

# Анализ разход-минимизация при лечение на гастроезофагеална рефлуксна болест с инхибитори на протонната помпа

## Cost-minimization analysis in treatment of gastroesophageal reflux disease with proton pump inhibitors

Стефка Вълчева-Кузманова<sup>1</sup>, Жирайр Ованезян<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Катедра по фармакология и клинична фармакология и терапия, Факултет по медицина, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

<sup>2</sup>Магистърска програма по Фармацевтичен мениджмънт, Факултет по обществено здравеопазване, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

Stefka Valcheva-Kuzmanova<sup>1</sup>, Zhirayr Ovanezyan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology and Therapeutics, Faculty of Medicine, Medical University „Prof. Paraskev Stoyanov“ – Varna

<sup>2</sup>Master's Program in Pharmaceutical Management, Faculty of Public Health, Medical University „Prof. Paraskev Stoyanov“ – Varna

**Резюме:** Гастроезофагеалната рефлуксна болест (ГЕРБ) е често срещано заболяване. Най-ефективното лечение на ГЕРБ е инхибитор на протонната помпа (ИПП). Целта на това изследване е да се установят наличните на българския фармацевтичен пазар ИПП и да се направи анализ разход-минимизация при лечение на рефлуксен езофагит с ИПП. Резултатите показват, че в България ИПП са представени от 53 фармацевтични продукта с международни непатентни наименования (INN) omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole и esomeprazole. В анализа разход-минимизация са избрани само тези лекарства и дозови форми, за които е доказана терапевтична еквивалентност в клинични проучвания. Лекарствата с INN omeprazole 20 mg/дневно, lansoprazole 30 mg/дневно, pantoprazole 40 mg/дневно и esomeprazole 20 mg/дневно за 8-седмично лечение осигуряват сравнима ефикасност от 85%, 86%, 89% и 87%, съответно. Разходите за 8-седмично лечение варират в голям диапазон: от 7,17 лв. до 40,48 лв. В най-висока степен разход-спестяващо лечение на ГЕРБ у нас може да се постигне чрез лекарствени продукти на pantoprazole. В заключение, чрез правилен избор на лекарство може да се постигне разход-спестяваща терапия на езофагита при ГЕРБ.

**Ключови думи:** анализ разход-минимизация, гастроезофагеална рефлуксна болест, инхибитори на протонната помпа, България

**Summary:** Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a common disorder. The most effective treatment for GERD is a proton pump inhibitor (PPI). The aim of this study was to find out the available on the Bulgarian pharmaceutical market PPI and to conduct a cost-minimization analysis for the treatment of reflux esophagitis with PPI. The results showed that in Bulgaria the PPI were presented by 53 pharmaceutical products with international nonproprietary names (INN) omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole and esomeprazole. In the cost-minimization analysis, only those drugs and dosage forms were chosen for which therapeutic equivalence had been proven in clinical trials. Drugs with INN omeprazole 20 mg daily, lansoprazole 30 mg daily, pantoprazole 40 mg daily and esomeprazole 20 mg daily for a 8-week treatment had a comparable efficacy of 85%, 86%, 89% and 87%, respectively. The cost of treatment varied to a high extent: from 7,17 BGN to 40,48 BGN. The most cost-saving treatment of GERD in our country can be achieved by drug products of pantoprazole. In conclusion, a cost-saving therapy of esophagitis in GERD might be conducted by a proper choice of the drug.

**Keywords:** cost-minimization analysis, gastroesophageal reflux disease, proton pump inhibitors, Bulgaria

## Въведение

Анализът разход-минимизация се прилага за сравняване на разходите за терапия на дадено заболяване, когато е доказано, че резултатите от използваните лекарства са еквивалентни. Тъй като клиничният ефект е еднакъв, се сравнява размерът на вложените средства за лечението. Основно ограничение на метода разход-минимизация е изискването за терапевтична еквивалентност на лекарствата.

На фармацевтичния пазар лекарствените продукти са два вида: оригинални и генерични. Генеричните лекарства започват да се произвеждат, когато изтече патентът на оригиналния продукт. Производителите на генерични лекарства трябва да докажат, че техният продукт има същата биеквивалентност като оригиналния продукт. Два фармацевтични продукта са биеквивалентни, ако са фармацевтично еквивалентни и техните биологични наличности след прилагане в една и съща моларна доза са подобни до такава степен, че може да се очаква, че техните ефекти са еднакви по отношение на ефикасност и безопасност [3]. Фармацевтична еквивалентност означава същото количество от същото активно вещество(а) в същата лекарствена форма за същия път на приложение и отговарящо на същите или съпоставими стандарти [3]. Обикновено биеквивалентността е предпоставка за терапевтична еквивалентност, поради допускането, че еквивалентността във фармакокинетичното поведение означава еднаквост в клиничния отговор.

Гастроезофагеалната рефлуксна болест (ГЕРБ), описана като отделна клинична единица от Winkelstein през 1935 година, се характеризира с обратно придвижване на стомашно съдържимо през долния езофагеален сфинктер към хранопровода. Патологичният рефлукс води до снижаване на рН на хранопровода под 4.0, нарушава защитните механизми на лигавицата на хранопровода и става причина за възпалителни морфологични промени – т. нар. рефлуксен езофагит. Терминът гастроезофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ) се предпочита, защото обединява клиничните прояви на рефлукса на стомашно съдържимо и последващия рефлуксен езофагит.

Лечението на рефлукса и рефлуксния езофагит цели неутрализиране или потискане на продукцията на солна киселина от париеталните клетки на стомаха, протекция на езофагеалната мукоза, подобряване на моториката на хранопровода и стомаха, повишаване на налягането на долния езофагеален сфинктер.

Протонната помпа (Н+/К+-АТФ-аза) в стомаха участва в производството на солна киселина. Инхибиторите на протонната помпа (ИПП) са високоефективни в потискането на продукцията на солна киселина. Понастоящем са налични ИПП със следните международни наименования (INN): omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole и esomeprazole.

Целта на настоящото изследване е да се съберат данни за наличните лекарствени продукти от групата на ИПП на фармацевтичния пазар в България, да се установят техните дозови форми и цени, да се открият доказателства за терапевтично еквивалентни продукти в съответни дозови режими и да се проведе на анализ разход-минимизация за лечението на ГЕРБ с ИПП.

## Материал и методи

Използваните методи включват: изследване на фармацевтичния пазар за наличните ИПП, проучване на цените на едро на съответните лекарствени продукти за 2017 г., обзор на литературата за откриване на данни за еквивалентност на ИПП в лечението на ГЕРБ.

## Резултати

### 1. Общ преглед на наличните в България продукти от групата на ИПП

Регистрираните в страната монопродукти ИПП са общо 53, включващи медикаменти с международни имена (INN): omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole и esomeprazole. Подолу е представена таблица, в която са представени всички регистрирани в България ИПП със съответно търговско наименование, притежател на разрешението за употреба и дозова форма (Таблица 1) [1, 2]. Трябва да се направи уточнение, че не всички продукти съществуват реално на пазара.

**Таблица 1. Регистрирани в България лекарствени продукти от групата на ИПП**

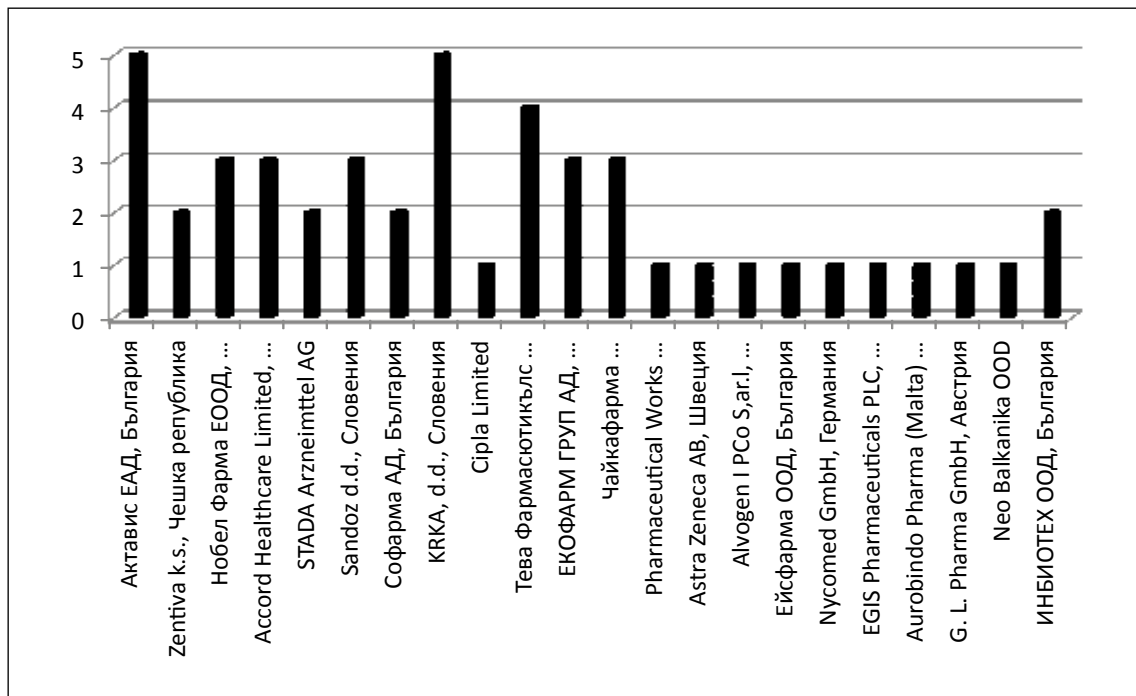
Търговско име	Международно име (INN)	Доза мг	Брой единици в опаковка	Притежател на разрешението за употреба
Bioprazol	Omeprazole	20	28	Инбиотех ООД, България
Bioprazol	Omeprazole	20	14	Инбиотех ООД, България
Gastrocid	Omeprazole	20	14	Активис ЕАД, България
Gastrocid	Omeprazole	10	28	Активис ЕАД, България
Helicid	Omeprazole	20	28	Zentiva k.s., Чешка република
Helicid	Omeprazole	20	14	Zentiva k.s., Чешка република
Omeprazid	Omeprazole	20	14	Нобел Фарма ЕООД, България
Omeprazol Genericon	Omeprazole	20	28	ЕКОФАРМ ГРУП АД, България.
Omeprazol Accord	Omeprazole	20	30	Accord Healthcare Limited, Обединено Кралство
Omeprazol Accord	Omeprazole	40	14	Accord Healthcare Limited, Обединено Кралство
Omeprazol Stada	Omeprazole			STADA Arzneimittel AG
Probitor	Omeprazole	20	30	Sandoz d.d., Словения
Probitor	Omeprazole	20	14	Sandoz d.d., Словения
Probitor	Omeprazole	20	28	Sandoz d.d., Словения
Probitor Normacid	Omeprazole	20	7	Sandoz d.d., Словения
Probitor Normacid	Omeprazole	20	14	Sandoz d.d., Словения
Sopral	Omeprazole	20	28	Софарма АД, България
Sopral	Omeprazole	20	14	Софарма АД, България
Ulcoprol	Omeprazole	20	30	Активис ЕАД, България
Ultop	Omeprazole	20	14	KRKA, d.d., Словения
Ultop	Omeprazole	20	28	KRKA, d.d., Словения
Emanera	Esomeprazole	40	7	KRKA, d.d., Словения
Emanera	Esomeprazole	20	28	KRKA, d.d., Словения
Emanera	Esomeprazole	40	14	KRKA, d.d., Словения
Emanera	Esomeprazole	20	14	KRKA, d.d., Словения
Esomeprazole Accord	Esomeprazole			Accord Healthcare Limited, Обединено Кралство
Esomeprazole Cipla	Esomeprazole			Cipla Limited
Esmerol	Esomeprazole	40	14	Тева Фармасютикълс България ЕООД, България
Esmerol	Esomeprazole	20	14	Тева Фармасютикълс България ЕООД, България
Helides	Esomeprazole	20	28	Zentiva k.s., Чешка република
Helides	Esomeprazole	40	14	Zentiva k.s., Чешка република
Helides	Esomeprazole	20	14	Zentiva k.s., Чешка република
Esomeprazole Ecopharm	Esomeprazole			ЕКОФАРМ ГРУП АД, България.
Esomeprazole-Tchaikapharma	Esomeprazole			Чайкафарма Висококачествените лекарства АД, България

Gastrocid Eso	Esomeprazole	20	14	Актавис ЕАД, България
Meprezor	Esomeprazole	20	28	Sandoz d.d., Словения
Meprezor	Esomeprazole	40	14	Sandoz d.d., Словения
Meprezor	Esomeprazole	20	14	Sandoz d.d., Словения
Mesopral	Esomeprazole	40	28	Pharmaceutical Works Polfarma S.A., Полша
Mesopral	Esomeprazole	20	28	Pharmaceutical Works Polfarma S.A., Полша
Nexium	Esomeprazole	20	7	Astra Zeneca AB, Швеция
Nexium	Esomeprazole	20	14	Astra Zeneca AB, Швеция
Nexium	Esomeprazole	40	7	Astra Zeneca AB, Швеция
Nexium	Esomeprazole	40	14	Astra Zeneca AB, Швеция
Nexopral	Esomeprazole	20	28	Софарма АД, България
Nexopral	Esomeprazole	40	14	Софарма АД, България
Nexopral	Esomeprazole	20	14	Софарма АД, България
Ormus	Esomeprazole	20	28	STADA Arzneimittel AG
Ormus	Esomeprazole	40	14	STADA Arzneimittel AG
Ormus	Esomeprazole	40	10	STADA Arzneimittel AG
Refluhend	Esomeprazole	20	30	Alvogen IPCo S,ar.l, Люксембург.
Refluhend	Esomeprazole	40	30	Alvogen IPCo S,ar.l, Люксембург.
Lansoprol	Lansoprazole	30	28	Нобел Фарма ЕООД, България
LanzAcid	Lansoprazole	30	30	Чайкафарма Висококачествените лекарства АД, България
Lanzul	Lansoprazole	30	14	KRKA, d.d., Словения
Rapilazole	Lansoprazole	30	14	Актавис ЕАД, България
TevaLans	Lansoprazole	30	28	Тева Фармасютикълс България ЕООД, България
Acidwell	Pantoprazole	20	7	Sandoz d.d., Словения
Acidwell	Pantoprazole	20	14	Sandoz d.d., Словения
Helix	Pantoprazole	40	28	Ейсфарма ООД, България
Controloc	Pantoprazole	20	14	Nucomed GmbH, Германия.
Controloc	Pantoprazole	40	14	Nucomed GmbH, Германия.
Noacid	Pantoprazole	40	28	EGIS Pharmaceuticals PLC, Унгария
Noacid	Pantoprazole	20	28	EGIS Pharmaceuticals PLC, Унгария
Panrazol	Pantoprazole	40	30	Актавис ЕАД, България
Pantoprazole Aurobindo	Pantoprazole	20	30	Aurobindo Pharma (Malta) Limited, Малта
Pantoprazole Aurobindo	Pantoprazole	40	30	Aurobindo Pharma (Malta) Limited, Малта
Panrazol Control	Pantoprazole	20	14	Актавис ЕАД, България
Nolpaza	Pantoprazole	20	28	KRKA, d.d., Словения
Nolpaza	Pantoprazole	20	14	KRKA, d.d., Словения
Nolpaza	Pantoprazole	40	14	KRKA, d.d., Словения

Pantoprazol Aurobindo	Pantoprazole	40	14	Aurobindo Pharma (Malta) Limited, Малта.
Pantoprazol Krka	Pantoprazole	20	30	KRKA, d.d., Словения
Pantoprazol Krka	Pantoprazole	40	30	KRKA, d.d., Словения
Pantoprazole-Tchaikapharma	Pantoprazole			Чайкафарма Висококачествените лекарства АД, България
Pantopreazole Accord	Pantoprazole			Accord Healthcare Limited, Обединено Кралство
Pantul	Pantoprazole	40	14	G. L. Pharma GmbH, Австрия
Prazolid	Pantoprazole	20	14	ЕКОФАРМ ГРУП АД, България.
Prazolpan	Pantoprazole	40	30	Тева Фармасютикълс България ЕООД, България
Prazolpan	Pantoprazole	20	30	Тева Фармасютикълс България ЕООД, България
Pulcet	Pantoprazole	40	28	Нобел Фарма ЕООД, България
Acilesol	Rabeprazole	20	14	Актавис ЕАД, България
Rabeprazole Pharmanel	Rabeprazole			Neo Balkanika OOD
Zulbex	Rabeprazole	10	30	KRKA, d.d., Словения
Zulbex	Rabeprazole	20	30	KRKA, d.d., Словения
Rabioxin	Rabeprazole	20	14	Инбиотех ООД, България
Rabazol	Rabeprazole	10	30	Тева Фармасютикълс България ЕООД, България
Rabazol	Rabeprazole	20	30	Тева Фармасютикълс България ЕООД, България

Общо 22 фармацевтични компании са регистрирали посочените в Таблица 1 ИПП, като

компаниите предлагат между 1 и 5 лекарствени продукта (Фиг. 1).



Фиг. 1. Брой лекарствени продукти от групата на ИПП, предлагани от различни фармацевтични компании на българския фармацевтичен пазар

## 2. Доказателства за терапевтичен ефект на лекарствени продукти от групата на ИПП в лечението на рефлукс езофагит при ГЕРБ

Асоциацията Consumer Reports използва данни от клинични проучвания за лечение на рефлукс езофагит при ГЕРБ с различни ИПП и представя метаанализ, оценяващ резултата от лечението с тези лекарства [3]. В резултат на анализа се установява, че всички ИПП са високоефективни за редуциране на стомашните киселини и по този начин помагат при лечението на уврежданията на хранопровода, причинени от гастроэзофагелния рефлукс. Общите доказателства от проучванията, сравняващи лекарствата едно спрямо друго, не показват съществени предимства на един ИПП спрямо

друг. Някои изследвания дават минимално предимство на esomeprazole, но при тях той е прилаган в по-висока доза. В Таблица 2 са представени данните за клинична ефикасност на различните ИПП. Данните са от индивидуални изследвания на ИПП. Представени са резултатите от множество проучвания, в които са получени диапазоните в отговора. Подобряване на симптомите при прием на ИПП в рамките на 4 седмици настъпва при 65 – 77% от случаите. Най-голям е процентът на излекуване на езофагита (средно 90%) при 8-седмично лечение с esomeprazole 40 mg дневно, а относително най-нисък е този процент при pantoprazole 20 mg дневно (77%). Относително нисък е и процентът на излекуване от rabeprazole 20 mg дневно (82%).

Таблица 2. Клинична ефикасност на различните ИПП по данни на Consumer Reports [4]

Международно наименование (INN) и дневна доза	Подобрение на симптомите за 4-седмично лечение (среден% пациенти и диапазон)	Излекуване на езофагита при 8-седмично лечение (среден% пациенти и диапазон)	Превенция на рецидив (% пациенти)
Esomeprazole 20 mg	Няма данни	87 (84-91)	87
Esomeprazole 40 mg	73 (65-82)	90 (88-92)	93
Lansoprazole 30 mg	70 (61-80)	86 (83-90)	91
Omeprazole 20 mg	65 (54-76)	85 (81-88)	86-92
Pantoprazole 20 mg	77 (70-84)	77 (65-88)	55-86
Pantoprazole 40 mg	72 (62-83)	89 (86-92)	78
Rabeprazole 20 mg	69 (52-86)	82 (76-89)	89

## 3. Провеждане на анализа разход-минимизация на лечение на ГЕРБ с ИПП

Лекарствените режими с относително висок и относително нисък клиничен резултат са изключени при провеждане на анализа разход-минимизация, тъй като не удовлетворяват изискването за еквивалентност на терапевтичния ефект. В анализа разход-минимизация за излекуване на езофагита при 8-седмично лечение са включени следните лекарства и дози, които имат сходна клинична ефикасност: omeprazole 20 mg (85%), lansoprazole 30 mg (86%), pantoprazole 40 mg (89%) и esomeprazole 20 mg (87%).

Цените на медикаментите в изследването са регистрирани от системата на „Фармнет“ АД като цени на търговец на едро с ДДС, актуални на 10.01.2017 г. В анализа са включени всички лекарствени продукти с международни непатентни наименования (INN) omeprazole, lansoprazole, pantoprazole и esomeprazole в посочените по-горе дозировки. Пресмятана е цената на курс лечение за 8 седмици с всеки един от посочените ИПП. Данните за клинична ефикасност на различните ИПП и ценовите диапазони на 8-седмично лечение с различни представители на ИПП са представени в Таблица 3.

**Таблица 3.** Данни за клинична ефикасност на различните ИПП и ценови диапазон на 8-седмично лечение с различни представители на ИПП

Международно наименование (INN) и дневна доза	Излекуване на езофагита при 8-седмично лечение (среден% пациенти и диапазон)	Ценовият диапазон за 8-седмичен курс на лечение по цени на търговец на едро с ДДС (лв.)
Omeprazole 20 mg	87 (84-91)	14,06 – 26,56
Lansoprazole 30 mg	86 (83-90)	14,32 – 20,08
Pantoprazole 40 mg	85 (81-88)	7,17 – 38,36
Esomeprazole 20 mg	89 (86-92)	14,06 – 40,48

Като пръв въведен за употреба от групата на ИПП, omeprazole заема основно място сред предпочитанията на специалистите. Има общо 9 лекарствени продукта с международно непатентно наименование omeprazole, като при всички тях дозовата форма е 20 mg. Omeprazole е единственият, който има разрешение да се продава без рецепта, като не се изисква препоръката на лекар и рецепта. Ценовият диапазон за курс на лечение (8 седмици) с omeprazole 20 mg е 14,06 лв. – 26,56 лв. по цени на търговец на едро с ДДС.

Lansoprazole е вторият въведен за употреба ИПП. На пазара в България е наличен под формата на значително малко представители – само 3. Ценовият диапазон за курс на лечение (8 седмици) с lansoprazole 30 mg е 14,32 лв. – 20,08 лв. по цени на търговец на едро с ДДС. Pantoprazole е един от представителите на групата, който има значителна популярност. На пазара са налични 11 лекарствени продукта с международно непатентно наименование pantoprazole, а общо формите, включващи различна дозировка и брой единици, са 15. Ценовият диапазон за 8-седмичен курс на лечение с pantoprazole 40 mg е 7,17 лв. – 38,36 лв. по цени на търговец на едро с ДДС.

Esomeprazole е последният открит и регистриран представител от групата на ИПП. Като най-нов и подложен на множество клинични проучвания, медикаментът е широко застъпен на пазара. Доскоро беше наличен само оригиналният продукт, който беше с патентна защита, но след изтичането на патента през 2012 г. много бързо се появяват генерични продукти, които значително понижават цената му. В момента на българския пазар присъстват 10 различни лекарствени продукта, като общо фор-

мите, включващи различна дозировка и брой единици, са 22. Ценовият диапазон за курс на лечение (8 седмици) с esomeprazole 20 mg е 14,06 лв. – 40,48 лв. по цени на търговец на едро с ДДС.

От анализа е изключен esomeprazole 40 mg, при който ефикасността е по-голяма (90%), но това се постига в доста по-висок ценови диапазон (24,20 лв. – 66,01 лв.). Изключен е и rabeprazole 20 mg поради по-ниска ефикасност (82%), която се постига в ценови диапазон 26,68 лв. – 28,52 лв.

### Обсъждане

Тенденциите към застаряване на населението, увеличаването на потреблението на здравни продукти и хроничните заболявания създават редица предизвикателства пред съвременните модели на здравните системи. Финансиращите институции са поставени под силен натиск от обективната ситуация за повишаване ефективността на здравеопазването и от друга страна – съкращаване на разходите както за болнична медицинска помощ, така и за лекарствени продукти. Направеният анализ разход-минимизация на 8-седмично лечение на езофагита при ГЕРБ с различни ИПП показва голям ценови диапазон – от 7,17 лв. до 40,48 лв. Има голяма разлика в цената на различните представители на групата. В тази връзка генеричните продукти са добра разход-минимизираща алтернатива. Генеричното лекарство е еквивалент на оригиналния фармацевтичен продукт. В Европейския съюз използването на генерични лекарства все повече нараства, тъй като те са по-достъпна алтернатива на оригиналните медикаменти. По отношение на критериите за качество, безопасност и ефективност генеричните лекарства би трябвало да са идентич-

ни с оригиналните медикаменти. Генеричното лекарство предписване и употреба могат да се считат като още един пример на разход-минимизираща терапия, която в редица страни се подкрепя законодателно чрез създаване на генерични лекарствени стратегии. Генеричните лекарства спестяват и средства от публичните фондове. Генеричната конкуренция е най-ефективният начин да се осигури трайно намаляване на цените на лекарствените средства.

Фармакоикономическите анализи трябва да се правят за всяка система на здравеопазване и не могат механично да се пренасят данните от една държава към друга. Например анализът разход-минимизация за лечението на ГЕРБ с ИПП във Финландия показва, че там най-разход спестяваща терапия е тази с lansoprazole, докато за нашата страна се оказва най-разход-спестяваща терапията с някои от лекарствените продукти на pantoprazole.

## Изводи

Инхибиторите на протонната помпа са едни от най-често изписваните лекарства в световен мащаб. Те се използват както за лечение на гастроезофагиална рефлуксна болест, язвена болест, синдром на Zollinger-Ellison, така и в комбинираната терапия за ерадикация на *Helicobacter pylori*. Именно поради това финансовата тежест върху реимбурсиращите институции в резултат на тяхното назначаване значително се увеличава. За да може ефективността им да бъде запазена при сравнително константното им финансиране, се налага добро и правилно управление на разходите, свързани с тяхното заплащане. Във връзка с това са важни резултатите от фармакоикономическите анализи разход-минимизация.

## Литература

1. Позитивен лекарствен списък на НЗОК. <http://www.nhif.bg/web/guest/45.jsessionid=rPL2TxXQzPpWGfq17YcfN6TT97KY13k3nWTDyqyX0CVpby4QhT2k>
2. Регистрирани лекарствени продукти, Изпълнителна агенция по лекарствата. <http://www.bda.bg/images/stories/documents/register/Mp.htm>
3. Birkett DJ. Generics-equal or not? Australian prescriber. 2003; 26: 85-87.
4. Consumer reports best buy drugs. Using the proton pump inhibitors to treat: heartburn and stomach acid reflux. <https://www.consumerreports.org/cro/2013/07/best-drugs-to-treat-heartburn-and-gerd/index.htm>
5. Kivioja A, Linnosmaa I, Vehviläinen A, Vohlonen I. Cost-minimization analysis of treatment of gastroesophageal reflux disease. Implications of varying holding time on conclusions. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2004; 21(2-3): 171-178.

---

### Адрес за кореспонденция:

Проф. д-р Стефка Вълчева-Кузманова, д.м.н.  
Катедра по фармакология и клинична фармакология и терапия,  
Факултет по медицина, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна  
9002 Варна, ул. „Марин Дринов“ № 55  
e-mail: stefkavk@yahoo.com

### Mailing Address:

Prof. Stefka Valcheva-Kuzmanova, MD, PhD, DSc  
Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology and Therapeutics,  
Faculty of Medicine, Medical University „Prof. Paraskev Stoyanov“ – Varna  
9002 Varna, 55, Marin Drinov Str.  
e-mail: stefkavk@yahoo.com

---