSA) WTP: \$50 000/QALY WTP: \$50 000/QALY	GT1, GT2, GT3, GT4 ± CIR first and second line therapies	SOF + PR vs TEL (BOC) + PR SOF + R vs TEL (BOC) + PR SOF + SIM vs SOF + PR
5.	Najafzadeh, N. et al., 2014 [14]	USA	Perspective: Societal Time horizon: Over lifetime Modeling: Discrete simulation Discount: 3% Sensitivity analysis: one-way DSA WTP: \$50 000/QALY	GT1, GT2, GT3, ± CIR first and second line therapies	SOF + DAC vs PR SOF + LED + R vs PR SOF + PR vs BOC + PR SOF + SIM vs BOC + PR SOF + SIM vs SOF + PR SOF + DAC vs BOC + PR SOF + LED vs BOC + PR SOF + R vs PR

ЗДРАВНА ПОЛИТИКА И ПРАКТИКА

HEALTH POLICY AND PRACTICE

6.	Chhatwal, J. et al., 2015 [15]	САЩ	Перспектива: здравна Времеви хоризонт: до живот Моделирание: микросимулация Дисконтиране: 3% Анализ на чувствителност: еднофакторен DSA WTP: \$50 000/ QALY	GT1, GT2, GT3, GT4 ± CIR първа и втора линия терапия	SOF/LED vs OSOC (pegIFN based therapies)
7.	Brogan, A. et al., 2014, [16]	САЩ	Перспектива: здравна Времеви хоризонт: до живот Моделирание: микросимулация Дисконтиране: 3% Анализ на чувствителност: еднофакторен DSA WTP: \$50 000/ QALY	GT1, GT2, GT3, GT4 ± CIR първа и втора линия терапия	TEL + PR vs PR
8.	Petta, S. et al., 2014 [17]	Италия	Перспектива: здравна Времеви хоризонт: до живот Моделирание: модел на Марков Дисконтиране: 5% Анализ на чувствителност: еднофакторен DSA, мултивариантен PSA WTP: €25 000/ LYG	GT1 ± CIR първа линия терапия	SOF + PR vs BOC + PR SOF + PR vs TEL + PR
9.	Leleu, H. et al., 2015 [18]	Франция	Перспектива: социална Времеви хоризонт: до живот Моделирание: модел на Марков Дисконтиране: 2,5% Анализ на чувствителност: DSA, PSA WTP: €40 000/ QALY	GT1, GT2, GT3, GT4, GT5, GT6	SOF + PR vs TEL + PR
10.	Miguel, R. et al., 2015 [19]	Испания	Перспектива: здравна Времеви хоризонт: до живот Моделирание: модел на Марков Дисконтиране: не Анализ на чувствителност: едновариантен PSA WTP: €40 000/ QALY	GT1, GT2, GT3	SOF + PR vs PR

6.	Chhatwal, J. et al., 2015 [15]	USA	Perspective: Health Time horizon: Over lifetime Modeling: Micro-simulation Discount: 3% Sensitivity analysis: One-way (univariate) DSA WTP: \$50 000/ QALY	GT1, GT2, GT3, GT4 ± CIR first and second line therapies	SOF/LED vs OSOC (pegIFN based therapies)
7.	Brogan, A. et al., 2014, [16]	USA	Perspective: Health Time horizon: Over lifetime Modeling: Markov model Discount: 3% Sensitivity analysis: One-way DSA WTP: \$50 000/ QALY	GT1, GT2, GT3, GT4 ± CIR first and second line therapy	TEL + PR vs PR
8.	Petta, S. et al., 2014 [17]	Italy	Perspective: Health Time horizon: Over lifetime Modeling: Markov model Discount: 5% Sensitivity analysis: One-way DSA, multivariate PSA WTP: €25 000/ LYG	GT1 ± CIR first line therapy	SOF + PR vs BOC + PR SOF + PR vs TEL + PR
9.	Leleu, H. et al., 2015 [18]	France	Perspective: Societal Time horizon: Over lifetime Modeling: Markov model Discounting: 2.5% Sensitivity analysis: DSA, PSA WTP: € 40 000/ QALY	GT1, GT2, GT3, GT4, GT5, GT6	SOF + PR vs TEL + PR
10.	Miguel, R. et al., 2015 [19]	Spain	Perspective: Health Time horizon: Over lifetime Modeling: Markov model Discounts: No Sensitivity analysis: Univariate PSA WTP: € 40 000/ QALY	GT1, GT2, GT3	SOF + PR vs PR

11.	Gaultney J. et al, 2015, (25)	Холандия	Перспектива: социална Времеви хоризонт: до живот Моделирание: модел на Марков Дисконтиране: 3,5% Анализ на чувствителност: едновариантен PSA WTP: €35 000/QALY	GT1, GT4 ± CIR; първа линия терапия	OMB+PAR +RIT +DAS vs. SOF+PR
12.	NICE, 2015, (26)	Англия	Перспектива: здравна Времеви хоризонт: 70 години Моделирание: модел на Марков Дисконтиране: 3,5% Анализ на чувствителност: едновариантен PSA WTP: €35 000/QALY	GT1, GT4 ± CIR; първа и втора линия терапия	OMB+PAR+RIT±DAS vs. TEL+PR; OMB+PAR+RIT ±DAS vs. SIM+PR; OMB+PAR +RIT±DAS vs. BOC+PR; OMB+PAR +RIT±DAS vs. SOF+PR

Използвани съкращения: SOF – sofosbuvir, SIM – simeprevir, LED – ledipasver, BOC – bocoprevir, TEL – telaprevir, PR – peginterferon alpha/ribavirin, ДДД – дефинирана дневна доза

11.	Gaultney J. et al, 2015, (25)	The Netherlands	Perspective: Societal Time horizon: Over lifetime Modeling: Markov model Discounting: 3.5% Sensitivity analysis: Univariate PSA WTP: €35 000/QALY	GT1, GT4 ± CIR; first line therapy	OMB+PAR +RIT +DAS vs. SOF+PR
12.	NICE, 2015, (26)	Great Britain	Перспектива: зPerspective: Health Time horizon: 70 years Modeling: Markov model Discounting: 3.5% Sensitivity analysis: Univariate PSA WTP: €35 000/QALY	GT1, GT4 ± CIR; first and second line therapies	OMB+PAR+RIT±DAS vs. TEL+PR; OMB+PAR+RIT ±DAS vs. SIM+PR; OMB+PAR +RIT±DAS vs. BOC+PR; OMB+PAR +RIT±DAS vs. SOF+PR

Abbreviations used: SOF – sofosbuvir, SIM – simeprevir, LED – ledipasver, BOC – bocoprevir, TEL – telaprevir, PR – peginterferon alpha/ribavirin, ДДД – дефинирана дневна доза

Таблица 3. Допълнителни разходи, ползи и ICER на Pi, NS5Bi терапии

№	Лекарствени алтернативи	Допълнителни ползи, QALY	Допълнителни разходи, парична стойност	ICER парична стойност/QALY	ICER, €/QALY
1	GT1 – CIR; SOF + PR vs PR	+ 0.84	+\$24 588	\$29 271	€26 610
	GT1 – CIR; SOF + PR vs BOC + PR	+ 0.72	–\$7 514	SOF доминира BOC	SOF доминира BOC
	GT1 – CIR; SOF + PR vs TEL + PR	+ 0.45	–\$12 164	SOF доминира TEL	SOF доминира TEL
	GT1 – CIR; SOF + PR vs SIM + PR	+ 0.36	–\$3 603	SOF доминира SIM	SOF доминира SIM
	GT1 + CIR; SOF + PR vs PR	+ 2.38	+\$40 314	\$16 939	€15 399
	GT1 + CIR; SOF + PR vs BOC + PR	+ 1.27	+\$10 731	\$8 450	€7 682
	GT1 + CIR; SOF + PR vs TEL + PR	+ 0.92	–\$2 073	SOF доминира TEL	SOF доминира TEL
	GT1 + CIR; SOF + PR vs SIM + PR	+ 1.14	+\$2 165	\$1 899	€1 726
2	SOF + PR vs PR	+ 1.2	+CHF 23 231	CHF 19 359	€18 265
	SOF + PR vs TEL + PR	+ 0.4	+CHF 4282	CHF 10 705	€10 100
	SOF + PR vs BOC + PR	+ 0.6	+CHF 8310	CHF 13 850	€13 067
3	SOF + R (24 w) vs SOF + SIM (12 w)	-0.24	+\$78 250	SOF + SIM доминира SOF + R	SOF + SIM доминира SOF + R

Table 3. Additional costs, benefits and ICER of Pi, NS5Bi therapies

№	Medicinal alternatives	Additional benefits, QALY	Additional charges, monetary value	ICER monetary cost/QALY	ICER, €/QALY
1	GT1 – CIR; SOF + PR vs PR	+ 0.84	+\$24 588	\$29 271	€26 610
	GT1 – CIR; SOF + PR vs BOC + PR	+ 0.72	–\$7 514	SOF dominates BOC	SOF dominates BOC
	GT1 – CIR; SOF + PR vs TEL + PR	+ 0.45	–\$12 164	SOF dominates TEL	SOF dominates TEL
	GT1 – CIR; SOF + PR vs SIM + PR	+ 0.36	–\$3 603	SOF dominates SIM	SOF dominates SIM
	GT1 + CIR; SOF + PR vs PR	+ 2.38	+\$40 314	\$16 939	€15 399
	GT1 + CIR; SOF + PR vs BOC + PR	+ 1.27	+\$10 731	\$8 450	€7 682
	GT1 + CIR; SOF + PR vs TEL + PR	+ 0.92	–\$2 073	SOF dominates TEL	SOF dominates TEL
	GT1 + CIR; SOF + PR vs SIM + PR	+ 1.14	+\$2 165	\$1 899	€1 726
2	SOF + PR vs PR	+ 1.2	+CHF 23 231	CHF 19 359	€18 265
	SOF + PR vs TEL + PR	+ 0.4	+CHF 4282	CHF 10 705	€10 100
	SOF + PR vs BOC + PR	+ 0.6	+CHF 8310	CHF 13 850	€13 067
3	SOF + R (24 w) vs SOF + SIM (12 w)	-0.24	+\$78 250	SOF + SIM dominates SOF + R	SOF + SIM dominates SOF + R



4	SOF + PR vs TEL (BOC) + PR	+0.0024	+\$114	\$47 237	€42 943
	SOF + R vs TEL (BOC) + PR	+0.0021	+\$108	\$51 428	€46 753
	SOF + SIM vs SOF + PR	+0.0048	+\$350	\$72 169	€ 65 608
5	GT1; SOF + PR vs BOC + PR	+0.91	+\$19 722	\$21 673	€19 702
	GT1; SOF + SIM vs BOC + PR	+0.98	+\$70 097	\$71 527	€65 025
	GT1; SOF + DAC vs BOC + PR	+1.08	+\$68 821	\$63 723	€57 930
	GT1; SOF + LED vs BOC + PR	+1.12	+\$14 432	\$12 886	€11 714
	GT2; SOF + R vs PR	+0.51	+\$55 953	\$109 712	€99 738
	GT2; SOF + DAC vs PR	+0.38	+\$262 840	\$691 684	€628 804
	GT3; SOF + R vs PR	-0.13	+\$149 549	PR доминира SOF + R	PR доминира SOF + R
	GT3; SOF + DAC vs PR	+0.66	+\$259 507	\$393 192	€357 448
	GT3; SOF + LED + R vs PR	+0.85	+\$62 141	\$73 107	€66 460
6	SOF/LED vs oSOC	+0.56	+\$31 024	\$55 400 (\$9 700-28 4300)	€50 364
7	TEL + PR vs PR	+1.2	+\$20 134	\$16 778	€15 253
8	SOF + PR vs BOC + PR	+1.13	+€13 466	€11 917	€11 917
	SOF + PR vs TEL + PR	+0.73	+€10 756	€14 734	€14 734
9	SOF + PR vs TEL + PR	+2.0	+€32 423	€16 212	€16 212
10	GT1: SOF + R (12 w) vs. PR (24 w)	+1.2	+€31 537	€26 281	€26 281
	GT2: SOF + R vs PR	+0.57	+€40 963	€71 865	€71 865
	GT3: SOF + R (12w) vs PR (24w)	+0.21	+€7 422	€35 341	€35 341
11	GT1 ± CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs SOF + PR	+0.42	- €10 085	OPRD доминира	OPRD доминира
	GT4 ± CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs SOF + PR	+0.04	- €7 862	OPRD доминира	OPRD доминира
12	GT1a - CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs BOC+PR първа линия	+0.51	+€9 226	£18 090	€15 370
	GT1a - CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs TEL+PR първа линия	+0.81	+£13 320	£16 440	€13 968
	GT1a - CIR:OMB + PAR+RIT±DAS vs SIM+ PR първа линия	+0.85	+£14 507	£17 060	€14 494
	GT1a - CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs SOF+PR първа линия	+1.38	+£21 256	£15 400	€13 084
	GT1a - CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs TEL+PR втора линия	+0.86	+£14 231	£16 540	€14 053

4	SOF + PR vs TEL (BOC) + PR	+0.0024	+\$114	\$47 237	€42 943
	SOF + R vs TEL (BOC) + PR	+0.0021	+\$108	\$51 428	€46 753
	SOF + SIM vs SOF + PR	+0.0048	+\$350	\$72 169	€ 65 608
5	GT1; SOF + PR vs BOC + PR	+0.91	+\$19 722	\$21 673	€19 702
	GT1; SOF + SIM vs BOC + PR	+0.98	+\$70 097	\$71 527	€65 025
	GT1; SOF + DAC vs BOC + PR	+1.08	+\$68 821	\$63 723	€57 930
	GT1; SOF + LED vs BOC + PR	+1.12	+\$14 432	\$12 886	€11 714
	GT2; SOF + R vs PR	+0.51	+\$55 953	\$109 712	€99 738
	GT2; SOF + DAC vs PR	+0.38	+\$262 840	\$691 684	€628 804
	GT3; SOF + R vs PR	-0.13	+\$149 549	PR dominates SOF + R	PR dominates SOF + R
	GT3; SOF + DAC vs PR	+0.66	+\$259 507	\$393 192	€357 448
	GT3; SOF + LED + R vs PR	+0.85	+\$62 141	\$73 107	€66 460
6	SOF/LED vs oSOC	+0.56	+\$31 024	\$55 400 (\$9 700-28 4300)	€50 364
7	TEL + PR vs PR	+1.2	+\$20 134	\$16 778	€15 253
8	SOF + PR vs BOC + PR	+1.13	+€13 466	€11 917	€11 917
	SOF + PR vs TEL + PR	+0.73	+€10 756	€14 734	€14 734
9	SOF + PR vs TEL + PR	+2.0	+€32 423	€16 212	€16 212
10	GT1: SOF + R (12 w) vs. PR (24 w)	+1.2	+€31 537	€26 281	€26 281
	GT2: SOF + R vs PR	+0.57	+€40 963	€71 865	€71 865
	GT3: SOF + R (12w) vs PR (24w)	+0.21	+€7 422	€35 341	€35 341
11	GT1 ± CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs SOF + PR	+0.42	- €10 085	OPRD dominates	OPRD dominates
	GT4 ± CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs SOF + PR	+0.04	- €7 862	OPRD dominates	OPRD dominates
12	GT1a - CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs BOC+PR first line	+0.51	+€9 226	£18 090	€15 370
	GT1a - CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs TEL+PR first line	+0.81	+£13 320	£16 440	€13 968
	GT1a - CIR:OMB + PAR+RIT±DAS vs SIM+ PR first line	+0.85	+£14 507	£17 060	€14 494
	GT1a - CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs SOF+PR first line	+1.38	+£21 256	£15 400	€13 084
	GT1a - CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs TEL+PR second line	+0.86	+£14 231	£16 540	€14 053

12	GT1a - CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs SIM+PR втора линия	+0.86	+£18 005	£20 930	€17 780
	GT1a - CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs SOF+PR втора линия	+1.31	+£22 429	£17 120	€14 545
	GT1a + CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs TEL+PR първа линия	+0.92	+£10 850	£11 790	€10 017
	GT1a + CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs SIM+PR първа линия	+0.85	+£12 775	£15 020	€12 760
	GT1a + CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs VOC+PR първа линия	- 0.11	+£12 967	VOC+PR доминира	VOC+PR доминира
	GT1a + CIR:OMB+ PAR+ RIT±DAS vs SOF+PR първа линия	+1.70	+£16 290	£9 555	€8 118
	GT1a + CIR:OMB+ PAR+ RIT±DAS vs TEL+PR втора линия	+0.68	+£13 823	£20 320	€17 264
	GT1a + CIR:OMB+ PAR+ RIT±DAS vs SIM+PR втора линия	+0.72	+£17 109	£23 760	€20 187
	GT1a + CIR:OMB+ PAR+ RIT±DAS vs SOF+PR втора линия	+1.42	+£18 692	£13 160	€11 180
	GT1b - CIR:OMB+ PAR+ RIT±DAS vs VOC+PR първа линия	+0.50	+£9 265	£18 530	€15 743
	GT1b - CIR:OMB+ PAR+ RIT±DAS vs TEL+PR първа линия	+0.82	+£13 271	£16 180	€13 747
	GT1b - CIR:OMB+ PAR+ RIT±DAS vs SIM+PR първа линия	+0.92	+£14 128	£15 350	€13 042
	GT1b - CIR:OMB+ PAR+ RIT±DAS vs SOF+PR първа линия	+0.95	+£23 659	£24 900	€21 155
	GT1b - CIR:OMB+ PAR+ RIT±DAS vs TEL+PR втора линия	+1.29	+£11 633	£9 010	€7 655
	GT1b - CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs SIM+PR втора линия	+1.46	+£14 376	£9 840	€8 360
	GT1b - CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs SOF+PR втора линия	+1.47	+£21 427	£14 570	€12 380
	GT1b + CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs TEL+PR първа линия	+0.93	+£10 766	£11 570	€9 830
	GT1b + CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs SIM+PR първа линия	+0.94	+£12 136	£12 900	€10 960
	GT1b + CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs VOC+PR първа линия	- 0.12	+£13 033	VOC+PR доминира	VOC+PR доминира
	GT1b + CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs SOF+PR първа линия	+1.16	+£20 338	£17 530	€14 893

12	GT1a - CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs SIM+PR second line	+0.86	+£18 005	£20 930	€17 780
	GT1a - CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs SOF+PR second line	+1.31	+£22 429	£17 120	€14 545
	GT1a + CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs TEL+PR first line	+0.92	+£10 850	£11 790	€10 017
	GT1a + CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs SIM+PR first line	+0.85	+£12 775	£15 020	€12 760
	GT1a + CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs VOC+PR first line	- 0.11	+£12 967	VOC+PR доминира	VOC+PR доминира
	GT1a + CIR:OMB+ PAR+ RIT±DAS vs SOF+PR first line	+1.70	+£16 290	£9 555	€8 118
	GT1a + CIR:OMB+ PAR+ RIT±DAS vs TEL+PR second line	+0.68	+£13 823	£20 320	€17 264
	GT1a + CIR:OMB+ PAR+ RIT±DAS vs SIM+PR second line	+0.72	+£17 109	£23 760	€20 187
	GT1a + CIR:OMB+ PAR+ RIT±DAS vs SOF+PR second line	+1.42	+£18 692	£13 160	€11 180
	GT1b - CIR:OMB+ PAR+ RIT±DAS vs VOC+PR first line	+0.50	+£9 265	£18 530	€15 743
	GT1b - CIR:OMB+ PAR+ RIT±DAS vs TEL+PR first line	+0.82	+£13 271	£16 180	€13 747
	GT1b - CIR:OMB+ PAR+ RIT±DAS vs SIM+PR first line	+0.92	+£14 128	£15 350	€13 042
	GT1b - CIR:OMB+ PAR+ RIT±DAS vs SOF+PR first line	+0.95	+£23 659	£24 900	€21 155
	GT1b - CIR:OMB+ PAR+ RIT±DAS vs TEL+PR second line	+1.29	+£11 633	£9 010	€7 655
	GT1b - CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs SIM+PR second line	+1.46	+£14 376	£9 840	€8 360
	GT1b - CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs SOF+PR second line	+1.47	+£21 427	£14 570	€12 380
	GT1b + CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs TEL+PR first line	+0.93	+£10 766	£11 570	€9 830
	GT1b + CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs SIM+PR first line	+0.94	+£12 136	£12 900	€10 960
	GT1b + CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs VOC+PR first line	- 0.12	+£13 033	VOC+PR dominates	VOC+PR dominates
	GT1b + CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs SOF+PR first line	+1.16	+£20 338	£17 530	€14 893

12	GT1b + CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs TEL+PR втора линия	+1.25	+£9 159	£7 320	€6 219
	GT1b + CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs SIM+PR втора линия	+1.51	+£10 640	£7 040	€5 981
	GT1b + CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs SOF+PR втора линия	+1.65	+£16 822	£10 190	€8 687
	GT4 - CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs SIM+PR първа линия	+0.41	+£14 415	£35 150	€29 864
	GT4 - CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs SOF+PR първа линия	+0.81	+£21 951	£27 100	€23 025
	GT4 - CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs SIM+PR втора линия	+1.72	+£21 236	£12 340	€10 484
	GT4 - CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs SOF+PR втора линия	+1.64	+£28 150	£17 160	€14 580
	GT4 + CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs SIM+PR първа линия	+0.96	+£9 555	£9 950	€8 454
	GT4 + CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs SOF+PR първа линия	+1.41	+£15 955	£11 300	€9 600
	GT4 + CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs SIM+PR втора линия	+1.27	+£20 879	£16 440	€13 965
	GT4 + CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs SOF+PR втора линия	+1.84	+£22 827	£12 400	€10 535

**Използвани съкращения:** SOF – sofosbuvir, PR – peginterferon alpha/ribavirin, BOC – boceprevir, SIM – simeprevir, LED – ledipasvir, R – ribavirin, DAC – daclatasvir, GT – генотип, CIR – цироза, oSOC – old standart of care, QALY – quality adjusted life year, LED – ledipasvir, ICER – incremental cost-effectiveness ratio; OMB – ombitasvir; PAR – paritaprevir; RIT – ritonavir; DAS – da-sabuvir, OPRD-OMV+PAR+RIT+DAS

**Таблица 4. Стойност на разхода за терапевтичен курс на антивирусна терапия за лечение на пациенти с ХХС в България, август 2016**

Лекарствена терапия	Дозировка и начин на приложение	Количество лекарствен продукт за терапевтичен цикъл, mg (µg, tabl)	Референтна цена, лв/mg (µg, tabl)	Стойност на разхода за терапевтичен цикъл, лв.
SOF + PR	GT1,4-CIR (12 седмици), SOF - 400 mg/ден; P - 180 µg/седмично; R - 1200 mg/ден	SOF: 33 600 P: 2 160 R: 100 800	SOF: 2,8649 P: 1,7991 R: 0,0183	101 991,34
	GT1,4+CIR (24 седмици) - ДДД същите като GT1,4-CIR	SOF: 67 200 P: 4 320 R: 201 600	SOF: 2,8649 P: 1,7991 R: 0,0183	203 982,68
OMB+ PAR + RIT+DAS +R	GT1-CIR (12 седмици), OMB/ PAR/RIT (12,5 mg/75 mg/50 mg) - 2 tabl/ден; DAS - 2x250 mg/ден; R - 1200 mg/ден	OMB/PAR/RIT:168 DAS:42 000 R:100 800	OMB/PAR/RIT:540,0234 DAS:0,1884 R:0,0183	100 481,37
	GT1+CIR (24 седмици) - ДДД същите като GT1-CIR	OMB/PAR/RIT:336 DAS:84 000 R:201 600	OMB/PAR/RIT:540,0234 DAS:0,1884 R:0,0183	200 962,74

12	GT1b + CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs TEL+PR second line	+1.25	+£9 159	£7 320	€6 219
	GT1b + CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs SIM+PR second line	+1.51	+£10 640	£7 040	€5 981
	GT1b + CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs SOF+PR second line	+1.65	+£16 822	£10 190	€8 687
	GT4 - CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs SIM+PR first line	+0.41	+£14 415	£35 150	€29 864
	GT4 - CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs SOF+PR first line	+0.81	+£21 951	£27 100	€23 025
	GT4 - CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs SIM+PR second line	+1.72	+£21 236	£12 340	€10 484
	GT4 - CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs SOF+PR second line	+1.64	+£28 150	£17 160	€14 580
	GT4 + CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs SIM+PR first line	+0.96	+£9 555	£9 950	€8 454
	GT4 + CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs SOF+PR first line	+1.41	+£15 955	£11 300	€9 600
	GT4 + CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs SIM+PR second line	+1.27	+£20 879	£16 440	€13 965
	GT4 + CIR:OMB+ PAR+RIT±DAS vs SOF+PR second line	+1.84	+£22 827	£12 400	€10 535

**Abbreviations used:** SOF - sofosbuvir, PR - peginterferon alpha / ribavirin, BOC - boceprevir, SIM - simeprevir, LED - ledipasvir, R - ribavirin, DAC - daclatasvir, GT - genotype, CIR - cirrhosis, oSOC - old standart of care, QALY - quality adjusted life year, LED - ledipasvir, ICER - incremental cost-effectiveness ratio; OMB - ombitasvir; PAR - paritaprevir; RIT - ritonavir; DAS - dasabuvir, OPRD-OMV + PAR + RIT + DAS

**Table 4. The cost of the treatment for a therapeutic course of antiviral therapy to treat patients with CHC in Bulgaria, August 2016**

Medicinal therapy	Dosage and method of administration	Amount of medicinal product for treatment cycle, mg (µg, tablet)	Reference price BGN/mg (µg, tablet)	Cost of the treatment cycle, BGN
SOF + PR	GT 1,4-CIR (12 weeks), SOF - 400 mg/day; P - 180 µg/week; R - 1200 mg/day	SOF: 33 600 P: 2 160 R: 100 800	SOF: 2,8649 P: 1,7991 R: 0,0183	101 991,34
	GT1,4 + CIR (24 weeks) - DDD same as GT1,4-CIR	SOF: 67 200 P: 4 320 R: 201 600	SOF: 2,8649 P: 1,7991 R: 0,0183	203 982,68
OMB+ PAR + RIT+DAS +R	GT1-CIR (12 weeks), OMB/ PAR/RIT (12.5 mg/75 mg/50 mg) - 2 tablets/day; DAS - 2x250 mg/day; R - 1200 mg/day	OMB/PAR/RIT:168 DAS:42 000 R:100 800	OMB/PAR/RIT:540,0234 DAS:0,1884 R:0,0183	100 481,37
	GT1 + CIR (24 weeks) - DDD same as GT1-CIR	OMB/PAR/RIT:336 DAS:84 000 R:201 600	OMB/PAR/RIT:540,0234 DAS:0,1884 R:0,0183	200 962,74

<b>OMB+PAR+RIT+R</b>	GT4-CIR (12 седмици), OMB/PAR/RIT - 2 tabl/ден; R - 1200 mg/ден	OMB/PAR/RIT:168 R:201 600	OMB/PAR/RIT:540,0234 R:0,0183	92 568,57
	GT4+CIR (24 седмици) - ДДД същите като GT4-CIR	OMB/PAR/RIT:336 R:201 600	OMB/PAR/RIT:540,0234 R:0,0183	185 137,14
<b>SOF + LED</b>	GT1,4-CIR (12 седмици), SOF/LED (400 mg/90 mg) - 1 tabl/ден	SOF/LED: 84	SOF/LED: 1285,6882	107 997,81
	GT1,4+CIR (24 седмици) - ДДД същите като GT1,4-CIR	SOF/LED: 168	SOF/LED: 1285,6882	215 995,62
<b>BOC + PR</b>	GT1-CIR, P - 180 µg/седмично (28w), R - 1200 mg/ден (28w), BOC - 3x800 mg/ден (24w)	BOC: 403 200 P: 5 040 R: 235 200	BOC: 0,0717 P: 1,7991 R: 0,0183	42 281,06
	GT1+CIR, P - 180 µg/седмично (48w), R - 1200 mg/ден (48w), BOC - 3x800 mg/ден (44w)	BOC: 739 200 P: 8 640 R: 403 200	BOC: 0,0717 P: 1,7991 R: 0,0183	75 923,43
<b>SIM + PR</b>	GT1,4±CIR, SIM - 150 mg/ден (12w), P - 180 µg/седмично (24w), R - 1200 mg/ден (24w)	SIM: 12 600 P: 4 320 R: 201 600	SIM: 4,6339 P: 1,7991 R: 0,0183	69 848,53

Използвани съкращения: SOF – sofosbuvir, SIM – simeprevir, LED – ledipasver, BOC – boceprevir, TEL – telaprevir, PR – peginterferon alpha/ribavirin, ДДД – дефинирана дневна доза

Таблица 5. Разходна ефективност на Pi, NS5Bi, NS5Ai, терапии за ХХС в България (ICER – лв./QALY)

Компаратори / Comparators	Δ разходи, лв. / Δ costs, BGN	ΔQALY	ICER, лв./QALY ICER, BGN/QALY
<b>Пациенти с ХХС (GT1 - CIR) / Patients with CHC (GT1 - CIR)</b>			
SOF+PR vs BOC+PR	+ 59 710,28	+ 0,72	82 930,95
SOF+PR vs SIM+PR	+ 32 142,81	+ 0,36	89 285,58
SOF+LED vs BOC+PR	+ 65 716,75	+ 1,12	58 675,67
OMB+PAR+RIT+DAS+R vs SIM+PR	+ 30 632,84	+ 0,85	36 038,64
OMB+PAR+RIT+DAS+R vs SOF+PR	- 1 509,97	+ 1,13	OMB+PAR+RIT+DAS+R доминира / dominates

Компаратори / Comparators	Δ разходи, лв. / Δ costs, BGN	ΔQALY	ICER, лв./QALY ICER, BGN/QALY
<b>Пациенти с ХХС (GT1 + CIR) / Patients with CSU (GT1 + CAR)</b>			
SOF+PR vs BOC+PR	+ 128 059,25	+ 1,27	100 834,06
SOF+PR vs SIM+PR	+ 134 134,15	+ 1,14	117 661,54
SOF+LED vs BOC+PR	+ 140 072,19	+ 1,12	125 064,45
OMB+PAR+RIT+DAS+R vs SIM+PR	+ 131 114,21	+ 0,85	154 252,01
OMB+PAR+RIT+DAS+R vs SOF+PR	- 3 019,94	+ 1,43	OMB+PAR+RIT+DAS+R доминира / dominates
<b>Пациенти с ХХС (GT4 - CIR) / Patients with CHC (GT4 - CAR)</b>			
OMB+PAR+RIT+R vs SOF+PR	- 9 422,77	+ 1,64	OMB+PAR+RIT+R доминира / dominates
<b>Пациенти с ХХС (GT4 + CIR) / Patients with CHC (GT4 + CAR)</b>			
OMB+PAR+RIT+R vs SOF+PR	- 18 845,54	+ 1,84	OMB+PAR+RIT+R доминира / dominates

Използвани съкращения: SOF – sofosbuvir, SIM – simeprevir, LED – ledipasver, BOC – boceprevir, TEL – telaprevir, PR – peginterferon alpha/ribavirin, ДДД – дефинирана дневна доза

<b>OMB+PAR+RIT+R</b>	GT4-CIR (12 weeks), OMB/PAR/RIT - 2 tablets/day; R - 1200 mg/day	OMB/PAR/RIT:168 R:201 600	OMB/PAR/RIT:540,0234 R:0,0183	92 568,57
	GT4+CIR (24 weeks) - ДДД same as GT4-CIR	OMB/PAR/RIT:336 R:201 600	OMB/PAR/RIT:540,0234 R:0,0183	185 137,14
<b>SOF + LED</b>	GT 1,4-CIR (12 weeks), SOF/LED (400 mg/90 mg) - 1 tablet/day	SOF/LED: 84	SOF/LED: 1285,6882	107 997,81
	GT1,4 + CIR (24 weeks) - DDD same as GT1,4-CIR	SOF/LED: 168	SOF/LED: 1285,6882	215 995,62
<b>BOC + PR</b>	GT1-CIR, P - 180 µg/week (28w), R - 1200 mg/day (28w), BOC - 3x800 mg/day (24w)	BOC: 403 200 P: 5 040 R: 235 200	BOC: 0,0717 P: 1,7991 R: 0,0183	42 281,06
	GT1 + CIR, P - 180 µg/week (48w), R - 1200 mg/day (48w), BOC - 3x800 mg/day (44w)	BOC: 739 200 P: 8 640 R: 403 200	BOC: 0,0717 P: 1,7991 R: 0,0183	75 923,43
<b>SIM + PR</b>	GT 1,4 ± CIR, SIM - 150 mg/day (12w), P - 180 µg/week (24w), R - 1200 mg/day (24w)	SIM: 12 600 P: 4 320 R: 201 600	SIM: 4,6339 P: 1,7991 R: 0,0183	69 848,53

Abbreviations used: SOF – sofosbuvir, SIM – simeprevir, LED – ledipasver, BOC – boceprevir, TEL – telaprevir, PR – peginterferon alpha/ribavirin, DDD – defined daily dose

Table 5. Cost-effectiveness of Pi, NS5Bi, NS5Ai, therapies for CHC in Bulgaria (ICER - BGN/QALY)



## ОБСЪЖДАНЕ

Приложението на фармакотерапевтични препоръки в България изисква нормативно определяне на ценови праг (threshold) за QALY. Препоръките на СЗО за threshold са трайно увеличеният брутен вътрешен продукт на човек от населението на съответната страна. За България през 2016 г. тази стойност е приблизително 35 хил.лв. за QALY.

Всяка нова терапия в сравнение със съществуващите алтернативи, за които инкреминалното съотношение (ICER) има стойност  $> 35\,000$  лв./QALY, трябва да бъде определена като разходно неефективна.

Следователно изводите от извършения анализ и оценки на антивирусните здравни технологии за лечение на ХСС са следните:

1. Използването на комбинирани лекарствени терапии, които не включват peginterferon, като SOF+LED и OMB+PAR+RIT±DAS+R, е разходно неефективен подход в сравнение с комбинирани терапии, съдържащи peginterferon, при лечение на пациенти с ХСС GT1,4±CIR - SOF+LED vs BOC+PR (ICER 58 675,67 лв./QALY); OMB+PAR+RIT+DAS+R vs SIM+PR (ICER 154 252,01 лв./QALY).
2. При косвено сравнение на комбинирани лекарствени терапии, представени в една фармацевтична форма (OMB/PAR/RIT vs SOF/LED), използвани в комбинации, които не включват peginterferon, се установява, че OMB/PAR/RIT доминира SOF/LED с по-добри терапевтични резултати и по-нисък разход за терапевтичен цикъл ( $\Delta$ QALY+0,73;  $\Delta$ costs -7 516 лв.)

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фармакотерапевтичните насоки за лечение на пациенти с ХСС GT1,4±CIR в България, основани на сравнителна оценка на терапевтична ефикасност, безопасност и фармакоикономически показатели, препоръчват като първа терапевтична линия да се използват peginterferon включващи комбинации и само след неуспех, като втора терапевтична линия да се използват комбинирани терапии като SOF/LED и OMB/PAR/RIT.

## DISCUSSION

The application of pharmaco-therapeutic recommendations in Bulgaria legally required under the price threshold for a QALY. WHO recommendations for threshold are the permanently increased gross domestic product per capita of the country. For Bulgaria in 2016 this value was approximately 35 thousand for QALY.

Each new therapy compared to existing alternatives for which the incremental ratio (ICER) has a value  $> 35\,000$  BGN/QALY should be defined as cost ineffective.

Therefore, the findings of the analysis and evaluation of health technologies for antiviral treatment of CHC are:

1. The use of combination drug therapies that do not involve peginterferon, as SOF + LED and OMB + PAR + RIT ± DAS + R, is a cost ineffective approach compared with the combination therapies containing peginterferon, in the treatment of patients with CHC GT1,4 ± CIR - SOF + LED vs BOC + PR (ICER 58 675.67 BGN/QALY); OMB + PAR + RIT + DAS + R vs SIM + PR (ICER 154 252.01 BGN/QALY).
2. In an indirect comparison of combination drug therapies presented in a pharmaceutical form (OMB/PAR/RIT vs SOF/LED), used in combinations that do not include peginterferon, found that OMB/PAR/RIT dominated SOF/LED with better therapeutic outcomes and lower cost for treatment cycle ( $\Delta$ QALY + 0,73;  $\Delta$ costs -7 516 BGN)

## CONCLUSION

Pharmaco-therapeutic treatment guidelines for patients with CHC GT1,4 ± CIR in Bulgaria based on a comparative assessment of therapeutic efficacy, safety and pharmaco-economic indicators recommend as first line therapeutic the use of peginterferon including combinations and only after failure as a second line therapy to use combination therapies as SOF/LED and OMB/PAR/RIT.

## КНИГОПИС / REFERENCES

1. Ryan, K. et C. Ray. Sherris Medical Microbiology (4th ad.). McGraw Hill, 551-552, ISBN 0838585299.
2. Global regional and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 cause of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. – *Lancet*, 385, 2013, 117-171.
3. Rosen, H. Clinical practice. Chronic hepatitis C infection. – *N. Engl. J. Med.*, 2011, 364 (25), 2429-2438.
4. Препоръки (консенсус) за диагноза, лечение и проследяване на болни с хроничен хепатит С. Българско дружество по гастроентерология, гастроинтестинална ендоскопия и абдоминална ехография, 2015, 1-22. 4. Recommendations (consensus) for the diagnosis, treatment and monitoring of patients with chronic hepatitis C. Bulgarian Society of Gastroenterology, gastrointestinal endoscopy and abdominal ultrasonography, 2015, 1-22.
5. Liang, T. et M. Ghany. Current and future therapies for hepatitis C virus infection, *N. Engl. J. Med.*, 2013, 368 (20), 1907-1917.
6. Malcolm J., D. Raina, R. Schade. Hepatitis C: diagnosis and treatment. – *Am. Fam. Physician*, 2010, 81 (11), 1351-1357.
7. De Clerg, E. Dancing with chemical formulae of antivirals: A panoramic view. – *Biochem. Pharmacol.*, 2013, 86 (10), 1397-1410.
8. Hoofnagle, J., A. Sherker. Therapy for hepatitis C – the costs of success. – *N. Engl. J. Med.*, 2014, 370 (16), 1552-1553.
9. Husereau, D., M. Drummond, S. Petrou et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. – *BMC Medicin*, 2013, 11, 80, doi: 10.1186/1741-7015-11-80.
10. Saab, S., S. Gordon, H. Park et al. Cost-effectiveness of sofosbuvir plus peginterferon/ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. – *Aliment Pharmacol. Ther.*, 2014, 40, 657-675.
11. Pfeil, A., O. Reich, I. Ginerra et al. Cost-effectiveness analysis of sofosbuvir compared to current standard treatment in Swiss patients with chronic hepatitis C. – *PloS One*, 2015, 10 (5), doi: 10.1371/journal.pone.0126984
12. Hagan, I., M. Sulkowski, R. Schinazi et al. Cost analysis of sofosbuvir/ribavirin versus sofosbuvir/simeprevir for genotype 1 hepatitis C virus in interferon-ineligible/intolerant individuals. – *Hepatology*, 2014, 60 (10), 37-45.
13. Rein, D., J. Wittenborn, B. Smith et al. The cost-effectiveness, health benefits, and financial costs a new antiviral treatments for hepatitis C virus. – *Clin. Infect. Dis.* 60 (2), 2015, 157-168.
14. Najafzadeh, M. K. Andersson, W. Shrank et al. Cost-effectiveness of novel regimens for the treatment of hepatitis C virus. – *Ann Intern Med.*, 2015, 162, 407-419.
15. Chhatwal, J., F. Kanwal, M. Roberts et al. Cost-effectiveness and budget impact of hepatitis C virus treatment with sofosbuvir and ledipasvir in the United States. – *Ann Intern Med.*, 2015, 162 (6), 397-406.
16. Brogan, A., S. Talbird, J. Thompson et al. Cost-effectiveness of telaprevir combination therapy for chronic hepatitis C. – *PLoS One*, 2014, 9, (3), doi:10.1371/journal.pone.0090295.
17. Petta, S., G. Cabibbo, M. Enca et al. Cost effectiveness of sofosbuvir-based triple therapy for untreated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. – *Hepatology*, 2014, 59 (50), 1692-1705.
18. Leleu, H., M. Blachier, I. Rosa. Cost-effectiveness of sofosbuvir in the treatment of patient with hepatitis C. – *J. Viral. Hepatitis*, 2015, 22 (4), 376-383.
19. Miguel, R. V. Gimeno-Ballester, A. Blazaquez et al. Cost-effectiveness analysis of sofosbuvir based regimens for chronic hepatitis C. *Gut*, 2015, 64, 1277-1288.
20. Boceprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. NICE technology appraisal guidance, ta 253, April 2012.
21. Telaprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. NICE technology appraisal guidance, ta 252, April 2012.
22. Simeprevir in combination with peginterferon-alfa and ribavirin for treating genotype 1 and 4 chronic hepatitis C. NICE technology appraisal guidance, ta 331, February 2015.
23. Sofosbuvir for treatment chronic hepatitis C. NICE technology appraisal guidance, ta 330, February 2015.
24. Peginterferon-alfa and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. NICE technology appraisal guidance, ta 200, September 2010.

**Адрес за кореспонденция:**

Проф. д-р Петко Салчев, дм  
 Национален център по общественото здраве и анализи  
 София, бул. „Акад. Ив. Гешов“ 15  
 Тел.: 02 8056 349

**Address for correspondence:**

Prof. Petko Salchev, MD, PhD  
 National Centre of Public Health and Analyses,  
 “I. Geschov” blv. 15, 1431 Sofia, Bulgaria  
 tel. +3592 8056 349

## СРАВНЯВАНЕ НА МЕТОДИКИ ЗА ИЗВЛИЧАНЕ НА МИКРОЦИСТИНИ ОТ ВОДНИ ПРОБИ И БИОМАСА НА ЦИАНОБАКТЕРИИ

Вера Павлова

Национален център по общественото здраве и анализи

Авторите изказват благодарност за финансовата подкрепа от Фонда за научни изследвания към МОН за националното съфинансиране на COST акция ES 1105 „CYANOCOST- Cyanobacterial blooms and toxins in water resources: Occurrence, impacts and management“ (договор № ДКОСТ 01/19, 2016).

### РЕЗЮМЕ

Еутрофикацията на сладководните басейни и възникването на цъфтежи от цианобактерии и свързаните с тях хепатотоксини микроцистини представлява широко разпространен проблем. За най-опасния микроцистин - LR максимално допустимата стойност е  $1 \mu\text{g}/\text{dm}^3$  за питейни води и  $20 \mu\text{g}/\text{dm}^3$  - за води за къпане. Целта на изследването е да се сравнят методики за извличане на микроцистини от биомаса и извличане на микроцистини от водни проби с добавка чрез твърдофазова екстракция. Представените методики дават възможност за надеждно използване на по-лесния и достъпен метод за извличане на микроцистини от филтрувани биомаси от цианобактерии чрез поредица от замразяване и размразяване и екстракция с ултразвукова баня. Експериментът показва, че използването на картриджи и екстракционни дискове за изпитвания на водни проби с добавка дава възможност за постигане на достатъчен аналитичен добив на микроцистини за целите на анализа (67-99 %, 79-110 %, 74-85 % за картриджи и 87-93 % за дискове съответно). По-краткото време за екстракция на проба, възможността за двукратно и трикратно ползване на екстракционните дискове и съизмеримата им цена с тази на картриджите ги прави по-целесъобразни за употреба. При необходимост от паралелна екстракция на по-голям брой проби е по-удобно да се използват екстракционните картриджи.

**Ключови думи:** цианотоксини, цианобактерии, качество на водите

## COMPARISON OF METHODS FOR MICROCYSTINS EXTRACTION OF WATER AND BIOMASS CYANOBACTERIAL SAMPLES

Vera Pavlova

National Centre of Public Health and Analyses

Authors are thankful for the financial support of Fund "Scientific researches", MES for the national co-financing of COST Action ES 1105 „CYANOCOST- Cyanobacterial blooms and toxins in water resources: Occurrence, impacts and management“ (Contract № DCOST 01/19, 2016).

### SUMMARY

Eutrophication of freshwaters and appearance of cyanobacterial blooms connected with hepatotoxins microcystins, have become a worldwide problem. The maximal permissible level for the most dangerous microcystin-LR is  $1 \mu\text{g}/\text{dm}^3$  for drinking and  $20 \mu\text{g}/\text{dm}^3$  for bathing water. The aim of this survey is comparison of methods for extraction of microcystins from biomass and solid-phase extraction of microcystins from spiked water samples. The presented methods give a chance for reliable use of the easier and affordable method for extraction of microcystins from filtered cyanobacterial biomasses by a series of freezing and thawing and ultrasonic bath extraction.

The experiment shows that the usage of cartridges and extraction disks for investigation of spiked water samples allows achieving a sufficient recovery of microcystins for analysis purposes (67-99 %, 79-110 %, 74-85 % for cartridges and 87-93 % for disks respectively). Shorter extraction time per sample, a possibility for second and third usage of extraction disks and their commensurate price with that of cartridges makes them more appropriate for use. It is better to use extraction cartridges when a parallel extraction of a larger number of samples is necessary.

**Keywords:** cyanotoxins, cyanobacteria, water quality

## ВЪВЕДЕНИЕ

Еутрофикацията на сладководните басейни и възникването на цъфтежи от цианобактерии представлява широко разпространен проблем, който може да бъде сериозен, ако формиращите цъфтежа видове отделят разтворими във водата хепатотоксини (1, 2). Токсичните цианобактерии вече се определят като опасни за доброто състояние на хората и животните (3, 4).

Проучванията в България за наличие на едни от най-опасните токсини на синьо-зелените водорасли, наречени цианотоксини, показват присъствието им в някои водоеми за питейно водоснабдяване, за рекреация, водни спортове и риболов. От първото за страната изследване през 2004 г. до настоящия момент изследователи от НЦОЗА провеждат проучвания за съдържание на препоръчаните от СЗО за мониторинг цианотоксини – канцерогенните хепатотоксини микроцистини (5, 6, 7). За най-опасния микроцистин – LR максимално допустимата стойност е  $1 \mu\text{g}/\text{dm}^3$  за питейни води и  $20 \mu\text{g}/\text{dm}^3$  - за води за къпане (8, 9). През годините микроцистини са откривани главно във водоемите за рекреация, риболов и воден спорт, но напоследък се наблюдава присъствие, макар и под допустимите концентрации, на микроцистин-LR в питеен язовир (6, 7). Това е индикация за замърсяване и показва необходимост от системно наблюдение на качеството на съответните води.

## ЦЕЛ

Целта на научното изследване е да се сравнят методики за извличане на микроцистини от биомаса и извличане на микроцистини от водни проби с добавка чрез твърдофазова екстракция (SPE).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Върху стъклоvlakности филтри Watman GF/C са филтрувани шест порции от  $250 \text{ cm}^3$  от култивиран токсичен щам на *Microcystis*. Половината филтри с биомаса са обработени чрез трикратно замразяване и размразяване и подготвени чрез екстракция с ултразвукова баня за анализ на микроцистини. Другата половина са обработени чрез лиофилизиране и подготвени за анализ чрез екстракция с ултразвукова баня и ултрасоникатор.

Моделни дубъл проби води от супернатантата на култивирания щам с ниски ( $0.6$  до  $1 \mu\text{g}/\text{dm}^3$ ) и високи ( $2.8$  до  $5.4 \mu\text{g}/\text{dm}^3$ ) концентрации на микроцистини са използвани за апробиране на два вида  $6 \text{ cm}^3$  картриджи – Isolute и Oasis.

В отделен експеримент са сравнени екстракционните възможности на  $3 \text{ ml}$  ( $0.250 \text{ mg}$  C18) картриджи Supelclean, Supelco и екстракционните дискове Empore Extraction Disks C18, 3M, Supelco. За целта на експеримента за картриджите и дисковете са използвани по три паралелни водни проби с добавка на микроцистини ( $0.5$  до  $4.2 \mu\text{g}/\text{dm}^3$ ).

Проведен е HPLC-DAD анализ на екстрактите от замра-

## INTRODUCTION

Eutrophication of freshwaters and appearance of cyanobacterial bloom, have become a worldwide problem which can become serious when bloom-forming species release potent water soluble hepatotoxins (1, 2). Toxic cyanobacteria are now recognized as a hazard to human and animal welfare (3, 4).

The surveys in Bulgaria for occurrence of the most dangerous blue-green algae toxins called cyanotoxins show their presence in some water bodies for drinking water supply and for recreation, water sports and fishing.

Since the first Bulgarian survey in 2004 up to now researchers from National Center of Public Health and Analyses carry out investigations for occurrence of suggested for monitoring of World Health Organization cyanotoxins – carcinogenic hepatotoxic microcystins are done (5, 6, 7). The maximal permissible level for the most dangerous microcystin-LR is  $1 \mu\text{g}/\text{dm}^3$  for drinking and  $20 \mu\text{g}/\text{dm}^3$  for bathing water (8, 9). During the years, microcystins were found mainly in water bodies for recreation, fishing and water sports, but nowadays it is observed in minimal concentrations microcystin-LR in a drinking water reservoir (6, 7). This is an indication for contamination and shows a necessary of systematic observation of water quality.

## AIM

The aim of this survey is comparison of methods for extraction of microcystins from biomass and solid-phase extraction (SPE) of microcystins from spiked water samples.

## MATERIAL AND METHODS

Six portions of  $250 \text{ ml}$  from the cultivated monoculture *Microcystis* were filtered through Watman GF/C filters. A half of the filters are treated by threefold freezing and defrosting and prepared by extraction with ultrasonic bath for analyses of microcystins. The other part of the filters are freeze-dried treated and prepared for analyses by extraction with ultrasonic bath and ultrasonic probe.

Spiked samples in duplicate of cultivated species supernatant with low ( $0.6$  to  $1 \mu\text{g}/\text{dm}^3$ ) and high ( $2.8$  to  $5.4 \mu\text{g}/\text{dm}^3$ ) concentrations of microcystins are used for approbation of two type of  $6 \text{ cm}^3$  cartridges – Isolute and Oasis.

A separated experiment compares extraction capacity of  $3 \text{ ml}$  ( $0.250 \text{ mg}$  C18) cartridges Supelclean, Supelco and extraction disks Empore Extraction Disks C18, 3M, Supelco. Three parallel spiked with microcystins water samples are used both for cartridges and disks.

HPLC-DAD analyses of extracts of frozen filters with biomasses of the cultivated monoculture and of extracts



зени филтри с биомаси от култивирани монокултури и на екстрактите от лиофилизирани филтри с биомаси. HPLC системата включва Agilent 1200 Series с фото диод аррей детектор (Agilent Technologies). Токсините са анализирани с колона Supelcosil ABZ+Plus (150 mm x 4,6 mm, 5 µm, Supelco). Хроматографирането е проведено при 238 nm и токсините са идентифицирани чрез време на задържане и характеристични UV абсорбционни спектри от 200 до 300 nm. Като външни стандарти са използвани чисти субстанции на микроцистин-LR, -RR и -YR (Abraxis).

## РЕЗУЛТАТИ

Резултатите от проведените експерименти са представени в таблици 1 - 3 и фигура 1.

**Таблица 1.** Резултати от анализи на филтри с биомаси за определяне на микроцистини

Микроцистини	Фризер-ултразвукова баня средна концентрация, µg/dm <sup>3</sup>	Леофилизация- ултрасоникатор средна концентрация, µg/dm <sup>3</sup>
RR	32	29
YR	5	5
LR	8	7

**Таблица 2.1.** Аналитичен добив от твърдофазна екстракция за ниски средни концентрации микроцистини

Микроцистини	-RR 1 µg/dm <sup>3</sup> %	-YR 0.6 µg/dm <sup>3</sup> %	-LR 0.9 µg/dm <sup>3</sup> %
Isolute L1	87	67	87
Isolute L2	99	84	98
Oasis L1	96	79	90
Oasis L2	110	86	108

**Таблица 2.2.** Аналитичен добив от твърдофазна екстракция за високи средни концентрации микроцистини

Микроцистини	-RR 5.4 µg/dm <sup>3</sup> %	-YR 2.8 µg/dm <sup>3</sup> %	-LR 4.6 µg/dm <sup>3</sup> %
Isolute H1	88	98	81
Isolute H2	106	111	100
Oasis H1	106	109	99
Oasis H2	109	116	103

Резултатите от експеримента с 3 ml картриджи Supelclean и дисковете Empore са показани в таблица 3.1.

with freeze-dried filters with biomasses. The HPLC system includes Agilent 1200 Series coupled with photo diode array detector (Agilent Technologies). Toxins were analyzed on a Supelcosil ABZ+Plus column (150 mm x 4,6 mm, 5 µm, Supelco). Chromatograms at 238 nm were recorded and toxins were identified by the retention time and characteristic UV absorption spectra from 200 to 300 nm. Purified microcystin-LR, -RR, -YR (Abraxis) were used as external standards.

## RESULTS

The results of the experiments are shown in tables 1 – 3 and figure 1.

**Table 1.** Results of analyses of filters with biomasses for determination of microcystins

Microcystins	Frizer-ultrasonic bath mean concentration, µg/dm <sup>3</sup>	Freeze-dried – ultrasonic probe mean concentration, µg/dm <sup>3</sup>
RR	32	29
YR	5	5
LR	8	7

**Table 2.1.** Recovery of solid-phase extraction for low mean concentrations of microcystins

Microcystins	-RR 1 µg/dm <sup>3</sup> %	-YR 0.6 µg/dm <sup>3</sup> %	-LR 0.9 µg/dm <sup>3</sup> %
Isolute L1	87	67	87
Isolute L2	99	84	98
Oasis L1	96	79	90
Oasis L2	110	86	108

**Table 2.2.** Recovery of solid-phase extraction for high mean concentrations of microcystins

Microcystins	-RR 5.4 µg/dm <sup>3</sup> %	-YR 2.8 µg/dm <sup>3</sup> %	-LR 4.6 µg/dm <sup>3</sup> %
Isolute H1	88	98	81
Isolute H2	106	111	100
Oasis H1	106	109	99
Oasis H2	109	116	103

The results of the experiment with 3 ml cartridges Supelclean and disks Empore are shown in table 3.1.

**Таблица 3.1.** Сравнителни данни за картриджи Supelclean и дискове Empore

SPE	Брой проби	Микро-цистини	Концентрация на проба с добавка, $\mu\text{g}/\text{dm}^3$	Средно аритметична измерена концентрация, $\mu\text{g}/\text{dm}^3$	Коефициент на вариация, %	Аналитичен добив, %
3 ml Supelclean	3	LR	4.2	3.5±0.09	3	85
		RR	2.8	2.1±0.13	6	74
		YR	0.5	0.49±0.02	4	98
Empore Extraction disk	3	LR	4.2	3.9±0.25	6	91
		RR	2.8	2.4±0.17	7	87
		YR	0.5	0.47±0.04	8	93

**Table 3.1.** Comparison between data for cartridges Supelclean and disks Empore

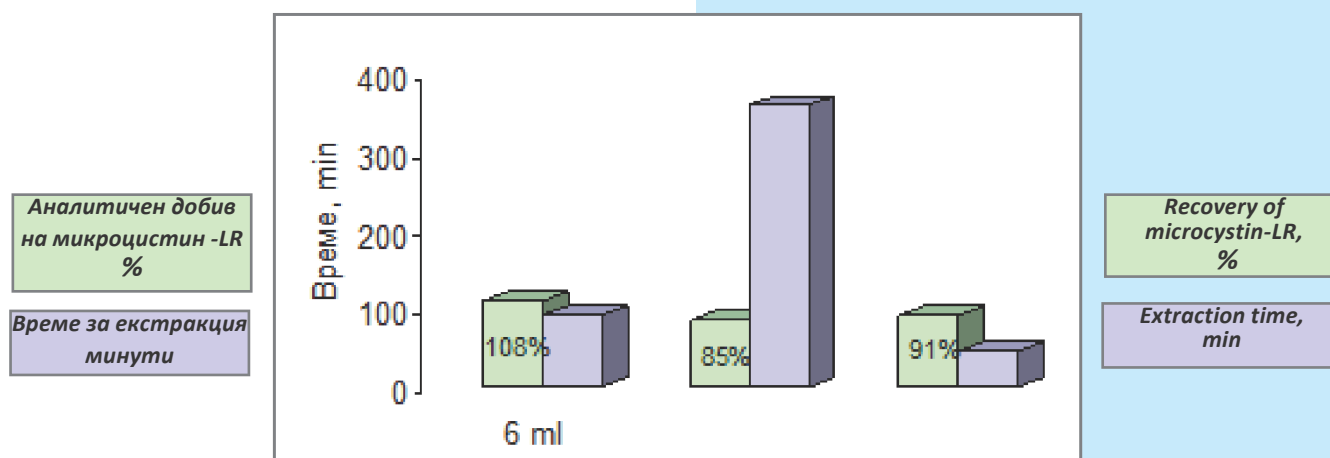
SPE	Number of samples	Microcystins	Concentration of spiked sample, $\mu\text{g}/\text{dm}^3$	Average measured concentration $\mu\text{g}/\text{dm}^3$	Coefficient of variation, %	Recovery, %
3 ml Supelclean	3	LR	4.2	3.5±0.09	3	85
		RR	2.8	2.1±0.13	6	74
		YR	0.5	0.49±0.02	4	98
Empore Extraction disk	3	LR	4.2	3.9±0.25	6	91
		RR	2.8	2.4±0.17	7	87
		YR	0.5	0.47±0.04	8	93

Времето за екстракция е твърде различно при картриджите и дисковете. Фигура 1 изобразява сравнение на времето за екстракция и аналитичните добиви за 3 и 6 ml картриджи и екстракционните дискове.

Extraction time is very different for cartridges and disks. Figure 1 shows a comparison between extraction time and recovery for 3 and 6 ml cartridges and extraction disks.

**Фигура 1.** Сравнение на аналитичния добив микроцистин-LR и времето за екстракция при картриджи и дискове

**Figure 1.** Comparison of recovery for microcystin-LR and extraction time for cartridges and disks



Екстракционните картриджи се произвеждат за еднократна употреба. Екстракционните дискове обаче дават възможност за повторна употреба при по-чисти матрици. Проведен е експеримент за двукратна и трикратна употреба на екстракционните дискове при използване на проби води с добавка със същата концентрация. Резултатите са дадени в таблица 3.2.

The extraction cartridges are produced for single use. Extraction disks, however, make it possible to reuse for the cleaner matrices. An experiment was conducted for two and three times usage of extraction disks by spiked water samples with the same concentration. The results are given in table 3.2.

**Таблица 3.2.** Сравнителни данни за повторно и трето ползване на трите експериментални екстракционни диска

SPE	Брой проби	Микро-цистини	Концентрация на проба с добавка, $\mu\text{g}/\text{dm}^3$	Средно аритметична измерена концентрация, $\mu\text{g}/\text{dm}^3$	Коефициент на вариация, %	Аналитичен добив, %
Empore Extraction disk	3	LR	4.2	Повторно ползване		
				4.0±0.21	5	95
				2.3±0.14	6	82
		RR	2.8	0.5±0.04	8	100
				Трето ползване		
				3.4±0.28	8	81
		YR	0.5	2.0±0.16	8	73
				0.43±0.05	11	90

**Table 3.2.** Comparison of data for second and third use of the three experimental extraction disks

SPE	Number of samples	Microcystins	Concentration of spiked sample, $\mu\text{g}/\text{dm}^3$	Average measured concentration $\mu\text{g}/\text{dm}^3$	Coefficient of variation %	Recovery %
Empore Extraction disk	3	LR	4.2	Second use		
				4.0±0.21	5	95
				2.3±0.14	6	82
		RR	2.8	0.5±0.04	8	100
				Third use		
				3.4±0.28	8	81
		YR	0.5	2.0±0.16	8	73
				0.43±0.05	11	90

## ОБСЪЖДАНЕ

Резултатите за аналитичен добив по двете методики за извличане на микроцистини от филтрувана биомаса показват, че замразяването, което е по-бърза и лесна процедура, има сравними резултати с по-сложната и скъпа техника на лиофилизиране и допълнително използване на ултрасоникатор.

HPLC-DAD резултатите от анализ на микроцистини след твърдофазна екстракция на моделните проби води показват за Isolute аналитичен добив 67-99 % за ниски концентрации и над 90 % - за високи. Картриджите Oasis показват аналитичен добив 79- 110 % за ниски и приемлив добив 99-116 % за високи концентрации. Предвид това, че основен интерес предствляват води, предназначени за питейни цели, за къпане, рекреация и воден спорт, в които концентрациите на микроцистини не са много високи, данните от експеримента потвърждават възможността за успешно използване и на двата типа картриджи за целите на анализа.

Вторият експеримент показва, че най-добри възможности предлагат екстракционните дискове, като осигуряват висок добив: 91, 87 и 93 % и добра възпроизводимост: 6, 7 и 8% за -LR, -RR -YR, съответно при значително по-кратко време за екстракция. Въпреки че тяхната цена е съизмерима с тази на картриджите, възможността за двукратна или трикратна употреба за проби с по-чиста матрица ги прави и икономически по-целесъобразни. Когато има по-голям брой проби, е по-удобно да се използват екстракционните картриджи в паралелна екстракция.

## DISCUSION

The results for recovery via both of the methods for extraction of microcystins from filtered biomass show that the freezing, which is faster and easier procedure provides comparable results with the more complex and expensive technique of freeze-drying and additional use of ultrasonic probe.

HPLC-DAD results of microcystins analyses after solid-phase extraction of spiked water samples show recovery for Isolute 67-99 % for low and more than 90 % for high concentrations. The cartridges Oasis show recovery 79-110 % for low and the acceptable 99-116 % for high concentrations. Considering that the main interests are drinking, bathing and recreational waters and waters for water sports where concentrations of microcystins are not very high, the data of the experiment confirmed the possibility for successful usage of both two types of cartridges.

The second experiment shows that extraction disks are better with high recovery: 91, 87 and 93 % , good reputability (6, 7 and 8% for -LR, -RR -YR respectively) and significantly shorter extraction time. Nevertheless that their price is commensurate with that of cartridges, the possibility for second and third use for samples with purer matrix makes them economically appropriate. It is better to use extraction cartridges when there are a large number of samples and a parallel extraction is necessary.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Представените методики дават възможност за надеждно използване на по-лесния и достъпен метод за извличане на микроцистини от филтрувани биомаси от цианобактерии чрез поредица от замразяване и размразяване и екстракция с ултразвукова баня. Експериментът показва, че използването на картриджи и екстракционни дискове за изпитвания на водни проби с добавка дава възможност за постигане на достатъчен аналитичен добив на микроцистини за целите на анализа. По-краткото време за екстракция на проба, възможността за двукратно и трикратно ползване на екстракционните дискове и съизмеримата им цена с тази на картриджите ги прави по-целесъобразни за употреба. При необходимост от паралелна екстракция на по-голям брой проби е по-удобно да се използват екстракционните картриджи.

**КНИГОПИС / REFERENCES**

1. Watanabe, M.F. and Oishi, S. 1980. Microcystis aeruginosa collected from some lakes, reservoir, ponds and moat in Tokyo and adjacent regions, Japan. *J. Limnol.*, 41(1): 5-9.
2. Carmichael, W.W. 1994. Toxins of cyanobacteria, *Scientific American*, 270(1): 78-86.
3. Skulberg, O.M., Codd, G.A. and Carmichael, W.W. 1984. Blue-green algal (Cyanobacteria) Toxins: water Quality and health problem in Europe, *AMB*, 10(B): 244-247.
4. Carmichael, W.W. 1995. Cyanobacteria toxin, In: G.M. Hallegraff, D.M. Anderson and A.D. Cembella (Eds.), *Harmful Marine Microalgae*, UNESCO, Paris: 163-175.
5. Pavlova, V., Babica, P., Todorova, D., Bratanova, Z. and Maršálek, B. (2006) Contamination of Some Reservoirs and Lakes in Republic of Bulgaria by Microcystins. *Acta Hydrochim Hydrobiol*, 34, 437-441.

**Адрес за кореспонденция:**

Вера Павлова  
Национален център по обществено здраве и анализи  
гр. София 1431, бул. „Акад. Ив. Гешов“ № 15  
тел. 02/8056 386,  
e-mail: vera\_pavlova@abv.bg

**CONCLUSION**

The presented methods give a chance for reliable use of the easier and affordable method for extraction of microcystins from filtered cyanobacterial biomasses by a series of freezing and thawing and ultrasonic bath extraction. The experiment shows that the usage of cartridges and extraction disks for investigation of spiked water samples allows achieving a sufficient recovery of microcystins for analysis purposes. Shorter extraction time per sample, a possibility for second and third usage of extraction disks and their commensurate price with that of cartridges makes them more appropriate for use. It is better to use extraction cartridges when a parallel extraction of a larger number of samples is necessary.

6. Pavlova, V., Stoyneva, M., Georgieva, V., Donchev, D., Spoo, L., Meriluoto, J., Bratanova, Z. and Karadjova, I. (2014) New records of microcystins in some Bulgarian water bodies of health and conservational importance. *JWARP*, 6, 446-453. doi:10.4236/jwarp.2014.65044
7. Pavlova, V., Stoyneva-Gärtner, M., Uzunov, B., Bratanova, Z., Lazarova, A. and Karadjova, I. (2015) Microcystins -LR, -YR and -RR in six Bulgarian water bodies of health and conservational importance (2012-2014). *Journal of Water Resource and Protection*, 7, 1375-1386. <http://dx.doi.org/10.4236/jwarp.2015.71611>
8. WHO (1998) Guidelines for Drinking-Water Quality, Health Criteria and other Supporting Information. 2nd ed., Addendum to Vol. 2. World Health Organization, Geneva, 253.
9. WHO (2003) Guidelines for Safe Recreational Water Environments. Vol. 1. Coastal and Fresh Water. Chapter 8. Algae and Cyanobacteria in Fresh water. World Health Organization, Geneva, 151.

**Address for correspondence:**

Vera Pavlova  
National Centre of Public Health and Analyses,  
“I. Geschov” blv. 15, 1431 Sofia, Bulgaria  
tel. +3592 8056 386,  
e-mail: vera\_pavlova@abv.bg



## ПРЕДПОЧИТАНИ КАНАЛИ ЗА ЗДРАВНА КОМУНИКАЦИЯ СРЕД НАСЕЛЕНИЕ НА ВЪЗРАСТ 20-39 ГОДИНИ

Татяна Каранешева, Наташка Данова  
Национален център по общественото здраве и анализи

### РЕЗЮМЕ

**Въведение:** Бурното развитие на масовите комуникации през последните десетилетия дава своето отражение и върху комуникациите в областта на общественото здраве. Значително се повиши броят на комуникационните канали и се промениха медийните предпочитания на хората относно източниците за здравна информация, като социално-демографските фактори са определящи при избор на канали за здравна комуникация.

**Цел, материал и методи:** Проучени са комуникационните канали, използвани за здравна информация, сред население на възраст 20-39 г., с цел по-ефективни интервенции в областта на промоцията на здраве и превенцията на болестите. Използвани са данни от квотната извадка във възрастовата група 20-39 години от Националното проучване на факторите на риска за здравето сред населението на Р България - 2014 г., на базата на анкетни карти. Данните от анкетните карти са въведени и обработени със статистическия пакет SPSS 20.0.0. В изследването са взели участие 978 лица от страната, разпределени в две възрастови групи: 20-29 г. и 30-39 г.

**Резултати:** Получените данни показват, че лекарите остават най-предпочитан източник за здравна информация сред населението на възраст 20-39 г., като се наблюдава съществена разлика по пол. Интернет е най-предпочитаният канал за здравна информация сред масовите комуникационни канали. Във възрастовата група 20-29 г. мъжете поставят на първо място интернет като най-предпочитан източник за здравна информация (49%), като този канал измества разговорите с лекар (45,1%). Телевизията е поставена на трето място, с почти два пъти по-малък интерес от интернет (съответно 24,4% срещу 45%). Интересът към печатните материали е доста по-нисък, като предпочитанията са към здравните материали - дупляни и брошури. Беседите и лекциите, макар и много рядко използвани, са по-предпочитани от жените като канал за здравна информация. Много нисък е интересът към радиото и медицинските сестри като канали за здравна комуникация.

**В заключение,** интернет се налага като предпочитан източник за здравна информация сред масовите комуникационни канали при население на възраст 20-39 г. Тази тенденция трябва се проследява и да се взема предвид при разработването на здравни комуникационни кампании.

**Ключови думи:** промоция на здраве и превенция на болестите, здравна комуникация, канали, население на възраст 20-39 г.

## PREFERENCE FOR HEALTH COMMUNICATION CHANNELS AMONG THE POPULATION AGED 20-39 YEARS

Tatyana Karanesheva, Natashka Danova  
National Centre of Public Health and Analyses

### SUMMARY

**Introduction:** The rapid development of mass communication over recent decades has given its impact on communications in the field of public health. The number of communication channels significantly has been increasing and media preferences of people have changed about the sources of health information, such as socio-demographic factors are determining for the choice of channels for health communication.

**Aim, material and methods:** There have been studied communication channels used for health information among the population aged 20-39 in order to achieve more effective interventions in health promotion and disease prevention. Data from the quota sampling, based on questionnaires, were used regarding the age group 20-39 years from national survey of health risk factors among the population of the Republic of Bulgaria - 2014. Data from the questionnaires were entered and processed with statistical package SPSS 20.0.0. The study involved 978 people from the country, divided into two age groups: 20-29 and 30-39 years.

**Results:** The data obtained show that doctors remain the preferred source of health information among the population aged 20-39, as significant differences by gender are observed. Internet is the most preferred channel for health information among mass communication channels. In the age group of 20-29 years men placed first Internet as the preferred source for health information (49%), thus, this channel shifts the talks with a doctor (45.1%). Television is placed third, with almost twice less interest from the web (respectively 24.4% against 45%). The interest in printed materials is quite low, where preferences are towards health materials - leaflets and brochures. Lectures and debates that are very rarely used are more preferred by women as a channel for health information. The interest in the radio and nurses as channels for health communication is very low.

**Finally,** the Internet has established itself as a preferred source of health information among mass communication channels in population aged 20-39 years. This trend should be monitored and taken into account in the development of health communication campaigns.

**Keywords:** health promotion and disease prevention, health communication channels, population aged 20-39 years

## ВЪВЕДЕНИЕ

Здравната комуникация се утвърди като основна част от дейностите в областта на промоцията на здраве и превенцията на заболяванията. Според редица автори едни от основните фактори за ефективността на здравната комуникация са сегментацията на аудиторията и изборът на подходящи канали, които да съответстват на медийните предпочитания на целевата аудитория. Междупersonалната комуникация (между лекар и пациент, между членове на семейството, приятели, връстници) е доказала своята ефективност за промяна на отношението и поведението за здраве. От друга страна, масовите комуникационни канали могат да достигнат до голяма аудитория за кратко време и са много ефективни за предаване на здравна информация. Много бързо интернет се наложи като един евтин и ефективен канал за здравна комуникация в световен мащаб.

Внимателната селекция на комуникационните канали е фундаментът за успешна комуникация. Това допринася за достигане до желаната аудитория, постигане на максимален ефект и по-ефективно използване на ресурсите. Комуникационният канал е медиумът, чрез който се изпраща информация до един човек или множество хора. Наред с другите фактори като източник на съобщението, сегментация на аудиторията и дизайн на посланието, комуникационните канали имат важна роля за ефективността на комуникацията (1).

През последните десетилетия бурното развитие на масовите комуникации дава своето отражение и върху комуникациите в областта на общественото здраве. В Европа се наблюдава тенденция на ръязък и непрекъснат ръст в използването на интернет за достъп до здравна информация (2, 3). Новите медии заличават границата между различните комуникационни канали, между масовата и междупersonалната комуникация и променят медийните предпочитания на хората относно търсенето на здравна информация. Това повиши интереса на учените към изследване на каналите за здравна информация и разработване на нови подходи за използване на медиите за целите на общественото здраве. Изследвания в Европа, САЩ и Канада показват, че социално-демографските фактори оказват влияние при избор на канал за здравна комуникация. Възрастта е важен индикатор за медийните предпочитания относно източници за здравна информация. Като цяло по-младите възрастови групи (20-40 г.) значително се различават от по-възрастните в избора си на канали за здравна комуникация. Тази разлика е най-значителна при електронните медии – телевизия и интернет. Интернет непрекъснато увеличава аудиторията си в световен мащаб, като най-голям интерес в използването му като канал за здравна информация има сред по-младите възрастови групи (4, 5, 6)

Голям брой емпирични проучвания в Канада и Европа (7, 8, 9, 10, 11) сочат, че полът също е определящ фактор при избор на канал за здравна информация. Според ре-

## INTRODUCTION

Health communication has become a major part of the activities in the field of health promotion and disease prevention. According to several authors, one of the main factors for the effectiveness of health communication are audience segmentation and selection of appropriate channels to match the media preferences of the target audience. Interpersonal communication (between doctor and patient, between family members, friends, and peers) has proven its effectiveness to change the attitudes and behavior of health. On the other hand, mass communication channels can reach a large audience in a short time and are very effective transmission of health information. The Internet quickly became a cheap and effective channel for providing health communication worldwide.

Careful selection of communication channels is the foundation for successful communication. This contributes to reach the desired audience to achieve maximum impact and more efficient use of resources. The communication channel is the medium through which information is sent to one person or a group of people. Among other factors as a source of the message, audience segmentation and design of message, communication channels play an important role in the effectiveness of communication (1).

In recent decades, rapid development of mass communications gives its impact on communications in the field of public health. Nowadays in Europe there is a trend of sharp and continuous increase in the use of the Internet to access health information (2, 3). New media erased the boundary between different communication channels, between mass and interpersonal communication and changing the media preferences of people on the search for health information. This has increased the interest of scientists to study the channels of health information and develop new approaches using media for public health. Research conducted in Europe, USA and Canada show that socio-demographic factors influence the choice of channel for health communication. Age is an important indicator for media preferences regarding sources of health information. Generally the younger age groups (20-40 years) are significantly different from adults in their choice of channels for health communication. This difference is most significant in the electronic media - television and the Internet. Internet is constantly increasing audience worldwide, with the largest interest in using it as a channel for health information is among the younger age groups (4, 5, 6).

A large number of empirical studies in Canada and Europe (7, 8, 9, 10, 11) indicate that gender also operates as a factor when selecting a channel for health information. According to several public opinion surveys

лица изследвания на общественото мнение за здравето в САЩ, полът е един от важните предиктори за търсене на здравна информация в интернет (12, 13, 14, 15, 16).

Настоящото проучване е първото по рода си в България изследване на комуникационните канали, използвани за здравна информация, сред различни социално-демографски групи.

## ЦЕЛ

Да се проучат използваните комуникационни канали за здравна информация сред население на възраст 20-39 г., с цел по-ефективни интервенции в областта на промоцията на здраве и превенцията на болестите.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

За целите на изследването са използвани данни от Националното проучване на факторите на риска за здравето сред населението на Р България - 2014 г., проведено в изпълнение на Работната програма на Националната програма за превенция на хроничните неинфекциозни заболявания, с изпълнители МЗ, НЦОЗА и РЗИ. Проучването има за цел събиране на надеждна информация за честотата на разпространение на основните рискови фактори, които са причина за развитието на хроничните неинфекциозни болести. Използвани са анкетни карти с въпросници на основата на въпросници на СЗО.

Проучването има репрезентативен характер. Извадката е направена от НСИ. Набирането на участниците е съобразено с разпределението на населението от таргетните възрастови групи по местоживееене от официалните данни на НСИ. При провеждане на изследването е използвана квотна извадка по признаците възраст и населено място.

За целите на настоящото изследване са използвани данните за квотната извадка във възрастовата група 20-39 години на Националното проучване. В проучването са участвали лица от 28-те области на страната. Реализираната извадка отговаря структурно на изследваната съвкупност по пол и възрастови групи в съответните области.

Данните от анкетните карти са въведени и обработени със статистическия пакет SPSS 20.0.0. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, е прието  $p < 0.05$ .

Основните използвани статистически методи са: дескриптивен анализ; графичен анализ; алтернативен анализ, вариационен анализ, факторен анализ, метод на групиране, Z-тест за установяване на съществено различие.

on health in the USA, the gender is one of the important predictors for seeking health information on the Internet (12, 13, 14, 15, 16).

This study is the first of its kind in Bulgaria survey on communication channels used for health information among different socio-demographic groups.

## GOAL

To explore communication channels used for health information among the population aged 20-39 years in order to achieve more effective interventions in health promotion and disease prevention.

## MATERIAL AND METHODS

For the purposes of the study data were used from the national survey of risk factors for health among the population of the Republic of Bulgaria – 2014, which was conducted within a Work program under the National Programme for prevention of chronic non-communicable diseases with participants from the Ministry of Health (MH), NCPHA and Regional Health Inspections (RHIs). The survey aims to collect reliable information on the prevalence of major risk factors that cause the development of chronic non-communicable diseases (NCDs). There have been used applications with questions based on questionnaires of the WHO.

From a practical point of view the study has a representative character. The sampling is made from the National Statistical Institute (NSI). Recruitment of participants is consistent with the distribution of the population of the target age groups by their residence from the official data of the NSI. In conducting the study quota sampling was used according to the indicators of age and the village..

For the purposes of this study were used data for the quota sampling in the age group 20-39 years of the national survey. The study involved people from 28 regions of the country. The realized sampling corresponds structurally to the surveyed population by sex and age groups in the respective regions.

Data from the questionnaires were entered and processed with statistical package SPSS 20.0.0. For a level of significance, when rejecting the null hypothesis, is accepted  $p < 0.05$ .

The main statistical methods used are: descriptive analysis, graphical analysis, alternative analysis, variance analysis, factor analysis, method of grouping, Z-test to identify a substantial difference.



## РЕЗУЛТАТИ

В изследването са взели участие 978 лица от страната, разпределени в две възрастови групи: 20-29 г. и 30-39 г., като разпределението на лицата по пол и възрастови групи е почти еднакво (Таблица 1).

**Таблица 1.** Разпределение на лицата по пол и възрастови групи.

Възрастови групи	Мъже N	Жени N	Общо N
20-29	254	224	478
30-39	250	250	500
Общо	504	474	978

Отговорите на въпроса „Откъде предпочитате да получавате информация за здравето?“ при възрастовата група – **20-29 години** показват, че най-предпочитан източник за получаване на информация за здравето, като цяло, са лекарите - разговорите с лекар са посочени от 49,8%. Наблюдава се съществена разлика в отговорите по пол ( $p < 0,05$ ). При жените относителният дял е по-висок - 55,2%, срещу 45,1% - при мъжете.

Следващ по значимост комуникационен канал е интернет. 45% от респондентите в тази възрастова група са посочили интернет като предпочитан източник за получаване на информация за здравето. Отново се наблюдава съществена разлика в предпочитанията на мъжете и жените относно търсене на информация в интернет. Мъжете по-често от жените използват този канал за здравна информация, като при мъжете относителният дял е 49%, а при жените - 40,4% ( $p < 0,05$ ). Тук се констатира интересно явление. В тази възрастова група мъжете поставят на първо място интернет като най-предпочитан източник за здравна информация (49%), като този канал измества разговорите с лекар (45,1%).

На трето място като канал за получаване на информация за здравето респондентите поставят телевизията – 24,4%, без съществена разлика по пол. Телевизията е с почти два пъти по-ниско предпочитание от интернет като източник за здравна информация. На четвърто място са посочени здравните материали (дипляни, листовки) – 15,5%, като се наблюдава несъществена разлика между мъжете и жените – съответно 13,8% и 17,5% ( $p > 0,05$ ). Следват беседи и лекции – 9,5%, без съществена разлика по пол. Много нисък е интересът към пресата и радиото като масови канали за здравна информация. Пресата (вестници и списания) е посочена от 4,8% от респондентите, а разговорите с медицинска сестра - от 4,4%. На послено място като канал за здравна информация е посочено радиото – 3,4%. При тези канали за здравна информация почти няма разлика в предпочитанията по пол (фиг. 1).

## RESULTS

The study involved 978 people from the country, divided into two age groups: 20-29 and 30-39 years, the distribution of persons by gender and age groups is almost equal (Table 1).

**Table 1.** Distribution of individuals by gender and age groups

Age groups	Men N	Women N	Total N
20-29	254	224	478
30-39	250	250	500
Общо	504	474	978

The answers to the question “How do you prefer to get information about health?” at the age group - **20-29 years** show that the most preferred source for obtaining information on health, in general, are the doctors – calls to a physician are designated by 49.8 %. There is a significant difference in responses by gender ( $p < 0,05$ ). In women the proportion is higher - 55.2% against 45.1% - in men.

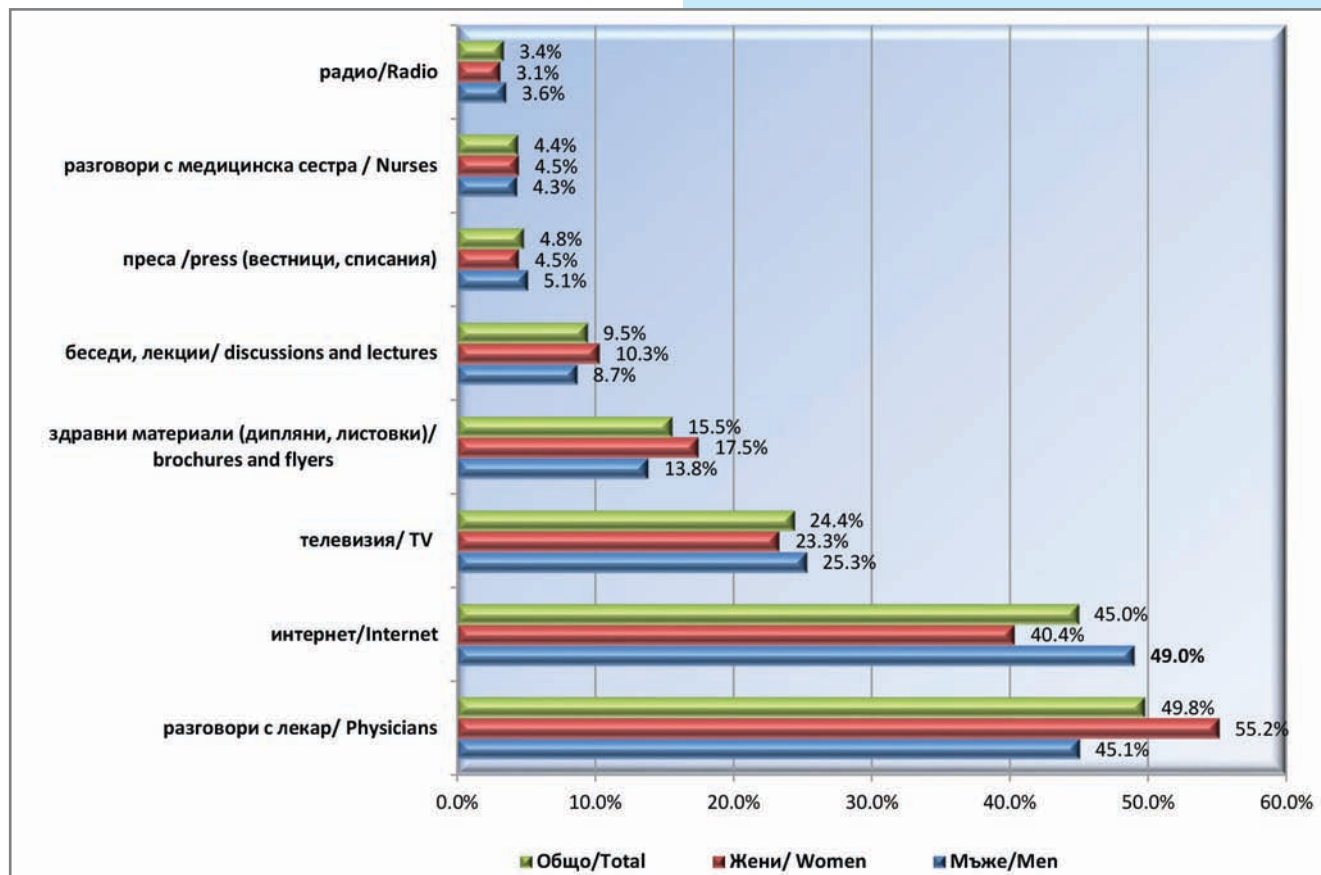
Next most important communication channel is the Internet. 45% of respondents in this age group cited the Internet as a preferred source for obtaining health information. Again significant difference in the preferences of men and women was observed about finding information on the Internet. Men more often than women use this channel for health information, as in men the relative share is 49% and for women - 40,4% ( $p < 0,05$ ). It has been noted an interesting phenomenon. In this age group men indicate Internet in the first place as the preferred source for health information (49%) as this channel shifts talks with a doctor (45.1%).

Thirdly, as a channel for obtaining information on health the respondents put television - 24.4%, without significant gender difference. Television is almost with twice lower preference versus the Internet as a source of health information. In the fourth place are specified the health materials (brochures, leaflets) - 15.5% as insignificant difference is observed between men and women - respectively 13,8% and 17,5% ( $p > 0,05$ ). The following are lectures and discussions - 9.5% without significant gender difference. Very low is the interest in the press and radio as a mass channel for health information. Press (newspapers and magazines) is indicated by 4.8% of the respondents and talks with a nurse - by 4.4%. Finally, as a channel for health information is indicated radio - 3.4%. In these channels for health information almost no difference in preferences by gender is observed (Fig. 1).



**Фигура 1.** Относителен дял на използваните канали за здравна комуникация по пол при възрастова група 20 - 29 години

**Figure 1.** Proportion of channels used for health communication by gender at the aged of 20 - 29 years



**Забележка:** Респондентите могат да изберат повече от един отговор, поради което процентът на отговорилите на въпросите надвишава 100%.

**Note:** Respondents could choose more than one answer, due to which the percentage of respondents exceeds 100%.

Респондентите от възрастовата група **30-39 години** също посочват лекарите като най-предпочитан източник за получаване на информация за здравето – 44,6%. Тук, подобно на групата 20-29 г., се наблюдава съществена разлика в отговорите на мъжете и жените ( $p < 0,05$ ). Отново жените са с по-висок относителен дял (48,4%), в сравнение с мъжете (40,8%).

Следващ по значимост комуникационен канал е интернет (35,3%), без съществена разлика в предпочитанията по пол. И тук, както в групата 20-29 г., по-често мъжете са посочили интернет като предпочитан източник за здравна информация (36,3% - мъже, 34,3% - жени), но с незначима разлика.

На трето място като канал за получаване на информация за здравето респондентите от възрастовата група 30-39 г. поставят телевизията – 30,2%, с несъществена разлика по пол ( $p > 0,05$ ) - при мъжете - 32,7%, а при жените - 27,8%.

На четвърто място са поставени здравните материали (дипляни, листовки) – 14,4%, съответно 13,1% при мъжете и 15,8% при жените. Следват беседи и лекции – 12,4%, които както при възрастовата група 20-29 г. са поставени пред пресата. Тук е налице съществена разлика по пол ( $p < 0,05$ ). Жените много по-често предпочитат тези ка-

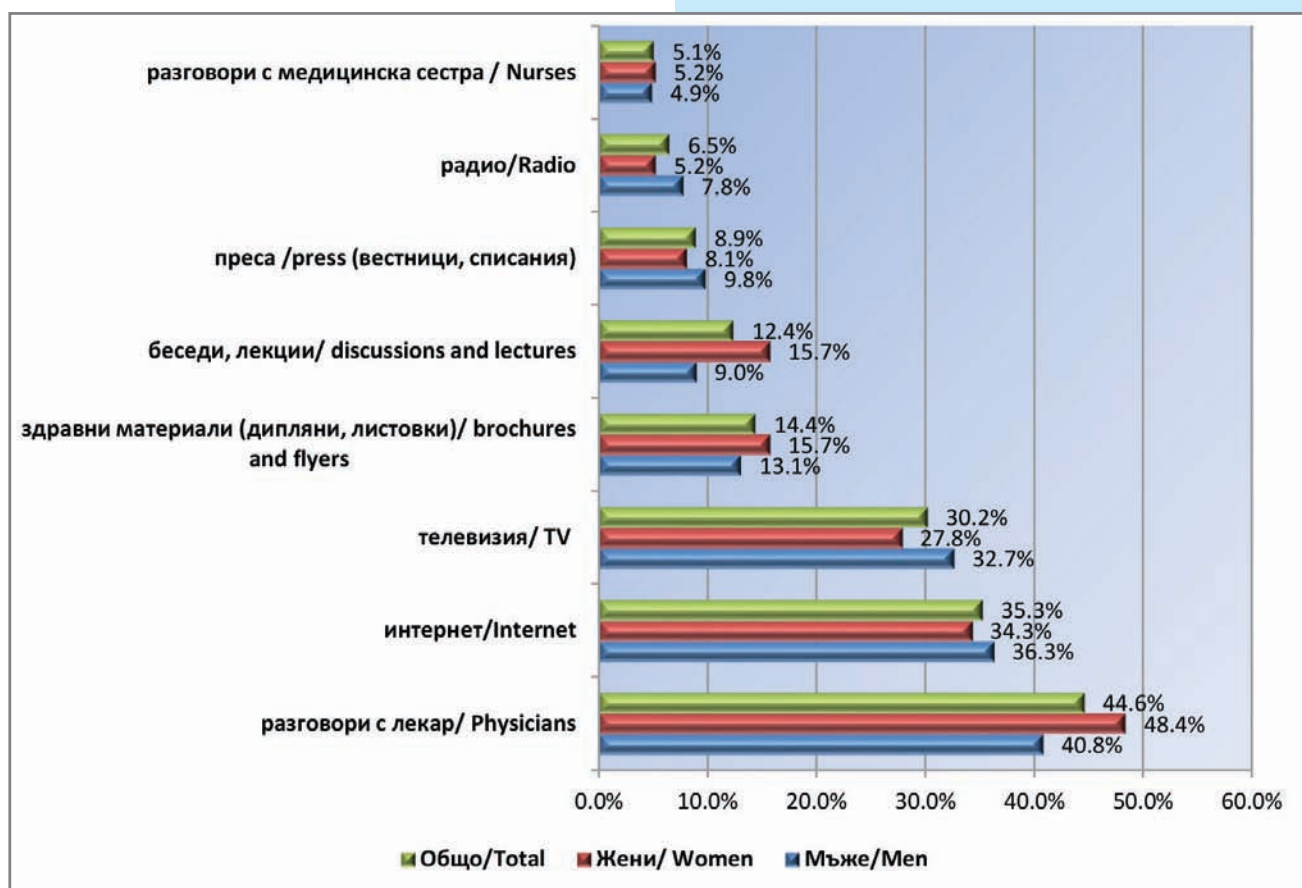
The respondents in the age group 30-39 years also indicate doctors as the preferred source for obtaining information on health - 44.6%. Here, likewise the group of 20-29 years, there is a significant difference in the responses between men and women ( $p < 0,05$ ). Again women are at a higher percentage (48.4%) than men (40.8%).

Next most important communication channel is the Internet (35.3%), with no significant difference in preferences by gender. Here, as in the group of 20-29 years, more often men cited the Internet as a preferred source for health information (36.3% - men, 34.3% - women), but the difference is insignificant.

Thirdly, as a channel for receiving health information from respondents aged 30-39 years set the television - 30.2%, with negligible difference by gender ( $p > 0,05$ ) - for men - 32.7% and for women - 27.8%. In the fourth place are health materials (brochures, leaflets) - 14.4%, respectively 13.1% for men and 15.8% for women. The following are discussions and lectures - 12.4%, which as in the age group of 20-29 are placed in front of the press. There has been significant gender difference ( $p < 0,05$ ). Women more often prefer these channels for health information (15.7%) than men (9.0%). 8.9%

нали за здравна информация (15,7%), в сравнение с мъжете (9,0%). 8,9% от респондентите са посочили пресата (вестници и списания) като източник за здравна информация, а радиото е посочено от 6,5% от респондентите в тази група, без съществена разлика по пол. На последно място са разговорите с медицинска сестра – 4,4% (фиг. 2).

**Фигура 2.** Степен на предпочитане на канали за здравна комуникация за възрастова група от 30 до 39 години по пол



**Figure 2.** Level of preference for health communication channels for the age group 30-39 years by sex

**Забележка:** Респондентите могат да изберат повече от един отговор, поради което процентът на отговорилите на въпросите надвишава 100%.

**Note:** Respondents could choose more than one answer, due to which the percentage of respondents exceeds 100%

## ДИСКУСИЯ

Получените данни показват, че лекарите остават най-предпочитан източник за здравна информация сред населението на възраст 20-39 г., като се наблюдава съществена разлика по пол, с по-висок относителен дял на жените спрямо мъжете. Тези данни корелират с подобни изследвания в САЩ и Европа (17, 18, 19).

Вторият по значимост канал за здравна информация е интернет. Потребителите на онлайн здравна информация непрекъснато се увеличават в световен мащаб. Макар че традиционните източници все още имат важна роля, интернет вече се налага като централен източник на здравна информация (4, 5). По данни на НСИ през 2015 г. 49,2% (1 541 210 души) от ползвателите на интернет в България са търсили информация, свързана със здравето (20).

## DISCUSSION

The data obtained show that doctors remain the preferred source for getting health information among the population aged 20-39 as a significant difference is observed by gender, with a higher proportion of women than men. These data correlate with similar studies in the USA and Europe (17, 18, 19).

The second most important channel for health information is the Internet. Users of online health information are constantly increasing worldwide. Although traditional sources still have an important role the Internet is now established as a central source of health information (4, 5). According to NSI data in 2015, 49.2% (1,541,210 people) of the Internet users in Bulgaria were looking for health-related information (20).

В нашето изследване се установява, че възрастовите групи 20-29 г. и 30-39 г. поставят интернет като най-предпочитан канал за здравна информация от масовите комуникационни канали. Такава тенденция се очертава и в Европейското проучване на дигиталната здравна грамотност на населението на възраст 15-55+ години в 28-те страни - членки на Европейския съюз, проведено през 2014 г. (21). Изследването показва, че 59% от анкетираните са използвали интернет, за да търсят информация, свързана със здравето, в рамките на последната година. Най-висока е употребата на интернет като канал за здравна информация във възрастовата група 25-34 години и след това намалява непрекъснато, като във възрастовата група 20-39 г. този дял е 77%. Проучването посочва, че интернет се налага като основен канал за здравна информация сред младите и образовани хора в Европа.

Голям брой емпирични проучвания в Канада и Европа (7,8,9,10,11) сочат, че жените са по-склонни от мъжете да търсят здравна информация в интернет. В нашето изследване също се наблюдава разлика в предпочитанията на мъжете и жените относно търсене на информация в интернет, но в тези възрастови групи има обратна тенденция - мъжете по-често от жените използват този канал за здравна информация, като разликата във възрастовата група 20-29 г. е съществена ( $p < 0,05$ ). Относителният дял на мъжете (49%) е значително по-голям от този на жените (40,4%). Тук се наблюдава интересно явление. Във възрастовата група 20-29 г. мъжете поставят на първо място интернет като най-предпочитан източник за здравна информация (49%), като този канал измества разговорите с лекар (45,1%). Тази тенденция би следвало да се вземе предвид от специалистите по обществено здраве при разработване на здравни комуникационни програми.

Интернет има голям потенциал да се превърне в евтин и ефективен източник за промоция на здравето. Проучването на аудиторията и потенциала на този канал за информиране, образование, промоция на здраве и превенция на болестите дава възможност за разработване на ефективни интервенции в областта на общественото здраве.

Телевизията е мощно средство за въздействие върху аудиторията. Тя предлага достъпност и богатство на информацията, многообразието на поведенчески примери и има голям потенциал да предоставя информация на теми, свързани с общественото здраве. Този канал е популярен и ефективен избор за здравни кампании. Емпирични изследвания доказват ефективността на телевизионните филми за промяна на отношението и поведението на зрителите по редица здравни въпроси (22, 23, 24, 25).

В нашето изследване телевизията е поставена на трето място като канал за здравна информация, след лекарите и интернет, с по-нисък интерес при респондентите от групата 20-29 (24,4%), в сравнение с тези от групата 30-39 години (30,2%). При възрастовата група 20-29 г. телевизията е с почти два пъти по-малък интерес от интернет (съответно 24,4% срещу 45%) като канал за здравна информация. Налице е несъществена разлика по пол

In our study found that the age groups 20-29 and 30-39 years the put Internet as the preferred channel for health information among mass communication channels. Such a trend is emerging in the European study of digital health literacy of the population aged 15-55+ years in the 28 countries - EU member-states, which was conducted in 2014 (21). The survey showed that 59% of respondents used the Internet to look for health related information within the past year. The highest use of the Internet as a channel for health in the age group 25-34 years and then decreases continuously, in the age group 20-39 this proportion is 77%. The survey indicates that the Internet has established itself as a major channel for health information among young and educated people in Europe.

A large number of empirical studies in Canada and Europe (7,8,9,10,11) show that women are more likely than men to seek health information on the Internet. In our study also was observed difference in the preferences of men and women about finding information on the Internet, but these age groups have the opposite trend - men more often than women use this channel for health information as the difference in the age group 20-29 years was significant ( $p < 0,05$ ). The proportion of men (49%) is significantly higher than that of women (40.4%). Here, there is an interesting phenomenon. In the age group of 20-29 years men placed first Internet as the preferred source for health information (49%) as this channel shifts talking to a doctor (45.1%). This trend should be taken into account by professionals in public health in developing health communication programs.

Internet has great potential to become a cheap and effective source for health promotion. The survey on audience and potential of this channel for information, education and health promotion and disease prevention enables the development of effective interventions in public health.

Television is a powerful tool to influence the audience. It offers accessibility and richness of information, a variety of behavioral examples and has great potential to provide information on topics related to public health. This channel is a popular and effective choice for health campaigns. Empirical studies demonstrate the effectiveness of movies on TV about changing attitudes and behavior of viewers in a number of health issues (22, 23, 24, 25).

In our study television is placed third as a channel for health information after doctors and the Internet, with lower interest in respondents in the group 20-29 years (24.4%) compared with those in the group 30-39 years (30.2%). In the age group 20-29 years the television is almost with twice less interest from the web (respectively 24.4% against 45%) as a channel for health information. There is a minor difference by gender ( $p > 0,05$ ). Similar results showed the European survey of digital health



( $p > 0,05$ ). Подобни резултати показва Европейското проучване на дигиталната здравна грамотност-2014, където предпочитанията към телевизията, като канал за здравна информация, във възрастовата група 20-39 г., са близо 23% (21).

Изследвания на редица автори показват, че телевизията е много по-популярен и ефективен канал за здравна комуникация, от радиото и печатните медии (26, 27, 28, 29, 30), като се наблюдават различия в използването ѝ сред отделните социално-демографски групи. Доклад за проучване на дигиталните медии в България - 2013 г., очертава висока употреба на телевизията, като платформа за получаване на информация, губещ влияние печатен сектор и радио, увеличаващо се влияние на интернет (31). В нашето изследване също се наблюдава сравнително нисък интерес към печатните здравни материали – дипляни, листовки. Те са поставени на четвърто място, съответно с 15,5% - при групата 20-29 и 14,4% - при 30-39 г., без съществена разлика по пол. Това би могло да се обясни до известна степен с пренасищането на пазара от такива рекламни материали, от друга страна – с навлизането на новите по-атрактивни канали за здравна информация. Беседите и лекциите са рядко използвани канали за здравна информация, като са по-предпочитани от жените, в сравнение с мъжете.

Респондентите от двете възрастови групи показват много нисък интерес към пресата и радиото като масови канали за здравна информация и към разговорите с медицинска сестра – като междуличностен канал.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лекарите продължават да са основен източник за здравна информация сред населението на възраст 20-39 години, но интернет се налага като най-предпочитан канал за търсене на информация за здравето сред масовите комуникационни канали, като при мъжете на възраст 20-29 г. онлайн здравната комуникация измества разговорите с лекар. Интересът към печатните материали е доста по-нисък, като предпочитанията са към здравните материали - дипляни и листовки. Беседите и лекциите, макар и много рядко използвани, са по-предпочитани от жените като канал за здравна информация. Тези тенденции в медийните предпочитания за здравна комуникация сред населението на възраст 20-39 г. трябва се проследяват и да се вземат предвид при разработването на здравни комуникационни кампании.

Непрекъснатата промяна в комуникационната среда, свързана с развитието на комуникационните технологии и появата на нови канали, налага периодично изследване на избора на канал за отделните сегменти на аудиторията, за да могат здравно комуникационните интервенции да се насочат към канали, които отговарят на възможностите и предпочитанията на целевите аудитории. Това ще повиши ефективността на здравната комуникация и ще намали ресурсите, необходими за постигане на целите.

literacy in 2014, where preferences to television as a channel for health information in the age group 20-39 years are nearly 23% (21).

Studies of many authors show that television is much more popular and effective channel for health communication than radio and print media (26, 27, 28, 29, 30) as differences are observed in its use among the different socio-demographic groups. Report for a survey on digital media in Bulgaria conducted in 2013 outlines the high use of television as a platform for obtaining information, print and radio sector with losing impact, increasing influence of the Internet (31). In our study also a relatively low interest is observed in health printed materials - leaflets, flyers. They are placed fourth, respectively, 15.5% - in the age group of 20-29 years and 14.4% - in the age groups 30-39, without significant gender difference. This could be attributed to some extent to supersaturation of the market with such promotional materials, on the other hand - with the advent of new, attractive channels for health information. Lectures and discussions are rarely used channels for health information, they are more preferred by women than men.

Respondents from both age groups show very low interest in the press and radio as mass communication channels and to talks with a nurse - as interpersonal channel.

## CONCLUSION

Doctors are still the main source of health information among the population aged 20-39 years, but the Internet itself is imposed as the most preferred channel to search for health information among mass communication channels, while in men aged 20-29, the online health communication shifts talks to a doctor. Interest in printed materials is quite low as preferences are towards health materials - leaflets and brochures. Lectures and discussions, instead of using very rare, are more preferred by women as a channel for health information. These trends in media preference for health communication among the population aged 20-39 years should be monitored and taken into account in the development of health communication campaigns.

The continuous change in communication environment related to the development of communication technologies and the emergence of new channels requires a periodic survey of selection of the channel for different segments of the audience, so that health communication interventions to address the channels that meet the opportunities and preferences of target audiences. This will increase the effectiveness of health communication and reduce resources needed to achieve the objectives.



## КНИГОПИС / REFERENCES

1. Noar, S.M. 2006. A 10-year retrospective of research in health mass media campaigns: Where do we go from here? *J. Health Commun.* 11(1):21–42.
2. Kummervold, P.E., Wynn, R., Health Information Accessed on the Internet: The Development in 5 European Countries, *International Journal of Telemedicine and Applications*, Volume 2012.
3. S. Wangberg, H. Andreassen, P. Kummervold, R. Wynn, and T. Sørensen, "Use of the internet for health purposes: trends in Norway 2000–2010," *Scandinavian Journal of Caring Sciences*, vol. 23, no. 4, pp. 691–696, 2009).
4. H. K. Andreassen, M. M. Bujnowska-Fedak, C. E. Chronaki et al., "European citizens' use of E-health services: a study of seven countries," *BMC Public Health*, vol. 7, no. 53, 2007.
5. H. K. Andreassen, S. C. Wangberg, R. Wynn, T. Sørensen, and P. Hjortdahl, "Health-related use of the Internet in the Norwegian population," *Tidsskrift for den Norske Laegeforening*, vol. 126, no. 22, 2006.
6. Cline, R. J. W., Haynes, K. M., Consumer health information seeking on the Internet: The state of the art. *Health Education Research*, 16(6), 671–692. 2001.
7. Iverson SA, Howard KB, Penney BK. Impact of internet use on health-related behaviors and the patient-physician relationship: a survey-based study and review. *J Am Osteopath Assoc* 2008 Dec;108(12):699-711 [FREE Full text] [Medline].
8. Umefjord G, Sandström H, Malaker H, Petersson G. Medical text-based consultations on the Internet: a 4-year study. *Int J Med Inform* 2008 Feb;77(2):114-121. [CrossRef] [Medline].
9. Beck F, Richard JB, Nguyen-Thanh V, Montagni I, Parizot I, Renahy E. Use of the internet as a health information resource among French young adults: results from a nationally representative survey. *J Med Internet Res* 2014;16(5):e128 [FREE Full text] [CrossRef] [Medline].
10. Moick M, Terlutler R. Physicians' motives for professional internet use and differences in attitudes toward the internet-informed patient, physician-patient communication, and prescribing behavior. *Med* 2012;1(2):e2 [FREE Full text] [CrossRef] [Medline].
11. Terlutler R, Bidmon S, Röttl J. Who uses physician-rating websites? Differences in sociodemographic variables, psychographic variables, and health status of users and nonusers of physician-rating websites. *J Med Internet Res* 2014;16(3):e97 [FREE Full text] [CrossRef] [Medline].
12. Fox S. The social life of health information. Washington, DC: Pew Internet & American Life Project; 2011 URL:[http://www.pewinternet.org/~media/Files/Reports/2011/PIP\\_Social\\_Life\\_of\\_Health\\_Info.pdf](http://www.pewinternet.org/~media/Files/Reports/2011/PIP_Social_Life_of_Health_Info.pdf)[accessed 2013-11-20]=
13. Marton C, Wei Choo C. A review of theoretical models of health information seeking on the web. *Journal of Documentation* 2012 Apr 20;68(3):330-352.
14. Rice RE. Influences, usage, and outcomes of Internet health information searching: multivariate results from the Pew surveys. *Int J Med Inform* 2006 Jan;75(1):8-28 [FREE Full text] [CrossRef] [Medline].
15. Atkinson NL, Saperstein SL, Pleis J. Using the internet for health-related activities: findings from a national probability sample. *Journal of Medical internet Research* 2009;11(1):e4.
16. Fox S, Jones S. The social life of health information. Pew internet & American Life Project 2009 [cited 29 March 2010]. Available from: <http://www.pewinternet.org/Reports/2009/8-The-Social-Life-of-Health-Information.aspx>.
17. Lukoschek, P., Fazzari, M., and Marantz, P. "Patient and Physician Factors Predict Patients' Comprehension of Health Information." *Patient Education and Counseling*, 50, 201–210, 2003.
18. DiFranco E., Bressi S., Salzer M., Understanding consumer preferences for communication channels to create consumer-directed health promotion efforts in psychiatric rehabilitation settings. *Psychiatr Rehabil J*. Spring ;29(4):251-7, 2006.
19. Bernhardt, J. M. "Communication at the Core of Effective Public Health." *American Journal of Public Health*, 2004.
20. Национален статистически институт, <http://www.nsi>. National Statistical Institute, <http://www.nsi>
21. [http://ec.europa.eu/public\\_opinion/flash/fl\\_404\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/public_opinion/flash/fl_404_en.pdf)
22. Fuyuan Shen & Jiangxue (Ashley) Han (2014) Effectiveness of entertainment education in communicating health information: a systematic review, *Asian Journal of Communication*, 24:6.
23. Morgan, S. E., Movius, L., & Cody, M. J. (2009). The power of narratives: The effect of entertainment television organ donation storylines on the attitudes, knowledge, and behaviors of donors and nondonors. *Journal of Communication*, 59, 135–151).
24. Love, G. D., & Tanjasiri, S. P. (2012). Using entertainment-education to promote cervical cancer screening in Thai women. *Journal of Cancer Education*.
25. Collins, R. L., Elliott, M. N., Berry, S. H., Kanouse, E. E., & Hunter, S. B. (2003). Entertainment television as a healthy sex educator: The impact of condom efficacy information in an episode of Friends. *Pediatrics*, 112, 1115–1121.
26. Agha, S. The impact of a mass media campaign on personal risk perception, perceived self-efficacy and on other behavioral predictors. *AIDS Care* 15(6), 749–762 2003.
27. Kaiser Family Foundation. (2003). Reaching the MTV generation: Recent research on the impact of the Kaiser Family Foundation=MTV Public Education Campaign on Sexual Health. Menlo Park
28. Hornik, R. C., & Anarfi, J. K. (2002). Effects of a mass media campaign to prevent AIDS among young people in Ghana. In R. C. Hornik (Ed.), *Public health communication: Evidence for behavior change* (pp. 147–162). Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum.
29. Moreau, C., Bajos, N., & Bouyer, J. (2002). Evaluation of a mass media campaign on contra-ception in France. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*.
30. Palmgreen, P., Donohew, L., Lorch, E. P., Hoyle, R. H., & Stephenson, M. T. (2001). Television campaigns and adolescent marijuana use: Tests of sensation seeking targeting. *American Journal of Public Health*, 91, 292–296.
31. Проучване на дигиталните медии: България, доклад на фондация „Отворено общество“ 2013. <https://www.opensocietyfoundations.org/sites/default/files/mapping-digital-media-bulgaria-bg-20130805.pdf> A study of digital media: Bulgaria, report of the „Open Society“ foundation 2013. <https://www.opensocietyfoundations.org/sites/default/files/mapping-digital-media-bulgaria-bg-20130805.pdf>

**Адрес за кореспонденция:**

Татяна Каранешева, гл. експерт  
 Национален център по обществено здраве и анализи  
 София, бул. Иван Гешов, №15  
 Тел.: 02 8056 379; E-mail: [t.karanешева@ncpha.government.bg](mailto:t.karanешева@ncpha.government.bg)

**Address for correspondence:**

Tatyana Karanesheva  
 National Centre of Public Health and Analyses,  
 "I. Geschov" blv. 15, 1431 Sofia, Bulgaria  
 tel. +3592 8056 379; [t.karanешева@ncpha.government.bg](mailto:t.karanешева@ncpha.government.bg)

## ТЕРАПЕВТИЧНИ И ПРЕВАНТИВНИ СТРАТЕГИИ ПРИ ОСТЪР КОРОНАРЕН СИНДРОМ (ОКС) ПРИ ВЪЗРАСТНИ ХОРА

<sup>1</sup>Валентин Балабански, <sup>2</sup>Илияна Янева

<sup>1</sup>Военномедицинска академия,

<sup>2</sup>Национален център по общественото здраве и анализи

### РЕЗЮМЕ

Целта на настоящия обзор е да се направи преглед на публикувани материали в различни източници относно прилаганите превантивни и терапевтични стратегии при остър коронарен синдром (ОКС) у възрастни хора, като се използват методи на събиране, обработка, анализ и обобщаване на информация, публикувана в научни списания, монографии, сборници, интернет. Литературните съобщения, касаещи данните относно полза/риск при лечението на възрастни пациенти с ОКС (ACS), са ограничени. Установено е, че у болни с ОКС рискът от сърдечни нежелани събития, като внезапна сърдечна смърт, инфаркт на миокарда и сърдечна недостатъчност, е съществен при пациенти на възраст над 75 години. При възрастните пациенти ОКС протича с характерни особености. Въпреки че в някои проучвания са описани ефекти от лечението при възрастни пациенти, в други - продължават да се изключват пациентите въз основа на възрастта. Необходимо е да се определят областите, които дават основание за още бъдещи проучвания сред третираната популация, за да се определят рисковете и ползите от прилаганите методи за диагностика и терапевтични стратегии при възрастни пациенти с ОКС, в зависимост от специфичните за тях особености. Въпреки че разработване и прилагане на единен подход за поведение при възрастни пациенти с ОКС е малко вероятно, единен алгоритъм за поведение при ОКС при възрастни пациенти, за терапевтичните стратегии, прилагани при тях и свеждане на рисковете при лечението им до минимум, е абсолютно необходим, за да нараснат ползите, поставени в контекста на тяхното здраве.

**Ключови думи:** ОКС, възрастни хора, рискови фактори, превантивни и терапевтични стратегии

### ВЪВЕДЕНИЕ

Болестите на органите на кръвообращението (БОК) са водещи по причини за смърт както в България, така и в страните на ЕС (1, 2). Сърдечносъдовите заболявания (ССЗ) са водеща причина за заболяемост и смъртност в развитите страни и се очаква до 2020 година да ста-

## THERAPEUTIC AND PREVENTIVE STRATEGIES IN ACUTE CORONARY SYNDROME IN OLDER PEOPLE

<sup>1</sup>Valentin Balabanski, <sup>2</sup>Iliyana Yaneva

<sup>1</sup>Military Medical Academy,

<sup>2</sup>National Center of Public Health and Analyses

### SUMMARY

The aim of this review is to summarize published materials from various sources on the preventive and therapeutic strategies for acute coronary syndrome (ACS) in adults by using methods of collecting, processing, analyzing and summing up the information published in scientific journals, monographs, collections, and Internet. Literary communications concerning data on risk/benefit in the treatment of older patients with ACS are limited. It was found that in patients with ACS the risk of cardiovascular adverse events such as sudden cardiac death, myocardial infarction and heart failure, it is essential in patients aged over 75 years. In elderly patients ACS occurs with specific characteristics. Although some studies have described effects of treatment in elderly patients, in others - continue to exclude patients based on age. It is necessary to identify areas that warrant further prospective studies among the treated population in order to determine the risks and benefits of the methods of diagnosis and treatment strategies in adult patients with ACS, depending on their particular circumstances. Although the development and implementation of a unified behavioral approach in adult patients with ACS is unlikely a single algorithm for behavior in adult patients for therapeutic strategies applied to them and reducing the risks for treatment to a minimum, it is absolutely necessary to increase benefits, put in the context of patients' health.

**Keywords:** ACS, elderly, risk factors, prevention and treatment strategies

### BACKGROUND

Circulatory system diseases (CSD) are leading by causes of death both in Bulgaria and in the EU (1, 2). Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of morbidity and mortality in developed countries and are expected by 2020 to become the determining factor for mortality

нат определящ фактор за смъртността и в развиващите се страни (3, 4, 5). Насоките на много лекари са насочени приоритетно към изследване на БОК. Различните форми на най-честата изява на исхемичната болест на сърцето (ИБС) е ОКС (6). ИБС е една от водещите причини за смърт в световен мащаб (4, 7) и у нас. През 2004г. смъртността по причина „ОКС“ в САЩ възлиза на 35% от всички смъртни случаи при лица над 65г. (8). Нещо повече, сред хора, които са починали от ИБС, 83% са били над 65-годишна възраст (9). СЗО прогнозира, че коронарната болест на сърцето (КБС, ИБС) ще увеличи смъртните случаи със 120% при жените и 137% при мъжете през следващите 2 десетилетия (10). В голямата си част това е в резултат на увеличаване на броя на по-възрастното население. По данни на НСИ броят от умиранията по причини за смъртта от ИБС в България за 2014г., при възрастните над 65 години, е 281.7 на 100000 души от населението, като с нарастването на възрастта се наблюдава тенденция за увеличаване на смъртността по тази причина. Във възрастовата група 70-74 г. броят на умиранията по причини за смъртта от ИБС е общо 397,6 на 100000 души от населението; при групата 75-79г. - е 673,1; при групата 80-85 г. - 1215,5, а при групата от хората над 85г. - 2520,4 на 100000 души от населението, като в това число броят на причините за смъртта от остър МИ (миокарден инфаркт) в тази възрастова група е 609,4 на 100000 души от населението, което е около ¼ от причините за смърт от ИБС (11, 12). В последните години учените се насочват към изследване на особеностите на ОКС у лица над 65 г. (13), поради това, че по-възрастните пациенти, са по-слабо представени в клинични проучвания (14).

Липсва обща дефиниция за определяне на пациентите като „възрастни“. Най-често се срещат термините „възраст > 65 или > 75 години“ (8). Повечето развити страни по данни на СЗО са приели възраст над 65 г. като определение за възрастни хора (15).

Публикации от много автори са посветени на социалната значимост, епидемиология, профилактика, лечение, усложнения и т.н. на ОКС класове на препоръки и пр. (4, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, др.). В литературата се срещат различни дефиниции, характеризиращи явлението. С понятието ОКС различни автори обединяват: НАП -UP<sup>1</sup> и инфарктите (4, 5). Острият коронарен синдром се е наложил като използван в практиката термин, отнасящ се за всяка констелация от клинични симптоми, съответстваща на остра миокардна исхемия (23). Клиничното представяне на исхемичната сърдечна болест (ИБС) според автори включва: тиха стенокардия, стабилна стенокардия, нестабилна стенокардия, вазоспастична стенокардия, синдром „X“ (микроваскуларна стенокардия), МИ, сърдечна недостатъчност (СН), внезапна сърдечна смърт (24, 25).

От автори са предложени различни варианти на класификация на ОКС, изхождайки от данните на ЕКГ и др. фактори. Класификацията на пациентите с ОКС се базира основно на данните от електрокардиограмата (ЕКГ), като водещият симптом е продължителна (>20 мин.) гръдна болка.

1 Нестабилна ангина пекторис

in developing countries (3, 4, 5). Many doctors worked out guidelines with a priority to primarily investigate the CSD. The various forms of the most common manifestation of coronary artery disease (CAD), also known as ischemic heart disease (IHD) is the ACS (6). CAD is one of the leading causes of death worldwide (4, 7) and in our country. In 2004 the mortality by cause of ACS in the United States amounted to 35% of all deaths in people over 65. (8). Moreover, among people who have died from IHD, 83% were > 65 years (9). WHO estimates that coronary heart disease (CAD, IHD) will increase deaths by 120% in women and 137% in men over the next 2 decades (10). Much of this is due to the increase in the number of older population. According to National Statistical Institute (NSI) data the number of deaths by cause of death from IHD in Bulgaria for 2014 in adults over 65 years is 281.7 per 100,000 inhabitants, as with increasing age there is a tendency for an increase in mortality for that reason. In the age group 70-74 the number of deaths by cause of death from CHD is total of 397.6 per 100,000 inhabitants; the group aged 75-79 – it is 673.1; in the aged group 80-85 years - 1215.5, while the group of people over 85 years. - 2520.4 per 100,000 inhabitants by including the number of causes of death from acute myocardial infarction (AMI) in this age group was 609.4 per 100,000 inhabitants, which is about ¼ of the causes of death from IHD (11, 12). In recent years, scientists are directed to study the characteristics of ACS in elderly people over 65 years (13) due to the fact that elderly patients are under-represented in clinical trials (14).

No common definition for determining the patients as „older“. The most frequently occurring terms „age > 65 or > 75 years“ (8). Most developed countries, according to WHO have adopted the age over 65 years as a definition for the elderly (15).

Publications by many authors are devoted to social significance, epidemiology, prevention, treatment, complications, etc. of the ACS; classes of recommendations etc. (4, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, etc.). In literature are met different definitions that characterize the phenomenon. By the term ACS various authors sum up together: unstable angina pectoris UAP<sup>1</sup> and infarctions (4, 5). The ACS has established itself as used in the practice term referring to any constellation of clinical symptoms consistent with acute myocardial ischemia (23). The clinical presentation of coronary heart disease (CHD), according to authors include: silent angina, stable angina, unstable angina, vasospastic angina, syndrome „X“ (microvascular angina), myocardial infarction (MI) (ie, heart attack), heart failure (HF), sudden cardiac death (SCD), (24, 25).

By authors different versions of the classification of ACS have been proposed, based upon data from ECG and other factors. The classification of patients with ACS is based principally on the electrocardiogram (ECG), the leading symptom is prolonged (> 20 min.) chest pain.

1 Unstable angina pectoris



### Описани са следните категории пациенти (26):

1. Пациенти с ОКС, с типична остра болка в гърдите и персистираща (> 20 минути), с елевация на ST-сегмента (STE-ACS), което отразява обикновено остра пълна оклузия на коронарна артерия. При повечето от тези пациенти се развива в следствие ОМИ<sup>2</sup> с персистираща ST-сегмент елевация (STEMI). **Терапевтичната цел при тези пациенти е да се постигне бързо, пълно и трайно реперфузия чрез първична ангиопластика или фибринолитична терапия (26).** След развитие на ОМИ със ST-сегмент елевация, често може да се наблюдава наличие на патологичен Q зъбец, което е индикативно за развитие на остър трансмурален МИ<sup>3</sup> (27).
2. Пациенти с ОКС, с остра болка в гърдите, продължаваща повече > 20 минути, и/или положителни сърдечни маркери или динамични промени в ST-сегмента на първоначалната ЕКГ, но без персистираща елевация на ST-сегмента, което се дължи на непълна оклузия на коронарна артерия - „ОКС, протичащ без елевация на ST-сегмента“ (NSTEMI-ACS) (22). Тези пациенти са с персистираща или временна депресия на ST-сегмента или T-вълнова инверсия, плоски T-вълни, псевдо-нормализиране на T-вълни или пък при тях не се наблюдават промени в ЕКГ. **Първоначалната поведенческа стратегия при тези пациенти е облекчаване на исхемията и на симптомите, наблюдение на пациента, като периодично се изследват ЕКГ и се повтаря измерването на маркери на миокардна некроза.** Приетата работната диагноза „ОКС, протичащ без елевация на ST-сегмента“ (NSTEMI-ACS), по-нататък, на базата на изследването на тропонини, се квалифицира като ОМИ без ST-сегмент елевация при повишен тропонин (NSTEMI) или като **нестабилна стенокардия (НАП<sup>4</sup> - UP) при негативен тропонин.** Терапевтичната стратегия се ръководи от крайната диагноза (26, 4, 5). Миокардните инфаркти без Q зъбец се наблюдават предимно при **ОМИ без ST-сегмент елевация при повишен тропонин** и при тях нарушаването на миокардното кръвообращение е ограничено до нарушения в субендокардния миокард (28). ОМИ без ST-сегмент елевация при повишен тропонин се различава от НАП по това, че при първия вид ОКС, исхемията е по-тежка до ниво, което може да доведе до поява на миокардна некроза, като последствието от това нарушение на кръвообращението е отделяне на детектабилни количества биохимични маркери на сърдечната некроза от огнището на поражението, предимно тропонин I и креатин киназа MB фракция (4, 5).

ОКС е опасно и застрашаващо живота състояние. Възрастта е важна детерминанта на здравето при пациенти с ОКС. Напредналата възраст е единственият силен рисков фактор за ИБС и независим предиктор за лош изход след ОКС (29).

2 Остър миокарден инфаркт

3 Миокарден инфаркт

4 Нестабилна ангина пекторис

### The following types of patients are described (26):

1. Patients with ACS, with typical acute chest pain and persistent (> 20 minutes), elevation of **ST-segment (ST-segment elevation (STE-ACS<sup>2</sup>))**, thus, reflecting usually acute complete occlusion of the coronary artery. In most of these patients is developed subsequently AMI with persistent **ST-segment elevation (STEMI)**. **The therapeutic goal in these patients is to achieve a rapid, complete and sustained reperfusion by primary angioplasty or fibrinolytic therapy (26).** After developing STEMI, presence of pathological Q-wave can often be observed, which presence is indicative of the development of acute transmural MI (27).
2. Patients with ACS, with acute chest pain lasting longer than 20 minutes and/or positive cardiac markers or dynamic changes in ST-segment of the initial ECG, but without persistent elevation of ST-segment, which is due to incomplete occlusion coronary artery - „ACS occurring without elevation of ST-segment“ (**NSTEMI-ACS**) (22). These patients have a persistent or temporary ST-segment depression or T-wave inversion, flat T waves, pseudo-normalization of T-waves, or in them were not observed changes on the ECG. **The initial behavioral strategy in these patients is the relief of ischemia and symptoms, patient's monitoring, as periodically is examined the ECG, and repeated the measurement of markers for myocardial necrosis.** The adopted working diagnosis „ACS occurring without elevation of ST-segment“ (NSTEMI-ACS), further, based on the study of troponins, is qualified as **AMI without ST-segment elevation in troponin elevation (NSTEMI) or unstable angina pectoris (UAP) with negative troponin.** **The therapeutic strategy is guided by the final diagnosis (26, 4, 5).** Non-Q wave MIs occur primarily in NSTEMI AMI<sup>3</sup> and their violation of myocardial blood circulation is restricted to disorders of subendocardial myocardium (28). **NSTEMI<sup>4</sup>** differs from UAP in that the first type of ACS – ischemia, is severe to a level which can lead to the occurrence of myocardial necrosis as a consequence of this failure of the bloodstream is the separation of detectable quantities of biochemical markers of myocardial necrosis from the outbreak of the lesion, preferably troponin I and creatine kinase MB fraction (4, 5).

ACS is dangerous and life-threatening condition. Age is an important determinant of health in patients with ACS. Advanced age is the only strong risk factor for IHD and independent predictor of poor outcome after

2 ACS with ST-segment elevation

3 Acute myocardial infarction

4 Unstable angina pectoris



У възрастните пациенти ОКС протича с характерни особености - АХ<sup>5</sup>, ДХП<sup>6</sup>, ЗД<sup>7</sup>, СН<sup>8</sup> (22, 30, 31). Напредналата възраст е свързана с по-висок риск от развитие на хронични заболявания, като КБС, АХ, ЗД и ХБН (хронична бъбречна недостатъчност), (22, 30, 31). Така например двата обществени регистъра, съдържащи данни за пациенти с ОКС (GRACE<sup>9</sup>) и базата данни на UK Myocardial Ischemia National Audit Project, разкриват, че ОКС при възрастните хора по-скоро се представя като ОКС, протичащ без елевация на ST-сегмента<sup>10</sup>, вместо като ОМИ със ST-сегмент елевация и е по-вероятно пациентите да бъдат жени, от бялата раса, да имат по-нисък индекс на телесна маса и по-широко разпространение на съпътстващи заболявания като АХ, СН, предсърдно мъждене, преходна исхемична атака/инсулт, анемия и бъбречна недостатъчност (32, 33). Според проучване на АНА<sup>10</sup> при пациенти с ОКС, протичащ без елевация на ST-сегмента, средната възраст на пациенти в популации „ОКС, протичащ без елевация на ST-сегмента“ е 68 години (19), а пациентите с ОКС, протичащ без елевация на ST-сегмента, участващи в клинични проучвания, са на средна възраст 65 г. Въпреки че в някои клинични проучвания са описани ефекти от лечението при възрастни пациенти, в други - продължават да се изключват пациентите въз основа на възрастта. Необходимо е да се определят областите, които дават основание за още бъдещи проучвания сред третията популация, за да се определят рисковете и ползите от прилаганите методи за диагностика и терапевтични стратегии при възрастни пациенти с ОКС, в зависимост от характерните особености, специфични за тях (22, 34).

## ЦЕЛ

Целта на проучването е предоставяне на информация от различни източници относно важноста на проблема – ОКС при възрастни пациенти, прилагани стратегии за превенция и лечение, очертаване на подгрупи от доказателства в подкрепа на специфичните мерки при възрастни пациенти, тъй като литературните съобщения, касаещи данни относно отношението полза/риск при използваните медикаментозни и инвазивни стратегии при възрастни пациенти с ОКС, са ограничени.

## МЕТОДИ

Използвани са методи<sup>11</sup> на събиране, обработка, анализ и обобщаване на информация, публикувана в научни списания, монографии, сборници, интернет, относно – прилаганите стратегии при ОКС при възрастни пациенти.

5 Артериална хипертония

6 Добракачествена хиперплазия на простата

7 Захарен диабет

8 Сърдечна недостатъчност

9 Global Registry of Acute Coronary Events

10 American Heart Association

11 Авторите нямат претенции за обхващане на цялата информация по темата, публикувана в различни източници.

ACS (29). In older patients ACS occurs with specific symptoms - AH<sup>5</sup>, BPH<sup>6</sup>, DM<sup>7</sup>, CF<sup>8</sup> (22, 30, 31). Advanced age is associated with a higher risk of developing chronic diseases, such as CAD, AH, DM, and chronic kidney dysfunction (CKD) (22, 30, 31). For example, both public register containing data on patients with ACS (GRACE<sup>9</sup>) and database of the UK Myocardial Ischemia National Audit Project, revealed that ACS in the elderly is rather presented as NSTEMI instead of STEMI and patients are more likely to be White women, have a lower body mass index and higher prevalence of comorbidities such as hypertension, heart failure, atrial fibrillation, transient ischemic attack/stroke, anemia and renal failure (32, 33). According to a survey of AHA<sup>10</sup> in patients with ACS without elevation of ST-segment, the average age of patients in NSTEMI-ACS populations is 68 years (19), while patients with NSTEMI-ACS, participating in clinical trials, were of average age of 65 years. Although some studies have described effects of treatment in elderly patients, in others - continue to exclude patients based on age. It is necessary to identify areas that give rise to further prospective studies among the treated population in order to determine the risks and benefits of the methods of diagnosis and treatment strategies in adult patients with ACS, depending on the characteristics specific to them (22, 34).

## OBJECTIVE

Objective of the study is to provide information from various sources about the importance of the problem - ACS in adult patients, applied strategies for prevention and treatment (Risk factors), delineation of subgroups of evidence to support specific measures in adult patients as literary communications concerning data on the benefit/risk ratio, when used drug and invasive strategies in adult patients with ACS, are limited.

## METHODS

There have been used methods<sup>11</sup> of collecting, processing, analyzing and summarizing the information published in scientific journals, monographs, manuals, Internet on the strategies applied in ACS in adult patients.

5 Arterial hypertension

6 Benign prostatic hyperplasia

7 Diabetes mellitus

8 Cardiac failure

9 Global Registry of Acute Coronary Events

10 American Heart Association

11 The authors do not claim to cover all relevant information published in various sources.

## ОБСЪЖДАНЕ

**Особености на лечението при възрастни пациенти с ОКС**

Подходът за управление на възрастни пациенти с ОКС трябва да бъде индивидуализиран и базиран на основата на исхемични рискове, усложнения, прогнозна продължителност на живота, съпътстващи заболявания, качество на живот, желания на пациентите, очаквани рискове и ползи от реваскуларизации (19, 22). В последните години с приложението на нови методи на медикаментозно и инвазивно лечение се наблюдава увеличение на преживяемостта и продължителността на живота при пациенти с ОКС. Съвременните препоръки за лечение на ОКС на Европейското кардиологично дружество (4, 5) подкрепят прилагането на ранна медикаментозна и инвазивна терапия при високорисковите пациенти. Възрастните пациенти са високорисковите пациенти и се предполагат ползи при тях от такива стратегии. Според препоръките на Европейското кардиологично дружество от 2012 г. за поведение при ОМИ със ST-сегмент елевация (4), смъртността при ОКС се определя от много фактори, сред които най-важни са: възраст, Killip клас<sup>12</sup>, забавяне на лечението, метод на лечение, анамнеза за предишен ОМИ, ЗД, бъбречна недостатъчност, брой на засегнатите коронарни съдове, фракция на изтласкване – фактори, които се наблюдават у възрастните хора (13). В препоръките на ACC/AHA<sup>13</sup> от 2002 г. за поведение при пациенти с НАП и ОМИ без ST-сегмент елевация при повишен тропонин, групата от пациенти над 75 години е определена като специална рискова група (19). Въпреки това тези препоръки не различават поведението при тази група, но препоръчват съобразяване с възрастта, очакваните здравни проблеми, продължителността на живота и когнитивния статус. Поради липсата на достатъчно рандомизирани проучвания (19), съвременно лечение не се прилага достатъчно при възрастни пациенти с ОКС. В по-голямата част от проведените проучвания възрастните хора, включени в проучванията за ОКС, имат значително по-малко коморбидни заболявания, особено бъбречна и сърдечна недостатъчност, в сравнение с общата популация на пациенти в напреднала възраст (34). Възрастните хора с ОКС са високорискова подгрупа (22). Въпреки това, на практика в общността на болните с ОКС се разкрива непропорционално по-ниска употреба на сърдечносъдови лекарства и инвазивно лечение сред възрастни. Пример за това е информацията, извлечена от един от обществените регистри за протичане на ОКС при възрастни – CRUSADE<sup>14</sup>(35). Причините включват ограничени данни от клинични проучвания, които да насочат към адекватни грижи за възрастните хора с ОКС. Друга

## DISCUSSION

**Characteristics of the treatment of adult patients with ACS**

The approach to the management of adult patients with ACS should be individualized and based on the basis of ischemic risks, complications, estimated life expectancy, comorbidities, quality of life, desires of patients, expected risks and benefits of revascularization (19, 22). In recent years, the application of new methods of medical and invasive treatment has led to an increase of survival and life expectancy in patients with ACS. Modern recommendations for ACS treatment of the European Society of Cardiology (4, 5) support the use of early invasive and drug therapy in high-risk patients. Elderly patients are high-risk patients and benefits to them from such strategies are being suggested. According to the recommendations of the European Society of Cardiology from 2012 to behavior in AMI with persistent ST--segment elevation (4), mortality in ACS is determined by many factors, among which the most important are: age, Killip class<sup>12</sup>, treatment delay, method of treatment, history of previous AMI, DM, kidney dysfunction, number of affected coronary vessels, ejection fraction - factors that occur in the elderly (13). The recommendations of the ACC/AHA<sup>13</sup> from 2002 to behavior in patients with UAP and NSTEMI the group of patients over 75 years was classified as a special risk group (19). However, these recommendations do not distinguish the behavior in this group, but they do recommend consideration of the age, the estimated health problems, life expectancy and cognitive status. Due to the lack of sufficient randomized trials (19), advanced treatment is not applied enough in adult patients with ACS. In the majority of studies performed the elderly people included in the studies of ACS have significantly less comorbid diseases, especially kidney dysfunction and heart failure, as compared with the general population of elderly patients (34). The elderly with ACS are high-risk subgroup (22). However, in practice in the community of patients with ACS it has been revealed a disproportionately lower use of cardiovascular medications and invasive treatment among adults. An example is the information extracted from one of the public records for the course of ACS in adults - CRUSADE<sup>14</sup> (35). The reasons include limited data from clinical studies to focus on adequate care for the elderly with ACS. Another reason is the uncertainty

12 Класификацията на Killip е система, използвана при лица с ОИМ, за да се предскаже риска от нежелани събития. Хората с по-нисък Killip клас е по-малко вероятно да умрат в рамките на първите 30 дни след МИ, отколкото тези с висок Killip клас

13 American College of Cardiology/American Heart Association

14 Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association guidelines national quality improvement initiative

12 Killip classification is a system used in subjects with CIMs to predict the risk of adverse events. People with lower Killip class is less likely to die within the first 30 days after MI than those with higher Killip class

13 American College of Cardiology/American Heart Association

14 Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association guidelines national quality improvement initiative

причина е несигурността относно ползите и рисковете, особено от приложението на по-нови лекарства или инвазивни процедури при определянето на стратегиите при лица в напреднала възраст с ОКС (22). Въпреки че единен подход за лечение при възрастните е малко вероятен, разбирането на основните причини за ползите и рисковете от лечението ще доведе все пак до стратегии, които ще подобрят качеството на живот на тези пациенти (19, 22). Необходимо е да се прецени първоначално прилагането на медикаментозно и инвазивно лечение при лица с висок риск с ОКС в напреднала възраст. Тези стратегии водят до ползи, но за тези изводи е необходимо да се проведат още бъдещи проучвания (22, 19).

Установено е, че ОКС в клиничните му прояви споделя общ патофизиологичен субстрат. Патологичните, ангиоскопични и биологичните наблюдения показват, че руптура на атеросклеротична плака или ерозия, с различна степен на насложена тромбоза и дистална емболизация, в резултат на инфаркт, представляват основните патофизиологични механизми при ОКС (36, 37).

Дългосрочното проследяване от автори на пациенти с ОМИ без ST-сегмент елевация при повишен тропонин и - с ОМИ със ST-сегмент елевация, показва, че смъртността до края на четвъртата година е два пъти по-висока при случаите с ОМИ без ST-сегмент елевация при повишен тропонин, спрямо тази при пациенти с ОМИ със ST-сегмент елевация, като най-вероятната причина за това е, че пациентите с ОМИ без ST-сегмент елевация при повишен тропонин са по-възрастни и с повече придружаващи заболявания от тези - със ОМИ със ST-сегмент елевация, особено диабет тип 2 (ДТ2) и ХБН (3).

ACC/AHA обобщава данни относно клиничната картина и лечение на пациенти с ОКС, протичащ без елевация на ST-сегмента, по отношение на възрастта (<65, 65 до 74, 75 до 84, и  $\geq 85$  години). Методологически въпроси в тази област са разглеждани и в проучване Vigour (Virtual Coordinating Center for Global Collaborative Cardiovascular Research, <http://vigour.dcri.duke.edu/>) и три обществени регистъра, съдържащи данни за пациенти с ОКС (GRACE (39, 40, 41, 42, 43), NRMI<sup>15</sup>, CRUSADE<sup>16</sup> (35)), (21).

Идеята на всички проучвания е да се осигури концептуална рамка за бъдещи стратегии в грижата за възрастните хора с ОКС. Преразглежда се лечението на пациенти с ОКС, протичащ с елевация на ST-сегмента и - на пациенти с ОМИ без ST-сегмент елевация при повишен тропонин. Етични съображения, свързани с грижи за пациентите в напреднала възраст, трябва да се вземат предвид, като се отдаде важно значение и на вторичната профилактика. Основната цел е да се определят областите, които дават основание за по-нататъшно проучване. Въпреки ползите, свързани с лечението, трябва внимателно да се подходи при възрастната популация, която е високорискова (22).

about benefits and risks, especially from the application of newer drugs or invasive procedures in defining strategies in the elderly with ACS (22).

Although a unified approach for the treatment of adults is unlikely, understanding the core reasons of benefits and risks of the treatment will lead anyway to strategies that will improve the quality of life of these patients (19, 22). It is necessary to assess the initial application of medical and invasive treatment in subjects with high-risk of ACS in old age. These strategies lead to benefits, but for these conclusions should be conducted further prospective studies (22, 19).

It has been found that ACS at clinical manifestations shares a common pathophysiological substrate. Pathological, angioscopic and biological observations suggest that atherosclerotic plaque rupture or erosion, with varying degrees of superimposed thrombosis and distal embolization, resulting from MI, are the main pathophysiological mechanisms in ACS (36, 37).

Long-term follow-up of the authors of patients with NSTEMI and STEMI, shows that the mortality rate until the end of the fourth year is twice higher in the case of NSTEMI, compared to that with STEMI, the most likely reason for this is that patients with NSTEMI are older and with more comorbidities than those with STEMI, especially type 2 diabetes (DT2) and chronic kidney dysfunction (CKD) (3).

ACC/AHA summarized data on the clinical presentation and treatment of non-ST-elevation ACS by age (<65, 65 to 74, 75 to 84, and  $\geq 85$  years). Methodological issues in this area are considered in a study titled Vigour (Virtual Coordinating Center for Global Collaborative Cardiovascular Research, <http://vigour.dcri.duke.edu/>) and three public registers containing data on patients with ACS (GRACE (39, 40, 41, 42, 43), NRMI<sup>15</sup>, CRUSADE<sup>16</sup> (35)), (21).

The idea of all the studies is to provide a conceptual framework for future strategies in caring for the elderly with ACS. The treatment of patients with STE-ACS and NSTEMI has been reviewed. Ethical considerations related to the care of the elderly should be taken into consideration being given importance to the secondary prevention, too. The main objective is to identify areas that warrant further study. Despite the benefits related to treatment, it should be carefully approached to the adult population that is a high-risk group (22).

15 National Registry of Myocardial Infarction <https://www.metalyse.com/registeries/nrmi.html>

16 Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines

15 National Registry of Myocardial Infarction <https://www.metalyse.com/registeries/nrmi.html>

16 Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines



Насоки за управление на пациенти с ОКС - ОМИ със ST-сегмент елевация и ОКС, протичащ без елевация на ST-сегмента са разработени от ACC/AHA (Американския колеж по кардиология/Американската асоциация по кардиология), (22), ESC (Европейското кардиологично дружество), United Kingdom National Institute for Health and Care (Национален институт на Великобритания за здраве и грижи) (36, 22, 19, 44, 45, 13, 4, 46, 47).

В редица клинични и наблюдателни проучвания са представени препоръки за поведение при ОКС, протичащ без елевация на ST-сегмента (36). Но за възрастните пациенти не се наблюдават подобрени препоръки за управление на ОКС. При тях продължават да се наблюдават резултати от приложените стратегии, по-лоши от очакваните (29).

### **Обобщен подход към пациенти с гръдна болка/суспектен ОКС**

Според „Инструментариум за вземане на клинични решения“ на Асоциацията за спешни сърдечносъдови състояния при пациенти с ИБС, суспектни за ОКС, клиничните решения включват следните стъпки (38, 4):

1. Първа стъпка – клинична оценка/характеристика на гръдната болка, клиничен контекст, вероятност за КАБ, физикален статус (38, 4);
2. ЕКГ/няма ОКС, несигурен ОКС, ОМИ със ST-сегмент елевация, ОКС, протичащ без елевация на ST-сегмента (38, 4);
3. Диагностика/оценка на риска. Ранна стратификация на риска. Възрастта е един от най-важните предиктори на риска при пациенти с ОКС, протичащ без елевация на ST-сегмента (29). Използват се различни скали за оценка на риска – TIMI, GRACE, CRUSADE (39). Пациенти на възраст  $\geq 75$  години имат удвоен процент на смъртност от тези  $\leq 75$  години с ОКС (29). Както се прогнозира, всички възрастни хора с ОКС (ОКС, протичащ без елевация на ST-сегмента и ОМИ със ST-сегмент елевация) с елевация на T-вълна със или без промени в ЕКГ, са с висок риск и тези пациенти, които потенциално биха могли да се възползват от агресивна терапия, също са с повишен риск от кървене (48, 49). Определя се рискът на пациента от възникване на неблагоприятно сърдечносъдово събитие в болница (MACE) на база на проведеня преглед и изследвания (38, 4). При несигурен ОКС трябва да се изключи ОКС, при липса на ОКС – да се изключат несърдечни причини (4, 38).

Оценката на риска при пациенти с ОКС, протичащ без елевация на ST-сегмента и НАП/ОМИ без ST-сегмент елевация при повишен тропонин, според различни автори, е представена на таблица 1, (39, 40, 41, 35, 50, 51, 4).

Guidelines for the management of patients with ACS-STEMI and NSTEMI-ACS, were developed by ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association), (22), ESC (European Society of Cardiology), the U.K.'s National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (36, 22, 19, 44, 45, 13, 4, 46, 47).

In several clinical and observational studies are presented recommendations for clinical behavior with ACS without ST elevation (36). But for the elderly are not observed improved recommendations for the management of ACS. For them it still continues to monitor the outcomes from applied strategies, which are worse than expected ones (29).

### **Generalized approach to patients with chest pain/suspected ACS**

According to the „Tools for clinical decision making“ of the Association for emergent cardiovascular conditions in patients with CAD, suspected for ACS, the clinical solutions include the following steps (38, 4):

1. Step One - clinical evaluation/characterization of chest pain, clinical context, the likelihood of CAD, physical examination (38, 4);
2. ECG/no ACS, uncertain ACS, STEMI, NSTEMI-ACS (38, 4)
3. Diagnosis/risk assessment. Early risk stratification. Age is one of the most important predictors of risk in NSTEMI-ACS (29). Different scales to assess risk have been used - TIMI, GRACE, SRUSADE (39). Patients aged  $\geq 75$  years have doubled mortality rate than those  $\leq 75$  years with ACS (29). As predicted, all adults with ACS (NSTEMI-ACS and STEMI) elevation of the T-wave, with or without ECG changes are at high risk and those patients who could potentially benefit from aggressive therapy are also with an increased bleeding risk (48, 49). Determining the risk for the patient from the occurrence of major adverse cardiac events (MACE) in the hospital, based on the conducted recent check-up and tests (38, 4). In uncertain ACS should be excluded ACS, in the absence of ACS - to exclude non-cardiac causes (4, 38).

The risk assessment in patients with ACS without elevation of ST-segment, NSTEMI-ACS and UAP/NSTEMI, according to different authors, is presented in Table 1 (39, 40, 41, 35, 50, 51, 4).



**Таблица 1.** Оценка на риска при пациенти с ОКС, протичащ без елевация на ST-сегмента и НАП/ОМИ без ST-сегмент елевация при повишен тропонин

Risk Score	Grace Risk Score- исхемичен риск при пациенти с ОКС - вероятност за смърт по всякакви причини от дехоспитализацията до края на 6-ти месец.	TIMI Risk Score- исхемичен риск при НАП/ОМИ без ST-сегмент елевация при повишен тропонин <a href="http://www.mdcalc.com/timi-risk-score-for-uanstemi/">http://www.mdcalc.com/timi-risk-score-for-uanstemi/</a>	CRUSADE Risk Score – хеморигичен риск - CRUSADE Score for Post-MI Bleeding Risk – резултат за риск от кървене при пост МИ Система за оценка на риска от кървене.
<b>Предсказващи фактори</b>	Възраст, СЧ, САН, Креатинин, KILLIP клас, сърдечен арест, отклонение на ST СЕГМЕНТА, повишени сърдечни маркери  Определят се при приемане в болница и дехоспитализация.  Всеки РФ (рисков фактор) има предиктативна стойност за определяне на вътреболнична и късна 6- месечна смъртност.	Възраст над 65 г.; минимум 3 рискови фактора за КАБ; сигнификантна, повече от 50% коронарна стеноза; отклонение на ST-сегмента; тежка ангинозна симптоматика- повече от 2 епизода през последните 24 часа; употреба на аспирин през последните 7 дн; повишени сърдечни маркери в серума	Пол, СЧ, САН, креатинин, начален хематокрит, гломерулна филтрация, захарен диабет, предшестваща съдова болест, признаци на застойна сърдечна недостатъчност.
<b>Клиничен изход</b>	Смъртност или смъртност/МИ Вътреболнична и до 6 мес	Смъртност по всякакви причини - нов МИ или реинфаркт, тежка рекурентна исхемиа, изискваща спешна реваскуларизация до 14-я ден	Голяма вътреболнична хеморагия.
<b>Изчисляване на риска</b>	Изчисляване на риска- Изчислява се автоматично на <a href="http://www.outcomes.org/grace">http://www.outcomes.org/grace</a> <a href="http://www.mdcalc.com/grace-acs-risk-and-mortality-calculator/">http://www.mdcalc.com/grace-acs-risk-and-mortality-calculator/</a>  Grace Risk Score- вероятност за смърт по всякакви причини от дехоспитализацията до края на 6-ти месец  3 групи пациенти – С нисък риск < 1% вътреболнична смърт Среден риск – 1 до 3% вътреболнична смърт Повече от 3% вътреболнична смърт	Калкулация на риска Изчислява се автоматично на: <a href="http://www.timi.org/">http://www.timi.org/</a> - 14 дневен риск от неблагоприятни събития	Рисков калкулатор <a href="http://www.crusadebleedingscore.org/">http://www.crusadebleedingscore.org/</a> - изчислява се автоматично риска от масивно вътреболнично кървене (Risk of In-Hospital Major Bleeding ) CRUSADE Bleeding Score – CRUSADE хеморагичен скор.

Източник: (20, 38, 42, 51).

### Фармакологично лечение – медикаментозна терапия

A. При пациенти с ОМИ със ST-сегмент елевация – тромболиза, ако не е възможна своевременна първична ПКИ (PCI)<sup>17</sup> (4, 38). При пациенти с ОКС, протичащ без елевация на ST-сегмента се прилага антиисхемична, антитромботична, антикоагулантна терапия (4, 38).

17 Перкутанна коронарна интервенция

**Table 1.** Risk assessment in patients with ACS without ST segment elevation, NSTEMI-ACS and UAP/NSTEMI

Risk Score	Grace Risk Score- ischemic risk in patients with ACS - probability of death from any cause from hospital discharge to the end of the sixth month	TIMI Risk Score- ischemic risk UAP/NSTEMI <a href="http://www.mdcalc.com/timi-risk-score-for-uanstemi/">http://www.mdcalc.com/timi-risk-score-for-uanstemi/</a>	CRUSADE Risk Score – hemorrhagic risk - CRUSADE Score for Post-MI Bleeding Risk - due to risk of bleeding in post MI System for assessing the risk of bleeding.
<b>Predictors</b>	Age, heart rate (HR), systolic blood pressure (SBP), creatinine KILLIP class, cardiac arrest, deviation of ST segment, increased cardiac markers  They are determined at hospital admission and hospital discharge. Each RF has prediktativna value down the nosocomial and later 6 month mortality	Over 65 years  At least 3 risk factors for CAD  Significantly, more than 50% of coronary stenosis  Deviation of ST-segment  Severe angina symptom more than 2 episodes in the last 24 hours  Use of the Aspirin last 7 days.  Elevated cardiac markers in serum	Sec, HR, SBP, creatinine, initial hematocrit, glomerular filtration, diabetes mellitus, previous vascular disease, signs of congestive heart failure
<b>Clinical outcome</b>	Mortality or mortality/MI  Nosocomial and up to 6 months	All-cause mortality - new MI or reinfarction, severe recurrent ischemia requiring urgent	Large in-hospital hemorrhage
<b>Calculation of the risk</b>	Calculation of risk - calculated automatically <a href="http://www.outcomes.org/grace">http://www.outcomes.org/grace</a> <a href="http://www.mdcalc.com/grace-acs-risk-and-mortality-calculator/">http://www.mdcalc.com/grace-acs-risk-and-mortality-calculator/</a>  Grace Risk Score- probability of death from any cause from hospital discharge to the end of the sixth month  3 groups of patients – With low risk < 1% in-hospital death Medium risk - 1 to 3% in-hospital death More than 3% of hospital death	Risk calculation It is calculated automatically: <a href="http://www.timi.org/">http://www.timi.org/</a> -14 daily risk of adverse events	Risk calculator <a href="http://www.crusadebleedingscore.org/">http://www.crusadebleedingscore.org/</a> - calculates automatically the risk of massive bleeding-hospital (Risk of In-Hospital Major Bleeding) CRUSADE Bleeding Score - CRUSADE hemorrhagic score

Adapted to Source: (20, 38, 42, 51).

### Pharmacological treatment - drug therapy

A. In STEMI - thrombolysis if it is not possible to perform timely primary PCI<sup>17</sup> (4, 38). In NSTEMI-ACS anti-ischemic, antiplatelet, anticoagulant therapy has been applied (4, 38).

17 Percutaneous coronary intervention

Стандартът на грижи за пациенти с ОКС като цяло се отнася и за възрастни хора, с общите цели за постигане на незабавна помощ при исхемия, предотвратяване на по-нататъшно увреждане на миокарда и избягване на усложнения и смърт. Въпреки това, НЛР<sup>18</sup> на медикаментите като цяло са по-често явление при възрастни пациенти (29). Дозирането на лекарствата в напреднала възраст трябва да става след внимателна преценка и след като се вземат предвид редица фактори, характерни за тази възраст - хронична полихиповитаминоза, променената фармакокинетиката на лекарствата (46). При възрастни пациенти с ОКС се използват съпътстващи антиангинозна, анти-тромбоцитна и/или антикоагулантна терапии, но с повишено внимание (29). При възрастни пациенти се наблюдава по-слаба ефективност на лекарствения метаболизъм и екскреция. Количеството и броят на НЛР нарастват с напредване на възрастта, като те стават около 3 пъти повече през осмото и деветото десетилетие, в сравнение с възрастта под 50 г. Дозирането на лекарствата трябва да се съобрази с особеностите на фармакокинетиката при възраст > 55 г. за мъжете и > 65 г. за жените (52). Кислородът се прилага при хипоксемични възрастни пациенти с ОКС с повишено внимание (29).

На таблица 2 са представени „Препоръки за медикаментозна терапия“, при възрастни пациенти с ОКС, базирани на голяма неселектирана популация от всички болни с ОКС, регистрирани в Американския национален регистър. Достоверността му е валидизирана с проучванията GRACE, GUSTO-2B, Канадския и Португалския регистър (29, 53, 43, 39).

**Таблица 2.** Препоръки за медикаментозна терапия при възрастни пациенти с ОКС, базирани на голяма неселектирана популация от всички болни с ОКС, регистрирани в Американския национален регистър.

АНТИТРОМБОТИЧНА ТЕРАПИЯ	
<b>I. Тромбоцитни антиагреганти</b>	
<b>I.1. Тромбоцитни COX-1 инхибитори</b> , потискащи синтеза на $\text{Tx}_2$ - Аспирин	Понася се добре
<b>I.2. Блокери на АДФ</b> (Аденозин дифосфат. Аденозин дифосфатът (ADP) се освобождава от плътните гранули като се свързва с два повърхностни рецептора, единият от които – P2Y <sub>12</sub> , играе ключова роля в ускоряването на тромбоцитната активация.) -рецептори. Инхибитори на P2Y <sub>12</sub> рецептора. <b>A. Тиенопиридини:</b> Клопидогрел (Плавикс), Празугрел, Тиклопидин Тиенопиридините Клопидогрел (Плавикс), Празугрел блокират необратимо рецептора. <b>Б. Обратими инхибитори на P2Y<sub>12</sub> рецептора</b> - Триазолопиримидинът Тикагрелор, се свързва обратимо с рецептора.	
<i>I.2.1. Клопидогрел</i>	Понася се добре

18 Нежелани лекарствени реакции

The standard of care for patients with ACS is generally refers to older people, as with common goals to achieve immediate help in ischemia, preventing further damage to the myocardium and avoid complications, and death. However, ADRs<sup>18</sup> of the drugs are generally more common in the elderly patients (29). The dosing of drugs in the elderly should be made after careful consideration and after taking into account a number of factors specific to this age – chronic polyhypovitaminosis, altered pharmacokinetics of drugs (46). In the elderly patients with ACS are used concomitant antianginal, antiplatelet and/or anticoagulant therapies, but with caution (29). In adult patients a less efficient drug metabolism and excretion has been observed. The amount and number of ADRs increase with age, as they are about 3 times more in the eighth and ninth decade compared with age under 50 years. The dosage of medication must comply with the peculiarities of pharmacokinetics in patients > 55 years for men and > 65 years for women (52). Oxygen is used in hypoxemic adult patients with ACS with caution (29).

Table 2 presents „Recommendations for medical therapy“ in adult patients with ACS, based on a large non-selected population of all patients with ACS, registered in the US National Register. Its credibility is validated by studies GRACE, GUSTO-2B, Canadian and Portuguese Register (29, 53, 43, 39).

**Table 2.** Recommendations for medical therapy in adult patients with ACS, based on a large population of non-selection all patients with ACS, registered in the US National Register

ANTIPLATELET THERAPY	
<b>I. Antiplatelet agents</b>	
<b>I.1. Platelet cyclooxygenase (COX)-1 inhibitors, inhibiting the synthesis of thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) - Aspirin</b>	Beneficial: indicated, well tolerated
<b>I. 2. Blockers of ADP (Adenosine diphosphate)-receptors (thienopyridines):</b> Clopidogrel (Plavix®), Prasugrel, Ticlopidine <b>P2Y<sub>12</sub> receptor inhibitors</b> <b>A. Thienopyridines</b> - clopidogrel and Prasugrel, (irreversibly block the receptor and require metabolic activation) and <b>B. Triazole pyrimidine Ticagrelor</b> , reversible binding to a receptor, active drug.	
<i>I. 2.1. Clopidogrel</i>	Beneficial: indicated, well tolerated

18 Adverse drug reactions

I.2.2. <i>Празугрел</i>	Относително противопоказан при възраст $\geq 75$ -годишна възраст и телесно тегло $< 60$ кг и при цереброваскуларен инцидент/преходна исхемична атака
I.2.3. <i>Тикагрелор</i>	По-мощен от Клопидогрел, може да даде по-добър резултат, без повишен риск от кървене; взема се два пъти дневно, може да затрудни финансово възрастни хора.
<b>I.3. Инхибитори на GP IIb/IIIa фибриногеновите рецептори (дезинтегрини):</b> Абциксимаб, Епitifибатид, Тирофибан	Благоприятни в съчетание с PCI и хепарин при пациенти в напреднала възраст с повишен риск от кървене, изискващи кръвопреливане.
<b>II. Антикоагуланти</b> Антикоагулантите отслабват кръвосъсирването и могат да предотвратят развитието на дълбоки венозни тромбози, емболия на белия дроб, ОМИ, исхемичен мозъчен инсулт	
<b>II.1. Индиректни инхибитори на коагулацията</b>	
<b>II.1.1. Индиректни инхибитори на коагулацията</b> – индиректни инхибитори на тромбина нискомолекулярни хепарини (НМХ) и нефракциониран хепарин (НФХ-UFH).	
II.1.1.a. Нискомолекулярни (фракционирани) хепарини (s.c.): Еноксапарин, Надропарин (Фраксипарин), Парнапарин и др.;	
II.1.1. a. Еноксапарин	Може да се използва преди ПКИ; не като болус; в намалена доза за $\geq 75$ г. пациенти; повишен риск от кървене
II.1.1.б. Индиректни инхибитори на тромбина – нефракциониран хепарин (НФХ - UFH)	Може да се комбинира с инхибитори на GP IIb/IIIa при PCI
II.1.2. Индиректни инхибитори на коагулацията. Индиректен инхибитор на фактор Ха - синтетични нискомолекулярни хепарини: Фондапаринукс (s.c.) и др.	Не се препоръчва като единствен антикоагулант при ПКИ, поради катетърна тромбоза, увеличен риск от кървене при възрастни
II.1.2.a. Фондапаринукс	Не се препоръчва като единствен антикоагулант при ПКИ, поради катетърна тромбоза, увеличен риск от кървене при възрастни
<b>II. 2. Директни инхибитори на коагулацията</b>	
<b>II. 2.1.– Директни инхибитори на фактор Ха</b> – Инхибитор на фактор Ха – Ривароксабан	Ривароксабан и Аписабан (само Ривароксабан е одобрен за вторична превенция)
<b>II. 2. 2. Директни инхибитори на коагулацията</b> - директни тромбини инхибитори – (хирудини и др.): <b>Бивалирудин</b> (синтетичен аналог на хирудин), <b>Хирудин</b> (пептид, секретирани от слюнчените жлези на <i>Hirudo medicinalis</i> ), <b>Дабигатран</b> . Използват се при пациенти с тромбози и хепарин-индуцирана тромбоцитопения - например по време на перкутанна коронарна интервенция.	

I. 2.2. <i>Prasugrel</i>	Relatively contra-indicated in age $\geq 75$ years of age; body weight $< 60$ kg; and history of CVA/TIA
I. 2.3. <i>Ticagrelor</i>	More potent than clopidogrel, may be better outcome, without increased risk of bleeding; twice daily and cost may be troublesome for older adults
<b>I 3. Inhibitors of GP IIb/ IIIa fibrinogen receptors (disintegrins):</b> <i>Abciximab, Eptifibatide, Tirofiban</i>	Beneficial in conjunction with PCI and heparin in elderly with increased risk of bleeding requiring transfusion
<b>II. Anticoagulants</b> <b>Anticoagulants weak the coagulation and can prevent development of deep venous thrombosis, pulmonary embolism, acute MI and ischaemic stroke</b>	
<b>II.1 Indirect inhibitors of coagulation</b>	
<b>II.1.1. Indirect inhibitors of coagulation–indirect inhibitors of thrombin- low molecular Heparin and Unfractionated Heparin</b>	
II.1.1.a. Low-Molecular-Weight Heparin (fractionated) (s.c.): Enoxaparin, Nadroparin (Fraxiparine®), Parnaparin and others Low-Molecular-Weight Heparin	
II.1.1. a. Enoxaparin	May be used prior to PCI; no bolus; with reduced dosage for $\geq 75$ years of age; increased bleeding risk
II.1.1.б. Indirect thrombin inhibitors -Unfractionated Heparin (UFH)	In PCI may be combine with GP IIb/IIIa inhibitors Beneficial: may add GPI with PCI
II.1.2. Indirect inhibitors of coagulation. Indirect inhibitor of factor Xa –synthetic low molecular heparins: Fondaparinux (s.c.)	
II.1.2.a. Fondaparinux	Not recommended as sole anticoagulant for PCI due to catheter thrombosis; increased bleeding risk in elderly
<b>II 2. Direct inhibitors of coagulation</b>	
<b>II 2.1.– Direct inhibitor of factor Xa</b> – Factor Xa inhibitors - Rivaroxaban	Rivaroxaban and Apixaban (only rivaroxaban approved for secondary prevention)
<b>II 2.2. Direct inhibitors of coagulation</b> – direct thrombin inhibitors – (hirudins and others.): <b>Bivalirudin</b> (synthetic analog of hirudin), <b>Hirudin</b> (naturally occurring peptide in salivary glands of <i>Hirudo medicinalis</i> ), <b>Dabigatran</b> . Their use is in patients with thrombosis and heparin induced thrombocytopenia – example- during -PCI	

<p><i>II 2. 2. a. Бивалирудин</i></p>	<p>Алтернативен антикоагулант при спешна или планова ПКК. Намалява риска от кървене в сравнение с комбинацията - нефракциониран хепарин с инхибитори на GP IIb/IIIa, в пациенти в напреднала възраст с ОКС.</p> <p>Проучването ACUITY е потвърдило, че при пациенти с ОКС, протичащ без ST-сегмент елевация, Бивалирудин с евентуално включване на GP IIb/IIIa инхибитор има еднаква ефективност с НФХ или комбинацията от НМХ със системен GP IIb/IIIa инхибитор, при значително понижен риск за хеморагични усложнения (54). Резултатите от тези изпитвания позволяват да се даде препоръка <i>IB (Клас I – данни и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура са полезни и ефективни, Ниво B – данни от едно рандомизирано клинично проучване или големи, нерандомизирани изследвания (4, 16, 17, 18) за Бивалирудин с евентуално включване на GP IIb/IIIa инхибитор като алтернатива на НФХ с GP IIb/IIIa инхибитор при пациенти, подлежащи за спешна или ранна инвазивна стратегия поради много висок риск за исхемия (54). Бивалирудинът при възрастни може да осигури ползи за намаляване на кървенето в сравнение с комбинацията от нефракциониран хепарин (UFH) и гликопротеин (GP) IIb/IIIa инхибитор, за подпомагане на реваскуларизацията (29).</i></p> <p>Моно-агент при ПКК, оказва ефект, равен на комбинацията от НФХ и GP IIb/IIIa инхибитор (GPI), намалява риска от кървене в сравнение с комбинацията - от нефракциониран хепарин + GPI при пациенти в напреднала възраст с ОКС.</p>	<p><i>II 2. 2. a. Bivalirudin</i></p>	<p>Alternative anticoagulant used in immediate or planned PCI. In elderly patients with ACS. The bleeding risk is lower compared with the combination of UF and GP IIb/IIIa inhibitor.</p> <p>In patients with ACS-STEMI in ACUITY trial is confirmed the use of Bivalirudin solo or with GP IIb/IIIa inhibitor has equal efficacy and lower bleeding risk compared with UFH or the combination of UFH and GP IIb/IIIa inhibitor.</p> <p>For patients going to immediate or early invasive strategy with high risk for ischemia, a recommendation <i>IB (Class I - data and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial and effective; Level B – Data from a randomized clinical trial or large non-randomized studies)</i> is given to Bivalirudin with eventually adding GP IIb/IIIa inhibitor. This is used as alternative for UFH and GP IIb/IIIa inhibitor. Results above comes from different clinical trials (54). In elderly patients, Bivalirudin has more benefits when it is used for helping the revascularization. The risk for bleeding is lower compared to combination of UFH and GP IIb/IIIa inhibitor (29).</p> <p>Mono-agent for PCI has comparable efficacy as UFH+GPI, but reduces bleeding risk than UFH+GPI in elderly ACS.</p>
<p><b>III. Фибринолитици</b></p>		<p><b>III. Fibrinolytics</b></p>	
<p><b>Фибринолитици</b> - Комбинирането на GP IIb/IIIa инхибитори и фибринолитици е свързано с кървене и вътречерепен кръвоизлив при възрастни хора (29).</p>	<p>Единствено при ОМИ със ST-сегмент елевация, когато се очаква забавяне &gt; 120 минути от първия медицински контакт до достигане до катетърна лаборатория; напредналата възраст увеличава риска от вътречерепен кръвоизлив; половин доза се дава на лица ≥ 75г.; фибрин-специфичните фибринолитици (alteplasa, reteplasa и tenecteplasa) имат по-нисък риск от кървене при възрастни хора.</p>	<p><b>Fibrinolytics</b></p>	<p>Only for STEMI when expected to delay &gt; 120 min from FMC to FDA; advanced age increases risk of intracranial hemorrhage; half-dose for ≥ 75 year-old; Fibrin-specific agents (Alteplasa, Reteplasa, Tenecteplasa) have lower risk of bleeding in elderly</p> <p>In elderly patients combination of GP IIb/IIIa inhibitor and fibrinolytic is connected with bleeding events and intracranial haemorrhage (29).</p>



IV. Антистенокардни –антиишемични лекарства	
Нитроглицерин	Подобрява симптомите, намалява натоварването на ляв вентрикул, увеличава коронарния кръвоток. Предпазливо да се назначава при хипотония.
Бета блокери	Оралните бета-блокери оказват помощ при възрастни хора повече, отколкото при по-младите възрастни. Блокерите са вредни при пациенти с ACS със СН.
АСЕ-инхибитори/ АТР-блокери	Да се ползват с повишено внимание при хронично бъбречно заболяване и хиперкалиемия. Полза – при редуцирана фракция на изтласкване. АСЕ инхибиторите/ангиотензин рецепторните блокери, титрирани до подходящата доза, се препоръчват при болни с ОКС без елевация на ST- сегмента и дисфункция на ЛК със или без прояви на СН (IA) (Клас I – данни и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура са полезни и ефективни, Ниво А – резултати от множествени рандомизирани клинични проучвания или мета-анализи (4, 16, 17, 18), (50).
V. Други	
Статини	По-голяма полза имат при възрастни хора, отколкото при по-младите възрастни, НЛР са по-чести, общи както за умерените, така - и за по-високите дози. Изисква се предпазливост при възрастни пациенти - издават се насоки за приложение на умерено интензивните дози във връзка с възраст ≥ години.

Източник: (20, 29, 39, 43, 53)

Антитромбоцитните медикаменти трябва да се започнат възможно най-рано след поставяне на диагноза ОКС без елевация на ST сегмента – те намаляват риска за остри ишемични усложнения и рецидивиращи атеротромботични инциденти (54).

За пациенти на възраст над 75 години повечето проучвания показват, че фибринолитична терапия е свързана с предимство за оцеляване, подобно на или по-голямо от това, наблюдавано при по-млади пациенти с ОМИ със ST-сегмент елевация. Липсата на надеждни данни относно пациенти в напреднала възраст често води до това, тези високорискови индивиди да бъдат подложени на по-консервативни стратегии за лечение, които от време на време се различават значително от препоръките в приетите насоки (55). Морфин се прилага при пациенти с рефракторна ангина (27).

IV. Antiangina drugs	
Nitroglycerin	Ameliorates symptoms, reduces LV preload, increases coronary flow. Be cautious of hypotension
Beta-blockers	Oral beta-blockers benefit elderly more than younger adults IV beta-blockers are harmful in ACS with HF presentation
ACEi/ARB	Beneficial with reduced EF – caution if CKD for creatinine and potassium level changes ACEIs and ARB titrated to target dose or highest tolerated dose are recommended in patients with STEMI with left ventricular systolic dysfunction or/ without heart failure (IA) (Class I - data and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial and effective; Level A - Results obtained from multiple randomized clinical trials or meta-analyzes)
V. Others	
Statins	Greater beneficial in elderly than younger adults, side-effects are more common as well, moderate intensity maybe as good as high intensity statin. Cautions are required – Guidelines now for moderate intensity statin age ≥ years

ACEi: angiotensin converting enzyme inhibitors;  
ACS: acute coronary syndrome;  
ARB: angiotensin receptor blockers;  
CKD: chronic kidney disease;  
CVA: cerebrovascular accident;  
EF: ejection fraction;  
FDA: first device activation;

FMC: first medical contact;  
GPI: glycoprotein IIb/IIIa inhibitors;  
LV: left ventricle;  
PCI: percutaneous coronary intervention;  
STEMI: segment elevation myocardial infarction;  
TIA: transient ischemic attack;  
UFH: unfractionated heparin.

Adapted to: (20, 29, 39, 43, 53)

Antiplatelet medications should be started as early as possible after diagnosis of ACS without ST segment elevation - they reduce the risk of acute ischemic complications and recurrent atherothrombotic events (54).

For patients aged over 75 years, many studies showed that a fibrinolytic therapy is associated with a survival advantage, similar to or greater than that observed in younger patients with STEMI. The lack of reliable data on the elderly often leads to these high-risk individuals to be subjected to more conservative treatment strategies that occasionally differ significantly from recommendations in the guidelines adopted (55). Morphine is used in patients with refractory angina (27).

**Инвазивна стратегия**

- a. Първична ПКИ – при ОМИ със ST-сегмент елевация, ОКС, протичащ без елевация на ST-сегмента (38, 4).
- b. При ОКС, протичащ без елевация на ST-сегмента (33, 4) – спешна ПКИ < 2 часа; неотложна – 2-24ч; ранна – 24-72ч; без ПКИ/планова (38, 4).

Възрастни и с висок риск болни с ОКС по-рядко биват реваascularизирани. Възрастните пациенти с тромбоза и руптура на плаки в коронарните артерии са по-склонни да се възползват от първоначални инвазивни грижи (29). Когато реперфузионната терапия на ОКС при възрастни е успешна, сърдечносъдовата смъртност при възрастните не се различава сигнификантно от тази при по-младите възрастни (5.4% срещу 2.8%,  $P = 0.057$ ), (56). Високорисковите пациенти с ОКС трябва да бъдат насочени за ранна ангиография и съответно реваascularизация, ако се установи сигнификантна стеноза на коронарна артерия/артерии (27). При пациентите с елевация на ST-сегмента не се определят биохимични маркери, те веднага се насочват за реваascularизация (27). Пациентите с ОКС, които са със среден риск и имат позитивни сърдечни маркери, също подлежат на ангиография, но тя може да бъде извършена в условията на отложена спешност (27). При пациенти с DT2 се препоръчва имплантирането на DES (DES – drug eluting stents – медикамент излъчващ стент), за намаляване на честотата на повторните реваascularизации (IA<sup>19</sup>). Интервенцията с аорто-коронарен байпас е с предимство пред PCI в случаите със стеноза и/или с напреднала многоклонова коронарна болест (IB<sup>20</sup>), (54). В общи линии, високорисковите пациенти в напреднала възраст с ОКС се възползват от инвазивна реваascularизационна терапия, не само от гледна точка на оцеляването, но и за подобряване качеството на живот и функционалния капацитет. Насоки в практиката за реваascularизационна терапия за ОМИ със ST-сегмент елевация и ОКС, протичащ без елевация на ST-сегмента обикновено се прилагат при възрастни хора (29). С голямо съмнение за МИ трябва да се подхожда при жени, диабетици и пациенти в напреднала възраст с атипични симптоми (I, B<sup>21</sup>), (2011 ESC Guidelines for STEMI), (29). Пациенти в напреднала възраст с ОКС, протичащ без елевация на ST-сегмента, трябва да се предложат за ранна инвазивна стратегия с опция за възможна реваascularизация, след внимателно преценяване на рисковете и ползите (IIa, B<sup>22</sup>), (2011 ESC Guidelines for NSTEMI-ACS). По-възрастните пациенти с ОКС, протичащ без елевация на ST-сегмента трябва да

19 Клас I – данни и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура са полезни и ефективни, Ниво A – резултати от множествени рандомизирани клинични проучвания или мета-анализи (4, 16, 17, 18).

20 Клас I – данни и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура са полезни и ефективни, Ниво A – резултати от множествени рандомизирани клинични проучвания или мета-анализи (4, 16, 17, 18).

21 Клас I – данни и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура са полезни и ефективни, Ниво B – данни от едно рандомизирано клинично проучване или големи, нерандомизирани изследвания (4, 16, 17, 18).

22 Клас IIa – наличните данни са в подкрепа на полезността/ефективността на лечението или процедурата (4, 16, 17, 18). Ниво B – данни от едно рандомизирано клинично проучване или големи, нерандомизирани изследвания (4, 16, 17, 18).

**Invasive Strategy**

- a. Primary CIP - in STEMI, NSTEMI-ACS (38, 4).
- b. In NSTEMI-ACS (33, 4) - Emergent PCI < 2 hours; urgent - 2-24 hours; early - 24-72 hours; without PCI/planned (38, 4).

Adults and high-risk patients with ACS are more rarely revascularised. The elderly patients with thrombosis and plaque rupture in the coronary arteries are more likely to benefit from initial invasive care (29). When reperfusion therapy of ACS in the elderly is successful, cardiovascular mortality in adults did not differ significantly from that in younger adults (5.4% vs. 2.8%,  $P = 0.057$ ), (56). High-risk ACS patients should be targeted for early angiography and revascularization respectively if significant stenosis of coronary artery/arteries is found (27). In patients with elevation of ST-segment are not identified biochemical markers, they immediately are referred for revascularization (27). Patients with ACS who are at medium risk and have positive cardiac markers are also subject to angiography, but it can be done in terms of postponed urgency (27). In patients with DT2 it is recommended that the implantation of drug-eluting stents (DES) reduces the frequency of repeated revascularization (IA<sup>19</sup>). Intervention with aortocoronary bypass surgery is superior to PCI in cases of stem stenosis and/or with advanced multivessel coronary artery disease (IB<sup>20</sup>), (54). In general, high-risk elderly patients with ACS benefit from invasive revascularization therapy, not only in terms of survival, but also to improve quality of life and functional capacity. Guidelines in practice for revascularization therapy for STEMI and NSTEMI-ACS are usually applied in adults (29). A high index of suspicion for AMI must be maintained in women, diabetics, and elderly patients with atypical symptoms (IB<sup>21</sup>), (2011 ESC Guidelines for STEMI), (29). Elderly patients with NSTEMI-ACS should be considered for an early invasive strategy with the option of possible revascularization, after careful weighing up of the risks and benefits (IIa, B<sup>22</sup>) (2011 ESC Guidelines for NSTEMI-ACS), (29). Older patients with NSTEMI-ACS should be treated with GDMT, an early invasive strategy, and

19 Class I - data and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial and effective; Level A - Results obtained from multiple randomized clinical trials or meta-analyses

20 Class I - data and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial and effective; Level B – Data from a randomized clinical trial or large non-randomized studies

21 Class I - data and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial and effective; Level B – Data from a randomized clinical trial or large non-randomized studies

22 Class IIa - the available data support the usefulness/efficacy of the treatment or procedure; Level B – Data from a randomized clinical trial or large non-randomized studies

бъдат лекувани с (GDMT) - медицинска терапия по препоръките, ранна инвазивна стратегия и реваскуларизация, както е уместно (I,A<sup>23</sup>) (2014 АНА/ACC guideline for NSTEMI-ACS) (29).

Ангиография и ПКИ като цяло са безопасни и са с висок успех (55, 57), но трябва да се вземат под внимание възможностите за повишен риск от инсулт и кръвотечение, свързано с реваскуларизацията, което изисква внимателна преценка и баланс на ползите и рисковете при възрастни хора (55, 57). Данните, относно инвазивната стратификация на риска при възрастните хора са ограничени, така че решението за прилагане на определена стратегия остава в сферата на клиничната преценка (29).

### Превантивни стратегии

Целта на тези стратегии е да се контролират рисковите фактори, с което основно се повлиява прогнозата, но могат отчасти да се редуцират и симптомите на заболяването. Тези стратегии са насочени към ограничаване на рисковите фактори, водещи до ОКС - **тютюнопушене** (4, 31, 27), (отказът от тютюнопушене е най-ефективната от всички профилактични стратегии – смъртността след МИ се намалява с 36%) (17); АХ (4, 31, 27); **захарен диабет** (31, 27), (АХ и ДТ2 трябва да се контролират при болните с ОКС); **дислипидимия** (4, 27), (всички пациенти с установена ИБС се приемат като високорискови за настъпване на МАСЕ и при тях трябва да се прилага терапия със статини, независимо от изходните нива на холестерола в липопротеините с ниска плътност (LDL), (17)); **фамилна обремененост, възраст** (27); **ХБН** (27); **недостатъчна физическа активност** (4) (физическата активност намалява сърдечносъдовата смъртност при наличие на ИБС, след преживян МИ; **наднормено тегло** (4, 26); **нездравословно хранене** (4), (целта е да се поддържа или постигне оптимално телесно тегло); **пол на пациента** (мъжки пол) (27); **психосоциални фактори** (4). Необходимо е да се образуват пациентите с ОКС да прилагат сърдечни рехабилитационни програми (29). С напредване на възрастта се наблюдават особености в различията спрямо рисковите фактори за ОКС - появата на ЗД и хиперлипидемията нарастват до 75-годишна възраст, след което бележат спад. Пушенето показва линейен спад след 65-годишна възраст (10 пъти по-малко при възраст 65-74г.), обратно на АХ, която нараства с възрастта (21). Промяната в начина на живот е част от комплексното поведение при тези пациенти. Сърдечна рехабилитация се препоръчва за всички хора с ИБС и не бива да се ограничава само до тези след преживян МИ или коронарна реваскуларизация (17).

23 Клас I – данни и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура са полезни и ефективни, Ниво А – резултати от множествени рандомизирани клинични проучвания или мета-анализи 4, 16, 17, 18).

revascularization as appropriate (IA<sup>23</sup>) (2014 АНА/ACC guideline for NSTEMI-ACS) (29).

Angiography and PCI are generally safe and have a high success rate (55, 57), but must take into account the possibility of increased risk of stroke and bleeding associated with revascularization, which requires careful consideration and balance of the benefits to the risks (55, 57). Data on invasive risk stratification in the elderly are limited, so the decision to use a particular strategy remains in the field of clinical assessment (29).

### Preventive strategies

The goal of these strategies is to control risk factors, which mainly affect the prognosis, but can partly be reduced the symptoms of the disease as well. These strategies are aimed at limiting the risk factors leading to ACS - smoking (4, 31, 27) (quitting cigarette smoking is the most effective of all prevention strategies - mortality after MI was reduced by 36%) (17); AH (4, 31, 27); diabetes mellitus (31, 27) (AH and DT2 should be monitored in patients with ACS); dyslipidemia (4, 27) (all patients with established coronary artery disease are considered high risk for the occurrence of MACE and they should be administered with statin therapy, regardless of baseline levels of cholesterol in low density lipoproteins (LDL), (17); family history, age (27); chronic kidney dysfunction (CKD) (27); insufficient physical activity (4) (physical activity reduces cardiovascular mortality in the presence of CAD, after MI experience,(17), ), overweight (4, 26); unhealthy diet (4) (the aim is to maintain or achieve optimal body mass), patient gender (male) (27); psychosocial factors (4). It is necessary to educate patients with ACS to implement cardiac rehabilitation programs (29). With aging peculiarities are observed in the differences against relative risk factors for ACS – manifestation of DM and hyperlipidemia increase to 75 years of age, then decreased, smoking shows a linear decline after age of 65 years (10 times less in age 65-74 years), contrary to AH, which increases with age (21). A change in lifestyle is part of a complex behavior in these patients. Cardiac rehabilitation is recommended for all people with coronary artery disease and should not be limited to those after MI experience or coronary revascularization (17).

23 Class I - data and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial and effective; Level A - Results obtained from multiple randomized clinical trials or meta-analyses



## V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходими са още бъдещи проучвания сред възрастната популация, за да се определят рисковете и ползите от прилаганите превантивни и терапевтични стратегии, включително и абсолютните и относителните рискове за ефикасност и безопасност. За всеки пациент в напреднала възраст трябва да се изчислява клирънсът на креатинина, за да се дозират подходящо прилаганите лекарства. Факторите, от особено значение за възрастните пациенти, като например качеството на живот, физически функции и независимост, когнитивно увреждане, също трябва да бъдат взети под внимание при преценка на прилагането на терапевтичните стратегии. Лекуващите лекари трябва да вземат предвид факторите, специфични за възрастните пациенти с ОКС, за да се положат съответни грижи при тях, с оглед получаване на добри резултати от приложените стратегии за поведение.

## КНИГОПИС / REFERENCES

1. Интервенционна програма за интегрирана профилактика на хроничните нефекциозни болести (СИНДИ), (демонстрационни зони), 2011-2020. [www.strategy.bg/FileHandler.ashx?fileId=1465](http://www.strategy.bg/FileHandler.ashx?fileId=1465),  
Intervention program for integrated prevention of chronic noncommunicable diseases (CINDI) (demonstration areas), 2011-2020. [www.strategy.bg/FileHandler.ashx?fileId=1465](http://www.strategy.bg/FileHandler.ashx?fileId=1465) (in Bulgarian)
2. Health at a Glance: Europe 2012, A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina) Report [http://ec.europa.eu/health/reports/docs/health\\_glance\\_2012\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/reports/docs/health_glance_2012_en.pdf)
3. Диагноза, ПРЕПОРЪКИ ЗА ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ОСТЪР КОРОНАРЕН СИНДРОМ БЕЗ ЕЛЕВАЦИЯ НА ST СЕГМЕНТА, Кардио D, 01/10/2011, <http://spisaniemd.bg/kd/2011/10/preporaki-za-povedenie-pri-ostar-koronaren-sindrom-bez-elevatsiya-na-st-segmenta>  
Diagnosis, Recommendations for the conduct in acute coronary syndrome without ST segment elevation, Cardio D, <http://spisaniemd.bg/kd/2011/10/preporaki-za-povedenie-pri-ostar-koronaren-sindrom-bez-elevatsiya-na-st-segmenta> (in Bulgarian)
4. Hamm C., Bassand J., Agewall S. et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndrome in patients presenting without persistent ST segment elevation. *Eur Heart J* 2011, doi:10.1093/eurheartj/ehr236. <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/Guidelines-NSTE-ACS-FT.pdf>
5. Roffi, M., C. Patrono, J.-P. Collet, Mueller, M. Valgimigli, F. Andreotti, J.J. Bax, M. A. Borger, C. Brotons, D. P. Chew, B. Gencer, G. Hasenfuss, K. Kjeldsen, P. Lancellotti, U. Landmesser, J. Mehilli, D. Mukherjee, R.F. Storey, S. Windecker, H. Baumgartner, O. Gaemperli, S. Achenbach, S. Agewall, L. Badimon, C. Baigent, H. Bueno, R. Bugiardini, S. Carerj, F. Casselman, T. Cuisset, Ç. Erol, D. Fitzsimons, M. Halle, C. Hamm, D. Hildick-Smith, K. Huber, E. Ilidromitis, S. James. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation.- *European Heart Journal*. 2015; 37: (3): 267 – 315.

## V. CONCLUSION

More prospective studies among adult population should be performed in order to determine the risks and benefits of the preventive and therapeutic strategies, including absolute and relative risks for efficacy and safety. For each patient at older age must be calculated creatinine clearance to appropriately dosed medications. Factors of particular importance for the elderly, such as quality of life, physical function and independence, cognitive impairment must also be taken into account in assessing the application of therapeutic strategies. Clinicians should take into account factors specific to older patients with ACS to adequately look after them, in order to obtain good results from applied behavior strategies.

6. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, De Feyter PJ, Specchia G, Ruzyllo W; Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation [published corrections appear in *Eur Heart J*. 2003; 24:1174–1175 and 2003; 24:485]. *Eur Heart J*. 2002; 23: 1809–1840
7. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997; 349: 1269–1276
8. Kockanek DK, Smith BL. Deaths: preliminary data for 2002. In: *National Vital Statistics Reports*. Hyattsville, Md: National Center for Health Statistics; 2004; Vol 52, No. 13.
9. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics: 2005 Update. Dallas, Tex: American Heart Association; 2005. <https://my.clevelandclinic.org/ccf/media/files/heart/1105390918119HDSSStats2005Update.pdf>
10. Graves, E.J., L. Kozak. Vital and Health Statistics. From the National Center for Health Statistics. 1999 National Hospital Discharge Survey. - Annual Summary with Detailed Diagnosis and Procedure Data. 2001, 13: (140): 1-54.
11. HСИ, <http://www.nsi.bg/bg/content/3359/> National Statistical Institute <http://www.nsi.bg/bg/content/3359/> (in Bulgarian)
12. HСИ, <http://www.nsi.bg/bg/content/3000> National Statistical Institute <http://www.nsi.bg/bg/content/3000> (in Bulgarian)
13. Steg .P.G..., S.K. James, D. Atar, L.P. Badano, C. Blömlundqvist, M.A. Borger, C. Di Mario, K. Dickstein, G. Ducrocq, F. Fernandez-Aviles, A.H. Gershlick, P. Giannuzzi, S. Halvorsen, K. Huber, P. Juni, A. Kastrati, J. Knuuti, M.J. Lenzen, K.W. Mahaffey, M. Valgimigli, A. Van't Hof, P. Widimsky, D. Zahger. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). – *Eur. Heart J* 2012; 33: (20): 2569-619.
14. Gurwitz JH, Col NF, Avorn J. The exclusion of the elderly and women from clinical trials in acute myocardial infarction. *JAMA*. 1992; 268(11):1417–2 .



15. WHO. Health statistics and information systems. Definition of an older or elderly person, <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/>.
16. Обновена версия на Европейските препоръки за поведение при предсърдно мъждене. Кардио D. 01/02/2013. <http://spisaniemd.bg/kd/2013/02/obnovena-versiya-na-evropeyskite-preporaki-za-povedenie-pri-predsardno-mazhdene>.
17. Ръководство за поведение при стабилна стенокардия на ESC. Кардио D. 01/11/2013. <http://spisaniemd.bg/kd/2013/11/rakovodstvo-za-povedenie-pri-stabilna-stenokardiya-na-esc>
18. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J* (2013) doi: 10.1093/eurheartj/eh296 <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2013/08/28/eurheartj.eht296.full.pdf+html>
19. Alexander, K.P., C. P. Cannon; P. W. Armstrong; W. Brian Gibler, M. W. Rich, F. Van de Werf; H. D. White, W. Douglas Weaver, M. D. Naylor, J. M. Gore, H. M. Krumholz, E. Magnus Ohman. AHA Scientific Statements. Acute Coronary Care in the Elderly. Part I. Non-ST-Segment-Elevation Acute Coronary Syndromes: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: In Collaboration With the Society of Geriatric Cardiology. - *Circulation*. 2007; (115): 2549-2569.
20. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835-842.
21. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation*. 1999; 100: 1593-601
22. Alexander, K.P., L. Kristin Newby; P. W. Armstrong, C. P. Cannon; W. Brian Gibler; M. W. Rich; F. Van de Werf; H. D. White; W. Douglas Weaver; M. D. Naylor; J. M. Gore; H. M. Krumholz; E. Magnus Ohman. AHA Scientific Statements. Acute Coronary Care in the Elderly. Part II. Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: In Collaboration With the Society of Geriatric Cardiology. - *Circulation*. 2007, (115): 2570-2589
23. Постаджиян, А. ОСТЪР КОРОНАРЕН СИНДРОМ БЕЗ ST СЕГМЕНТ ЕЛЕВАЦИЯ – АКЦЕНТ ВЪРХУ РИСКОВАТА СТРАТИФИКАЦИЯ И ИЗБОРА НА ТЕРАПЕВТИЧНА СТРАТЕГИЯ. *MED INFO*, 2009, БРОЙ 1, [HTTP://WWW.MEDINFO.BG/SPISANIE/2009/1/STATII/OSTYR-KORONAREN-SINDROM-BEZ-ST-SEGMENT-ELEVACIJA-AKCENT-VYRHU-RISKOVA-STRATIFIKACIJA-I-IZBORANA-TERAPEVTICHNA-STRATEGIJA-603](http://WWW.MEDINFO.BG/SPISANIE/2009/1/STATII/OSTYR-KORONAREN-SINDROM-BEZ-ST-SEGMENT-ELEVACIJA-AKCENT-VYRHU-RISKOVA-STRATIFIKACIJA-I-IZBORANA-TERAPEVTICHNA-STRATEGIJA-603)  
Postadzian A. Acute coronary syndrome without ST segment elevation - focus on risk stratification and selection of therapeutic strategies. *Med Info*, 2009, ISSUE 1 [HTTP://WWW.MEDINFO.BG/SPISANIE/2009/1/STATII/OSTYR-KORONAREN-SINDROM-BEZ-ST-SEGMENT-ELEVACIJA-AKCENT-VYRHU-RISKOVA-STRATIFIKACIJA-I-IZBORANA-TERAPEVTICHNA-STRATEGIJA-603](http://WWW.MEDINFO.BG/SPISANIE/2009/1/STATII/OSTYR-KORONAREN-SINDROM-BEZ-ST-SEGMENT-ELEVACIJA-AKCENT-VYRHU-RISKOVA-STRATIFIKACIJA-I-IZBORANA-TERAPEVTICHNA-STRATEGIJA-603) (in Bulgarian)
24. Опции проява на ИБС. <http://diet-bo.nmed.in.ua/zdrave/29353-opcii-projavi-na-ishemichna-bolest-na-srceto.html>  
Options - Manifestation of coronary artery disease. <http://diet-bo.nmed.in.ua/zdrave/29353-opcii-projavi-na-ishemichna-bolest-na-srceto.html>
25. Димитров Н. Г. СРАВНЕНИЕ МЕЖДУ РАННА ИНВАЗИВНА СТРАТЕГИЯ И СЕЛЕКТИВНА ИНВАЗИВНА СТРАТЕГИЯ ПРИ КРАТКОСРОЧНО И ДЪЛГОСРОЧНО ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ПАЦИЕНТИ С ОСТЪР КОРОНАРЕН СИНДРОМ БЕЗ ЕЛЕВАЦИЯ НА ST СЕГМЕНТ. Дисертация, София, 2012  
Dimitrov N.G. Comparison between early invasive strategy and selective invasive strategy for short and long term monitoring of patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation. Thesis, Sofia, 2012 (in Bulgarian)
26. Giugliano RP, Braunwald E. The Year in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(21):2127-39
27. Medicine-bg-net. Acute coronary syndromes, <http://medicine-bg.net/pharmacology/farmakoterapevtichen-spravochnik-2014/1680-2014-11-21-21-19-52> (in Bulgarian)
28. Nixon JV, Hallmark H, Page K, Raven PR, Mitchell JH. Ventricular performance in human hearts aged 61 to 73 years. *Am J Cardiol*. 1985;(56): 932-937
29. Dai, X., J. Busby-Whitehead, K.P. Alexander. Acute coronary syndrome in the older adults. *J Geriatr Cardiol*. -2016, 13 (2): 101-108.
30. Moscucci, M., K. Fox, C. Cannon, W. Klein, J. Lopez-Sendon, G. Montalescot, K. White, R.J. Goldberg. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE).- *Eur Heart J*. 2003, 24: 1815-1823.
31. Libungan B, Karlsson T, Albertsson P, Herlitz J. Elderly patients with myocardial infarction selected for conservative or invasive treatment strategy. *Clin Interv Aging*. 2015 Jan 21;10:321-7. doi: 10.2147/CIA.S74012. -Collection 2015
32. Avezum A, Makdisse M, Spencer F, et al. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) *Am Heart J*. 2005;149:67-73.
33. Veerasamy M, Edwards R, Ford G, et al. Acute coronary syndrome among older patients: a review. *Cardiol Rev*. 2015;23:26-32.
34. Kandzari DE, Roe MT, Chen AY, Lytle BL, Pollack CV Jr, Harrington RA, Ohman EM, Gibler WB, Peterson ED. Influence of clinical trial enrollment on the quality of care and outcomes for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2005; 149: 474-481
35. Subherwal, S., R.G. Bach, A.Y. Chen , B.F. Gage , S.V. Rao, L.K. Newby, T.Y. Wang, W.B. Gibler, E.M. Ohman, M.T. Roe, C.V. Pollack, E.D. Peterson, K.P. Alexander. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. - *Circulation*. 2009, 119(14):1873-82
36. ACC/AHA Guideline Update for the Management of Patients With Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction—2002: Summary Article Guidelines for the diagnosis and treatment of the non ST-segment elevation ACS. *European Heart Journal*, Volume 28, Issue 13, Pp. 1598 – 1660. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/28/13/1598>
37. DeWood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1980;303:897-902

38. Асоциация за спешни сърдечно-съдови състояния. Инструментарий за вземане на клинични решения. Под ред. На Hector Bueno, ISBN: 978-2-9537898-2-9, 2013, 21-40  
Acute Cardiovascular Care Association. Tools for clinical decision making. Under the edition of Hector Bueno, ISBN: 978-2-9537898-2-9, 2013, 21-40. (in Bulgarian)
39. Fox, K.A., S.G. Goodman, W. Klein, et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002, 23:1177–1189
40. Fox, K.A., O.H. Dabbous, R.J. Goldberg, K.S. Pieper, K.A. Eagle, F. Van de Werf, A. Avezum, S.G. Goodman, M.D. Flather, F.A. Anderson, C.B. Granger. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006, 333
41. Granger, C.B., R.J. Goldberg, O. Dabbous, K.S. Pieper, K.A. Eagle, C.P. Cannon, F. Van De Werf, A. Avezum, S.G. Goodman, M.D. Flather, K.A. Fox. Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. - *Arch Intern Med.* 2003, (163): 2345–2353.
42. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, Goodman SG, Granger CB, Steg PG, Gore JM, Budaj A, Avezum A, Flather MD, Fox KA; GRACE Investigators. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA.* 2004; 291: 2727–2733.
43. GRACE Investigators Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. - *Am Heart J.* 2001;141:190–9
44. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:485–510.
45. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 64:e139–e228.
46. The National Institute for Health and Care Excellence Myocardial infarction with ST-segment elevation: acute management, 2013. The National Institute for Health and Care Excellence website. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg167/resources/myocardial-infarction-with-stsegment-elevation-acute-management-35109696806341>
47. The National Institute for Health and Care Excellence Unstable angina and NSTEMI: early management, 2010. The National Institute for Health and Care Excellence website. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg94/resources/unstable-angina-and-nstemi-early-management-975749355205>
48. Angeli F, Cavallini C, Verdecchia P, et al. A risk score for predicting 1-year mortality in patients  $\geq 75$  years of age presenting with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2015;116:208–213.
49. Roe MT, Chen AY, Thomas L, et al. Predicting long-term mortality in older patients after non-ST-segment elevation myocardial infarction: the CRUSADE long-term mortality model and risk score. *Am Heart J.* 2011;162:875–883.
50. Goldberg, R.J., J.M. Gore, J.H. Gurwitz, J.S. Alpert, P. Brady, W. Strohsnitter, Z.Y. Chen, J.E. Dalen JE. The impact of age on the incidence and prognosis of initial acute myocardial infarction: The Worcester Heart Attack Study. - *Am Heart J.* 1989, (117):543–549.
51. Goodman, M.D. Flather, K.A. Fox. Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. - *Arch Intern Med.* 2003, (163): 2345–2353
52. Ламбев, Ив. Фактори, повлияващи лекарствената кинетика и действие. В кн. „Принципи на медицинската фармакология“. Под ред. На доц. Ив. Ламбев. МФ, С., 2010, 46-51, (актуализация 2013)  
Lambev, Iv. Factors affecting the drug kinetics and action. In the book „Principles of Medical Pharmacology.“ Under the edition of Assoc. Prof. Iv. Lambev. MF, S., 2010, 46-51 (2013 update) (in Bulgarian).
53. Kaul P, Fu Y, Chang WC, Harrington RA, Wagner GS, Goodman SG, Granger CB, Moliterno DJ, Van de Werf F, Califf RM, Topol EJ, Armstrong PW. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. PARAGON-A and GUSTO IIb Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:64–71.
54. Sakai K et al., Primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction in the elderly aged  $\geq 75$  years, *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012 Jan 1;79(1):50-6
55. Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, et al. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med.* 2004;141:186–195
56. Caro, A., J. C. Kaski. Myocardial Infarction in the Elderly. - *Aging Dis.* 2011, 2 (2): 116–137.
57. Rosengren A, Wallentin L, Simoons M, et al. Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart acute coronary syndrome survey. *Eur Heart J.* 2006;27:789–795

**Адрес за кореспонденция:**

Д-р Валентин Балабански,  
Клиника по кардиология,  
Военномедицинска академия, София

**Address for correspondence:**

Dr. Valentin Balabanski,  
Military Medical Academy,  
Sofia, Bulgaria

## ЧЕРНОДРОБНИ РЕЗЕКЦИИ ПРИ НЕ-КОЛОРЕКТАЛНИ НЕ-ЕНДОКРИННИ ЧЕРНОДРОБНИ МЕТАСТАЗИ

Иван Василевски, Ивелин Такоров, Васил Михайлов,  
Мария Якова, Никола Владов

Клиника по чернодробно-панкреатична хирургия и  
трансплантология, ВМА - София

### РЕЗЮМЕ

**Цел:** Резекцията на колоректалните чернодробни метастази се превърна в стандарт, но при не-колоректални не-невроендокринни чернодробни метастази (НКРННЧМ) стойността и остава спорна. Целта на настоящото проучване е оценката на дългосрочните резултати от хирургичното лечение при пациенти с НКРННЧМ, оперирани в нашата клиника.

**Резултати:** Анализирани са резултатите от извършените чернодробни резекции по повод НКРННЧМ, през периода 2003-2013, на 70 пациенти. При 15.7% от случаите първичният тумор произхожда от панкреаса, от стомаха при 15.7%, от матката и яйчниците - 25.7%, от гърдата - 30% и от други органи - 12.9%. Средният интервал, без заболяване от етапа на лечение на първичния тумор до чернодробната резекция (ЧР), е 26 месеца. При 15 (21.5%) от пациентите е извършена голяма ЧР, а малка - при 78.5% от тях. Симултанна резекция е извършена при 23.4% от пациентите. В групата преобладават пациентите с отстранени единични ЧМ-37%. Метастазите с размер <5 см са 58.6%, а ≥5см - 41.4%. Следоперативната заболеваемост и смъртност са съответно 17,9% и 1,4%. Проучването установи медиана на преживяемост 42 месеца (ДИ 31.45-52.55), като цялостната 5-годишна преживяемост е 22%.

**Изводи:** Хепатектомията при НКРННЧМ може да бъде полезна при определени пациенти. Прецизната хирургия, без усложнения, може да подобри резултатите от преживяемостта.

**Ключови думи:** чернодробни метастази, не-колоректални не-невроендокринни, чернодробна резекция

### ВЪВЕДЕНИЕ

Приблизително 90% от злокачествените чернодробни лезии са метастази на извънчернодробни първични тумори. Въпреки огромния напредък с мултимодалното терапевтично поведение, в повечето случаи хирургичното лечение остава единствената възможност за излекуване. За разлика от колоректалните и невроендокринните

## LIVER RESECTION FOR NON-COLORECTAL NON- NEUROENDOCRINE LIVER METASTASES

Ivan Vasilevski, Ivelin Takorov, Vasil Mihailov, Maria  
Iakova, Nikola Vladov

Clinic of hepatobiliary, pancreatic and transplant  
surgery

### ABSTRACT

**Background/Aims:** resection of colorectal liver metastases has become the standard, but value for non- colorectal non- neuroendocrine liver metastases (NCRNNLM) remains controversial. The purpose of this study is to assess the effectiveness and long-term results of surgical treatment in patients with NCRNNLM operated in our clinic.

**Results:** In the present study analyzed 70 patients operated in the period 2003-2013, with liver resection (LR) from NCRNNLM. In 15.7% of the cases the primary tumor originates from the pancreas, stomach in 15.7%, 25.7% - gynecological, breast - 30% and 12.9% heterogeneous. The mean disease-free interval from the treatment of the primary tumor to the LR was 26 months. In 15 (21.5%) patients was performed major LR and small in 78.5% of them. Simultaneous resection was performed in 23.4% of patients. Most of cases removed single LM - 37%. Metastases size <5 cm were 58.6% and ≥ 5-cm. - 41.4%. Postoperative morbidity and mortality were 17.9% and 1.4%. The study found median survival for the entire group of 38.81 mths., with a median survival of 42 mths.(CI 31.45-52.55) and the overall 5-year survival of 22%.

**Conclusions:** Hepatectomy for NCRNNLM can be useful in certain patients. Precise surgery without complications may improve the results of survival.

**Keywords:** liver metastases, non-colorectal non-neuroendocrine, liver resection

### INTRODUCTION

Almost 90% of the malignant liver lesions are metastases of extrahepatic primary tumors. In spite of the substantial recent progress of multimodal therapeutic behavior, in most cases surgical treatment is the only beneficial option. Unlike the approach to colorectal and neuroendocrine liver metastases (LM), the surgical



чернодробни метастази (ЧМ), хирургичният подход при не-колоректалните не-невроендокринни (НКРНН) ЧМ е изключително спорен. От критична гледна точка НКРНН-ЧМ често принадлежат към много агресивни видове рак. В допълнение, те отчасти произлизат и от екстраабдоминални първични тумори. За разлика от интраабдоминалните тумори, метастазиращи през порталната вена към черния дроб, като първи филтриращ орган, чернодробните метастази от екстраабдоминални първични тумори предполагат едно системно разпространение на туморни клетки. Въпреки това, резекцията на ЧМ може да се извърши безопасно с ниска периперативна смъртност и заболяемост и пациентите с благоприятна туморна биология могат да се възползват от хирургическия подход. Затова на подходящо селектирани пациенти трябва да се предлага резекция на НКРННЧМ. Тъй като НКРННЧМ обхващат хетерогенна група от първични тумори, поведението при тези метастази трябва да се обсъжда поотделно за всеки първичен вид тумор.

Целта на настоящето проучване е оценка на дългосрочните резултати от хирургичното лечение при пациенти с НКРННЧМ, оперирани в нашата клиника.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Извършен е ретроспективен анализ на резултатите за 70 пациенти, с извършена ЧР за НКРННЧМ през периода 2003-2013 година. Клиничните данни за всеки пациент са изтеглени от медицинската документация. Информация за пациентите е получена и от Националния раков регистър.

Анализирани са демографски данни за пациентите, характеристиките на тумора, типът чернодробна резекция, дългосрочните резултати от лечението и прогностичните фактори. В зависимост от произхода на метастазите в хепара, с оглед на статистическия анализ, пациентите са групирани в следните 5 групи: от панкреаса, стомаха, матката и яйчниците, гърдата и от други локализации.

Диагностицирането и предоперативното стадиране на заболяването е извършено от интердисциплинарен екип. За резектабилни са приети пациентите, при които има контрол върху първичния тумор, липса на нерезектабилно екстрахепатално заболяване и очаквано възможно отстраняване на чернодробните лезии с достатъчно остатъчен паренхим за избягване на чернодробна недостатъчност, в съответствие с консенсусите на SSO и AHPBA (1).

Изключени са пациентите с директна инвазия на черния дроб от първичния тумор или с перитонеална карциноза. Чернодробните метастази, диагностицирани заедно с първичния тумор, се дефинират като синхронни. Като голяма чернодробна резекция се определя резекцията на три или повече сегмента. Като радикална резекция (R0) се определя пълното отстраняване на установена туморна лезия с негативни резекционни граници, като не са включвани пациенти с R1 резекция.

Усложненията са оценявани според критерия на Clavien (2).

Като оперативна смъртност се определя тази, дължаща се

approach to non-colorectal non-neuroendocrine (NCRNN) LM is exclusively disputable. From critics' view point NCRNNLM often belongs with very aggressive cancer types. In addition, they partly come from extra-abdominal tumors as well. Unlike extra-abdominal tumors that metastasize through the portal vein to the liver, as the first filtering organ, LM from extra-abdominal primary tumors presume a systematic dissemination of tumor cells. Nevertheless, LM resection can be performed safely with low perioperative mortality and morbidity rate and the patients with favorable tumor biology can benefit from the surgical approach. That is why, properly selected patients should be offered to undergo NCRNNLM resection. As NCRNNLM cover a heterogenic group of primary tumors, the options for those metastases should be discussed individually for each particular primary tumor type.

The aim of this survey was to elaborate an assessment of the results of surgical treatment of patients with NCRNNLM operated at the Clinic, covering a long period of time.

## MATERIAL AND METHODS

A retrospective analysis was performed of the results of 70 patients with liver resection (LR) because of NCRNNLM in the period 2003-2013. Each patient's clinical data were extracted from the medical records. Information about the patients was also provided by the National Cancer Register.

The following information was analyzed: patients' demographic data, tumor characteristics, type of liver resection, long-term treatment results and prognostic factors. Depending on the origin of metastases in the liver the patients were divided into 5 groups with a view to statistical analysis needs: from pancreas, stomach, uterus and ovaries, breast, and from other localizations.

The diagnosis and preoperative staging of the disease was elaborated by an interdisciplinary team. Patients with control on the primary tumor, lack of unresectable extrahepatic disease and expected possible resection of liver lesions with sufficient residual parenchyma to avoid liver deficiency were considered resectable according to the consensuses of SSO and AHPBA (1).

Patients with direct liver invasion from the primary tumor or with peritoneal carcinosis were excluded. Liver metastases diagnosed together with the primary tumor were defined as synchronous. The resection of three or more liver segments was regarded as a large liver resection. The full elimination of a detected tumor lesion with negative resection margins was defined as radical resection (R0), not including patients with R1 resection.

The complications were assessed following Clavien's criteria (2).

Operative death rate was the rate due to liver resection



на чернодробна резекция и всички смъртни случаи в рамките на 30 дни от хепатектомията.

За прогностично значение са оценявани следните фактори: възраст, свободен от заболяване интервал след резекцията на първичния тумор до откриването на чернодробните метастази, произход на първичния тумор, представянето на ЧМ - синхронно или метакронно, броят на чернодробните метастази, интрапаренхимната дистрибуция (унилобарно или билобарно), обемът на ЧР – голяма или малка, типът чернодробна резекция - типична или атипична.

Количествените променливи са сравнени с помощта на Chi-square test. Преживяемостта на оперираните е изчислена по метода на Kaplan-Meier, използван е също и методът по Life table. Установените при едновариантния анализ сигнификантни променливи са оценени и с многовариантен анализ с помощта на Cox регресията. Използвана е и логистична регресия. Статистическият анализ е извършен с помощта на SPSS for Windows.

## РЕЗУЛТАТИ

През периода 2003-2013 година, в Клиниката по чернодробно-панкреатична хирургия и трансплантология на ВМА са извършени ЧР по повод на НКРННЧМ при 70 пациенти. При 64% от тях първичната операция е извършена в друга клиника. Под 60-годишна възраст са 63% от пациентите, а над 60 години - 36.9%, при средна възраст 56 години. Съотношението мъже/жени е 1/1,7.

В диагностично отношение: при 90% е извършена УЗД и КТ, при 7% е проведен ЯМР, а PET - при 8.6%. При 4 пациенти е извършена перкутанна биопсия. При 10 пациенти (14%) от симултанно оперираните, чернодробната находка е установена интраоперативно.

Клиничните данни за пациентите са следните: локализация на първичния тумор е в панкреаса при 11 от тях, при 11 - в стомаха, при 18 - в матката и яйчниците, при 21 в гърдата, а при 9 е с други локализации (табл1); туморът е в стадий T1 при 13.8% от пациентите, T2 – при 20%, T3 - 9.2%, T4 - 1.4%, а при 7 %, стадият не е отбелязан. При 24 пациенти (34%) имаме асоциирана резекция на околни структури.

**Табл.1.** Локализация на първичия тумор при оперираните пациентите с НКРННЧМ

Локализация	Брой пациенти (n=70)
Панкреас	11 ( 15.7%)
Стомах	11 (15.7 %)
Матка и яйчници	18 ( 25.7%)
Гърда	21 ( 30%)
Други локализации	9 (12.9%)

Двата най-чести първични тумора са от гърдата и матката и яйчниците (30% и 25.7%). Демографските данни и някои характеристики на метастатичното заболяване са представени на таблица 2. При 18 (25%) пациенти са наблюдавани синхронни чернодробни метастази.

and all deaths within 30 days after the hepatectomy.

The following factors were evaluated for prognostic importance: age, disease-free interval between the resection of the primary tumor until the detection of LM, origin of the primary tumor, LM presentation – synchronous or metachronous, number of liver metastases, intraparenchymal distribution (unilobular or bilobular), LR scope – major or small, LR type – typical or atypical.

The quantitative variables were compared by the  $\chi^2$ -test. The survival rate of the operated patients was calculated using Kaplan-Meier's method and the Life Table method was also implemented. The significant variables determined by the univariate analysis were estimated also with multivariable analysis with Cox regression. Logistic regression was also applied. The statistical analysis was realized by SPSS software for Windows.

## RESULTS

Seventy patients were subjected to LR because of NCRNNLM in the period 2003-2013 at the Clinic for hepatobiliary, pancreatic and transplant surgery – Military Medical Academy. The primary operation of 64% of them was made at another clinical establishment. Sixty three percents of the patients were younger than 60 years and 36.9% were older than 60, mean age 56 years. The men: women ratio was 1/1,7.

The diagnostic procedures were: for 90% of the patients – ultrasound and CT, for 7% - MRI and PET was applied to 8.6%. Percutaneous biopsy was made to 4 patients. The liver finding was established intraoperatively in 10 patients (14%) of the simultaneously operated group.

The patients' clinical data were: primary tumor in the pancreas – 11 patients; stomach – 11, uterus and ovaries – 18, breast – 21, other localizations – 9 persons (Table 1); tumor stage T1 – 13.8% of the patients, T2 - 20%, T3 - 9.2%, T4 - 1.4%, and in 7 % the stage had not been recorded. In 24 patients (34%) we had associated resection of surrounding structures.

**Table.1.** Localization of primary tumor for operated patients with NCRNNLM

Localization	Number of patients (n=70)
Pancreas	11 ( 15.7%)
Stomach	11 (15.7 %)
Uterus and ovaries	18 ( 25.7%)
Breast	21 ( 30%)
Other localizations	9 (12.9%)

The two most frequently encountered primary tumors came from the breast and uterus and ovaries (30% and 25.7% respectively). Table 2 presents the demographic data and some characteristics of the metastatic disease. Synchronous liver metastases were evidenced in 18 (25%) patients.

**Таблица 2.** Демографски данни и характеристики на метастатичното заболяване

ХАРАКТЕРИСТИКИ	БРОЙ ПАЦИЕНТИ (n = 70)
ПОЛ мъже/жени	24/46
Възраст, год.	56
<b>T-стадий на първичният тумор</b>	
T1	12
T2	18
T3	11
T4	14
<b>N-стадиране</b>	
N0	24
N1	20
N2	11
<b>G стадиране</b>	
G1	8
G2	22
G3	26
<b>Брой чернодробни метастази</b>	
1	26
2	16
3	8
>3	15
<b>Размери</b>	
≤ 5	41 (58.6%)
>5	29 (41.4%)
<b>Чернодробно ангажиране</b>	
Унилобарно	38 (54.7%)
Билобарно	32 (45.3%)
<b>Представяне</b>	
Синхронно	18 (25.7%)
Метахронно	52 (74.3%)
<b>Резектабилно екстрахепатално заболяване</b>	24 (34%)
<b>Обем на ЧР</b>	
Голяма	15 (21.4%)
Малка	55 (78.6%)
<b>Видове ЧР</b>	
Симултанна	18 (25.7%)
Етапна	52 (74.3%)

Средният интервал без заболяване, от етапа на лечение на първичния тумор до ЧР, е 26 месеца (0 месеца - при синхронните лезии, 41 месеца - при метахронните). Според локализацията на първичния тумор, средният интервал без заболяване е 20.5 месеца при панкреаса, 8.5 месеца при стомаха, 37 месеца при гинекологичните тумори, 99 месеца при гърдата.

В групата преобладават пациентите с отстранени единични ЧМ - 37%, с три ЧМ - 11.4%, а > 3 ЧМ - 21.4%. Метастазите с размер < 5 см са 58.6%, а ≥ 5 см - 41.4%. Разпределението на ЧМ е както следва: в стадии Н1 са 53%, Н2 - 37%, а Н3 - 10%. При 4-ма пациенти (5.7%) е имало предходно хирургично лечение по повод на други системни метастази.

**Table 2.** Demographics and characteristics of the metastatic disease

FEATURES	NUMBER OF PATIENTS (N = 70)
GENDER MALE/FEMALE	24/46
Age, years	56
<b>T-stage of primary tu</b>	
T1	12
T2	18
T3	11
T4	14
<b>N-stage</b>	
N0	24
N1	20
N2	11
<b>G-stage</b>	
G1	8
G2	22
G3	26
<b>Number of liver mets</b>	
1	26
2	16
3	8
>3	15
<b>Size of liver mets</b>	
≤ 5	41 (58.6%)
>5	29 (41.4%)
<b>Hepatic involvement</b>	
unilobar	38 (54.7%)
bilobar	32 (45.3%)
<b>Presentation</b>	
synchronous	18 (25.7%)
metachronous	52 (74.3%)
<b>Resectable extrahepatic disease</b>	24 (34%)
<b>Volume of LR</b>	
major	15 (21.4%)
minor	55 (78.6%)
<b>Types of LR</b>	
simultaneous	18 (25.7%)
staged	52 (74.3%)

The mean disease-free interval without disease between the stage of primary tumor treatment and LR was 26 months (0 months for synchronous lesions, 41 months for metachronous ones). By localization of the primary tumor, the mean disease-free interval was 20.5 months for pancreas, 8.5 months for stomach, 37 months for gynecological tumors, 99 months for breast.

Patients with resected single LM prevailed in the surveyed group - 37%, followed by those with three LM - 11.4%, and with more than 3 - 21.4%. Metastases with size < 5 cm constituted 58.6%, and those ≥ 5 cm - 41.4%. The distribution of LM by stages was: stage H1 - 53%, H2 - 37%, and H3 - 10%. Four patients (5.7%) had undergone previous surgery because of other systemic metastases.

Различните типове ЧР са показани в таблица 3. При 15 (21.5%) от пациентите е извършена голяма ЧР, а малка при 78.5% от тях. Повечето чернодробни резекции са атипични-57.5%, останалите 42.5% са анатомични. Най-често са извършвани множествени метастазектомии, следвани от единични метастазектомии и десни хемихепатектомии. Симултанна резекция е извършена при 23.4% от пациентите (като преобладават в групата с първично огнище стомах), а етапна - при 76.6%.

Средният болничен престой на пациентите е 11.7 дни, предоперативният - 2.9 дни, а следоперативният – 9.2 дни.

**Таблица 3. Видове ЧР и периоперативни резултати**

Променливи	Брой пациенти
Дясна хемихепатектомия	12
Лява хемихепатектомия	2
Трисегментектомия	1
Бисегментектомия	6
Моносегментектомия	8
Метастазектомия	31
Метастазектомия +RFA	1
Множествени метастазектомии	19

Големи усложнения, определени като клас 3 или повече, според Clavien-Dindo по отношение на ЧР, са наблюдавани при 6 пациенти (8.6%). Сигнификантно кървене има при 3 пациенти (4.3%), 2 с билиарна теч са лекувани с комбинация от стенд в жлъчните пътища и перкутанен дренаж. При двама пациенти (2.9%) възникна интраабдоминален абсцес (билом), което наложи перкутанен дренаж при единия и реоперация при другия.

Периоперативният морталитет е 2.9% (при 2 пациенти) и като причини за това са: сепсис (1) и чернодробна недостатъчност (1).

Повторна ЧР е извършвана при двама пациенти (2.9%).

При 20% от пациентите се проведе неoadjuвантна ХТ преди ЧР, докато при 63% се проведе адjuвантна ХТ.

Нашето порочване установи медиана на преживяемост за цялата група 42 месеца, с ДИ 31.45-52.55 (фиг.1)

The different types of LR are presented in Table 3. Fifteen (21.5%) patients were subjected to a large liver resection and a small one was administered to 78.5% of them. Most liver resections were atypical - 57.5%, the other 42.5% were anatomical. Multiple metastasectomies were most frequently applied, followed by single metastasectomies and right hemihepatectomies. Simultaneous resection was made to 23.4% of the patients (those with primary foci in the stomach prevailed in the group), and staged resection - to 76.6%.

The mean hospital stay of the patients was 11.7 days, the pre-operative one - 2.9 days and the post-operative – 9.2 days.

**Table 3. Types of LR and perioperative results**

Variables	Number of patients
Right hemihepatectomy	12
Left hemihepatectomy	2
Trisegmentectomy	1
Bi-segmentectomy	6
segmentectomy	8
Metastasectomy	31
Metastasectomy +RFA	1
Multiple metastasectomy	19

Serious complications defined as belonging to Class 3 or more according to Clavien-Dindo concerning LR were observed in 6 patients (8.6%). Significant bleeding occurred to 3 patients (4.3%), 2 patients with biliary leakage were treated with a combination of a stent in the biliary tract and percutaneous drainage. Two patients (2.9%) suffered the appearance of an intra abdominal abscess (biloma), percutaneous drainage was applied to one of them and the other one was re-operated.

The perioperative mortality rate was 2.9% (two patients) because of sepsis (1 patient) and liver deficiency (1 patient).

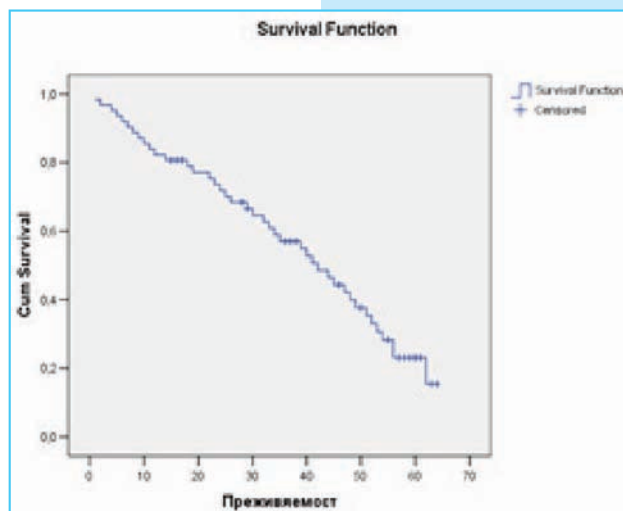
Repeated LR was applied to 2 patients (2.9%).

Neo-adjuvant chemotherapy before LR was administered to 20% of the patients, while 63% underwent adjuvant chemotherapy.

Our survey established a survival rate median for the whole group of 42 months with CI 31.45-52.55 (Fig. 1).

**Фиг.1.** Каплан-Майер анализ на преживяемостта при оперираните с неколоректални чернодробни метастази

**Fig.1.** Kaplan-Meier's analysis of survival of operated with non-colorectal liver metastases



Петгодишната преживяемост на цялата група оперирани, определена по метода Life tables е 22% (табл.4)

The five-year survival of the whole group of operated patients determined by the "Life Tables" method was 22% (Table 4).

**Табл.4.** Преживяемост в год. по метода на "Life Tables"

ПРЕЖИВЯЕ-МОСТ	1 година	2 години	3 години	4 години	5 години
	84%	74%	57%	43%	22%

**Table 4.** Survival (years) by the "Life Tables" method

SURVIVAL	1-y.	2-y.	3-y.	4-y.	5-y.
	84%	74%	57%	43%	22%

Петгодишната преживяемост на оперираните, в зависимост от локализацията на първичния тумор, определена по този метод, е 12% при метастази от рак на гърдата, 44% при метастази от матката и яйчниците, 20% - при метастази от панкреаса и 0% - от стомаха.

The five-year survival rate of the operated patients depending on the localization of the primary tumor, determined by this method was 12% for metastases from breast cancer, 44% for metastases from uterus and ovaries, 20% - for metastases from the pancreas and 0% - from the stomach.

Преживяемостта по КМ в зависимост от пола, Т-стадия, вида на операцията (симултанна, етапна) и локализацията на първичния тумор са показани на фигури 2,3,4,5.

The survival rate by Kaplan-Meier's approach depending on sex, T-stage, type of operation (simultaneous, staged) and primary tumor localization is shown on Fig., Fig. 2, 3, 4, 5.

## ОБСЪЖДАНЕ

Прогнозата при пациентите с ЧМ от не-колоректални не-ендокринни тумори като цяло е лоша. Доказани са ползите от чернодробната резекция при пациенти с колоректални ЧМ и невроендокринни тумори (3). Ефективността на ЧР при НКРННЧМ все още се дискутира, въпреки че през последните години се наблюдава значително нарастване на броя на такива операции, както и на публикациите, свързани с тях, напр. мултицентровото проучване на Adam и съвт. (4). Повечето публикации са базирани на резултати от единични центрове, с голямо разнообразие на първични туморни видове и сравнително малък брой пациенти [5-8].

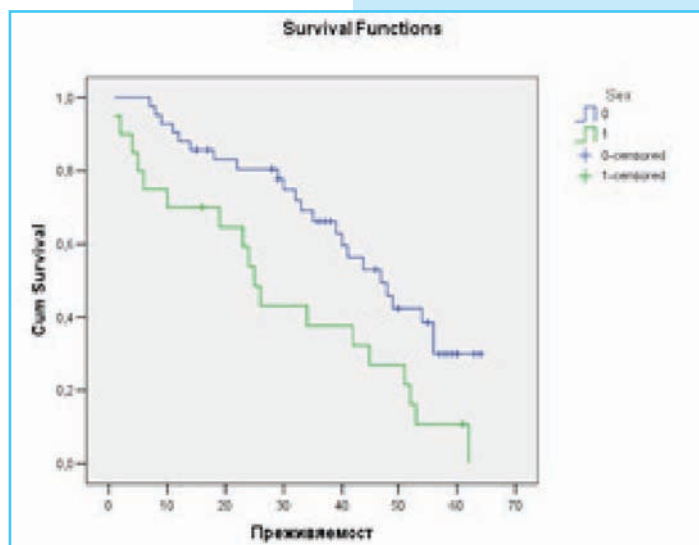
## DISCUSSION

The prognosis for patients with LM from NCRNN origin in general is poor. The benefits of LR for patients with colorectal LM and neuroendocrine tumors have been confirmed (3). The effectiveness of LR at NCRNNLM is still being disputed, though the recent years evidenced significantly more such operations that have been reported, for example, the multicenter survey of Adam et al. (4). Most publications are based on results from single centers with great variety of primary tumor types and relatively smaller number of patients (5 - 8).



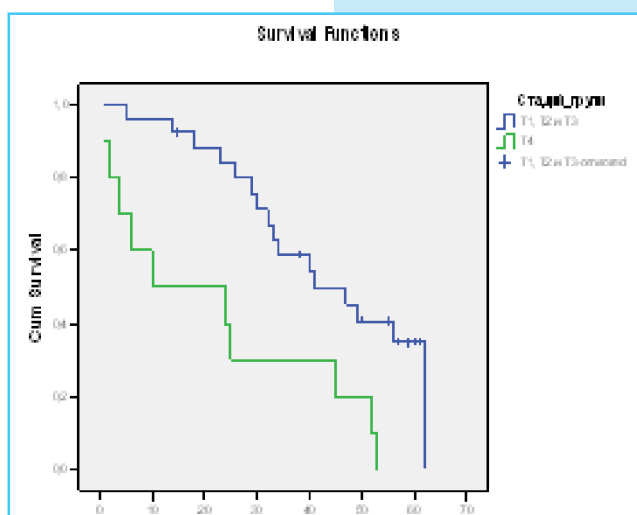
**Фиг.2** Каплан Майер анализ на преживяемостта според пола

**Figure 2.** Kaplan-Meier analysis of survival by gender



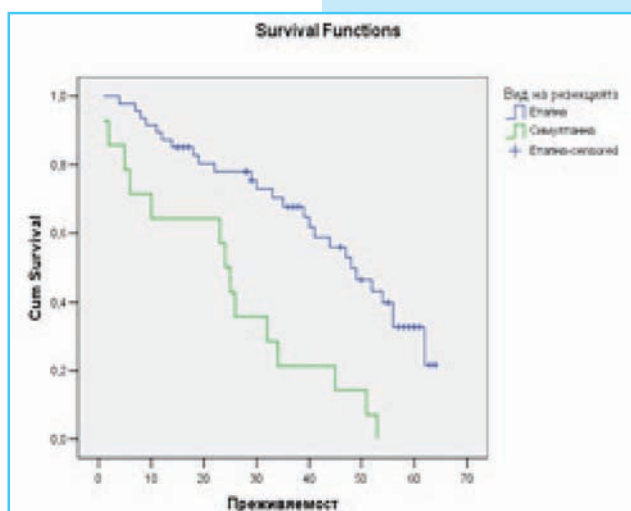
**Фиг.3** Каплан Майер анализ на преживяемостта на оперираните според стадия T-стадия на тумора

**Figure 3.** Kaplan-Meier analysis of survival according to T-stage of tumor



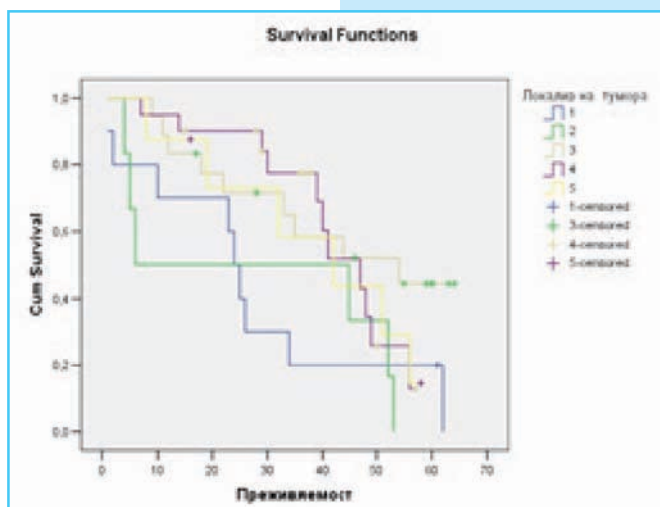
**Фиг.4** Каплан Майер анализ на преживяемостта на оперираните според вида на операцията (симултанна, етапна)

**Figure 4.** Kaplan-Meier survival analysis by type of operation (simultaneous/staged)



**Фиг.5** Каплан Майер анализ на преживяемостта според локализацията на първичните тумори

**Figure 5** Kaplan-Meier survival analysis according to the localization of primary tumors



Стратификацията на резултатите и сравнението с опита на други автори са трудни, поради голямата разнородност на първичните туморни локализации и хистологичните видове, както и относно лечението на НКРННЧМ.

През последното десетилетие чернодробната резекция се превърна в добра терапевтична възможност за пациентите с НКРННЧМ, защото смъртността при тази операция значително намалена, поради по-добрата предоперативна диагностика, селекцията на пациентите, анестезиологията и реанимацията и разбирането на чернодробната анатомия.

Стандартните критерии при селекцията на пациентите за чернодробна хирургия са: очаквана преживяемост според индивидуалното състояние на пациента, наличието на придружаващи заболявания и техническата резектабилност на чернодробните лезии. При наличието на НКРННЧМ на преден план в селекцията излизат онкологичните критерии, защото възможностите за контрол на системното заболяване чрез ХТ са по-ограничени. По отношение на хирургичната резекционна граница, по-сигурен е маржът >0.5–1 см, като по-малкият марж се свързва с по-висока честота на рецидиви. Обаче, както и при КРЧМ, преживяемостта не се влияе сигнификантно от резекционния марж, а от наличието на резидуално заболяване (R1-R2 спрямо R0) (5,12). Повечето пациенти с напреднало заболяване - множествени, билобарни и големи метастази, може да се резецират. Спорни са туморо-редуциращите операции, защото няма ясни данни, че подобряват преживяемостта (10,14,15). Контраиндикации за туморо-редуциращи операции са бързото прогресиране на метастатичното заболяване на фона на ХТ и синхронността на ЧМ, с изключение при тумори от гърдата и генито-уринарния тракт, при които лечението може да подобри преживяемостта. ЧР е контраиндикация при наличие на сериозни коморбидни заболявания или тумори с изразена инвазия към големи съдове, както и очакван остатъчен ЧП след резекцията под 30-40% (4). Важен елемент е изключването на допълнителни екстрахепатални метастази и локорегионален рецидив.

The stratification of the results and the comparison with the experience of other authors was difficult because of the heterogeneity of the primary tumor localizations and the histological types, and also in view of the treatment of NCRNNLM.

During the last decade liver resection proved to be a good therapeutic option for patients with NCRNNLM because the mortality rate for this operation decreased substantially due to the better pre-operative diagnostics, patients' selection, anesthesiology and reanimation and the understanding of liver anatomy.

The standard criteria for the selection of patients for liver surgery are: expected survival according to concomitant diseases and technical respectability of the liver lesions. In the presence of NCRNNLM oncological criteria are leading for the selection because the possibilities for control of the systemic disease by chemotherapy are more restricted. Referring to the surgical resection margin, the margin >0.5–1 cm is safer as the smaller margin is associated with greater recurrence rate. Nevertheless, like it is with colorectal liver metastases (CRLM) the survival is not significantly affected by the resection margin but by the presence of a residual disease (R1-R2 versus R0) (5, 12). Most patients with advanced disease – multiple, bilobular and large metastases can be subjected to resection. Tumor-reduction operations are disputable because there is no clear evidence that they improve the survival rate (10, 14, 15). Quick progressing of the metastatic disease in the presence of chemotherapy and LM synchronousness with the exception of breast and genital-urinary tract tumors when the treatment can improve the survival rate are contraindications for tumor-reduction surgery. Liver resection is a contraindication in the presence of serious co-morbid diseases or tumors with marked invasion to large vessels as well as expected LR after the resection under 30-40% (4). An important element is the exclusion of additional extrahepatic metastases and locoregional recurrence.

В нашата серия пациентите обикновено са оценявани с КТ с контраст и ЯМР. Увеличи се използването и на предоперативния ПЕТ-КТ в контекста на цялостното стадиране на заболяването (3). ПЕТ-КТ е особено ценен при откриване на метастатични перихепатални ЛВ, които са лош прогностичен белег (16). Друга възможност е стадиращата лапароскопия, използвана при 4 пациенти от нашата група. В проучването на D'Angelica и съвт., при 20% от пациентите с извършена стадираща лапароскопия е предотвратена лапаротомия, поради наличието на дисеминирано интраабдоминално заболяване (17).

Правилната селекция на пациентите се базира върху разбирането за хетерогенността при ЧМ в групата с не-кологектални не-невроендокринни тумори. Разнообразната туморна биология и ниската честота прави трудни проучванията в тази област.

Преобладаването на женската популация и средна възраст в петото десетилетие, характерно за нашето изследване е честа характеристика и в други доклади. Разглеждайки данните от морбидитета и цялостната преживяемост, резултатите са в подкрепа на ЧР - морбидитетът е 8.6%, а морталитетът 2.9%. Анализирайки други серии, след извършването на големи ЧР, с честота от 17% до 67% (24% при нас), периперативният морталитет се движи от 0 до 4% (3,4) (таблица 5).

**Таблица 5.** Публикации при пациенти след чернодробна резекция при не-кологектални не-невроендокринни чернодробни метастази

АВТОРИ AUTHORS	Брой пациенти Number of patients	Оперативен морталитет Operative mortality	Оперативен морбидитет Operative morbidity	5-годишна преживяемост 5-years survival
Hemming (5) 2000	37	0	-	45
Takada (7) 2001	14	7	-	-
Karavias (18)2002	18	0	11	-
Ercolani (19)2005	142	0	21	34
Adam (4) 2006	1452	2	22	36
Lendoire (20)2007	106	2	-	19
O'Rourke(16) 2008	102	1	21	39
Lehner (21)2009	242	2	21	28
Groeschl (22) 2011	420	2	20	31
Takemura(23) 2013	145	1.4	18	42
Vladov 2015	70	2.8	9	22

Ниската честота на усложненията след ЧР и ползата за преживяемостта потвърждават ползата от хирургичното лечение в контекста на мултидисциплинарния подход при такива пациенти.

Добри прогностични фактори са локализациите на първичния тумор в генито-уринарния тракт, гърдата и меките тъкани, куративната (R0) резекция, както и метакронността на ЧМ (15–20). Лоша е прогнозата при гастро-интестиналните първични тумори (26,27,29). В нашата група първичният тумор при 30% от пациентите

In our series the patients were usually estimated by CT with contrast and MRI. The use of pre-operative PET-CT also increased in the context of overall staging of the disease (3). PET-CT is particularly valuable for detection of metastatic perihepatic LN that are a poor prognostic sign (16). Another possibility is the staging laparoscopy applied to 4 patients of our group. The study presented by D'Angelica et al. reported that the applied staging laparoscopy prevented laparotomy in 20% of the patients because of the existing disseminated intra abdominal disease (17).

The adequate selection of the patients is based on the understanding of the heterogeneity of LM in the group with non-colorectal non-neuroendocrine tumors. The diverse tumor biology and low rate mitigate substantially the studies in this field.

The prevailing female population and mean age in the fifth decade characteristic for our survey are features frequently reported by other researchers. Considering the evidence for morbidity and overall survival rate, the results support LR, the morbidity rate is 8.6%, and the mortality rate is 2.9%. The analysis of other series after large LR, with rate 17% - 67% (24% in our survey) the perioperative mortality rate is between 0 and 4% (3,4) (Table 5).

**Table 5.** Publications affecting patients after liver resection for non-colorectal non-neuroendocrine liver metastase

The low rate of complications after LR and the benefit for the survival rate confirm the favorable effect of surgical treatment in the context of multidisciplinary approach to such patients.

Good prognostic factors are the localizations of the primary tumor in the urogenital tract, breast and soft tissues, curative (R0) resection and metachronous LM (15–20). The prognosis in case of gastrointestinal primary tumors is poor (26, 27, 29). In our group the primary tumor of 30% of the patients was in the breast, followed

е гърдата, следван от гинекологичните - 26%, докато при 53.4% са от горен ГИТ (стомах, панкреас). Медианата на преживяемост е 42 месеца.

В нашата група 5-годишната цялостна преживяемост е 22%, за разлика от 36% посочени в най-голямата серия от Adam и съавт. (4). Най-голяма преживяемост в нашата група се наблюдава при пациентите с ЧМ от гинекологично първично огнище - медианата на преживяемост е 54 месеца, следвана от пациенти с ЧМ от гърдата - 47 месеца. Пациентите, които имат най-голяма полза от операция, са тези с не-гастроинтестинални първични тумори - от гърдата и с гинекологичен произход. По наше мнение, селектирани пациенти с ЧМ от стомашно-чревни тумори могат да бъдат лекувани оперативно успешно, като се имат предвид лошите резултати от прилагането само на ХТ. В нашето изследване пациентите с метастази от стомашни тумори имат лоша средна преживяемост - 6 месеца, но над половината от тях са с извършени симултани операции. Пациентите с първични гастроинтестинални тумори много по-рядко имат 5-годишна преживяемост, в сравнение с пациентите с не-гастроинтестинални тумори (11.4% срещу 48.7%). Въпреки че локализацията на първичния тумор не е най-важният фактор, наличието на гастро-интестинален първичен карцином обикновено се счита за негативен прогностичен фактор (19, 32,8). В публикацията на Ercolani и съавт.(19) се отчита по-лоша прогноза при пациенти с метастази от стомашно-чревни тумори (3- и 5-годишна преживяемост при 17,3% и 8,6%), в сравнение с пациенти с рак на гърдата, сарком и пикочо-половите първични тумори. Тези резултати са потвърдени от по-късните публикации на Reddy (3), Weitz (24), Adam(4) и Lendoire (20). В момента е прието, че наличието на не-гастроинтестинални първични тумори е показател за по-ниска агресивност на рака, който в повечето случаи представлява системно метастатично заболяване.

Освен че е основна предпоставка за хирургично лечение, липсата на екстрахепатална болест изглежда е показателна за по-добра прогноза, както се вижда от предишните доклади. Метастази от рак на гърдата, без други огнища, имат най-добра прогноза след резекцията, с 5-годишна преживяемост от 27% до 51%, както се съобщава в коментар от Metcalfe и съавт. (33). В нашата серия, част от пациентите с чернодробни метастази от рак на гърдата не са с ограничено метастатично заболяване в черния дроб. От друга страна, ако се лекуват само с химиотерапия, тези пациенти имат преживяемост само 7 до 14-месеца (16).

Според литературата, броят на метастазите (единични срещу множествени, унилобарни спрямо билобарни) и диаметър > 5 см не са предикторни фактори за преживяемостта (34,35).

Продължителността (по-дългата) на периода между резекцията на първичния тумор и появата на чернодробни метастази трябва да се счита за положителен фактор и признак за по-малко агресивен тумор. В нашата серия оперираните пациенти със синхронни ЧМ са имали по-кратка преживяемост от тези с метакронни метастази (медиана на преживяемост 24 спрямо 48 месеца). В групата с метакронни метастази, пациентите, развили метастази и опе-

by gynecological tumors - 26%, while 53.4% were from the upper gastrointestinal tract (stomach, pancreas). The survival median was 42 months.

In our group the 5-year overall survival rate was 22%, unlike the rate of 36% in the most numerous series of Adam et al. (4). The longest survival in our group was observed in patients with LM from gynecological primary foci – survival median 54 months followed by breast foci - 47 months. The patients that benefit most from surgery are those with non-gastrointestinal primary tumors – with breast and gynecological origin. In our opinion, selected patients with LM of gastrointestinal tumors can be treated successfully by surgery, having in mind the poor results from administration of chemotherapy only. Patients with metastases from stomach tumors showed poor mean survival in our series – 6 months but more than half of them had undergone simultaneous operations. Patients with primary gastrointestinal tumors had worse 5-year survival rate than the non-gastrointestinal ones in our survey (11.4% versus 48.7%). Although the localization of the primary tumor is not the most important factor, the presence of gastrointestinal primary carcinoma is usually regarded as a negative prognostic factor (19, 32, 8). The article presented by Ercolani et al. (19) reported worse prognosis for patients with metastases from gastrointestinal tumors (3- and 5-year survival rate 17,3% and 8,6% respectively) compared to patients with breast cancer, sarcoma and urogenital primary tumors. Those results have been confirmed by later publications of Reddy (3), Weitz (24), Adam(4) and Lendoire (20). Currently it is accepted that the presence of non-gastrointestinal primary tumors is an indicator for lower aggressiveness of the cancer that in most cases is a systemic metabolic disease.

Besides that it is a prerequisite for surgical treatment, the absence of hepatic disease seems indicative for better prognosis, as it has been outlined by previous research reports. Metastases from breast cancer without any other foci have the best prognosis after the resection, with 5-year survival rate of 27% to 51% as commented by Metcalfe et al. (33). In our series a part of the patients with LM from breast cancer had not a restricted metastatic liver disease. On the other hand, if treated only by chemotherapy, those patients had only 7 to 14-month survival (16).

As reported in the literature sources, the number of metastases (single versus multiple, unilobular versus bilobular) and diameter > 5 cm were not predicting factors for the survival (34, 35).

The duration (the longer one) of the period between the primary tumor resection and the occurrence of liver metastases must be regarded as a positive factor and a sign for less aggressive tumor. In our series the operated patients with synchronous LM had shorter survival than those with metachronous metastases (median of survival 24 versus 48 months). In the group with metachronous metastases, the patients that developed metastases and were operated at least 24 months after the first operation



пирани най-малко 24 месеца след първата операция, имат най-добра преживяемост. Това показва, че наличието на синхронни лезии и кратък интервал без заболяване след първата операция е отрицателен прогностичен фактор, свързан с по-голяма биологична агресивност на тумора, което е прогностичен фактор в нашата серия. Други автори също установяват връзка между синхронността на ЧМ и намаляването на преживяемостта (24,36). Времето за поява на ЧМ при стомашния карцином не повлиява преживяемостта според Takemura и съвт. (23).

Съществуват доказателства за по-добри резултати при хепатектомия на пациенти, показали отговор към химиотерапия (31,37). При наличие на големи ЧМ е възможно провеждане на downsizing ХТ (4). Ролята на ХТ в настоящето проучване не е оценявана, поради разнородността в групата и малкия брой пациенти. Установено е, че отговорът към химиотерапията се свързва с подобрена прогноза за КРЧМ, но това не е задължително при НКРННЧМ лезии, като съществуващите схеми варират широко, в зависимост от вида на първичната лезия.

Липсват ясни индикации за операция при интрахепатален рецидив или пулмонални метастази след първоначална хепатектомия при НКРННЧМ. Според Adam и съвт. (4) преживяемостта след повторна чернодробна резекция при НКРННЧМ е сравнително по-добра. Ние също считаме, че селектирани пациенти с резектабилен рецидив имат благоприятна прогноза, като повторна чернодробна резекция може да се обсъжда при онези, с рецидив само в черния дроб.

## ОБОБЩЕНИЕ

НКРННЧМ представляват хетерогенна група по причина на тумори с различно първично огнище, които рядко са ограничени с метастази само в черния дроб. Повечето от пациентите са с билобарно чернодробно заболяване и екстрахепатална дисеминация. За разлика от КРЧМ, значението на чернодробната хирургия при лечението на НКРННЧМ, в контекста на мултидисциплинарното лечение, не е ясно определена.

Наличните данни сочат, че резекцията е безопасна и усложненията не са повече отколкото при ЧР за КРЧМ. Петгодишната преживяемост е 19-40%, като зависи от критериите или индикациите за оперативно лечение, от биологията на първичния тумор и химиочувствителността. С оглед оптимизирането на резултатите, подобно при КРЧМ, индикациите за операция би трябвало да се основават на следните критерии: дължина на интервала между лечението на първичния тумор и появата на ЧМ, единична чернодробна лезия, радикална операция, чувствителност към ХТ и хистопатологичен тип-аденокарцином. Решението за операция трябва да се основа на възможността за радикално лечение и избягване на палиативни резекции в случаите с екстрахепатална дисеминация. При преценката за чернодробна резекция са важни мултидисциплинарното обсъждане и индивидуалният подход към всеки отделен случай.

had the best survival. This fact shows that the presence of synchronous lesions and short disease-free interval after the first operation is a negative prognostic factor associated with greater biological aggressiveness of the tumor that is a prognostic factor in our series. Other authors also found a relationship between the synchronousness of LM and reduced survival (24, 36). The time for occurrence of LM in case of stomach carcinoma did not affect the survival according to Takemura et al. (23).

There is also evidence for better results at hepatectomy of patients that have provided a response to chemotherapy (31, 37). In the presence of large LM it is possible to administer downsizing chemotherapy (4). The role of chemotherapy in the present survey was not estimated because of the heterogeneity of the group and the small number of patients. It has been established that the response to chemotherapy was associated with improved prognosis for CRLM but this was not obligatory for NCRNNLM lesions with the existing scenarios varying broadly depending on the primary lesion type.

There are no clear indications for surgical intervention in the case of intrahepatic recurrence or pulmonary metastases after initial hepatectomy for NCRNNLM. According to Adam et al. (4) the survival after repeated liver resection at NCRNNLM is significantly better. We also support that selected patients with respectable recurrence have favorable prognosis but repeated liver resection can be discussed for those patients that have a recurrence in the liver.

## CONCLUSION

NCRNNLM are a heterogeneous cause-differentiated group of tumors with different primary foci, that are rarely restricted by metastases only in the liver. Most patients had bilobular liver disease and extrahepatic dissemination. Unlike CRLM the importance of liver surgery in the treatment of NCRNNLM in the context of multidisciplinary treatment has not yet been sufficiently clarified.

The available evidence shows that the resection is safe and the aggravations are not more than those after LR for CRLM. The five-year survival rate was 19 - 40% depending on the criteria or indications for surgical treatment, on the biology of the primary tumor and chemosensitivity. With a view to optimization of the results, similarly to the case with CRLM, the indications for surgery should be based on the following criteria: duration of the interval between the treatment of the primary tumor and the occurrence of LM, single liver lesion, radical surgery, sensitivity to chemotherapy and histopathological type of adenocarcinoma. The decision for operation should be based on the possibility for radical treatment and avoidance of palliative resections in the cases with extrahepatic dissemination. The multidisciplinary discussion and the individual approach to every particular case are important for making a decision for liver resection.

## КНИГОПИС / REFERENCES

1. Vauthey J, Choti M, Helton W (2006) AHPBA/SSO/SSAT Consensus Conference on hepatic colorectal metastases: rationale and overview of the conference. January 25, 2006. *Ann Surg Oncol* 13:1259–60
2. Dindo D, Demartines N, Clavien P (2004) Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 240:205–213.
3. Reddy SK, Barbas AS, Marroquin CE, Morse MA, Kuo PC, Clary BM. Resection of noncolorectal nonneuroendocrine liver metastases: a comparative analysis. *J Am Coll Surg* 2007;204:372\_82.
4. Adam R, Chiche L, Aloia T, Elias D, Salmon R, Rivoire M, et al. Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases: analysis of 1,452 patients and development of a prognostic model. *Ann Surg* 2006;244:524\_35.
5. Hemming AW, Sielaff TD, Gallinger S, Cattral MS, Taylor BR, Greig PD, et al. Hepatic resection of noncolorectal nonneuroendocrine metastases. *Liver Transpl* 2000;6:97\_101.
6. Benevento A, Boni L, Frediani L, Ferrari A, Dionigi R. Result of liver resection as treatment for metastases from noncolorectal cancer. *J Surg Oncol* 2000;74:24\_9.
7. Takada Y, Otsuka M, Seino K, Taniguchi H, Koike N, Kawamoto T, et al. Hepatic resection for metastatic tumors from noncolorectal carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2001;48:83\_6.
8. Laurent C, Rullier E, Feyler A, Masson B, Saric J. Resection of noncolorectal and nonneuroendocrine liver metastases: late metastases are the only chance of cure. *World J Surg* 2001;25:1532\_6.
9. Jagannath P, Chhabra D, Shrikhande S, Shah R. Surgical treatment of liver metastases in neuroendocrine neoplasms. *Int J Hepatol.* 2012;2012:782672.
10. Lang H, Nussbaum KT, Kaudel P, Fruhauf N, Flemming P, Raab R. Hepatic metastases from leiomyosarcoma: a single-center experience with 34 liver resections during a 15-year period. *Ann Surg.* 2000;231:500–5.
11. Berney T, Mentha G, Roth AD, Morel P. Results of surgical resection of liver metastases from non-colorectal primaries. *British Journal of Surgery.* 1998;85:1423–7.
12. Harrison LE, Brennan MF, Newman E, Fortner JG, Picardo A, Blumgart LH, et al. Hepatic resection for non colorectal non neuroendocrine metastases: a fifteenyear experience with ninety-six patients. *Surgery.* 1997;121(6):625–32.
13. August DA, Sugarbaker PH, Ottow RT, Gianola FJ, Schneider PD. Hepatic resection of colorectal metastases. Influence of clinical factors and adjuvant intraperitoneal 5-fluorouracil via Tenckhoff catheter on survival. *Ann Surg.* 1985;201(2):210–8.
14. De Matteo RP, Shah A, Fong Y, Jarnagin WR, Blumgart LH, Brennan MF. Results of hepatic resection for sarcoma metastatic to liver. *Ann Surg.* 2001;234:540–7. discussion 547–8.
15. Rutkowski P, Nycowski P, Grzesiakowska U, Nowecki ZI, Nasierowska-Guttmejer A, Pienkowski A, et al. The clinical characteristics and the role of surgery and imatinib treatment in patients with liver metastases from c-Kit positive Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST). *Neoplasma.* 2003;50(6):438–42.
16. Karavias DD, Tepetes K, Karatzas T, et al. Liver resection for metastatic non-colorectal non-neuroendocrine hepatic neoplasms. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:135–139.
17. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, et al. The role of liver resections for noncolorectal, nonneuroendocrine metastases: experience with 142 observed cases. *Ann Surg Oncol* 2005;12:459–466.
18. Lendoire J, Moro M, Andriani O, et al. Liver resection for noncolorectal, non-neuroendocrine metastases: analysis of a multicenter study from Argentina. *HPB (Oxford)* 2007;9:435–439.
19. Lehner F, Ramackers W, Bektas H, et al. Liver resection for non-colorectal, non-neuroendocrine liver metastases— is hepatic resection justified as part of the oncosurgical treatment? *Zentralbl Chir* 2009;134:430–436.
20. Groeschl R., Nachmany I., Reddy S., Pawlik T. et al. Hepatectomy for Noncolorectal Non-Neuroendocrine Metastatic Cancer: A Multi-Institutional Analysis Steven A Curley, MD, FACS, T Clark Gamblin.; *Noncolorectal Non-Neuroendocrine Metastatic Cancer J Am Coll Surg Vol.* 214, No. 5, May 2012 p769-777
21. Takemura N, Akio S, Rintaro K, Junichi A, Ryuji Y. et al. Long-Term Results of Hepatic Resection for Non-Colorectal, Non-Neuroendocrine Liver Metastasis: *Hepato-Gastroenterology* 2013; 60(127):
22. Weitz J, Blumgart LH, Fong Y, Jarnagin WR, D'Angelica M, Harrison LE, et al. Partial hepatectomy for metastases from noncolorectal non-neuroendocrine carcinoma. *Ann Surg.* 2005; 241: 269–276.
23. Elias D, Cavalcanti de Albuquerque A, Eggenspieler P, Plaud B, Ducreux M, Spielmann M, et al. Resection of liver metastases from a noncolorectal primary: indications and results based on 147 monocentric patients. *J Am Coll Surg.* 1998; 187: 487–493.
24. Detry O, Warzee F, Polus M, De Roover A, Meurisse M, Honore P. Liver resection for noncolorectal, nonneuroendocrine metastases. *Acta Chir Belg.* 2003; 103: 458–462.
25. Zacherl J, Zacherl M, Scheuba C, Steininger R, Wenzl E, Mühlbacher F, et al. Analysis of hepatic resection of metastasis originating from gastric adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2002; 6: 682–689.
26. Guillaume M., Jeff H., Janelle R., Kristopher C., Roberto Hernandez-Alejandro Liver Resection for Non-Traditional Metastases; *PLOS ONE* 26.03, 2015 9 / 10
27. Earle SA, Perez EA, Gutierrez JC, Sleeman D, Livingstone AS, Franceschi D, et al. Hepatectomy enables prolonged survival in select patients with isolated noncolorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg.* 2006; 203: 436–446.
28. Caralt M, Marti J, Cortes J, Fondevila C, Bilbao I, Fuster J, et al. Outcome of patients following hepatic resection for metastatic cutaneous and ocular melanoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2011; 18: 268–275.
29. Schmelzle M, Eisenberger CF, am Esch JS 2nd, Matthaei M, Krausch M, Knoefel WT. Non-colorectal, non-neuroendocrine, and non-sarcoma metastases of the liver: resection as a promising tool in the palliative management. *Langenbecks Arch Surg.* 2010; 395: 227–234.
30. Yedibela S, Gohl J, Graz V, Pfaffenberger MK, Merkel S, Hohenberger W, Meyer T: Changes in indication and results after resection of hepatic metastases from noncolorectal primary tumors: a single-institutional review. *Ann Surg Oncol,* 12: 778-785, 2005

33. Metcalfe MS, Mullin EJ, Maddern GJ: Hepatectomy for metastatic noncolorectal gastrointestinal, breast and testicular tumours. ANZ J Surg, 76: 246-250, 2006
34. Van Ruth S, Mutsaerts E, Zoetmulder FA, van Coevorden F: Metastasectomy for liver metastases of non-colorectal primaries. Eur J Surg Oncol, 27: 662-667, 2001.
35. Lindell G, Ohlsson B, Saarela A, Andersson R, Tranberg KG: Liver resection of noncolorectal secondaries. J Surg Oncol, 69: 66-70, 199
36. Cordera F, Rea DJ, Rodriguez-Davalos M, Hoskin TL, Nagorney DM, Que FG: Hepatic resection for noncolorectal, nonneuroendocrine metastases. J Gastrointest Surg, 9: 1361-1370, 2005.
37. De Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? Ann Surg. 2008; 248: 626-637.

**Адрес за кореспонденция:**

Д-р Иван Василевски, дм  
Клиника по чернодробно-панкреатична хирургия  
и трансплантология, ВМА, София  
ivansilevski@abv.bg

**Address for correspondence:**

Dr. Ivan Vasilevski, MD  
Clinic of Hepatobiliary, pancreatic surgery and  
Transplantology, Military Medical Academy, Sofia  
ivansilevski@abv.bg

“БЪЛГАРСКО СПИСАНИЕ ЗА ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ” е многопрофилно списание, което включва публикации в областта на здравната политика, здравен мениджмънт и икономика, епидемиология на неинфекциозните и заразните болести, здравето на населението /жените/ децата/, промоция на здравето и профилактика на болестите, околна среда и здраве, храни и хранене, трудова медицина, психично здраве, кризисни ситуации и обществено здраве. Материалите се отпечатват на български и английски език. В списанието се публикуват:

- Научни статии (до 12 стр.): Статиите включват Въведение, Цел, Материал и методи, Резултати, Обсъждане, Заключение и Книгопис.
- Обзори (до 12 стр.): Обзорите трябва да представят значими теми в областта на общественото здраве.
- Дискусия, позиции (до 6 стр.) - засягат всяка област на общественото здраве.
- Мнения, събития (до 1 стр.) - представят актуални, значими или дискуссионни проблеми и важни събития.
- Представяне на нови книги или софтуер (до 1 стр.)

**Отговорност на автора.** Всички представени за публикуване материали трябва да бъдат оригинални разработки, които не са публикувани до този момент и не са подадени за публикуване другаде. Приетите ръкописи не могат да бъдат публикувани след това в други издания в същия вид, изцяло или на части и на какъвто и да било език, без съгласието на “Българско списание за обществено здраве”. Авторите отговарят за всички части от материала си.

**Научна етика.** Отговорност на авторите е да удостоверят, че всяко изследване върху хора е било одобрено от комисия по медицинска етика.

**Подаване на ръкописите.** Материалите трябва да бъдат подавани в електронен вид (по електронна поща или на CD/дискета) и като печатно копие (2 копия, формат А4). Материалите от българските автори трябва да бъдат на български и английски език, а на авторите от чужбина на английски език.

#### Подготовка на ръкописа

**Придружително писмо:** Ръкописът трябва да бъде придружен с писмо, удостоверяващо, че материалът и данните или части от тях не са били публикувани досега (освен като резюме), както и че материалът не е под печат и не е възложен за рецензиране в друго издание.

#### Заглавна страница:

- Вид на ръкописа (оригинална статия, обзор и др.)
- Заглавие, имена на авторите и месторабота по време на изготвяне на материала
- Име и пълен адрес на кореспондиращия автор, телефон, електронна поща
- Благодарности към лица и колеги с принос за изследването.

**Указания за оформление на материалите:** Използват се мерни единици на международната система SI. Да се избягват акроними, освен ако не са общоприети. Акронимите и съкращенията се дефинират при първата им употреба в текста. Файловете на ръкописа се подават във формат на Microsoft Word. Форматът на страниците трябва да бъде А4 с полета от 2,5 cm от всички страни, шрифтът 12-point Times New Roman с 1,5 интервал между редовете. Текстът се подравнява само от ляво.

**Резюме:** За научни статии се подготвя резюме със следната структура и подзаглавия: Обосновка, Цел, Методи, Резултати и Заключение. При материали без структура (например, методологични материали) се допускат резюмета, неструктурирани по горния начин. Резюмето трябва да съдържа не повече от 250 думи.

**Ключови думи:** Представят се след резюмето.

**Таблицы:** Таблиците трябва да имат ясни заглавия и при необходимост обяснителни бележки под черта.

**Фигури:** Всяка фигура се подава като отделен документ/файл. Фигурите се номерират по реда на цитирането им в текста. Всяка фигура трябва се придружава с кратка легенда на отделна страница, която следва Книгописа и е част от текстовия файл. В материалите на българските автори заглавията и текстът към фигурите трябва да бъдат на български и английски език.

**Книгопис:** Цитираните източници се номерират по реда на посочването им в текста и се описват непосредствено след основния текст. В текста номерът на цитиращия източник се поставя в скоби.

**BULGARIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH** is a multidisciplinary journal, which covers the following fields of public health: health policy, health management and economics, epidemiology of noncommunicable and communicable diseases, population / women’s/ children’s health, health promotion and disease prevention, environmental health, foods and nutrition, occupational health, mental health, public health and disasters. The papers are published in both Bulgarian and English. The Journal publishes:

- Original Research Articles (up to 12 pages): Articles should begin with Introduction, followed by Aims, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusions, References.
- Review Articles (up to 12 pages): Reviews should concern topics of current interest in the field of public health.
- Discussion, positions (up to 6 pages) - may address any topic of interest for public health.
- Opinions, events (up to 1 pages) – represent current, relevant or disputable issues and important events.
- New books or Software Reviews (up to 1 page).

**Author Responsibility.** All submitted manuscripts should be original contributions, not previously published and not under consideration for publication elsewhere. Accepted manuscripts cannot subsequently be published elsewhere in similar form, in whole or in part, in any language, without the consent of Bulgarian Journal of Public Health. Authors are responsible for all parts of their paper.

**Scientific Ethics.** It is the authors’ responsibility to verify that any investigation involving human subjects has been approved by a committee on research ethics.

**Manuscript Submission.** Materials may be submitted by e-mail or on CD/diskette and as a hard copy (2 copies, A4 format). Materials of Bulgarian authors should be written in Bulgarian and English, and those of foreign authors – only in English.

#### Manuscript Submission Directions

**Cover Letter:** The submitted manuscript should be accompanied by a cover letter stating that the paper and the data have not been previously published, either in whole or in part (unless as an abstract), and that no similar paper is in press or under review elsewhere.

#### Title Page:

- Type of manuscript (Original Article, Review Article, etc.)
- Title, Authors names and affiliations at the time the work has been created
- Corresponding author’s name, mailing address, telephone number, e-mail
- Acknowledgements, including colleagues who contributed to the research.

**Directions:** Use SI units of measure. Avoid acronyms unless they are widely recognized. Define acronyms and abbreviations at first mention in text. Provide submitted manuscript files in a Microsoft Word processing format. Format the manuscript files for A4 size paper with 2.5 cm margin on all sides. Use 12-point Times New Roman, 1.5 spaced. Align text only on the left side.

**Abstract:** For research articles, provide a structured abstract, with headings for Background, Methods, Results, and Conclusions. Unstructured abstracts are allowed for papers of different kind (eg, methodology papers). Abstracts are limited to 250 words.

**Key words:** After the abstract key words should be provided.

**Tables:** Tables should have clear titles and explanatory footnotes.

**Figures:** Each figure should be submitted as a separate document. Submit figures in final form, suitable for publication. Number figures consecutively in the order they are discussed. Provide brief legends for each figure on a separate manuscript page. This page should follow the references and be included as part of the text file.

**References:** References should be numbered consecutively in order of appearance in the text, and listed immediately after the main text. Reference numbers in the text should be in parenthesis. 1,5 space the references.





