Проект!

НАРЕДБА

за изменение на Наредба №16 от 21.11.2019 г. за приемане на фармако-терапевтично ръководство по ендокринология и болести на обмяната (обн. в ДВ, бр. 95 от 2019 г., изм. ДВ, бр. 66 от 2020 г., бр. 59 от 2023 г., бр. 48 от 2024 г.)

§1. Изменя се приложението към член единствен, което се публикува като притурка на интернет страницата на Държавен вестник.

Заключителна разпоредба

§2. Наредбата е приета с Решение на Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти, съгласно Протокол № ..... от ..... г.

ПРЕДСЕДАТЕЛ
ДОЦ. СИЛВИЯ ТЕРЕЗОВА

Приложение към член единствен

ФАРМАКО-ТЕРАПЕВТИЧНО РЪКОВОДСТВО ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ И БОЛЕСТИ НА ОБМЯНАТА

1. ПРОЛАКТИНОМ (E22.1)

Пролактиномите са тумори, произхождащи от лактотрофите, синтезиращи и секретиращи пролактин. В 65% от случаите са микроаденоми (предимно при жените), в 35% от случаите - макроаденоми (по-чести при мъжете). Болшинството от пролактиномите са бенигнени тумори, малигнените варианти са изключително редки.

1.1. Диагноза

Диагностиката на пролактиномите се основава на лабораторни и визуализиращи методи.

1.1.1. Лабораторна диагностика: със съвременните китове е достатъчно еднократно определяне на нивото на серумния пролактин, но трябва да се има предвид, че пролактинът е стресов хормон! За да се избегне преданалитична лабораторна грешка, е необходимо кръвта да се вземе след 20 минути покой /в легнало или седналоположение/.

1.1.2. Образна дигностика – с най-голяма информативна стойност е магнитно-резонансната томография на хипоталамо-хипофизарна област с контрастно усилване наобраза.

1.2. Лечение

Лечението на пролактиномите има 3 основни цели: 1. Нормализиране нивата на пролактина; 2. Контрол на туморния растеж и редукция на туморния обем; 3. Възстановяване на гонадната функция;

Лекарствената терапия е терапия на първи избор при тези хипофизни тумори. Тя е базирана на физиологичната регулация на пролактиновата секреция – допаминовите D2-рецепторни агонисти (DA) са основно средство

при лечението на пролактиномите.

Bromocriptine tabl. 2,5 mg е с доказана ефективност и безопасност, но с чести нежелани реакции от хипотония, ортостатизъм и гастро-интестинални оплаквания, поради което се препоръчва ниска начална доза (1,25 мг вечер преди лягане) с постепенно покачване през 2-3 дни до постигане на оптимална доза. Обичайната дневна доза варира между 5 и 15 мг. Оптималната доза е индивидуална – това е дозата, която осигурава трайна нормопролактинемия, липса на клинична симптоматика и ефективна редукция на туморния обем.

При около 10% от пациентите се наблюдава резистентност към Bromocriptine, която се дефинира като неповлияваща се хиперпролактинемия в продължение на поне 3 месеца лечение на фона на доза от минимум 15 мг дневно.

Нежелани реакции: гадене, повръщане, световъртеж, хипотония с ортостатизъм, умора. При лечение с високи дози са възможни някои редки нежелани реакции: халюцинации, объркаост, ксеростомия, констипация, дискинезия, крампи, зрителни нарушения.

Quinagolide tabl. 25, 50, 75 и 150 µg - не-ерготаминов дериват, който има две основни предимства пред Bromocriptine: може да се прилага в еднократен дневен прием и има по-добра поносимост. Вероятността за клапни лезии при по-високи дози е по-малка в сравнение с другите допаминови агонисти. Обичайната дневна доза при пролактином е 25– 75 µg.

Cabergoline tabl. 0,5 mg е по-нов допаминов агонист, притежаващ три безспорни предимства пред Bromocriptine и Quinagolide: депо-ефект, който позволява двукратно и дори еднократно седмично приложение; по-добра поносимост и по-добър ефект по отношение на нормализиране на пролактинемията и редукция на туморния обем, доказани от няколко сравнителни проучвания. Началната доза е 0,5 мг седмично (в 1 или 2 приема), а оптималната терапевтична доза се достига чрез постепенно покачване с 0,5 мг седмично и ежемесечен контрол на пролактина. Максималната дневна доза не трябва да превишава 3 мг, но такива дози почти никога не се използват при лечение на пролактином. В редки случаи на инвазивни агресивни тумори дозата може да достигне 4,5 – 5,0 мг седмично.

Нежелани реакции: същите като при Bromocriptine, но се изявяват много по-рядко **Контраиндикации**: алергия към Cabergoline; чернодробна недостатъчност, анамнеза за токсикоза на бременността; фиброзна валвулопатия; психози; бременност и кърмене.

До момента няма категорични данни за профибротичен ефект на Cabergoline при пациенти с пролактином за разлика от тези с Паркинсонов синдром, при които обичайните лечебни дози на лекарството са десетократно по-високи. Независимо от това, специално внимание се изисква при пациенти с високи

поддържащи дози, при които изходното и ежегодното ехокардиографско изследване са наложителни.

Хирургично лечение - средство на втори избор при пролактином, тъй като успеваемостта е подобна на тази при лекарствената терапия, но усложненията **са значително по-чести /риноликворея, инсипиден диабет, менингит, хипопитуитаризъм/.**

Индикациите за оперативно лечение са ограничени и включват:

1. Хипофизарна апоплексия (не всички случаи; по клинична преценка);
2. Неуспех от лечението с DA при макропролактином и желание за бременност;
3. Резистентност към лечението с допаминови агонисти;
4. Непоносимост към допаминови агонисти;
5. Изрично желание на пациента за оперативно лечение;

Лъчетерапия

Лъчетерапията е «терапия на отчаянието» при пролактином. От една страна, пролактиномите са слабо лъчечувствителни тумори. От друга страна, лъчетерапията често се последва от изява на хипопитуитаризъм, чиито риск прогресивно нараства с всяка следваща година след извършването й. По-редки, но изключително сериозни усложнения на лъчетерапията могат да бъдат: увреда на зрителния нерв, риск от инсулт и вторични мозъчни тумори.

Индикации за лъчетерапия: неуспех от комбинираното хирургично и фармакологичното лечение при инвазивните макроаденоми и при изключително редките малигнени варианти.

1.3. Продължителност на лечението:

Според последните препоръки към спиране на лечението може да се пристъпи след трайно нормализиране на пролактиновите нива и неустановяване на аденом при визуализиращите методи (магнитно-резонансна томография с контраст) за период от минимум 2 години. Въпреки тези препоръки, наблюдаваните рецидиви са в около 50% от случаите, като 90% от тях са в първата година след спиране на лечението.

При инвазивните макроаденоми лечението на практика е доживотно.

1.4. Проследяване в хода на фармакологичното лечение

1. **Лабораторен контрол:**

Изследване на пролактин 1 месец след началото на лечението за преценка на дозата Изследване на пролактин на 3 месеца при постигната нормопролактинемия Изследване на пролактин на 3 месеца в първата година след спиране на лечението

2. Офталмологичен преглед

Включва визус, очни дъна и периметрия

1. Базално изследване /при поставяне надиагнозата/
2. На 6 месеца в хода налечението
3. На 3 месеца в хода на бременност при жени с пролактином

3. Образна диагностика /МРТ с контрастна материя/

1. Базално изследване /при поставяне на диагнозата/
2. Ежегоден МРТ контрол при микроаденомите и неинвазивните макроаденоми
3. На 2 години при липса на динамика в хода на лечението с ДА при микроаденом
4. На 6 месеца в някои случаи на инвазивен макропролактином
5. Постоперативно /на 3ти месец/ след транссфаноидална аденомектомия
6. Ехокардиография: изходно и ежегодно в хода на лечението с допаминови агонисти, явяващи се агонисти и на 2В субтип серотониновите рецептори /Cabergoline – пълен агонист; Bromocriptine – парциален агонист/

1.5. Критерии за ефективност на лечението:

1. Клиничен критерий – липса на симптоматика /липса на галакторея; редовен менструален цикъл/;
2. Лабораторен критерий – трайно нормализиране на пролактиновите нива – да се изследва серумен пролактин на 3 месеца за контрол;
3. МРТ-обективизирано свиване на хипофизния аденом /в част от случаите с микропролактином до пълно изчезване на аденома при образно изследване/.

2. АКРОМЕГАЛИЯ (МКБ Е22.0)

Акромегалията е клиничен синдром, резултат от повишена секреция на растежен хормон (РХ). РХ е от групата на соматомамотрофните хормони и се секретира от соматотрофите, разположени в предния дял на хипофизата /аденохипофизата/. Общата честота /болестността/ е между 60 и 120 на 1 000 000 население /за България – 90 на 1 000 000 население/. Годишна честота на новооткритите /заболеваемостта/ е 3-4 на 1 000 000 население. Съотношението Мъже/Жени е 1 : 1 /за България - 1 : 2/. Средната възраст на диагностициране е 40-45г.

2.1. Етиопатогенеза

Соматотропните аденоми са най-честа причина - над 95% от случаите. В около 20-40% от случаите са със смесена секреция и на пролактин. Биват микроаденоми - около 25% при диагностицирането и макроаденоми - около 75% при диагностицираното. Рядка

причина е ектопична секреция на ОХРХ /освобождаващ хормон на растежния хормон/ и още по-рядка е ектопична секреция директно на РХ. Най-честата причина за образуването на аденоми в хипофизата са генни мутации. Възможно е при някои случаи да се дължи на нарушен хипоталамичен контрол.

2.2. Клинична картина

Определя се от една страна от хиперсекрецията на РХ и свързаният с него IGF-I, който се произвежда основно в черния дроб. Това води до соматични и метаболитни промени. От друга страна туморният процес в хипофизата може да предизвика компресивна симптоматика, изразяваща се в хипопитуитаризъм, очни и неврологични нарушения.

2.3. Диагноза

При наличие на клинични данни се основава на висок IGF-I, РХ /случайна стойност/, както и липса на супресия на РХ в хода ОГТТ. При хормонално потвърждаване на диагнозата се преминава към образна диагностика - МРТ на хипофиза. Необходими са и допълнителни показатели, основно определящи изявата на усложнения на основния процес.

2.4. Лечение

Лечението на акромегалията е оперативно, консервативно и лъчетерапия.

2.4.1. <u>Оперативното лечение</u> е първоетапно средство за лечение на акромегалията. Извършва се по 2 метода:

2.4.1.1 Трансфеноидална аденомектомия – основен метод

Успехът на този метод при опитен екип е до 60% /преценено до 5 годишен период на проследяване/. При микроаденомите успеваемостта е до 70–85%. При макроаденомите тази успеваемост е до 25-30%, а при гигантските аденоми до 17%. При опитен екип, усложненията са редки до 3–6%. Изразяват се в хипопитуитаризъм, менингит, синузит, риноликворея.

2.4.1.2.Транскраниална аденомектомия:

Този достъп се използва много рядко, само при супраселарна компонента на тумора, обикновено като второетапна операция след транссфеноидална аденомектомия.

2.4.2. <u>Фармакологично лечение: използват се 2 групи лекарствени продукти:</u>

2.4.2.1.<u>Първа група - блокери на секрецията на РХ.</u>

В тази група се включват две подгрупи:

1. ***Соматостатинови аналози (SSA) – използват се дългодействащи соматостатинови аналози:***

Такива са:

- Octreotide – доза 20–40 мг/месечно
- Lanreotide - доза 60–120 мг/месечно
- Pasireotide LAR – доза 40–60 мг на 4 седмици интрамускулно

Нов мултирецепторен соматостатинов аналог с висок афинитет към SST1-, SST2, SST3- и особено към SST5-рецепторите. Пасиреотид има по-силен инхибиторен ефект върху секрецията на растежния хормон от Octreotide.

Разрешен от FDA, но не и в Европа. Перорален соматостатинов аналог Octreotide.

Ефективността на соматостатиновите аналози е до 60%, но достигане на критериите за пълна ремисия се постига при около 30% от пациентите.

Странични ефекти

Такива са: образуване на жлъчни камъни – 25%; влошаване на въглехидратния метаболизъм; алергии – 1-2%

Продължителността на лечението е доживотно.

2. Допаминергични агонисти

Най-често използваният такъв продукт е Cabergoline в доза до 4 мг/седмично. По-рядко се използва Bromocriptine в доза до 15 мг/дн.Техният ефект **е** значително по- слаб. На монотерапия с DA отговарят под 30% от болните, а критериите за пълна ремисия достигат до 10% от пациентите и то само при не много високи изходни нива на PX иIGF-I.

Продължителността на лечението е доживотно.

2.4.2.2.<u>Втора група - рецепторен антагонист</u>

Това е блокер на рецепторите за PX. Намалява синтезата на IGF-I. В тази група има само един продукт - Pegvisomant. Насищащата доза от 80 mg pegvisomant трябва да бъде приложена подкожно под медицинско наблюдение. Максималната доза не трябва да надхвърля 30 mg/ден. Прилага се веднъж дневно под формата на подкожна инжекция. Неговата ефективност е до 65%, изявяваща се в нормализиране на IGF-I. Недостатък е, че не намалява туморния растеж в хипофизата.

Странични ефекти

Най-често съобщаваните нежелани реакции, наблюдавани при ≥10% от пациентите с акромегалия, лекувани с pegvisomant са главоболие 25%, артралгия 16% и диария 13%.

Продължителността на лечението е доживотно.

2.4.2.3.Комбинирано фармакологично лечение – при пациентите, които частично отговарят на лечението с отделните групи препарати. Прилагат се индивидуализирани схеми.

<u>Синергистични комбинации</u>:

- SSA-соматостатинови аналози, DA-допаминовиагонисти
- SSA,Pegvisomant
- SSA, DA,Pegvisomant
- DA,Pegvisomant

Продължителност на лечението - доживотно

2.5. <u>Лъчелечение</u>

Видове:

Фракционирано с ефективност до 75%, но с бавен ефект

Стереотактична хирургия с ефективност до 50%, но с относително по-бърз ефект.

Недостатък на тази терапия е бавно настъпващия ефект и многото странични ефекти.

Странични ефекти на лъчелечението са:

- хипопитуитаризъм
- увреждане на очните нерви
- некроза на мозъчна тъкан и функционални дефицити
- риск от развитие на злокачествени мозъчни тумори
- съдови мозъчни инциденти

Цел на лечението

- Овладяване на обемния процес /премахване на тумора, намаляване на обема му или спиране на нарастването му/, без нарушаване на нормалната хипофизарна функция
- Нормализиране на биохимичните показатели
- Достигане на нормална продължителност на живота за съответната популация
- Овладяване на клиничната картина, причинена от хиперсоматотропизма и обемния процес

Цел – биохимични критерии за контрол на хиперсоматотропизма

- IGF-I – нормален за възрастта, пола и етноса /при лечение с Pegvisomant– единствен критерий/
- РХ случайна стойност - под 2,5 мкг/л /или под 1,0 мкг/л при измерване по WHO 98/574/
- РХ потиснат в хода на ОГТТ – под 1 мкг/л или под 0,4 мкг/л при измерване по WHO 98/574/. Този тест не се препоръчва на фона на фармакологично лечение със соматостатинов аналог.

Акромегалията се характеризира с множество усложнения. Необходимо е лечение и на

усложненията на заболяването. Такива са:

- Хипопитуитаризъм
- Безвкусен диабет
- Сърдечно - съдови усложнения, като най-честите от тях са артериалната хипертония и кардиомегалията/кардиомиопатия с последваща сърдечна недостатъчност.
- Захарен диабет
- Остеоартроза
- Туморобразуване /нодозна струма, полипи на колона и др./
- Сънна апнея

3. СИНДРОМ НА КУШИНГ (E24.0)

Определение: Ендогенният синдром на Кушинг /СК/ е клинично състояние, което е резултат на продължителна ексцесивна секреция на кортизол. То се характеризира със загуба на нормалния механизъм на обратна връзка на хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната ос и на нормалния циркадианен ритъм на кортизоловата секреция.

Класификация:

- *АКТХ зависим (80-85%):*

Болест на Cushing	68 %
Ектопичен АКТХ синдром	12 %
Ектопична секрецияна КРХ	<1%

- *АКТХ независим (15-20%):*

Надбъбречен аденом	10%
Надбъбречен карцином	8 %
Микронодуларна хиперплазия	1%
Макронодуларна хиперплазия	<1%

КРХ – кортикотропин рилизинг хормон

3.1. Лечение на синдром на Кушинг

АКТХ-зависима форма на синдрома на Кушинг

Лечебен алгоритъм при болест на Кушинг



Хирургично лечение на болест на Кушинг (БК): транссфеноидална аденомектомия (ТСА) - метод на избор

- Показания: доказана болест на Кушинг
- *Усложнения:*
    - Инсипиден диабет
    - Хипопитуитаризъм (парциален или панхипопитуитаризъм)
    - Усложнения, свързани с хирургическата интервенция: риноликворея, менингит, енцефалит ит.н.

Успеваемост:

- Микроаденом – ремисия 65-90% след ТСА.
- Макроаденом – ремисия < 65%, по-чести и по-ранни рецидиви след ТСА.
- При БК с нормален ЯМР – показана тотална или парциална хипофизектомия в случай, че интраоперативно не се визуализира аденома– по-рядко се постига ремисия (~ 70%), по-чести усложнения.

- ***Критерии за излекуване:***
    - Изследване през първата постоперативна седмица – сутрешен плазмен кортизол (Fpl)
        - Fpl<50 nmol/l – ремисия 10% до 10 г.

- Fpl>140 nmol/l на 6 седмица постопераитвно – изисква допълнителни изследвания – при изключване на персистиращ СК- по-висок риск от рецидив в следващите години
- Fpl 50-140 nmol/l - ремисия, не са с по-висок риск от рецидив в сравнение с тези с Fpl<50nmol/l

- При разнопосочни резултати- изследване на свободен уринен кортизол (СУК)
  - СУК < 55 nmol/24h -ремисия
  - 55-276 nmol/24h – допълнителниизследвания
  - >276 nmol/24h – персистиращозаболяване

- **Терапевтично поведение при персистираща активност на болестта след ТСА**

1. Реоперация - ТСА - по-нисък % на ремисия (50-70% срещу 65-90%) и по-висок % усложнения. Препоръчва се реоперация възможно най-скоро след доказване на персистиращата активност на болестта.

2. Лъчетерапия – класическа или стереотаксична радиохирургия: ремисия в 50-60% в рамките на 3-5 г. Лъчетерапията не се препоръчва като първоетапно лечение. Показана само при персистираща активност на заболяването. Ефектът настъпва след 1-2 години. Усложнения: хипопитуитаризъм; зрителни, слухови нарушения; главоболие; вторични тумори в полето на облъчване - менингеоми и др.; повишена мозъчно-съдова смъртност!

3. Билатерална адреналектомия: необходимо стриктно проследяване на нивата на АКТХ и ЯМР на хипофиза (риск от синдром на Нелсон). Не се препоръчва превантивна лъчетарапия!

3.1.1. Фармакологично лечение

(*New developments in the medical treatment of Cushing's syndrome. Endocr Relat Cancer 2012 19:R205-R223)*
(Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 100, Issue 8, 1 August 2015, Pages 2807–2831)

Мястото на фармакологично лечение:

- При неуспех от оперативно лечение или при неоперабилен рецидив;
- В очакване изява на ефекта на лъчетерапията;
- Първоетапно – за подготовка на болните за операция.
- Палиативно лечение.

- Видове фармакологично лечение:

1. Лечение насочено срещу процеса в надбъбречните жлези. Блокери на стероидогенезата

- Второетапно лечение след ТСА при болест на Кушинг с/без лъчелечение
- Първоетапно лечение при ектопичен АКТХ синдром и неясно първично огнище
- Допълнително лечение при надбъбречен карцином

2. Лекарствена терапия, насочена срещу тумора на хипофизата.
   - При болни с болест на Кушинг противопоказани за ТСА или с персистиращо заболяване след ТСА
3. Блокери на глюкокортикоидните рецептори – болни със съпътстващ захарен диабет или нарушен глюкозен толеранс, при които е противопоказано оперативно лечение или които са с персистиращо заболяване след ТСА

3.1.2. Лечение, насочено срещу хипофизния тумор (кортикотропинома)

a. Допаминови агонисти: Bromocriptine, Cabergoline
b. Temozolomide (алкилиращ химиотерапевтик)
c. Соматостатинови аналози.

3.1.2.1.Допаминови агонисти- Bromocriptine, Cabergoline

i. ефективност до 25-30% според различните клинични проучвания
ii. Дозировки: Cabergoline: 0,5-7 мг/седмично, продължителност - според преценката на лекуващия лекар;
iii. Bromocriptine - до 3x5 мг дневно, продължителност - според преценката на лекуващия лекар;
iv. Възможна монотерапия или комбинирано лечение.
v. Странични ефекти: гадене, повръщане, главоболие, обща замаяност, фиброза на сърдечните клапи при много висока кумулативна доза.

3.1.2.2. Соматостатинови аналози:

Pasireotide – агонист на соматостатиновите рецептори 1,2,3,5 **– краткодействащ, за субкутанно приложение; флакони 0,3 мг; 0,6 мг; 0,9 мг.**

vi. Ефективност: нормализиране на свободния уринен кортизол в 20% на 6- ти месец от лечението
vii. Дозировки: 600-900 мкг/дн s.c.
viii. Странични ефекти: хипергликемия, дефицит на растежен хормон, стомашно-чревни смущения, холелитиаза, главоболие

Pasireotide LAR – депо-препарат за интрамускулно приложение; доза: начална - 10 мг/на 4 седмици; максимална - 40 мг на 4 седмици.

3.1.2.3.Химиотерапевтици:

- **Temozolomide (алкилиращ химиотерапевтик):** при лечение на агресивни кортикотропиноми, рефрактерни на хирургическо и лъчелечение. Лекарството се използва за лечение на малигнени мозъчни тумори. Болният следва да се насочи за продължаване на лечението към Онкологичен център.

3.2. Лечение, насочено срещу надбъбречните жлези: инхибитори на стероидогенезата

Обща характеристика:

- Бърз ефект, високо ефективни и напълно обратимо действие.
- Не може да се постигне трайно излекуване.
  Представители: Ketoconazole, Aminoglуthetimide, Etomidate

- Проследяване ефекта от лечение: клинична картина и свободен уринен кортизол.
- ЦЕЛ на лечение: нормализиране на свободния уринен кортизол. Ритъмът на кортизола не е задължително да се възстанови!

А). Ketoconazole

- Първоначално и основно използван като противогъбичковосредство
- Начин на действие: блокира ензимите: 20,22 desmolase (CYP11A1), 17 α hydroxylase-17,20 lyase (CYP17), 11β-hydroxylase(CYP11B1).
- Дозировка: 2x200 mg до 3x400 mg (макс 1200-1600 mg) p.o. Продължителност - по преценка на лекуващия лекар.
- Странични действия:
  - Хепатотоксичност: покачване на чернодробните ензими (в 5-10% от случаите) до фулминантен хепатит (1/15 000). Възможно покачване на ензимите до 2-3 пъти, обикновено преходно. Необходимо е стриктно проследяване на чернодробната функция!
  - Стомашно-чревни оплаквания
  - Сърбеж
  - Гинекомастия, хипогонадизъм
  - Инхибира 1-алфа хидроксилирането на 25(OH)D – води до намаляване на нивата на 1,25(OH)2D икалций.

Б) Aminoglуthetimide

- Антиконвулсивно средство

- Начин на действие: блокира ензимите: 20,22 desmolase (CYP11A1), 11β-hydroxylase(CYP11B1).
- Дозировка: 2x500 mg до 2x1000 mg (макс 2000 mg) p.o. Продължителност – по преценка на лекуващия лекар.
- Странични действия: астения, обриви, хипотиреоидизъм, хемотологични отклонения, с времето – толеранс към лекарствения продукт.

В) Etomidate - имидазолов дериват, който се прилага като анестетик.

- Като страничен ефект е установено потискане на надбъбречната функция.
- Обичайната доза е 2.5 - 3.0 mg/час венозно в зависимост от базисните кортизолови нива.
- Etomidate е ефективен адренолитик, който действа бързо, но неговата употреба е ограничена поради парентералното му приложение.

Г) Адренолитици – o,p'DDD o,p'DDD (орто,пара'дихлоро-дифенил-дихлороетан)

Начин на действие: цитотоксичен ефект върху надбъбречно-коровите клетки: "химическа адренолектомия" + блокиране на стреоидогенезата: 20,22 desmolase (CYP11A1) и 11β-hydroxylase (CYP11B1).

- Ефектът настъпва бавно
- Дозировка: 3-4 g – max. 12 g. Продължителност – по преценка на лекуващия лекар.
- Липофилно вещество, натрупва се в мастната тъкан, дълъг полуживот, бавно настъпване на ефекта. Не винаги ефектът е траен.
- Оценка на ефекта от лечение - свободен уринен кортизол и слюнчен кортизол.
- o,p'DDD ускорява чернодробния метаболизъм на глюкокортикоидите – при настъване на хипокортицизъм - необходими по-високи дози на заместващо лечение с кортикостероиди).
- Странични ефекти:
    - Стомашно-чревни: гадене, безапетитие, повръщане
    - Чернодробно увреждане -холестаза
    - Неврологични: атаксия, депресия
    - Хиперхолестеролемия
    - Гинекомастия
    - Тератогенен ефект /2-5години/

3.3. Блокери на глюкокортикоидните рецептори :

- Mifepristone – 300-1200 мг дневно.

3.4. Лечение на ектопичен синдром на Кушинг

1. Лечение, насочено срещу тумора: хирургично (метод на избор).
2. Лечение, насочено срещу надбъбречните жлези (в случай на неуспех от хирургичното лечение)
    - Лекарствена терапия (обичайно: блокери на стероидогенезата или блокерина глюкокортикоидните рецептори, много рядко допаминови агонисти или соматостатинови аналози) – разгледани по-горе *или*
    - двустранна адреналектомия.

3.5. Лечение на АКТХ-независима форма на СК:

Метод на избор: оперативно лечение

- Кортизол продуциращи аденоми: едностранна аденомектомия или при невъзможност адреналектомия (по ендоскопски път или класическа лапаротомия).
- Кортизол продуциращи карциноми – едностранна адреналектомия, при наличие на метастази - по възможност отстраняване на метастазите по оперативен път (най-вече чернодробни).
- АКТХ- независими микро- и макронодулерни хиперплазии – двустранна адреналектомия.

Усложнения на оперативното лечение: тромбоемболични усложнения (висок риск!); хематом около бъбрека или оперативната рана, инфектиране на оперативната рана и др. Постоперативно съществува риск от хипокортицизъм – болните следва да се хоспитализират в специализирано ендокринологично отделение/клиника и след изследване да се започне системно заместващо лечение (глюкокортикоиди и минералокортикоиди при необходимост). При двустранна адреналектомия заместващото лечение е до живот. При едностранна - до възстановяване на функцията на контралатералната жлеза.

При надбъбречни карциноми освен оперативното лечение се провежда и

Лекарствена терапия с цел регресия на тумора и метастазите.

- Резултати: 25-30 % регресия натумора
- При видимо тотално отстраняване на надбъбречния карцином приложението му води до увеличаване на преживяемостта 2-3пъти.
- Първоетапно лекарствено средство: o,p'DDD самостоятелно или в комбинация с Ketoconazole – разгледанипо-горе.

При авансирали карциноми: химиотерапия: Etoposide, Doxorubicin, Cisplatin, самостоятелно или в комбинация с o,p'DDD. Болният се насочва за провеждане на химиотерапията в Онкологичен център.

Резултати от комплексното лечение на пациентите със синдром на Кушинг

- Доказано персистиране на метаболитните отклонения на 5 г. след постигане на ремисия на заболяването
- Персистиране на психични и когнитивни промени.
- Трайно влошено качество на живот.
- Скелетни деформации от евентуални фрактури, влошаващи допълнително физическия и функционален капацитет на пациентите.

Нови препарати:

- Levoketoconazole – перорална форма
- Osilodrostat (LCI699) – перорална форма

4. ХИПОПИТУИТАРИЗЪМ (МКБ Е23.0)

Хипопитуитаризмът представлява състояние на частична или пълна недостатъчност на хормоналната секреция от предния дял на хипофизата.

Може се подраздели на:

- ✓ вроден или придобит;
- ✓ първичен /хипофизен/ или вторичен/хипоталамичен/;
- ✓ органичен или функционален;
- ✓ латентен или манифестен;
- ✓ изолиран или множествен.
- ✓

Хипопитуитаризмът може да възникне в резултат на няколко типа причини:

- ✓ тумори;
- ✓ съдови нарушения;
- ✓ инфилтративни процеси;
- ✓ черепно-мозъчни травми;
- ✓ имунологични нарушения;
- ✓ ятрогенно въздействие;
- ✓ инфекции;
- ✓ идиопатичен хипопитуитаризъм;
- ✓ изолиран хипопитуитаризъм;

4.1. Хипопитуитаризъм – клинична картина

Кортикотропен дефицит: *Остър* - изтощение, слабост, гадене, повръщане, съдов колапс;

Хроничен - слабост, бледост, анорексия, отслабване, хипогликемия; при деца - забавен растеж

Тиреотропен дефицит: умора, запек, зиморничавост, увеличаване на теглото, суха кожа, косопад, брадикардия, дрезгавост, забавени ментални процеси.

Гонадотропен дефицит: *Деца* - забавен пубертет; *Жени* - загуба на либидо, диспареуния; олигоменорея, аменорея, инфертилитет, остеопороза, преждевременна атеросклероза; *Мъже* - загуба на либидо, нарушена сексуална функция, редуцирано окосмяване; намалени мускулна и костна маса, анемия.

Растежен дефицит: *Деца* - забавен растеж; *Възрастни* - влошено качество на живот и намален физически капацитет. Увеличена мастна маса и редуцирана мускулна маса. Намаляване на костната минерална плътност и повишаване на сърдечно-съдовия риск.

На изследване за дефицит на РХ подлежат всички възрастни, при които са налице: анамнеза за дефицит на растежен хормон в детска възраст; заболяване на хипоталамо-хипофизарната област и/или оперативно/ лъчелечение в тази област; анамнеза за травма на главата; други тропни дефицити.

4.2. Хипопитуитаризъм – диагноза

- **Базисни изследвания на хипофизарните хормони:**
- ✓ *Адренокортикална ос:* серумен кортизол в 8 ч;
- ✓ *Тиреоидна ос:* св. Т4, ТСХ;
- ✓ *Гонадна ос:*

  -мъже – ЛХ, ФСХ, тестостерон;

  -жени – ЛХ, ФСХ, естрадиол, прогестерон;
- ✓ Пролактин;
- ✓ IGF-1;

-ниското за съответната възраст ниво на IGF-1 (при отсъствие на декомпенсиран захарен диабет, тежко чернодробно увреждане и др.) е достатъчно за доказване на хипосоматотропизъм при наличие на поне 3 други тропни дефицити, доказана в детството генетична аномалия или необратима структурна лезия в хипоталамо-хипофизарната област като причина за хипопитуитаризъм.

- **Стимулационни тестове за предната хипофиза**

- тест със Синактен, тест с кортикотропин – освобождаващ хормон;
- тест с тиреотропин освобождаващ хормон;
- тест с гонадотропин освобождаващ хормон;
- комбиниран тест с освобождаващи хормони;
- инсулин-индуцирана хипогликемия: „Златен стандарт” за доказване на

хипосоматотропизъм е пик на растежния хормон в хода на теста < 5.1 мкг/Л). Когато той е противопоказан (при анамнеза за епилепсия, ИБС, преживян ОМИ или ИМИ, промени в ЕКГ, напреднала възраст), следва да се приложат: тест с РХРХ + Arginine и/или стимулационен тест с глюкагон.

- При съмнение за изолиран хипосоматотропизъм е необходимо потвърждаването му посредством 2 стимулационни теста. Нормалното за съответната възраст ниво на IGF-1 не изключва хипосоматотропизъм. Преди извършването на тестове следва да е преустановено евентуално предшестващо лечение с РХ най- малко един месец преди динамичния тест. Необходимо е също адекватно заместване на останалите хипофизарни тропни дефицити.

4.3. Хипопитуитаризъм – лечение

1. Лечение на водещата причина
2. Хормонално заместващо лечение

Цели:

= Достигане на адекватна хормонална субституция ;

= Възстановяване на нарушените физиологични процеси;

= Възстановяване на качеството на живот чрез обучение на болните.

Хипосоматотропизъм - заместващото лечение с **човешки рекомбинантен растежен хормон** при възрастни цели подобряване на качеството на живот, на телесния състав и структура, на костната минерална плътност и на сърдечно-съдовия риск.

Човешки рекомбинантен растежен хормон

- началната доза зависи от възрастта на пациента: при лица < 30 год – 0.4/0.5 мг дневно (при подрастващи могат да се прилагат и по-високи начални дози); при лица > 30 год – 0.2/0.3 мг дневно (при по-възрастни пациенти се прилагат минимални дневни дози от 0.1/0.2 мг с по-бавно титриране). Опитът при пациенти > 60 год е ограничен.
- при дозирането следва да се вземат предвид и пола на пациента, както и наличието на съпътстваща перорална естроген-заместваща терапия при жени.
- лечението се титрира през 1-2 месеца, като увеличаването на субституиращата доза следва да бъде с по 0.1-0.2 мг до достигане на серумни нива на IGF-1 около средата на нормата за съответната възраст. Препоръчва се приложението на най-ниската ефективна доза, която не води до нежелани реакции.
- Минималната продължителност на терапията за разгръщане на пълния ефект на аРХ е 2 години, като при липса на ефект от лечението може да се обсъди преустановяването му.

Somatrogon

- Somatrogon е показан за лечение на деца и юноши на възраст на и над 3 години с нарушения в растежа поради недостатъчна секреция на растежен хормон. Somatrogon е гликопротеин, състоящ се от аминокиселинната последователност на човешкия растежен хормон, свързана с едно копие на С-терминалния пептид (CTP) от бета веригата на човешкия хорионгонадотропин при N- края и две копия на CTP в С-края. Somatrogon се свързва с рецептора за растежен хормон и повишава серумната концентрация на IGF-1.
- Препоръчителната доза е 0,66 mg/kg телесно тегло, прилагана веднъж седмично чрез подкожна инжекция, като започването и мониторирането на терапията следва да се осъществява от детски ендокринолог с опит в лечението на хипосоматотропизъм.
- Somatrogon не е показан при деца със затворени епифизи и възрастни пациенти.

Противопоказания за заместващо лечение с растежен хормон и Somatrogon:

- Наличие на данни за активен туморен процес
- Остро критично състояние
- Пролиферативна диабетна ретинопатия
- Интракраниална хипертензия
- Свръхчувствителност към активното или помощните вещества
- Бременност и кърмене

Нежелани лекарствени реакции и странични явления при употреба на растежен хормон:

- Периферни отоци;
- Парестезии;
- Артралгии и миалгии;
- Синдром на карпалния тунел;
- Доброкачествена интракраниална хипертензия, гинекомастия (изключително редки).

Мониториране на заместващото лечение следва да се извършва на всеки 6 месеца след достигане на оптималната субституираща доза с оценка на клиничния отговор, както и на:

- Нежелани или странични реакции;
- Обиколка на талия; плазмена глюкоза на гладно, липиден профил;
- Поддържане стойностите на IGF-1 около средата на нормата за съответната възраст;
- Заместващото лечение във връзка с останалите тропни дефицити (възможно е понижаване на нивата на CT4 и серумния кортизол);

- МРТ на хипоталамо-хипофизната област за преценка на динамиката в размерите на туморната формация (ако такава е налична при стартиране на терапията);
- Остеоденситометрия (най-рано 2 години след започване на лечението);
- Антидиабетната терапия при диабетици (възможно влошаване на инсулиновата чувствителност)

Хипокортицизъм – препоръчва се заместително лечение с кортикостероиди: Hydrocortisone (20 мг/дневно); Prednisone – (5-7,5 мг/дневно). Обичайно не е необходимо добавяне на минералокортикоиди.

- Ефект от лечението – мониторирането на терапията се базира на клиничните признаци поради липса на обективен лабораторен показател.
- Странични ефекти - остеопороза, хипертония, затлъстяване, нарушен глюкозен толеранс и др. /подробности в раздел надбъбреци/.
- По време на леки заболявания се препоръчва увеличаване на пероралната доза 2-3 пъти.
- При сериозни заболявания /травми, операции/ се прилагат венозни апликации на Hydrocortisone 100-150мг/дневно.
- Задължително е пациентите да носят постоянно гривна, която да обозначава болестта им, така че при спешен случай да им бъде поставен кортикостероид!

Хипотиреоидизъм - преди започване на тиреоидна субституция трябва да се изключи кортизолов дефицит, за да не се провокира Адисонова криза поради ускорен кортизолов клирънс. Лечението с кортикостероиди предшества приемането на Levothyroxine.

- Началната доза на лекарството зависи от възрастта и съпътстващите заболявания на пациента;
- fT4 – маркер за адекватна доза, който следва да се поддържа в горната трета на референтния интервал. При предозиране на тиреоидните хормони е възможен неблагоприятен ефект върху сърдечно-съдовата система /предсърдно мъждене/ и костната плътност /особено на фона на други предпоставки като хипогонадизъм и дефицит на растежен хормон/.

Хипогонадизъм - провежда се стандартна хормоно-заместителна терапия при жени и субституция с андрогени – при мъже;

- При желание за фертилитет – рекомбинантни форми на ФСХ и ЛХ. При хипоталамична лезия – пулсативна терапия с LH-RH /подробности в разделите мъжки и женски хипогонадизъм/.

4.4.Комбинирано лечение на панхипопитуитаризъм

- Хипокортицизъм: Prednisone 5-7.5 mg/d; Hydrocortisone 15-30mg/d.
- Хипотиреоидизъм: Levothyroxine 100-200mcg/d.

- Хипогонадизъм: ХЗТ с естрогени и гестагени при жени; субституция с тестостерон при мъже;
- Растежен хормон;
- Adiuretin SD при съпътстващ инсипиден диабет.

Лечението при хипопитуитаризъм /тотален или парциален/ е доживотно. Пациентите следва да бъдат информирани за рисковете от самоволно преустановяване на лечението.

5. БЕЗВКУСЕН ДИАБЕТ (E23.2; N25.1)

Безвкусният диабет (БД) е клиничен синдром, който се характеризира с повишена екскреция на урина с ниско относително тегло поради абсолютен или относителен дефицит на антидиуретичен хормон, резистентност към действието на хормона или ексцесивен прием на течности.

5.1. Видове:

- Централен безвкусен диабет (E23.2)
- Нефрогенен безвкусен диабет (N25.1)
- Гестационен безвкусен диабет
- Първична полидипсия (психогенна, дипсогенна)

5.2. Клинична картина и усложнения:

- Полиурия 5-20 л дневно с последваща полидипсия. Никтурията е честа и може да бъде първо оплакване. При децата заболяването може да се изяви като енуреза;
- Безсъние, неврастенни оплаквания;
- При безсъзнание или недостатъчен прием на течности - дехидратация, хипертонична енцефалопатия и смърт;
- При тежка полиурия - разширение на пикочния мехур и пиелокаликсната система дохидронефроза;
- При деца с нелекувана бъбречна форма на безвкусен диабет - забавен растеж и хипертрофия на генитоуринарния тракт.

5. 3. Диагноза:

- БД трябва да се подозира при диуреза над 4 л за 24 часа /30-40 мл/кг/24ч/ и относително тегло на урината под 1005 /уринен осмолалитет под 200 мосм/кг/.
- Клирънс на свободната вода - с положителен знак /плазменият осмолалитет е по-висок от уринния/ и проба с жадуване;
- Разграничаването на централен от нефрогенен БД се извършва чрез теста с

Adiuretin SD;

- ❖ При необходимост може да се извършват допълнителни тестове (никотинова проба, определяне на плазмен вазопресин, тест с хипертоничен разтвор на натриев хлорид);
- ❖ Образни изследвания по преценка от специалист.

5.4. Лечение:

Цел: да се намалят чувството на жажда и полиурията до степен, която позволява на пациента да поддържа нормално качество на живот. Продължителността и интензитета на терапията се определят индивидуално за всеки пациент.

5.4.1. При централен безвкусен диабет- основно е субституиращото лечение с:

Desamino-8-D-arginine vasopressin **- (DDAVP, desmopressin)** синтетичен аналог на вазопресина:

- ❖ Дезаминирането на първата аминокиселина цистеин повишава антидиуретичния ефект,
- ❖ Заместването на лявовъртяща аргинин с дясновъртяща на 8-мо място намалява пресорното му действие и удължава ефекта му.

Странични ефекти - главоболие, гадене, подуване на носната лигавица, ринити, зачервяване на лицето, коремни болки. При болни със сърдечно-съдови заболявания по-високите дози могат да предизвикат стенокардия и повишение на кръвното налягане. Резистентност, дължаща се на продукция на автоантитела, практически не се наблюдава. Развитието на хипонатремия /при адекватно определена доза на лекарствен продукт/ е рядко и обикновено говори за нарушения в центъра на жаждата или неспазване на терапевтичните препоръки от страна на пациента. Може да бъде индикация за спиране на лечението с ***Desamino-8-D-arginine vasopressin*** и преоценка на диагнозата.

При предозиране се наблюдава задръжка на течности, хипонатриемия, водна интоксикация (мониториране на телесно тегло, наличие на отоци, серумен натрий).

Асимптомната лека хипонатриемия се лекува чрез спиране на приложението на desmopressin и ограничаване на приема на течности. При тежка хипонатриемия болният се хоспитализира в интензивно отделение и се прилагат инфузии на хипертоничен разтвор на натриев хлорид.

Форми на приложение:

- ❖ Перорални форми: табл. 0.1 мг и табл. 0.2 мг. Средна дневна доза – 0.1-0.2 mg три пъти дневно.
- ❖ Назален шпрей/назални капки: Дневна доза: 5-40 μg /1-8 капки/, разделени на 1-3

приема/дневно.

- Парентерални препарати /ампули 4 μg/ml за s.c., i.m., i.v./, имат 5-10 пъти по-мощен ефект от интраназалните форми. Използуват се рядко - при деца, болни след оперативни интервенции и болни с намалена резорбция през носната лигавица. Дневната доза е 2-4 μg мускулно или венозно.

Други нехормонални препарати:

- ***Carbamazepine*** – табл. 200 mg; стимулира освобождаването и периферния ефект на вазопресина. Прилага се в постепенно повишаващи се дози до поддържаща: 2-3x200 mg/дневно.

- ***Диуретици***: техният парадоксален антидиуретичен ефект се обяснява с негативния солев баланс, който предизвикват и намалената гломерулна филтрация, в резултат на което се увеличава реабсорбцията на изоосмотични течности в проксималния нефрон. *Най-често се използуват салидиуретиците*: Hydrochlorothiazide т. 25 mg в дневна доза 25-50 mg и Chlorthalidone - 50-100 г дневно. В редки случаи се наблюдава хипокалемия, което налага периодично проследяване на серумния калий и евентуално приемане на калиеви препарати.

5.4.2. При нефрогенен безвкусен диабет:

- Хранителен режим с намалено съдържание на протеини и NaCl с цел намаляване на осмотичнотонатоварване;
- Салидиуретици;
- Блокери на простагландиновата синтеза - тъй като PGE2 инхибира ефекта на вазопресина на ренално ниво – *Indomethacin.* Доза 100-150 mg дневно, самостоятелно или в комбинация с тиазиди има добър ефект при някои болни с нефрогенен безвкусен диабет. Комбинацията от хипонатриева диета и стандартни дози Hydrochlorothiazide, Amiloride или Indomethacin може да снижи полиурията с 50-70%.
- ***Amiloride /***amiloride hydrochloride/. Средство на избор за лечение на безвкусен диабет, индуциран от литий /при липса на бъбречно увреждане/. Вероятно Amiloride блокира литиевата реабсорбция в дисталния нефрон. Ефектът му е подобен на този на тиазидните диуретици. ***Комбинирането на Amiloride и тиазиди*** има адитивен ефект и намалява опасността от хипокалемия.
- ***Високи дози Desamino-8-D-arginine vasopressin*** /200-400 μg назално през 8 часа/ са ефективни при болни с парциална форма на нефрогенен безвкусен диабет. Практически това лечение не се прилага поради високата цена.

5.4.3. ***При дипсогенен безвкусен диабет:*** не са намерени фармакологични средства, чрез които да се ограничи приема на вода при болни с психогенна полидипсия или дипсогенен безвкусен диабет.

- Лечението с ***Desamino-8-D-arginine vasopressin*** и Chlorothiazide намалява полиурията, но може да доведе до водна интоксикация. Chlorpropamide е без ефект.
- При болните с дипсогенен безвкусен диабет приемането на малки дози Adiuretin

SD вечер преди лягане може да намали никтурията. Освен това, спадането на плазмения осмолалитет потиска жаждата преди да е настъпила значителна задръжка на течности. Няма опасност от водна интоксикация, тъй като приемът на вода е намален през нощта. Необходимо е обучение за адекватен прием на вода.

5.4.4. ***При гестационен безвкусен диабет*****:** единственото ефикасно средство е ***Desamino-8-D- arginine vasopressin.*** Препоръчва се в същите или малко по-високи дози от тези при централния безвкусен диабет.

- ❖ Трябва да се има предвид, че по време на бременност нормалните стойности на плазмения осмолалитет и натрий спадат с около 5mEq/l.
- ❖ Лечението следва да се прекрати при отзвучаване на безвкусния диабет, т.е. 1- 2 седмици след раждането.
- ❖ Adiuretin SD се екскретира в малко количество в млякото, но тъй като абсорбцията през гастроинтестиналния тракт е слаба, лекарствения продукт не оказва влияние върху водния баланс на детето.

Критерии за ефективност на лечението:

- липса на клиничнасимптоматика
- поддържане на нормален воден баланс с диуреза около 2-3 л/24 ч при липса на симптоми на предозиране /водна интоксикация;
- нормални серумни електролити.

6. ПЪРВИЧЕН АЛДОСТЕРОНИЗЪМ (E26.0)

6.1.Определение:

- група от нарушения, при които продукцията на алдостерон е несъответно висока, относително автономна по отношение на ренин-ангиотензиновата система (РАС) и не се потиска при натоварване с натрий.

6.2.Цел на лечението

- Да се намалят усложненията и смъртността свързани с артериалната хипертония, хипокалиемията, бъбречната и сърдечно-съдовата увреда. Нормализирането на артериалното налягане не е единствена цел на лечението, защото високите нива на алдостерон допълнително са свързани с повишен сърдечно-съдов риск. Следователно основен компонент на лечението е нормализиране на циркулиращия алдостерон или блокиране на минералокортикоидните рецептори.

6.3.Диагноза

- Диагнозата на първичния алдостеронизъм се поставя чрез:
  - изследване на съотношението алдостерон/ренин

– осъществяване на потвърдителен тест /В България най-често се използва Каптоприлов тест/

6.4.Диференциална диагноза и лечение

- Съществуват две основни форми на първичнияалдостеронизъм:
  - Аденом на Кон
  - Идиопатичен хипералдостеронизъм
    - Диференциалната диагноза се поставя чрез използването на образни методи /компютърна томография на надбъбречните жлези/
- Лечението при аденома на Кон е оперативно, а при идиопатичната форма- с **лекарствени продукти**

6.5.Лекарствена терапия:

Spironolactone

- Прилага се при идиопатичния алдостеронизъм и при пациенти с аденом на Кон, при които оперативното лечение е невъзможно или нежелателно
- Основен лекарствен продукт на избор е Spironolactone - антагонист на минералокортикоидните рецептори, прогестерон- рецепторен агонист, андроген-рецепторен антагонист
- Началната доза е 12.5–25 mg/дневно еднократно
- Титрирането на дозата до максимална 100 mg/дневно трябва да се осъществява според нивото на серумния калий.

Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество Spironolactone или към някое от помощните вещества в таблетките
- Тежка бъбречна недостатъчност
- Хиперкалиемия или хипонатриемия (К ≥ 5.5 ммол/л; Na 130 ≤ммол/л)
- Бременност и кърмене
- При болни с креатининов клирънс <60 ml/min·1.73m2 трябва да се използва внимателно поради риск от хиперкалемия

Нежелани лекарствени реакции

- Свързани с ендокринната система
- Мъже

- Гинекомастия
- Намаляване на либидото
  - Жени

– Менструални нарушения, аменорея

– Окосмяване, понижаване на гласа
– Електролитни нарушения
– Хиперкалиемия, хипонатриемия

Eplerenone

- При изява на нежелани лекарствени реакции при употребата на Spironolactone се препоръчва използването на Eplerenone
- Eplerenone - високо селективен антагонист на минералокортикоидните рецептори
- Началната доза на eplerenone е 25 mg еднократно или двукратно дневно с титриране до максимална доза от 100мг/дн
- Eplerenone е с по-ниска анти-хипертензивна ефективност в сравнение със Spironolactone

Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество Eplerenone или към някое от помощните вещества в таблетките
- Тежка чернодробна и бъбречна недостатъчност
- При болни с креатининов клирънс <60 ml/min·1.73m2 трябва да се използва внимателно поради риск от хиперкалемия.

Нежелани лекарствени реакции

- Ниска честота на странични ефекти, свързани с ендокрината система
- Хиперкалиемия
- Нарушена бъбречна функция

Мониториране на лекарствената терапия

- През първите 4-6 седмици да се осъществява често мониториране на калий, креатинин и артериално налягане, особено при пациенти с бъбречна недостатъчност или захарен диабет
- В последващия период мониторирането се основава основно на клинични показатели /нива на артериалното налягане/

Критерии за ефективност на лечение:

- излекуване на артериалната хипертония при оперативно лечение
- подобряване на контрола на артериалната хипертония/редуциране на останалата антихипертензивна терапия
- нормализиране на електролитите, постигане на нормокалиемия.

7. ФЕОХРОМОЦИТОМ (Е27.5)

Определение: Феохромоцитомът е невроендокринен тумор, произхождащ от надбъбречната медула. Туморите, произхождащи от екстраадреналните хромафинни клетки, се наричат параганглиоми и могат да се развият от всеки отдел на трункус симпатикус.Тези тумори синтезират и секретират в супрафизиологични количества катехоламини и техните метаболити, а в редки случаи – и други пептидни хормони.

Клинична картина: Артериалната хипертония е водещ синдром при 90% от болните, като обичайно е с кризисен ход, много често тежка, резистентна на конвенционалната антихипертензивна терапия или малигнена (с ретинопатия, изразена протеинурия, енцефалопатия). При около 60% от случаите хипертонията е трайна, с насложени кризи, с голяма лабилност и бързи вариации в стойностите на артериалното налягане.В останалите 40% са налице само хипертонични кризи, а артериалното налягане в междукризисния период е нормално. Класическата триада главоболие, изпотяване и сърцебиене насочва към феохромоцитом, но не рядко заболяването протича атипично, а в една десета от случаите дори липсва хипертония (при т.нар.„тихи феохромоцитоми").

Диагностика: Диагнозата се базира на лабораторни и образни методи.

7.1. <u>Лабораторна диагностика</u>:

7.1.1. **Изследване на уринни метанефрини в 24-часова урина, събрана след хипертонична криза** – «златен стандарт» в диагностиката на феохромоцитом. Специфичност 94%; сензитивност- 97%. Нормални нива на уринните метанефрини след криза изключват диагнозата феохромоцитом.

7.1.2. **Изследване на плазмени метанефрини** – Има много висока сензитивност /99%/, но по-ниска специфичност /89%/ от изследване на уринните метанефрини. По-добра информативна стойност има при фамилните форми и за откриване на феохромоцитом при скрининг на надбъбречните инциденталоми.

7.2. <u>Образна диагностика:</u>

Компютърна томография (CT): има 93-100% сензитивност при надбъбречните феохромоцитоми, около 90% сензитивност при екстра-адреналните.

Магнитно-резонансна томография (MRI) – по-голяма информативна стойност – хиперинтенсен образ в T2; по-висока сензитивност от CT за екстраадреналните феохромоцитоми

Сцинтиграфия с meta-iodobenzylguanidine (MIBG) – структурен аналог на норадреналин, който го измества и се складира в секреторните гранули – по този начин се визуализира хромафинна тъкан. Сензитивност – 77-90%; специфичност 95-100%.

Позитронно-емисионна томография (PET) с 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) или 18F-fluorodopamine. При търсене на параганглиом е препоръчително извършването на хибридно изследване – **MIBG/SPECT-CT** или **PET/SPECT-CT**, при което едновременно се определя локализизацията и могат да се определят точните размери и характеристики на тумора.

7.3. Лечение:

7.3.1. Оперативното лечение е първоетапно във всички случаи на феохромоцитом с изключение на късно диагностицираните иноперабилни пациенти с малигнен тумор с множествени хематогенни метастази.

7.3.2. Предоперативна подготовка има 2 основни цели: трайно нормализиране на артериалното налягане и възстановяване на плазмения обем. Пациентът с феохромоцитом трябва да бъде насочен за оперативно лечение след поне двуседмична предоперативна подготовка с цел да се намалят до минимум периоперативните усложнения.

Алфа-адренергични блокери са средство на първи избор при пациентите с феохромоцитом. На втория или третия ден от α-адренергичната блокада, след овладяване на хипертонията, пациентите трябва да започнат диета с високо съдържание на сол (≥5000 mg дневно) с цел възстановяване на намаления плазмен обем. С внимание трябва да се подхожда при болни със застойна сърдечна или бъбречна недостатъчност. Началните и максималните дози на отделните лекарства, както и страничните им ефекти са посочени в таблица 1. ***Phenoxybenzamine*** е некомпетитивен, дългодействащ, неспецифичен (α-1 плюс α-2) α-адренергичен блокер. Селективните a1-адренергични блокери ***Prazosin, Terazosin и Doxazosin*** се предпочитат пред phenoxybenzamine поради по-краткия им плазмен полуживот и по-редките нежелани реакции.

Продукти с алфа- и бета-блокираща активност (***Labetalol, Carvedilol***) могат да бъдат използвани, но трябва да се има предвид преобладаващата β- антагонистична активност и да бъдат комбинирани с алфа-блокер.

β-адренергични блокери трябва да се назначават само в случаите на неовладяема тахикардия или аритмия, на втори етап, след постигната ефективна α-адренергична блокада, тъй като самостоятелно им приложение крие риск от хипертонични кризи поради неопозираната α-адренергична стимулация с последваща вазоконстрикция. Тези лекарствени продукти трябва да се дават предпазливо при болни с бронхиална астма, застойна сърдечна недостатъчност и катехоламинова кардиомиопатия. Препоръчва се да се започват с много ниски дози.

Калциевите антагонисти се добявят на втори етап, при неадекватен контрол на артериалното налягане на фона на монотерапия с алфа-блокер. За предпочитане е използването на препарати от недихидропиридинов тип с оглед брадикарния им ефект.

Таблица 1. Перорални лекарствени продукти, използвани в лечението на

феохромоцитом.

Лекарство	Доза, мг/дн	Странични реакции
α-Адренергични блокери		
Phenoxybenzamine	20 – 100	Ортостатична хипотония, тахикардия, миоза,назална конгестия, диария, потискане на еякулацията, умора
Prazosin	1 – 20	Ефект на първата доза, замайване, сънливост, главоболие, умора, палпитации, гадене
Terazosin	1 – 20	Ефект на първата доза, замъглено зрение, замайване, назална конгестия, гадене, периферен оток, палпитации, сомнолентност
Doxazosin	1- 20	Ефект на първата доза, ортостаза, периферен оток, умора, сомнолентност
Комбинирани α- и β-адренергични блокери		
Labetalol	200 – 1200	Замайване, умора, гадене, назална конгестия, импотентност
Калциеви антагонисти		
Verapamil	120 – 360	Оток, замайване, главоболие, зачервяване, гадене, диспепсия
Инхибитори на катехоламиновата синтеза		
α-Methyl-ρ-L-tyrosine	1000 - 4000	Седация, диария, безпокойство, кошмари, кристалурия, галакторея, екстрапирамидна симптоматика

Инхибиторите на катехоламиновата синтеза (α-Methyl-paratyrosine) се използват при болни, при които не е постигнат ефект с другите лекарства, при иноперабилни болни или при пациенти, при които се налагат манипулации върху тумора (например, радиочестотна аблация на метастази).

7.3.3. Лечение на хипертоничните кризи

За лечението на хипертоничните кризи, предизвикани от феохромоцитом, средство на избор са венозните алфа-блокери – ***Phentolamine.*** Той е краткодействащ неселективен α-адренергичен блокер под форма на лиофилизирана субстанция във флакони от 5-mg. Дозите и режимите на приложение на различните лекарствени продукти са показани в Таблица 2. **Sodium nitroprusside** е алтернативен вариант. Като мощен вазодилататор той е идеален за интраоперативно повлияване на хипертонични епизоди поради бързото начално действие и краткотраен ефект. За овладяване на кризите може да се използва и ***Clonidin***, който е централен адреномиметик, реагиращ с

пресинаптичните α2–рецептори в понтомедуларните синапси и периферните NA неврони и постсинаптичните α2 – рецептори в мозъка. Той намалява артериалното налягане, сърдечната честота и ударния обем без съществено да повлиява периферната съдова резистентност.
Предпочитани средства при сърдечните аритмии са Lidocain и Esmolol.

Таблица 2. Интравенозни лекарства, използвани за лечение на феохромоцитом.

Лекарство	**Доза**
За артериалната хипертония	
Phentolamine	1 мг i.v. пробна доза, след което 2 до 5 мг i.v. болус при нужда или на постоянна инфузия
Nitroprusside	За безопасни се приемат инфузии в доза 2 мкг/кг телесно тегло в минута, а дози по-високи от 4 мкг/кг в минута могат да доведат до цианидно отравяне в рамките на 3 часа. Дози над 10 мкг/кг в минута рядко се използват, а максималната доза не трябва да превишава 800 мкг/min
Nicardipine	Начална доза от 5.0 mg/час, след което скоростта на инфузията може да бъде увеличена с 2.5 мг/час на всеки 15 мин до максимлана скорост от 15мг/час
Clonidin	амп. 0,01% 1 мл /=0,1 мг/ i.m или i.v./разтворен в 10 мл физ.р-р/- много бавно венозно
За сърдечните аритмии	
Lidocaine	Начална терапия с болус от 1 до 1.5 мг/кг (75 до 100 мг); при нужда допълнителни болуси от 0.5 до 0.75 мг/кг (25 до 50 мг) могат да бъдат прилагани на всеки 5 до 10 минути до максимална доза от 3 мг/кг. Продължава се с поддържаща инфузия от 2 до 4 мг/мин (30 до 50 мкг/кг в минута), съобразена с кръвните нива и с променения метаболизъм (сърдечна недостатъчност, чернодробен застой)
Esmolol	Първоначална насищаща доза от 0.5 мг/кг се влива за една минута, последвана от поддържаща инфузия от 0.05 мг/кг в минута за следващите 4 минути. В зависимост от търсеният камерен ефект поддържащата инфузия може да бъде продължена със скорост 0.05 мг/кг в минута и увеличена стъпаловидно (със стъпки от 0.1 мг/кг в минута до максимум 0.2 мг/кг в минута), като всяка стъпка продължава ≥4минути.

7.3.4. Поведение по време на анестезията и хирургичната интервенция
Хирургичното отстраняване на феохромоцитома е процедура, свързана с висок риск, поради което трябва де се извършва от екип с голям опит. Сутринта преди операцията трябва да се приемат последните орални дози на α- и β-адренергичните блокери.Трябва да се избягва прилагането на phentanyl, ketamine и morphine, защото те

могат да стимулират освобождаването на катехоламини от феохромоцитома.Трябва да се избягва също и блокирането на парасимпатикусовата нервна система с atropine sulphate поради опасност от тахикардия. Въвеждането в анестезия може да се извърши с венозно инжектиране на propofol, etomidate, barbiturates в комбинация със синтетични опиоиди. От газовете за анестезия трябва да се избягват halothane и desflurane. Необходимо е мониториране на сърдечносъдовите и хемодинамичните показатели, както и продължително измерване на интраартериалното налягане и сърдечния ритъм.Ако болният е със застойна сърдечна недостатъчност или намалени сърдечни резерви, необходимо е мониториране на белодробното капилярно wedge налягане.

Оперативно лечение: Класическата операция е свързана с 2% перионеративна смъртност. При лапароскопската хирургия е налице 10 пъти по-малък риск /0,2% смъртност/, но този метод е приложим само при по-малките феохромоцитоми /максимум до 6-8 см/. Лапарскопската адреналектомия може да премине в отворена адреналектомия при наличие на адхезии, инвазии или недостатъчен хирургичен опит. При малигнен тумор трябва да се направи възможно най-широка резекция. Ако преоперативно е планувана двустранна адреналектомия, болният трябва да получи глюкокортикоиди непосредствено преди операцията. При болни със синдрома на VHL трябва да се направи билатерална адреналектомия със запазване на надбъбречната кора. При абдоминалните параганглиоми се препоръчва отворена лапаротомия с достъп по предната срединна линия. За отстраняването на параганглиомите в областта на шията, гръдния кош и пикочния мехур би трябвало да се формират екипи със специалисти от различни области. Сърдечните феохромоцитоми може да наложат трансплантация на сърце. Ако по време на хирургичната интервенция са извършвани манипулации и върху двете надбъбречни жлези, като потенциална причина за постоперативна хипотония трябва да влезе в съображение надбъбречната недостатъчност.

7.3.5. Постоперативно поведение

Ако се установи хипотония по време на операцията (след отстраняване на тумора) или в постоперативния период се налага възстановяване на плазмения обем: около 2–3 л физиологичен разтвор в деня преди и 0.5–1.5 пъти от общия кръвен обем на пациента в първите 24–48 часа след отстраняването на тумора. Полуживотът на metyrosine и phenoxybenzamine е 12 часа, поради което са необходими около 36 часа за възстановяване на симпатикусовата авторегулация. След този период настъпва повишение на бъбречния кръвоток, АН и сърдечната честота стават стабилни. Заместването с течности се определя от стойностите на АН, сърдечната честота, централното венозно налягане и диурезата.

В ранния постоперативен период може да се наблюдава хипогликемия, което налага мониториране на кръвната захар.

При някои пациенти хипертонията може да продължи 4-6 седмици постоперативно.

7.3.6. Проследяване: Постоперативно трябва да се изследват фракционирани катехоламини и метанефрини в 24 часова урина. Препоръчва се изследването да се извърши поне 2 седмици след оперативната интервенция. Нормалните резултати предполагат пълно отстраняване на феохромоцитома. След операцията веднъж годишно

трябва да се изследват фракционирани уринни катехоламини или метанефрини или плазмени метанефрини. При доказан малигнен тумор един път годишно се налага провеждане на биохимични и образни изследвания за търсене на метастази или мултиплени първични тумори. Проследяване чрез CT или MRI не е необходимо, освен в случаите, когато метанефрините и/или катехоламините са високи или когато още при откриването на тумора са били установени леко повишени нива на катехоламини/метанефрини.

8. АДИСОНОВА БОЛЕСТ (E27.1)

8.1. Първична надбъбречна недостатъчност

8.1.1. Определение: состояние, свързано с недостатъчна продукция на хормоните, секретирани от надбъбречната кора

8.1.2. Етиологична класификация: АВТОИМУНЕН: 80% от случаите ТВС НА НАДБЪБРЕЦИТЕ: 20% отсл. РЕДКИ ПРИЧИНИ: под 1% от случаите:

1. хеморагия и инфарциране на надбъбреците /менингит, сепсис,антикоагуланти/;
2. вируси /грип, HIV,CMV/;
3. бактерии /луес, бруцелоза/;
4. гъбички /кандидоза, хистоплазмоза, кокцидиомикоза,бластомикоза/
5. двустраннаадреналектомия;
6. метастази /БД, мл.жлеза, меланом, ГИТ/;
7. лимфоми;
8. инфилтративни заболявания /амилоидоза, хемохроматоза/;
9. грануломатозни /саркоидоза/;
10. Лекарства /цитостатици, блокери на стероидогенезата/;
11. Вродена надбъбречнокоровахипоплазия;
12. Вродени ензимни дефекти в стероидогенезата;
13. Адренолевкодистрофия и адреномиелоневропатия.

8.1.3. Клинична картина: водещите синдроми и симптоми са следните:

АСТЕНОАДИНАМИЯ - ранен симптом; от сутринта при събуждане; прогресира през деня; задълбочава се при физическа активност и интеркурентни заболявания; съчетава се и с психическа астения;

РЕДУКЦИЯ НА ТЕГЛО – значителна! Следствие на намаления апетит, резорбция на хранителни вещества, ↓резорбция, ↓ белтъчен метаболизъм, дехидратация;

МЕЛАНОДЕРМИЯ – от повишените нива на МСХ. Засяга откритите части на тялото; новите цикатрикси;

- физиологичните хиперпигментации се засилват /аксили, перинеум, гънките на дланите, ареолите/;
- поява на патологични пигментации под езика /патогномонични/, венци, букална мукоза;

ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЕН СИНДРОМ: безапетитие; гадене; повръщане; абдоминални болки /т.нар. Адисонови стомашно-чревни кризи/;

ХИПОТОНИЯ С ОРТОСТАТИЗЪМ: обичайно АН <90/60;

ХИПОГЛИКЕМИИ: сутрешни /след нощния глад!/; провокирани от физическо натоварване, алкохол, гладуване;

АНЕМИЯ: нормохромна, нормоцитна;

ПОЛОВИ НАРУШЕНИЯ: намалено либидо; намалено пубисно и аксиларно окосмяване; менструални нарушения- олиго- и аменорея /от изразената редукция на тегло/;

ПСИХИЧНИ СИМПТОМИ: апатия; негативизъм; паметови нарушения; депресия.

8.1.4. Диагноза

- Диагнозата на Адисоновата болест се поставя чрез:
  - изследване на нивата на серумния кортизол и адренокортикотропния хормон /АКТХ/
  - при необходимост осъществяване на допълнителни тестове /тест със Синактен/

8.1.5. Цел на лечението

- Цел на лечението: адекватно заместване на липсващите глюко- и минералокортикоиди без да се допуска предозиране

8.1.6. Лечение – доживотно заместващо лечение

8.1.6.1. Препарати с доминираща глюкокортикоидна активност:

- Hydrocortisone табл. 10 мг; 20 мг; ампули 100 мг
- Prednisone, табл. 5мг
- Prednisolone, табл.5мг

- Използват се в доза 5-10мг/дневно

Нежелани лекарствени реакции

- Покачване на теглото
- Артериална хипертония
- Хирзутизъм
- Поява на стрии, акне, петехии, забавено заздравяване нарани
- Менструални нарушения
- Афективни нарушения /раздразнимост, еуфория, депресия и лабилност на настроението,възбудимост,безпокойство/

8.1.6.2. Препарати с минералокортикоидна активност

- Fludrocortisone acetate, табл. 0,1мг

Противопоказания: хиперчувствителност към fludrocortisone или някои от другите компоненти на продукта; системна гъбична инфекция

Нежелани лекарствени реакции

- Артериална хипертония
- Отоци
- Застойни явления в кръвообращението
- Хипокалиемия
- Хипокалиемична алкалоза

Мониториране на лечението

- Клинично - за симптоми на предозиране- кушингоидни симптоми /проследяват се артериално налягане, телесно тегло, наличие на стрии и отоци/
- Биохимично – електролити; плазмена ренинова активност /ПРА/- показател за заместването с минералокортикоиди

Критерии за ефективност на лечението

- постигане на нормотония/подобряване на ортостатизма и хипотонията
- нормализиране на електролитите

9. ЖЕНСКИ ХИПОГОНАДИЗЪМ (E28.8; E28.3; Q96.0; E23.0; E23.3)

Намаление или отпадане на яйчниковите функции в резултат на увреждане на гонадите (първичен или хипергонадотропен хипогонадизъм) или при засягане на регулиращото действие на хипофизата, съотв. хипоталамуса (вторичен или хипогонадотропен хипогонадизъм).

9.1. Към женския хипогонадизъм спадат:

- Овариална дисфункция E 28.8
- Синдром на Търнър Q 96.0; Q96.1 Кариотип 46,X iso (Xq); Q96.2 Кариотип 46,X със структурно абнормална полова хромозома, различна от iso (Xq); Q96.3 Мозаицизъм, 45,X/46, XX или XУ; Q96.4 Мозаицизъм, 45,X/друга клетъчна линия (линии) с абнормална полова хромозома; Q96.8 Други варианти на синдрома на Turner; Q99.1 46,XX с ивицести гонади;
- Хипопитуитаризъм E23.0
- Хипоталамична дисфункция E 23.3
- Първична яйчникова недостатъчност E28.3

9.2. Диагнозата се поставя въз основа на:

- клинични признаци за отпадане на яйчниковата хормонална секреция
- ановулация, съответно аменорея.

9.3. ЗАМЕСТВАЩО ЛЕЧЕНИЕ С ХОРМОНИ

С лечението се цели:

Предизвикване и поддържане на вторичните полови признаци и сексуалната функция, включително (псевдо-) менструации, а също укрепване и поддържане на костната минерална плътност.

Чрез хормонално заместване с периферни яйчникови хормони не е възможно подобряване на репродуктивната функция. За възстановяването и поддържането ѝ (по правило при хипогонадотропния хипогонадизъм) се прилага хормонално лечение с гонадотропини, съответно clomiphene citrate, но поради опасност от усложнения (свръхстимулационен синдром) този вид терапия се извършва в екип или самостоятелно от гинеколог.

Монохормоналната терапия с естрогени се прилага само при хистеректомирани жени или при млади момичета за ограничен период от време с цел инициране на пубертета.

Комбинираната терапия включва естрогени и гестагени по установена схема.

Прилагани лекарствени форми:

Таблетки, съдържащи естрогени като Estradiol hemihydrate и Estradiol valerate самостоятелно или в комбинация с levonorgestrel, dydrogesterone, cyproterone acetate, norgestrel, norethisterone acetate и др.
Пластири с estradiol hemihydrate и др.

Таблетки с гестагени: dydrogesterone, lynestrenol, norethisterone acetate, medroxyprogesterone.

Противопоказания:

- неизяснено генитално кървене
- активно чернодробно заболяване
- дълбоки венозни тромбози
- остро тромбоемболично заболяване
- ендометриален карцином
- карцином на млечната жлеза

Мониториране на лечението:

- клинично – развитие и поддържане на женския фенотип
- ултразвуково проследяване на ендометриалната дебелина;
- периодически – контролен преглед от гинеколог;
- ултразвуково проследяване на млечните жлези.

Лечение с Clomiphene citrate:
Показания:

- жени с ановулаторни менструационни цикли
- хипоталамична аменорея
- лутеинова недостатъчност

Започва се с 25 – 50 мг дневно за 5 дни, при липса на успех дозата се покачва на 100, евентуално на 150 мг дн. С това лечение се цели да се стимулира овулацията, съответно забременяването.

Нежелани и странични явления:

- свръхстимулиране на яйчниците (рядко с този лекарствен продукт)
- дискомфорт в млечнитежлези
- гадене, повръщане

9.4. КРИТЕРИИ ЗА ЕФЕКТИВНОСТ НА ЛЕЧЕНИЕТО

- предизвикване и поддържане на вторичните полови признаци и сексуалната функция, включително (при желание) – редовни (псевдо-)менструации;
- корекция на инфертилитета, когато това е възможно;
- поддържане на костната минералнаплътност

- добро качество на живот.

10. СИНДРОМ НА ПОЛИКИСТОЗНИТЕ ЯЙЧНИЦИ (СПКЯ) (E28.2)

Хронично нарушение, изявяващо се с ановулация и с хиперандрогенизъм.

Синдромът е най-честото ендокринно нарушение при жените **в репродуктивна възраст** – засяга **5–14%** от тях.

10.1. Диагнозата се поставя въз основа на два от следните три критериите от Ротердамския консенсус:

- Биохимичен и/или клиничен хиперандрогенизъм (E28.1 Хиперандрогения)
- Хронична ановулация
- Поликистични яйчници (≥ 12 фоликула във всеки яйчник с размер 2-9 mm)

След изключване на други нарушения

При синдрома на поликистичните яйчници е повишено серумното ниво на общия тестостерон, на свободната фракция на тестостерона (в най- висок % от случаите) и/или серумното ниво на ДХЕАС. В последно време за определяне на яйчниковия резерв, като по-добър метод от ултразвувото изследване на яйчниците се наложи определянето на серумното ниво на антимюлеровия хормон (АМХ).

От жените със синдрома:

- 40 -70% са с наднормено тегло или със затлъстяване,
- 75% отговарят на критериите за резистентност към инсулина,
- Метаболитен синдром се наблюдава у 62% от жените със СПКЯ и затлъстяване.

Синдромът се асоциира с повишен риск от развитие на рак на:

- ендометриума
- гърдата
- яйчниците

При СПКЯ е повишена честотата на:

- захарен диабет тип2
- метаболитен синдром
- сърдечно-съдови заболявания

10.2. Лечение

Цел:

- овладяване на симптомите
- предпазване от потенциалните усложнения
- преодоляване на ановулацията, съответно на инфертилитета

Лекарства:

- Орални контрацептиви
- Антиандрогени
- Кломифен цитрат
- Ароматазни инхибитори
- Рекомбинантен ФСХ
- Дългодействащи агонисти на GnRH
- 5α-редуктазни инхибитори

Лечението с последните три продукта следва да се извършва в екип или само от гинеколог.

Орални контрацептиви: Ethinylestradiol или estetrol в комбинация с различни гестагени/ антиандрогени като cyproterone acetate, chlormadinone acetate, dienogest, levonorgestrel, desogestrel, drospirenone.

Лечението се извършва по схема.

Използват се в случаите, когато на пациентката не предстои бременност. Лечението има благоприятен ефект върху регулиране на цикъла и по отношение на хиперандрогенията – хирзутизъм, акне.

Clomiphene citrate:

Започва се с 25–50 мг дневно за 5 дни, при липса на успех дозата се покачва на 100, евентуално на 150 мг дневно.

С това лечение се цели да се стимулира овулацията, съответно забременяването. Ефектът върху хиперандрогенните прояви е несигурен и ограничен.

Противопоказанията и при двете групи продукти са същите, както заместващото лечение с естрогени.

Инсулинови очувствители: Metformin

В последните години това лечение се наложи като първостепенно поради водещия патогенетичен фактор на инсулинова нечувствителност.

Може да се назначава и на момичета след навършване на 13 години.

Лечението с metformin спомага за:

- преодоляване на хиперинсулинизма и стероидната дисфункция
- регулиране на овулацията и повишаване на фертилитетния потенциал
- Лечението с metformin възстановява овулациите и повишава възможността за забременяване, особено когато се комбинира с clomiphene citrate.

*Нежелани и странични действия на metformin***:**
Гастроинтестинални: диария, гадене или повръщане, флатуленция, коремен дискомфорт.

Лактатна ацидоза – крайно рядко при момичета и жени в млада и средна възраст.

Редукция на чревната абсорбция на витамин B12 .

*Metformin не бива да се използва заедно с***:**
cimetidine, ranitidine, digoxin, amiloride, quinidine, triamterene, trimethoprim, vancomycin, йодсъдържащи контрастни вещества **Мониторирането** се извършва чрез:

- менструален календар
- ултразвуково проследяване на фоликуларния растеж
- ултразвуково определяне на дебелината на ендометриума
- определяне на серумното ниво на АМХ
- определяне на серумното ниво на общия тестостерон (ев. и на свободната фракция на тестостерона)

10.3.КРИТЕРИИ ЗА ЕФЕКТИВНОСТ НА ЛЕЧЕНИЕТО:

- редукция на признаците на хиперандрогения (акне, хирзутизъм)
- преодоляване на ановулацията, съответно на инфертилитета
- регуларизиране на менструалния цикъл;
- предпазване от потенциалните метаболитни (захарен диабет, ССЗ) и неметаболитени усложнения на болестта (ендометриална хиперплазия и др.)
- добро качество на живот.

11. МЪЖКИ ХИПОГОНАДИЗЪМ (E29.1; Q98.0; E89.5; E23.0)

Намаление или отпадане на една от функциите на тестисите - ендокринната (хормоналната) или екзокринната (сперматогенната), или на двете заедно. Хипогонадизмът може да възникне при увреждане на самите тестиси (първичен или хипергонадотропен хипогонадизъм) или при засягане на регулиращото действие на хипофизата, съотв. хипоталамуса (вторичен или хипогонадотропен хипогонадизъм).

Към мъжкия хипогонадизъм спадат:

- Тестикуларна хипофункция E29.1
- Синдром на Клайнфелтър Q98.0
- Хипофункция на тестисите след медицински процедури E89.5

Хипогонадизмът може да съпътства и:

- Хипопитуитаризъм E23.0
- Хипоталамична дисфункция E23.3
- Метаболитен синдром E66.8
- Диабет тип 2 E11.1-11.9;

11.1.Диагнозата мъжки хипогонадизъм се поставя въз основа на:

- клинични признаци за отпадане на тестикуларната хормонална секреция,
- ниски нива на общия тестостерон в кръвния серум.

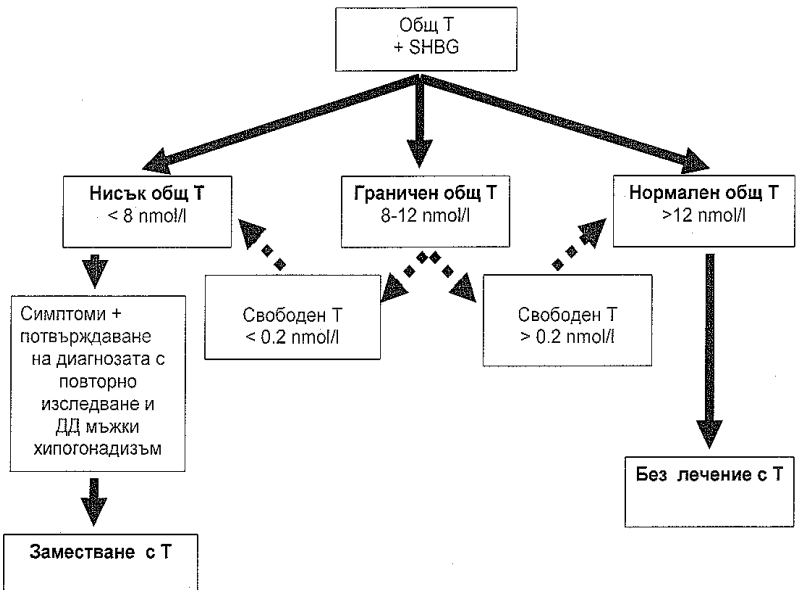
Мъжете със затлъстяване и с метаболитен синдром и всички с намалено либидо и еректилна дисфункция подлежат на изследване и при ниски стойности на тестостерона – на заместване при положение, че няма противопоказания.

11.1.1. ЗАМЕСТВАЩО ЛЕЧЕНИЕ С ТЕСТОСТЕРОН

При стойности на общия тестостерон **над 12 nmol/l** не се налага заместващо хормонално лечение.

Когато нивото на общия тестостерон е трайно **под 8 nmol/l** е необходимо извършването на хормонална субституция, която при липса на противопоказания в повечето случаи е *пожизнена*.

При серумно тестостероново ниво между тези две стойности **(8 – 12 nmol/l)** заместване с тестостерон се предприема според наличните симптоми и при понижена свободна фракция на тестостерона.



Продукти:

- комбинация от тестостеронови естери: тестостеронов пропионат, тестостеронов фенилпропионат, тестостеронов изокапроат и тестостеронов деканоат (за мускулно приложение);
- тестостеронов ундеканоат (за мускулно приложение);
- тестостерон –гел.

11.1.2. С лечението се цели:

Предизвикване и поддържане на вторичните полови признаци и сексуалната функция, укрепване и поддържане на костната минерална плътност.

Серумното ниво на тестостерона в хода на заместващото лечение следва да се поддържа около средата на нормата за млади здрави мъже.

Чрез хормонално заместване с тестостерон не е възможно подобряване на репродуктивната функция (сперматогенезата). За възстановяването и поддържането й (по правило при хипогонадотропния хипогонадизъм) се прилага друго хормонално лечение.

11.1.3.Противопоказания

А. Абсолютни:

- карцином на простатната жлеза,
- карцином на glandula mammae,
- свръхчувствителност към тестостерон.

Б. Относителни:

- еритроцитоза и хипервискозитет,
- нетретирана сънна апнея,
- изразена доброкачествена простатна хиперплазия,
- некомпенсирана тежка сърдечна недостатъчност.

11.1.4. Нежелани и странични действия на тестостероновото лечение:

- омазняване на кожата и акне,
- оплешивяване от мъжки тип,
- покачване на хематокрита (обикновено при по-възрастни мъже),
- гинекомастия,
- потискане на сперматогенезата,

- предизвикване или утежняване на сънна апнея

11.1.5. Мониториране на лечението:

- клинично – поддържане на мъжкия хабитус,
- серумно ниво на общия тестостерон – в края на първите три месеца след включване на лечение и след това по преценка ежегодно;
- хематокрит и PSA – преди и на всеки три месеца през първата година след започване на лечението и след това – веднъж/годишно;
- ректално туширане – преди и на третия месец от включване на лечението, след това според възрастта на пациента и указанията за скрининг на простатен карцином.

11.2. ЗАМЕСТВАЩО ЛЕЧЕНИЕ С ГОНАДОТРОПИНИ

При вторичен хипогонадизъм и желание за бременност:

- тестостерон не се дава или хормоналното заместване с тестостерон се прекратява, като се преминава към инжектиране на рекомбинантен ФСХ или човешки менопаузален хормон + човешки хорингонадотропин.

Мониториране:

- размери на тестисите
- серумен тестостерон
- спермограма

Странични действия: Относително малко, предимно гинекомастия.

Продължителност - Лечението продължава до поява на сперматозоиди в еякулата и/или настъпване на бременност. Успех по отношение на индуциране на сперматогенеза се наблюдава в 80 – 96%, а за забременяване – 38 – 51% от случаите с хипогонадотропен хипогонадизъм.

Нормогонадотропен идиопатичен инфертилитет, вкл. необструктивна азооспермия:

Ефектът от гонадотропното лечение не е така сигурен и приложението му е спорно.

11.3.КРИТЕРИИ ЗА ЕФЕКТИВНОСТ НА ЛЕЧЕНИЕТО:

- редукция на симптомите на хипоандрогенемия, предизвикване/поддържане на вторичните полови признаци и сексуалнатафункция;
- поддържане на серумното ниво на тестостерона в хода на заместващото лечение около средата на нормата за млади здрави мъже;

- укрепване и поддържане на костната минерална плътност;
- преодоляване на инфертилитета, когато това е възможно;
- добро качество на живот.

12. МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ (E66.8)

12.1. Дефиниция: Метаболитният синдром представлява комплекс от взаимно свързани рискови фактори за развитие на захарен диабет и сърдечно-съдови заболявания. Тези рискови фактори включват дисгликемия, дислипидемия, артериална хипертония и висцерален тип затлъстяване.

12.2. Критерии за диагноза

През 2010 год. работна група към Българския институт "Метаболитен синдром" (БИМС) изготви национален консенсус за поведение при МС, който предлага следните критерии:

√ ***Повишена обиколка на талията*** **- за мъже ≥ 94 cm, за жени ≥ 80 cm**

√ ***Повишени нива на триглицеридите*** ≥ 1.7 mmol/l или прием на лекарствени продукти за повишени нива на триглицеридите;

√ ***Намалени нива на HDL-холестерола*** **-** по-малко от 1.0 mmol/l за мъже, по-малко от 1.3 mmol/l за жени или прием на лекарства за намалено ниво наHDL-холестерола;

√ ***Повишено артериално налягане*** **-** систолно ≥ 130 mmHg и/или диастолно ≥ 85 mmHg, или прием на антихипертензивни лекарства при анамнеза за хипертония;

√ ***Повишена плазмена глюкоза на гладно*** ≥ 5.6 mmol/l или прием на лекарствени продукти за хипергликемия.

Според БИМС се изисква наличието на поне 3 от горепосочените критерии за да се приеме наличие на метаболитен синдром.

12.2.1. Диагностични процедури при пациенти с метаболитен синдром

Задължителните диагностични процедури при пациенти с един или няколко от компонентите на метаболитния синдром трябва да включват:

1. Физикален преглед: измерване на ръст, тегло, обиколка на талията; изчисляване на ИТМ и HOMA индекс.
2. Лабораторни показатели: СУЕ, ПКК, кръвна захар на гладно, ОГТТ с изследване на инсулинови нива /по преценка/, липиден профил (TChol, LDL, HDL, TG), креатинин, пикочна киселина, трансаминази (ASAT, ALAT); електролити (K,Na); обща урина

При ЗД тип 2: КЗП; HвA1c; CRP; микроалбуминурия + горепосочените рутинни биохимични показатели.

12.3.Лечение и проследяване на пациентите с метаболитен синдром

Основните принципи на лечението на пациентите с метаболитен синдром включват:

1. Нефармакологично повлияване / режим, диета, физическа активност
2. Лекарствена терапия

Успехът от лечението на метаболитния синдром се определя от степента на корекция на комплекса от рискови фактори, които формират диагнозата при съответния пациент.

За оценка на ефекта от лечението са въведени таргетни нива за всеки един от компонентите на МС.

Рисков фактор	**Прицелно ниво**	**Уточнение**
Обиколка на талията	мъже <94 cm, жени <80 cm	Ежегоден контрол при АН>130/85, но < 140/90; При данни за хипертония контрол при всяко посещение при лекар
ИТМ	< 25 kg/m2	
Артериално налягане	< 130/80 mmHg	
Общ холестерол	<4.5 mmol/l, желателно <4.0	Липидният профил следва да се определя ежегодно при нормални стойности, а при отклонение и/или терапия – попреценка
Серумен LDL-C	<2.5 mmol/l, желателно <2.0	
Серумен HDL-C	мъже >1.0 mmol/l, жени >1.2 mmol/l	
Серумен не - HDL-C	< 3.4 mmol/l	
Триглицериди	< 1.7 mmol/l	
Кръвна захар на гладно	< 5.6 mmol/l	Кръвната захар на гладно

Кръвна Захар 2 ч.след хранене	< 7.8 mmol/l	се определя след 12-часово гладуване, ежегодно при нормални стойности.
HbA1c при ЗД2	< 6.5%	

12.4.Алгоритъм на лечение и проследяване на пациентите с метаболитен синдром

Удобен за клиничната практика е предложения от КБИМС **тристъпален алгоритъм** на поведение:

I. Първа стъпка: Оценка на риска

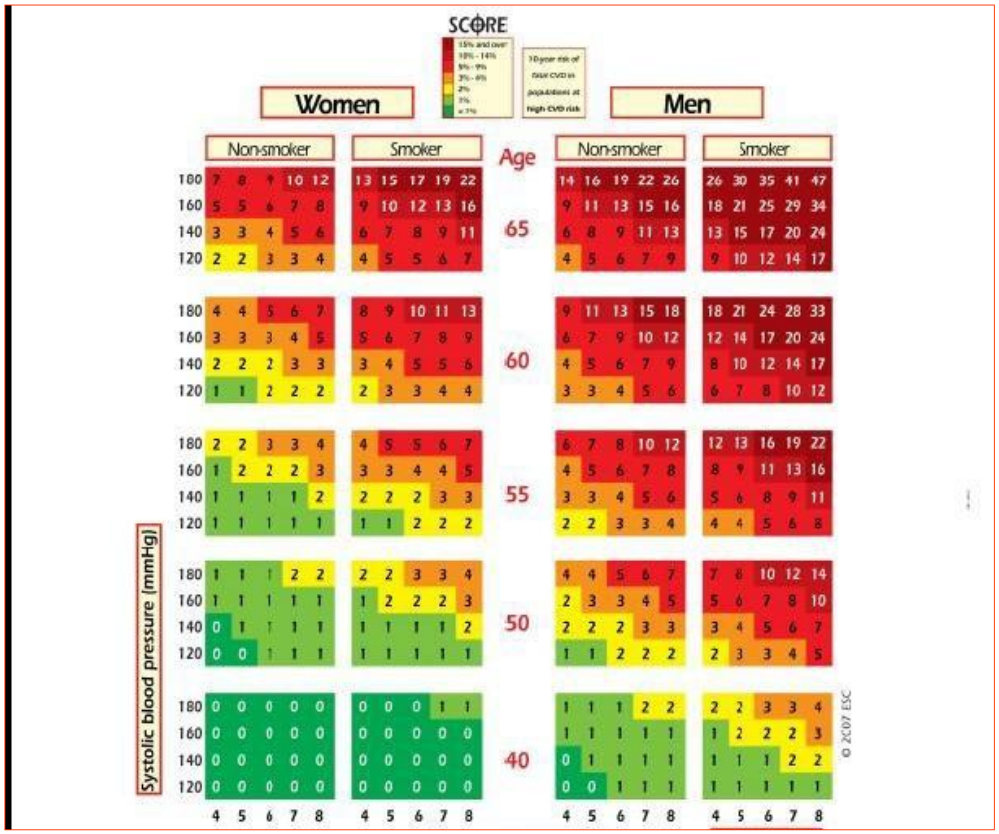
Препоръчва се да се определи глобалния 10-годишен риск за поява на коронарна болест на сърцето или сърдечно-съдово заболяване при пациентите с метаболитни нарушения.

Според експертната група на БИМС **SCORE** е най-точната система за оценка на риска в Европейската популация, като е и най-лесна за широко приложение. Поради това КБИМС препоръчва нейното използване.

За българските пациенти с МС следва да се възприемат следните стойности за оценка нариска:

- **много висок (10-годишен риск за смърт > 15%),** клинично изявена атеросклеротична болест /преживяни коронарни инциденти или и метаболитен синдром
- **висок риск (10-годишен риск 10-15%),** диагностицирана коронарна болест или захарен диабет
- **умерен риск (5-10%)** и поне 2 големи рискови фактора

Съобразно определения риск при пациентите с метаболитни нарушения следва да се въздейства активно върху конкретните рискови фактори.



II. Втора стъпка: Промяна в начина на живот

Конкретните мерки включват: понижение на телесното тегло, повишена физическа активност, промяна на хранителните навици, антиатерогенна хипокалорийна диета, отказ от тютюнопушене.

III. Трета стъпка: Лекарствено лечение

Лекарственото лечение се налага като следващ етап при пациентите, при които промяната в начина на живот е невъзможна или неефективна.

Патофизиологичното лечение на МС се свежда до патофизиологично лечение на отделните компоненти, които го формират.

12.5. Лекарствено лечение на дислипидемията

Интензивността на терапията се определя от абсолютния 10-годишен риск за развитие на ССЗ. Прицелните нива на липидните стойности по време на терапията зависят от оценката на риска.

- **при умерен риск** - цел на терапията е да се постигнат нива на LDL-C<3.4 mmol/l, а на не-HDL-C < 4.1mmol/l.

- **при високорискови** болни прицелните нива са <2.5 mmol/l за LDL-ch и <3.4 mmol/l за не-HDL-C.
- **при много висок риск** прицелните нива за LDL-C се понижават под 2.0mmol/l.

12.6. Антилипемични лекарства

12.6.1.Статини

Продукти и дозов режим

- **Atorvastatin** - филм табл. 10, 20 и 40 mg; начална доза - 10 мг; максимална доза – 80 мг
- **Fluvastatin** – табл. 40 и 80 mg; начална доза 20-40 мг; максимална доза – 80 мг
- **Lovastatin** - табл. 20 и 40 mg; начална доза 10-20 мг; максимална доза – 80мг
- **Pravastatin** - табл. 10 и 20 mg; начална доза 10 мг; максимална доза – 40мг
- **Simvastatin** - филм табл. 10, 20, 40 и 80 mg; начална доза 20 мг; макс. доза – 80 мг
- **Rosuvastatin** - филм табл. 5,10,20,40 mg; начална доза 5-10 мг; макс. доза – 40мг

Механизъм на действие на статините: Статините са блокери на HMG-CoA-редуктаза - един от ключовите ензими в холестероловата синтеза в черния дроб.

Резултат от лечението: в най-голяма степен намаляват нивото на LDL- холестерол в кръвта (20-55%); умерено понижават нивото на триглицеридите (10-20%), повишават слабо нивото на HDL- холестерола(5-10%)

Допълнителни благоприятни ефекти: противовъзпалителен ефект върху съдовата стена и стабилизиращ ефект върху атеросклеротичната плака; намаляват риска от повторен миокарден инфаркт и мозъчен инсулт и съответно сърдечно-съдовата и общата смъртност.

Терапевтична схема: Терапията със статини започва с минимална доза, която при незадоволителен ефект постепенно се увеличава. Препоръчително е цялата дневна доза да се приема вечер поради физиологично по-интензивната холестеролова синтеза в нощния период.

Странични ефекти на статините:
Чести: стомашно-чревни оплаквания (коремни болки, запек, диария, метеоризъм), главоболие, мускулни болки, обриви.

Редки, но сериозни:
- Увреждане на скелетната мускулатура (миопатия, рабдомиолиза) е най-сериозното нежелано събитие при лечение със статини. Изявата й се потенцира при комбинирането приложение на статини с др. антилипемици (фибрати и никотинова киселина). С цел

прогнозиране и мониторира на риска от миопатия се препоръчва

проследяване на нивата на серумната креатинфосфокиназа (СРК, КФК) в хода на лечението. Клиничните симптоми са миалгии, мускулна слабост, фебрилитет трябва да бъдат запознати с риска от миопатия и рабдомиолиза и да уведомят лекуващия си лекар при мускулни оплаквания.

- Повишаване на чернодробни ензими (трансаминази) в кръвта се наблюдава при 1- 2% от пациентите на статинова терапия и е обикновено обратимо. Спиране на статините се налага само при трикратно увеличени стойности на чернодробните трансаминази.

Контраиндикации за приложение на статини: алергия; бременност и кърмене; заболявания на скелетната мускулатура; чернодробни заболявания.

12.6.2. Фибрати

Препарати и дозов режим

- **Fenobibrate :**
  капс. 100 мг; начална доза: 3х1 капс; поддържаща: 2х1 капс
  капс. 200 мг; дневна доза: 1 капсула
  tabl. modified release 160 mg - дн. доза: 1 капс

- **Gemfibrozil** капс. 300, табл.600 mg; дневна доза: 900 – 1200 мг разпределена в 2 приема преди хранене.

- **Ciprofibrate** капс. 100 mg; дневна доза – 100мг

Механизъм на действие на фибратите: свързват се с ядрени рецептори в хепатоцитите (PPARs), чието активиране стимулира синтеза на липопротеинлипазата – увеличава се продукцията на аро А и намалява на apoC, в резултат на което намалява синтезата и съответно циркулаторните нива на триглицеридите с 20-50% и се повишават нивата на HDL с 10-20%. Намаляването на LDL е в по-малка степен (5-20%) или безпромяна.

Допълнителни благоприятни ефекти: антиагрегантен ефект

Индикации: фибратите са средство на избор за лечение на хиперлипидемия с увеличение предимно на триглицеридите.

Терапевтична схема: прилагат се еднократно дневно по време на хранене.
Странични ефекти на фибратите

Чести: стомашно-чревни оплаквания (коремни болки, гадене, запек или диария и др.), кожни реакции, оплаквания от страна на ЦНС (главоболие, световъртеж и др.)

Редки, но по-сериозни нежелани реакции:

- повишаване на чернодробни ензими (трансаминази) в кръвта. Препоръчително е преди започване и по време на лечението с фибрати да се проследяват периодично трансаминазите.

- Увеличават риска от миопатия и рабдомиолиза при комбинирано лечение със статини. Самостоятелното им приложение не носи риск.

- Потенцират образуване на жлъчни камъни.

Контраиндикации: нефролитиаза; тежки чернодробни и бъбречни заболявания, бременност и кърмене.

12.6.3. Други средства, понижаващи серумните липиди.

Продукти и дозов режим

- **Evolocumab** - 140 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка.

Механизъм на действие: Evolocumab се свързва селективно с PCSK9 и предотвратява свързването на циркулиращия PCSK9 с рецептора за липопротеини с ниска плътност (LDLR) върху повърхността на чернодробните клетки, като по този начин предотвратява медиираното от PCSK9 разграждане на LDLR. Повишаването на нивата на LDLR в черния дроб води до свързано намаляване на серумния LDL - холестерол (LDL-C).

Индикации от лечението: Evolocumab е показан при възрастни пациенти с първична хиперхолестеролемия (хетерозиготна фамилна и нефамилна) или смесена дислипидемия, като допълнение към диетата:

- в комбинация със статин или статин и други понижаващи липидите терапии при пациенти, които не могат да достигнат прицелните стойности на LDL-C с максималната поносима доза статин или,
- самостоятелно или в комбинация с други понижаващи липидите терапии при пациенти, които имат непоносимост към статини, или при които приложението на статин е противопоказно.
- Evolocumab е лекарствен продукт, показан също при възрастни индивиди и юноши на възраст 12 и повече години с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия в комбинация с други понижаващи липидите терапевтични средства.
- Evolocumab е показан при възрастни с установена атеросклеротична сърдечносъдова болест (миокарден инфаркт, инсулт или периферна артериална болест) за намаляване на сърдечносъдовия риск чрез понижаване на нивата на LDL-C, като допълнение към коригирането на други рискови фактори:
  - в комбинация с максималната поносима доза статин със или без други понижаващи липидите лечения, или

- самостоятелно или в комбинация с други понижаващи липидите лечения при пациенти, които имат непоносимост към статини, или при които употребата на статини е противопоказана.

Допълнителни благоприятни ефекти: Установено е снижение на сърдечно-съдовия риск с Evolocumab при пациенти с атеросклеротична сърдечносъдова болест (миокарден инфаркт, инсулт или периферна артериална болест).

Терапевтична схема:
-*при първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия за лица над 18 години* препоръчителната доза Evolocumab е 140 mg на всеки две седмици или 420 mg веднъж месечно; двете дози са клинично еквивалентни.

- *при хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия при възрастни и юноши на възраст 12 години и повече* препоръчителната начална доза е 420 mg веднъж месечно. След 12 седмици на лечение, честотата на приема може да се титрира до 420 mg веднъж на всеки 2 седмици, ако не се постигне клинично значим отговор. Пациентите на афереза може да започнат лечение с 420 mg на всеки две седмици, в съответствие с тяхната схема на афереза.

Странични ефекти на Evolocumab:

Чести: назофарингит, инфекция на горните дихателни пътища, болка в гърба, артралгия, грип и гадене; еритем, болка и посиняване на мястото на инжектиране;

Контраиндикации за приложение на Evolocumab: Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества; бременност и кърмене.

Inclisiran 284 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка.

Механизъм на действие: Inclisiran е понижаваща холестерола, двойноверижна, малка интерфериращa рибонуклеинова киселина (small interfering ribonucleic acid, siRNA), конюгирана по кодиращата верига с триантенен N-ацетилгалактозамин (N-acetylgalactosamine, GalNAc) за улесняване на преноса в хепатоцитите. В хепатоцитите Inclisiran използва РНК интерфериращия механизъм и насочва каталитичното разпадане на иРНК, кодираща пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9. Това увеличава рециклирането и експресията на LDL-C рецепторите върху повърхността на хепатоцитите, което повишава ъптейка (интернализирането) на LDL-C и понижава нивата на LDL-C в кръвообращението.

Индикации от лечението: Inclisiran е показан за лечение на възрастни пациенти с първична хиперхолестеролемия /хетерозиготна фамилна и нефамилна/ или смесена дислипидемия, като допълнение към диетата:
- в комбинация със статин или статин с друга липидопонижаваща терапия при пациети, които не могат да постигнат таргетните стойности на LDL-C с максималната поносима доза статин, или

- самостоятелно или в комбинация с друга липидопонижаваща терапия при пациенти, които имат непоносимост към статини, или при които приложението на статин е противопоказано / E78.0 /

Допълнителни благоприятни ефекти: Установено е значимо снижение на нивата на LDL-C, общия холестерол и липопротеин (а) при лечение с медикамента. Ефектите на Inclisiran върху сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност предстои да бъдат установени.

Терапевтична схема: Препоръчителната доза Inclisiran е 284 mg, прилагана като еднократна подкожна инжекция в корема, горната част на ръката или бедрото: след начална инжекция се прилага отново на 3-ия месец, след което на всеки 6 месеца.

Странични ефекти на Inclisiran**:**
Чести: Наблюдавани са нежелани реакции на мястото на инжектиране като болка, еритем и обрив.

Контраиндикации за приложение на Inclisiran**:** Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, бременност и кърмене.

Bempedoic acid 180 mg филмирани таблетки

Механизъм на действие: Bempedoic acid е инхибитор на аденозинтрифосфат цитратлиазата (adenosine triphosphate-citrbate lyase, ACL), който понижава холестерола с ниска плътност (LDL-хорестерол), чрез инхибиране на синтеза на холестерол в черния дроб. ACL е ензим, който участва в процеса на биосинтез на холестерол в по-начален етап от 3-хидрокси-3-метилглутарил коензим А (HMG- CoA) редуктазата. Bempedoic acid изисква активиране с коензим А (CoA) чрез дълговерижна ацил-CoA синтетаза 1 (ACSVL1) до ETC-1002-CoA. ACSVL1 се експресира предимно в черния дроб, а не в скелетните мускули. Инхибирането на ACL от ETC-1002-CoA води до намаляване на синтеза на холестерол в черния дроб и понижава LDL-холестерола в кръвта чрез възходяща регулация на рецепторите за липопротеини с ниска плътност. Освен това инхибирането на ACL от ETC-1002-CoA води до съпътстващо потискане на биосинтеза на мастни киселини в черния дроб.

Индикации за лечението:
Хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия
Bempedoic acid е показан при възрастни с първична хиперхолестеролемия (хетерозиготна фамилна и нефамилна) или смесена дислипидемия, като допълнение към хранителния режим:
- в комбинация със статин или статин с други липидопонижаващи средства при пациенти, които не могат да постигнат прицелните нива на LDL-C с максимално поносимата доза статин, или
- самостоятелно или в комбинация с други липидопонижаващи терапии при пациенти, които имат непоносимост към статин или за които е противопоказан статин.

Сърдечносъдово заболяване

Bempedoic acid е показан при възрастни с установено атеросклеротично сърдечносъдово заболяване или при наличие на висок риск, за намаляване на сърдечносъдовия риск чрез понижаване на нивата на LDL-C като допълнение към коригирането на други рискови фактори:

- при пациенти на максималната поносима доза статин със или без ezetimibe, или
- самостоятелно или в комбинация с ezetimibe при пациенти, които имат непоносимост към статини или за които е противопоказан статин.

Допълнителни благоприятни ефекти: В проучване за оценка на сърдечно-съдовата безопасност е усгатовено, че Bempedoic acid значително намалява риска по отношение на първичната съставна крайна точка – големи нежелани сърдечносъдови събития (MACE-4), която се състои от сърдечносъдова смърт, нелетален инфаркт на миокарда, нелетален инсулт или коронарна реваскуларизация, с 13% в сравнение с плацебо (коефициент на риск: 0,87; 95% ДИ: 0,79; 0,96; p = 0,0037). Рискът по отношение на основна вторична съставна крайна точка - MACE-3 (сърдечносъдова смърт, нелетален инфаркт на миокарда или нелетален инсулт) е значително понижен с 15% в сравнение с плацебо (коефициент на риск: 0,85; 95% ДИ: 0,76; 0,96; p = 0,0058). Въздействието на Bempedoic acid върху отделните компоненти на първичната крайна точка включва 27% намаление на риска от нелетален инфаркт на миокарда и 19% намаление на риска от коронарна реваскуларизация в сравнение с плацебо.

Терапевтична схема: Препоръчителната доза Bempedoic acid е една филмирана таблетка от 180 mg, приемана веднъж дневно.

Странични ефекти на Bempedoic acid**:**
Най-често съобщаваните нежелани реакции на бемпедоева киселина са хиперурикемия (3,8%), болки в крайниците (3,1%), анемия (2,5%) и подагра (1,4%).

Контраиндикации за приложение на Bempedoic acid**:** Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, бременност и кърмене, съпътстваща употреба със симвастатин > 40 mg дневно.

Bempedoic acid and Ezetimibe 180 mg/10 mg филмирани таблетки

Механизъм на действие: Комбинираният лекарствен продукт съдържа bempedoic acid и ezetimibe, две съединения, понижаващи LDL-C, с допълващи се механизми на действие. Той намалява повишения LDL-C чрез двойно инхибиране на синтеза на холестерол в черния дроб и на абсорбцията на холестерол в тънките черва.

Bempedoic acid

Bempedoic acid е инхибитор на аденозинтрифосфат-цитратлиазата (adenosine triphosphate-citrate lyase, ACL), който понижава LDL-C чрез инхибиране на синтеза на холестерол в черния дроб. ACL е ензим, който участва в процеса на биосинтез на холестерол в по-начален етап от 3-хидрокси-3-метилглутарил коензим А (HMG-CoA)

редуктазата. Bempedoic acid изисква активиране с коензим А (CoA) чрез дълговерижна ацил-CoA синтетаза 1 (ACSVL1) до ETC-1002-CoA. ACSVL1 се експресира предимно в черния дроб, а не в скелетните мускули. Инхибирането на ACL от ETC-1002-CoA води до намаляване на синтеза на холестерол в черния дроб и понижава LDL-C в кръвта чрез възходяща регулация на рецепторите за липопротеини с ниска плътност. Освен това инхибирането на ACL от ETC1002-CoA води до съпътстващо потискане на биосинтеза на мастни киселини в черния дроб. 12

Ezetimibe

Ezetimibe намалява холестерола в кръвта, като инхибира абсорбцията на холестерол в тънките черва. Доказано е, че таргетната молекула на ezetimibe е стеролният транспортер, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), който участва в ъптейка на холестерол и фитостероли в червата. Ezetimibe се локализира на вилозната бариера върху лигавицата на тънките черва и инхибира абсорбцията на холестерола, което води до намаляване на холестерола, достигащ до черния дроб от червата.

Индикации за лечението:

Хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия

Nustendi е показан при възрастни с първична хиперхолестеролемия (хетерозиготна фамилна и нефамилна) или смесена дислипидемия, като допълнение към хранителния режим:

- в комбинация със статин при пациенти, които не могат да постигнат прицелните нива на холестерол в липопротеините с ниска плътност (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) с максимално поносимата доза статин, в допълнение към ezetimibe,
- самостоятелно при пациенти, които имат непоносимост към статини или при които е противопоказан статин, и не са в състояние да постигнат прицелните нива на LDL-C само с ezetimibe,
- при пациенти, които вече се лекуват с комбинацията бемпедоева киселина и ezetimibe като отделни таблетки със или без статин.

Сърдечносъдово заболяване

Комбинираният лекарствен продукт е показан при възрастни с установено атеросклеротично сърдечносъдово заболяване или при наличие на висок риск, за намаляване на сърдечносъдовия риск чрез понижаване на нивата на LDL-холестерол като допълнение към коригирането на други рискови фактори:

- при пациенти на максималната поносима доза статин, при които не се постига достатъчен контрол с допълнително лечение с ezetimibe, или
- при пациенти, които имат непоносимост към статини или за които е противопоказан статин и при които не се постига достатъчен контрол с лечение с ezetimibe, или
- при пациенти, които вече се лекуват с комбинация на bempedoic acid и ezetimibe като отделни таблетки.

Допълнителни благоприятни ефекти: В проучване за оценка на сърдечно-съдовата безопасност е усгановено, че bempedoic acid значително намалява риска по отношение на първичната съставна крайна точка – големи нежелани сърдечносъдови събития (MACE-4), която се състои от сърдечносъдова смърт, нелетален инфаркт на миокарда,

нелетален инсулт или коронарна реваскуларизация, с 13% в сравнение с плацебо (коефициент на риск: 0,87; 95% ДИ: 0,79; 0,96; p = 0,0037). Рискът по отношение на основната вторична съставна крайна точка - MACE-3 (сърдечносъдова смърт, нелетален инфаркт на миокарда или нелетален инсулт) е значително понижен с 15% в сравнение с плацебо (коефициент на риск: 0,85; 95% ДИ: 0,76; 0,96; p = 0,0058). Точковата оценка за коефициента на риск за MACE-4 е 0,94 (95% ДИ: 0,74; 1,20) в подгрупата пациенти, употребяващи ezetimibe на изходното ниво. За ограничената подгрупа пациенти с употреба на ezetimibe на изходното ниво и с висок сърдечносъдов риск (n=335) понижението на LDL-C е -26,7% (95% ДИ; -30,9%, 22,4%), но понижението на сърдечносъдовия риск не може да бъде изчислено. Въздействието на Bempedoic acid върху отделните компоненти на първичната крайна точка включва 27% намаление на риска от нелетален инфаркт на миокарда и 19% намаление на риска от коронарна реваскуларизация в сравнение с плацебо.

Терапевтична схема: Препоръчителната доза Bempedoic acid and Ezetimibe е една филмирана таблетка 180 mg/10 mg, приемана веднъж дневно.

Странични ефекти:
Най-често съобщаваните нежелани реакции при Bempedoic acid and Ezetimibe са хиперурикемия (4,7%) и констипация (4,7%).

Контраиндикации за приложение: Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, бременност и кърмене, съпътстваща употреба със симвастатин > 40 mg дневно. Едновременното приложение на Bempedoic acid and Ezetimibe със статин е противопоказано при пациенти с активно чернодробно заболяване или с необяснимо трайно повишение на серумните трансаминази. Когато Bempedoic acid and Ezetimibe се прилага едновременно със статин, трябва да се направи с КХП за тази конкретна терапия със статин.

12.6.4. Йонообменни смоли (жлъчни секвестранти)

Продукти и дози:
Cholestyramine – 4-16 g/дневно
Colestipol– 5-20 g/дневно
Colesevelman– 2.6-3.8 g/дневно

Механизъм на действие на йонообменните смоли: ускоряват метаболизма на липидите; Приемат се перорално, но не се резорбират и остават в тънките черва, където се свързват с жлъчните киселини и образуват с тях комплекси, които не могат да бъдат резорбирани и се отделят с фекалиите.

Резултат: като краен резултат жлъчните секвестранти понижават нивото на LDL-холестерола в кръвта до 30%. При повечето пациенти се понижава незначително нивото на триглицериди в кръвта, но това не е задължителен ефект.

Имат слаб ефект върху HDL-холестерола.

Странични ефекти на йонообменните смоли: запек или диария, гадене, метеоризъм и флатуленция, коремни болки; ***намалят резорбцията на някои витамини*** (A, D, E, K, фолиева киселина), ***минерали*** (магнезий, цинк с др.)

12.7. Повлияване на инсулиновата резистентност

Инсулиновата резистентност е водещ патофизиологичен фактор за МС, поради което инсулиновите очувствители са основно средство за лечение на пациенти.

Продукти:

Metformin – Табл. 500 мг; 850 мг; 1000 мг

Подобрява **инсулиновата чувствителност без да предизвиква хипогликемия** чрез:

- намаляване на ексцесивната чернодробнаглюконеогенеза
- увеличаване на гликогеногенезата в черниядроб
- стимулиране на глюкозното усвояване от мускулните клетки чрез инсулин-зависим механизъм (GLUT4)
- потискане на липолизата

Допълнителни благоприятни ефекти на metformin:

- подобрява липидния профил,
- води до редукция на телесното тегло,
- увеличава фибринолитична активност,
- намалява тромбоцитната агрегация
- има благоприиятен ефект върху хипертонията.

Начална доза: 2 - 3 пъти по 500 мг – започва се с ниска доза поради честите нежелани реакции от гастро-интестиналния тракт, които се изявяват в началото на лечението и отзвучават в рамките на 1-2 седмици.

Постепенно дозата се повишава като оптималната доза се определя индивидуално.

Максимална доза: 3000 мг дневно

Продължителност на лечението е неограничена при липса на контраиндикации и системно проследяване. Лечението обикновено е продължително /години/; срокът се определя индивидуално.

12.8. Антихипертензивна терапия

Артериалната хипертония при пациентите с метаболитен риск трябва да се лекува според съвременните препоръки и консенсуси (вж. Раздел Артериална хипертония)

При пациентите с МС се препоръчват прицелни стойности на артериалното налягане **под 130/80 mmHg**.

Умереното повишение на артериалното налягане може да бъде повлияно с промяна в стила на живот (редукция на телесното тегло, физическа активност, ограничаване на солта, алкохола и мазнините, повишен прием на плодове и зеленчуци).

При липса на достатъчен ефект е уместно прилагането на лекарствени продукти.

АСЕ-инхибиторите са средства на първи избор при пациенти с МС, особено при лицата с въглехидратни нарушения и/или протеинурия

АТ1-рецепторни блокери са алтернатива на АСЕ-инхибиторите при изява на нежелани реакции в хода на лечението с тях

Диуретиците са средство на втори избор, като водеща е комбинацията АСЕ-инхибитор/АТ-1-блокер+диуретик при лечението на пациент

Предпочитани са по-новите препарати от групата на АСЕ инхибиторите поради допълнителните им благоприятни ефекти извън антихипертензивното действие

Продукти: Enalapril, Lisinopril, Benazepril, Quinapril, Trandorapril, Ramipril, Perindopril, Cilazapril, Fosinopril

Дозов режим: използват се в обичайните им дози, с изключение на случаите при пациенти със захарен диабет и нормотония, при които се включва ниска доза АСЕ инхибитор с цел ренопротекция.

12.9. Антиагрегантна терапия:

Пациентите с МС обикновено имат и повишени стойности на **прокоагулационните фактори**.

Профилактиката на протромботичното състояние изисква на първо място промяна в стила на живот и редукция на теглото.

При болни над 40 години и при пациенти с 10 – годишен риск над 10% и липса на контраиндикации КБИМС препоръчва приложение на ниски дози аспирин 100 mg вечер

Метаболитен синдром – проследяване

Скрининг за компонентите на МС (обиколка на талията, артериално налягане, липиден профил, кръвна захар на гладно) при пациентите с един или повече рискови фактори, без разгърнат МС - веднъж годишно.

При лица с предиабет (IFG/IGT) следва да бъдат изследвани за евентуална прогресия до клинично изразен ЗД2 също веднъж годишно - орален глюкозотолерантен тест.

12.10. Лечение на хиперурикемията:

При пациенти с метаболитен синдром често се наблюдава хиперурикемия, която следва да се повлиява първоначално чрез нефармакологични мерки. При недостатъчен ефект може да се използват препарати като:

Allopurinol:

- **Показания** – всички форми на хиперурикемия при лица над 18 години, които не се контролират с диета, включително вторична хиперурикемия от различен произход и клинични усложнения на хиперурикемични състояния.

- **Дози** – лечението с allopurinol трябва да се започва с ниска доза – например 100мг, като дозата трябва да се повишава само при липса на добър отговор от страна на серумните урати. Повишено внимание се налага при увредена бъбречна функция. При лека хиперурикемия се препоръчват дози около 100-200мг/д, рядко при пациенти с метаболитен синдром се налага лечение с по-високи дози 300-600мг, прилагани при умерено тежка хиперурикемия.

- **Контраиндикации**–свръхчувствителност, бременност, кърмене. Повишено внимание е необходимо при чернодробно или бъбречно увреждане, както и при употреба съвместно с ACE инхибитори или диуретици.

- **Нежелани лекарствени реакции** – фурунколоза, хематологични нарушения, влошаване на метаболитните показатели, анафилактични реакции, неврологични, сърдечно-съдови, очни нарушения и др.

Febuxostat

- **Показания** – **л**ечение на хронична хиперурикемия при състояния, при които вече е настъпило отлагане на урати (включително анамнеза или наличие на тофи и/или подагрозен артрит)
- Дози - Препоръчваната доза Febuxostat е 80 mg един път дневно, независимо от храната. Ако пикочната киселина в серума е > 357µmol/l след 2-4 седмици, може да се обмисли прилагането на Febuxostat 120 mg един път дневно.

- **Контраиндикации** -свръхчувствителност, бременност, кърмене. Повишено внимание е необходимо при чернодробно или бъбречно увреждане. Не се препоръчва лечение с Febuxostat при пациенти с исхемична болест на сърцето или застойна сърдечна недостатъчност.

- **Нежелани лекрствени реакции** – най-често съобщаваните нежелани реакции според клинични изпитвания и съобразно постмаркетинговите данни са: подагрозни пристъпи, абнормна чернодробна функция, диария, гадене, главоболие, обрив и оток; Рядко според постмаркетинговия опит са възниквали сериозни реакции на свръхчувствителност към Febuxostat, някои от които са били свързани със системни симптоми.

13. ЗАТЛЪСТЯВАНЕ

13.1.Определение

	ИТМ, кг/м²
Поднормено тегло	<18.5
Нормално тегло	18.5-24.9
Наднормено тегло	25-29.9
Затлъстяване I ст	30.0-34.9
Затлъстяване II ст	35-39.9
Затлъстяване III ст	≥ 40

Висцерално затлъстяване - обиколка на талия ≥94 см при мъже и ≥80 см при небременни жени *(IDF, 2005).*

13.2.Диагностичен и лечебен подход при затлъстяване

ИТМ, кг/м²	**Талия, см Мъже <94 Жени <80**	**Талия, см Мъже ≥ 94 Жени ≥ 80**	**Придружаващи заболявания**
25-29.9	ПНЖ	ПНЖ	ПНЖ ± Ф
30.0-34.9	ПНЖ	ПНЖ ± Ф	ПНЖ ± Ф
35-39.9	ПНЖ ± Ф	ПНЖ ± Ф	ПНЖ ± Ф ± Х
≥ 40	ПНЖ ± Ф ± Х	ПНЖ ± Ф ± Х	ПНЖ ± Ф ± Х

ПНЖ - Промяна в начина на живот /хранене, физическа активност/; Ф-Фармакотерапия;Х-хирургия

13.2.1. Orlistat

Инхибитор на стомашно-чревните липази, потиска хидролизирането на триглицеридите до свободни мастни киселини и моноглицериди

- Показан за лечение на затлъстяване при пациенти с ИТМ ≥ 30 кг/м^2 или пациенти с наднормено тегло и ИТМ ≥ 28 кг/м^2 при съпровождащи рискови фактори
- Използва се като допълнение към леко хипокалорична диета /с 30% калории от мазнини, богата на плодове и зеленчуци/. Дневният прием на масти, въглехидрати и белтъци да бъде разпределен в трите основни хранения
- Лечението да се прекрати след 12 седмици ако пациентите не са успели да намалят теглото си с не по-малко от 5% в сравнение с изходното
- **Дозировка**: 120 мг непосредствено преди, по време или до 1 час след всяко основно хранене. Дози над 3х120 мг/дн нямат допълнителен благоприятен ефект
- Между основните хранения да се избягва приема на храни, съдържащи мазнини
- Ако се пропусне хранене или се приеме хранене, което не съдръжа мазнини, не е необходимо да се приема
- **Контраиндикации**: хронична малабсорбция, холестаза, кърмене, свръхчувствителност
- **Странични ефекти**: по-чести или спешни позиви за дефекация, отделяне на мазнини и мазни изпражнения /особено в началото на лечението и при консумиране на храна, богата на мазнини/; намалява резорбцията на масто разтворими витамини.

13.2.2. Naltrexon/Bupropion

 таблетки, съдържащи 8 mg налтрексон (μ-опиоиден рецепторен антагонист) и 90 mg бупропион (атипичен антидепресант, селективен инхибитор на обратното захващане на норепинефрин и допамин от невроните)

- **Показания:** Naltrexon/Bupropion е показан като допълнение към нискокалорийна диета и повишена физическа активност за контрол на теглото при възрастни пациенти с начален индекс на телесната маса (ИТМ)

  • ≥ 30 kg/m² (затлъстяване), или

  • ≥ 27 kg/m² до < 30 kg/m² при наличие на едно или повече свързани с теглото съпровождащи заболявания (напр. диабет тип 2, дислипидемия или контролирана хипертония. Лечението трябва да се прекрати след 16 седмици, ако пациентът не е загубил поне 5% от началното си тегло.

- **Дозировка** началната доза е 1 таблетка дневно сутрин за една седмица, след това през Седмица 2 – една таблетка сутрин и една таблетка веечер, Седмица 3 – две таблетки сутрин и една таблетка вечер и Седмица 4 – две таблетки сутрин и две таблетки вечер.
- **Противопоказания** свръхчувствителност към Naltrexon/Bupropion, неконтролирана хипертония, анамнеза за гърчове, биполярно разстройство, булимия или анорексия нервоза, остра алкохолна или бензодиазепинова абстиненция, хронична зависимост от опиоиди, терминална бъбречна недостатъчност, тежко чернодробно увреждане, лечение с МАО инхибитори (до 14 дни след преустановяване на лечението), бременност, кърмене.
- **Нежелани лекарствени реакции** повишен риск от суицидно поведение, алергични реакции, гърчове, повишено артериално налягане, безсъние, стомашно-чревни прояви – гадене, обстипация, повръщане, замайване, сухота в устата.

13.2.3. Liraglutide 3 mg

Liraglutide 3 mg предварително напълнена писалка, съдържаща 18 mg liraglutide в 3 ml.

- **Показания:** Liraglutide 3 mg е показан като допълнение към нискокалорична диета и режим с повишена физическа активност за контролиране на теглото при възрастни пациенти с първоначален индекс на телесната маса (ИТМ)

  • ≥ 30 kg/m² (затлъстяване), или

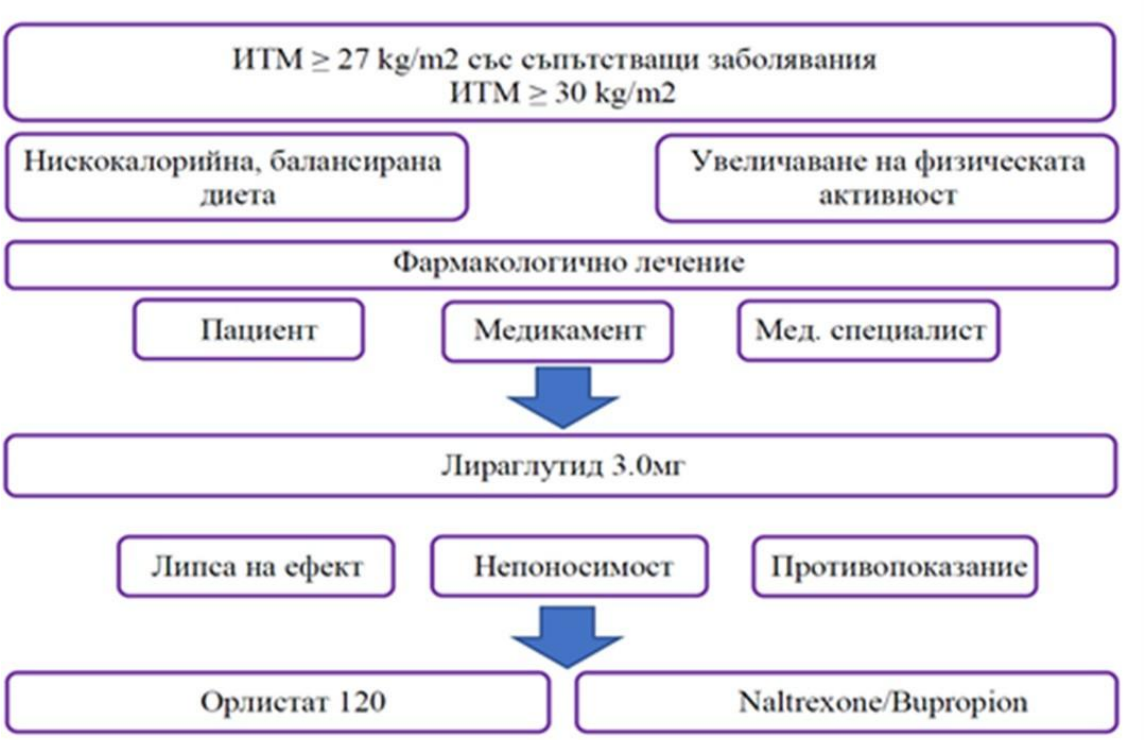
  • ≥ 27 kg/m² до < 30 kg/m² при наличие на поне едно съпътстващо заболяване, като дисгликемия (предиабет или захарен диабет тип 2), хипертония, дислипидемия или обструктивна сънна апнея. Лечението с Liraglutide трябва да се преустанови след 12 седмици при доза 3,0 mg/ден, ако пациентите не са намалили първоначалното си телесно тегло с поне 5%.

- **Дозировка** началната доза е 0,6 mg дневно за подкожно приложение. Дозата трябва да се увеличи до 3,0 mg дневно на стъпки от 0,6 mg, на интервали от поне една седмица, за да се подобри стомашно-чревната поносимост. Ако повишаването до следващата доза не се понася за две последователни седмици, следва да се обмисли преустановяване на лечението. Не се препоръчват дневни дози над 3,0 mg/дневно.

- **Противопоказания** свръхчувствителност към Liraglutide или към някое от помощните вещества, бременност, кърмене;

- **Нежелани лекарствени реакции** хипогликемия, стомашно-чревни оплаквания, холелитиаза, панкреатит, холецистит, тахикардия, анафилактична реакция, остра бъбречна недстатъчност.

Таблица 1. Алгоритъм за поведение при фармакотерапия на затлъстяването



Препоръки

1. Фармакотерапия на затлъстяването с liraglutide 3 mg или orlistat се провежда при пациенти с риск от поява на ЗДТ2 и необходимост от редукция на тегло с 10% едновременно с промяна стила на живот(AACE/ACE Ниво A ; Клас I).

2. Пациенти с наднормено тегло или затлъстяване и ЗДТ2 трябва да променят стила на живот за постигане редукция на тегло с 5-15% или повече за достигане таргетните стойности на HbA1c (AACE/ACE Ниво A ; Клас I).

3. Фармакологична терапия на затлъстяването като допълнение на промяната стила на живот трябва да се назначи при пациенти с ЗДТ2 с оглед постигане редукция на тегло, достатъчна за постигане на оптимален контрол на гликемията, липидите и артериалното налягане (AACE/ACE Ниво A ; Клас I).

14. ПРЕДИАБЕТ (R73.0) - Нарушена гликемия на гладно (R73.1), Нарушен глюкозен толеранс(R73.2)

Предиабет заема междинно място между нормалната кръвна захар и захарния диабет и включва две състояния – нарушена гликемия на гладно и нарушен глюкозен толеранс. СЗО приема стойност на плазмена глюкоза 6.1 mmol/l като горна граница на нормата за плазмена глюкоза, което се базира на факта, че над тази стойност е наблюдавано прогресивно нарастване на риска от развитие на микро- и макросъдови усложнения.
За поставяне на диагноза предиабет се провежда изследване на плазмена глюкоза в хода на стандартен орален глюкозо-толерансен тест (ОГТТ) със 75г глюкоза.

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

- **Нормален глюкозен толеранс**
  плазмена глюкоза на гладно < 6.1 mmol/l
  и
  плазмена глюкоза на 2-я час при ОГТТ < 7.8 mmol/l

- **Нарушена гликемия на гладно (НГГ)**
  плазмена глюкоза на гладно 6.1 - 6.9 mmol/l
  и (ако е изследвана)
  плазмена глюкоза на 2-я час при ОГТТ < 7.8 mmol/l

- **Нарушен глюкозен толеранс (НГТ)**
  плазмена глюкоза на гладно < 7.0 mmol/l
  и
  плазмена глюкоза на 2-я час при ОГТТ ≥7.8 и <11.1 mmol/l

- **Захарен диабет**
  плазмена глюкоза на гладно ≥ 7.0 mmol/l
  или
  плазмена глюкоза на 2-я час при ОГТТ ≥ 11.1 mmol/l

Американската Диабетна Асоциация приема и ниво на HbA1c 5.7-6.4% като диагностичен критерий за предиабет.

По данни на Международната Диабетна Федерация (IDF) понастоящем с нарушен глюкозен толеранс са 352 милиона души по света, или 7.3% от населението на възраст между 20 и 79 години, като се очаква през 2045г. броят им да се увеличи до 531 милиона души, или 8.3% от населението. И двете предиабетни състояния са свързани не само с повишен риск за бъдещо развитие на захарен диабет, но и с риск за развитие на сърдечно-съдови заболявания. Има данни за наличие и на други усложнения при двете предиабетни състояния - нефропатия, невропатия, ретинопатия.
Предиабетните състояни са обратими. Данните от редица проучвания показват, че чрез активна намеса в тази фаза - чрез промяна в начина на живот и при необходимост включване на определени лекарствени продукти, е възможно обратно развитие и

превенция на прехода на предиабет в захарен диабет. Метаанализ на 8 проучвания с приложение на диета и физическа активност сравнени със стандартни препоръки, и 2 проучвания с приложение само на диета или физическа активност, с продължителност от 1 до 6 години, е установил снижение на риска от развитие на диабет с 37% с диета и физическа активност спрямо стандартни препоръки.
Данните от редица проучвания показват, че чрез приложение на редица лекарствени продукти (metformin, acarbose, orlistat, thiazolidinediones, liraglutide) е възможно обратно развитие на НГГ и НГТ и превенция на преход на тези състояния към захарен диабет.

Терапевтичен подход при предиабетни състояния:

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

15. ЛЕЧЕНИЕ НА ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 1 (E10.2, E10.3, E10.4, E10.5, E10.9)

По данни на Международната Диабетна Федерация (IDF) през 2021г. заболяването засяга 537 милиона души по света или 10.5% от населението на възраст между 20 и 79 години, и прогнозите са броят им да достигне 783 милиона души през 2045г. или 12.2% от населението. Захарният диабет е глобален проблем, който засяга и нашата страна. Понастоящем в България има около 519 300 души със захарен диабет, което представлява 9.9% от населението на възраст между 20 до 79 години.

Около 10% от пациентите страдат от захарен диабет тип 1.

Захарен диабет тип 1 е хронично заболяване, при което се наблюдава деструкция на бета клетките на панкреаса с постепенно отпадане на инсулиновата секреция. Поради това тези пациенти се нуждаят от заместително лечение с инсулин.

15.1.Инсулинови продукти, инжектиране и обучение

Инсулинови препарати

- Човешки инсулинови препарати
    - Бързодействащи – Insulin human
    - Интермедиерни - Insulun human NPH
    - Инсулинови смеси (предварително смесени инсулинови препарати) – Insulin human

- Аналогови инсулинови препарати
    - Бързодействащи – Insulin lispro, Insulin aspart, Insulin glulisine
      и по-бързо действащи - Insulin lispro, Insulin aspart
    - Базални – Insulin glargine, Insulin detemir, Insulin glargine 300IU/ml, degludec
    - Аналогови смеси – Insulin aspart, Insulin lispro, Insulin degludec/insulin aspart

<u>Препоръчва се:</u>

- Провеждане на интензифицирано инсулиново лечение с бързодействащ инсулин/аналог преди всяко хранене и базален NPH инсулин/инсулинов аналог, освен в случаите когато:
    - пациентът не желае провеждане на интензифицирано лечение;
    - гъвкавостта в ежедневието не е от значение;
    - при висок секреторен капацитет (ремисия – меден месец);

  По време на ремисия може да се прилагат само интермедиерен инсулин/базален аналог, само бързодействащ инсулин/аналог, или конвенционална/аналогова смес.

- Места на инжектиране - инжектиране на бързодействащ инсулин/аналог в коремната стена, а на интермедиерни инсулини/базални аналози – в бедрата; препоръчва се смяна на инжекционните места в тези области;

- Обучение на пациента относно:
    - работа с инжекционните устройства, включително ресуспендиране на NPH инсулин/инсулинова смес/аналогова смес; съхранение на инсулина;
    - характеристиките на различните инсулинови продукти, промяна в дозировките на инсулина според обема приета храна и физическата активност и възможност за самостоятелно нагласяване на дозите;
    - провеждане на адекватен самоконтрол;
    - справяне с хипогликемия;
    - ефективно справяне с диабета при пътуване и по време на заболяване;

15.1.1. Определяне на инсулиновите нужди – общи постановки

- Инсулиновите дозировки се определят на базата на режима на хранене и физическа активност, както и на базата на предшестващ опит с инсулин по отношение на общи инсулинови нужди (да не се използва определяне на дозите на базата на телесното тегло); денонощни вариации на инсулиновите нужди; анамнеза за хипогликемии; състояние на инжекционните места;
- Инсулиновите дози се коригират така, че с тях да се постигат уточнените прицелни нива за контрол и да се избягват хипогликемии;
- Обичайно базалните нужди представляват около 50% от общата доза;

15.1.2. Приложение на бързодействащи инсулинови аналози

- Бързодействащите инсулинови аналози имат редица предимства пред бързодействащите човешки инсулини и при правилно използване представляват сериозна крачка напред в осигуряването на по-физиологичен инсулинов режим при пациентите със захарен диабет тип 1 - по-добър постпрандиален гликемичен контрол, по-добър дългосрочен гликемичен контрол, по-нисък риск от хипогликемии, гъвкавост и по-голяма свобода в ежедневието на пациентите; абсорбцията им не зависи от мястото на инжектиране;
- Някои особености при преминаване от бързодействащ инсулин към бързодействащ инсулинов аналог:
  - да се има предвид, че нуждите от базален интермедиерен инсулин/базален аналог могат да се променят;
  - при провеждане на хранителен режим без междинни закуски с бързодействащ инсулинов аналог е необходимо калориите от междинните закуски да се прехвърлят към основните хранения. В случаите с наднормено тегло и затлъстяване това не е необходимо.

15.1.3. Приложение на базални инсулинови аналози

- Базалните инсулинови аналози са създадени в опит за търсене на максимално близко до физиологичното заместване на базалната инсулинова секреция;
- Предимства на базалните инсулинови аналози пред интермедиерните човешки инсулини са безвърховият профил и по-продължителното действие в сравнение с обичайните интермедиерни и бавнодействащи инсулинови продукти. Те осигуряват по-добър контрол на кръвната захар на гладно; по-нисък риск от хипогликемии включително и нощем; по-голяма гъвкавост и свобода в ежедневието на пациентите.
- Базалните инсулинови аналози от II генерация (degludec, glargine 300) имат предимства пред базалните инсулинови аналози от I генерация - свързани са с по-нисък риск от хипогликемии, вкл. нощни.

15.1.4. Нагласяване на дозите на инсулина

- Необходима е предварителна оценка на данните от самоконтрола на кръвната захар и HbA1c, хранителни навици и физическа активност на пациента, времето на инжектиране на инсулина, инжекционната техника на пациента и състоянието на инжекционните места.
- Нагласяване на дозата на бързодействащ инсулин:
  - Да се анализира нивото на кръвната захар преди инжектирането на инсулина и преди следващото инжектиране, както и наличието на хипогликемия между двете инжекции;
  - При висока кръвна захар и липса на хипогликемия преди това – да се увеличи дозата на инсулина с 10%; при наличие на хипогликемия – да се намали дозата с 10%;

- Нагласяване на дозата на бързодействащ аналог:
  - Да се анализира нивото на кръвната захар постпрандиално (2 часа след прием на храна), а не преди следващото хранене и инжектиране;
- Нагласяване на дозата на NPH инсулин преди сън:
  - Да се анализира нивото на кръвната захар преди сън и преди закуска, и при възможност през нощта; при необходимост да се нагласява инсулиновата доза;
- Нагласяване на дозата на NPH инсулин инжектиран по друго време:
  - Да се анализира кръвно-захарния профил /наличие на хипогликемия за период от 12 часа след инжектирането; да се прецени очакван ефект на други инсулинови препарати, инжектирани през този период; при необходимост да се нагласява инсулиновата доза.
- Нагласяване на дозата на базален инсулинов аналог:
  - Базалните инсулинови аналози за еднократно инжектиране могат да бъдат аплицирани по всяко време на денонощието. Базалните инсулинови аналози за двукратно аплициране се препоръчва да бъдат прилагани сутрин и преди сън.
  - Дозировката на базалния инсулинов аналог зависи от индивидуалните денонощни нужди; препоръчва се да бъде около 40-50% от общата инсулинава доза.

15.2.Поведение при хипогликемия

Повтарящи се хипогликемии в определено време на деня означават разминаване между инсулиновото лечение и хранителния режим и физическата активност на пациента.

- Да се анализира дали се повтарят промени в хранителния режим и физическата активност на пациента; ако е така да се коригира дозата на инсулина съответно на тези промени;
- Да се имат предвид и промени в инсулиновата чувствителност (възраст/бъбречни увреждания/други ендокринни заболявания);
- Да се търсят причини за хипогликемия: пропуснато/променено хранене или междинна закуска, неочаквана физическа активност, прием на алкохол, промени в местата на инжектиране, ротация на инжекционните места, грешки при инжектирането или дозата, неправилно разпределение на дозата, гастропареза;
- Неразпознаването на хипогликемиите често е частично обратимо състояние;
- Да се има предвид възможността за неразпозната хипогликемия особено при нисък HbA_{1c} – съответно да се нагласят дозата на инсулина и приемът на храна, за да се овладее такъв проблем; да се избягва спадане на кръвната захар под 4.0 mmol/l.

Поведение при нощна хипогликемия:

- да се коригира вечерния бързодействащ инсулин при висока доза или късно инжектиране, тъй като тя допринася за хипогликемия между 24.00- 03.00;
- да се инжектира вечерната доза NPH инсулин възможно най-късно преди сън – така се разделят ефектите на вечерния бързодействащ инсулин и на NPH инсулина;
- да се приеме закуска от бавнорезорбиращи се въглехидрати възможно най-късно;
- да се премине на бързодействащ инсулинов аналог преди вечеря;
- да се премине от NPH инсулин на базален инсулинов аналог

Поведение при хипогликемична кома:

- При състояние на безсъзнание да се инжектира венозно 20% глюкоза или 1 mg глюкагон мускулно или 3 mg назален глюкагон. Да се има предвид незадоволителен ефект на глюкагона при гладувал пациент. Да се приемат въглехидрати през устата след това и да се следи за повторна хипогликемия.
- Да се обучат здравните специалисти и близките да използват глюкагон при чести хипогликемии; да се осигури глюкагон в срок на годност.

15.3.Лечение с инсулинова помпа

- Алтернативен метод на интензифицирана базално-болусна инсулинова терапия
- Препоръчва се при лабилно протичане на захарен диабет тип 1 и непостигане на целите на гликемичен контрол на фона на интензифицирана терапия с инсулинови аналози; при чести хипогликемии, включително и тежки; по време на бременност и при планиране на бременност

15.4. Цели на лечението **–** трябва да са индивидуализирани според възрастта на пациента, съпътстващите заболявания и усложнения на диабета, очакваната продължителност на живота.

- HbA1c <7%
  - HbA1c 6.0–6.5% - при пациенти с малка давност на заболяването, с голяма очаквана продължителност на живота, без значимо сърдечно- съдово заболяване, и ако това ниво може да бъде постигнато без значим риск от хипогликемия или други странични ефекти на терапията;
  - HbA1c 7.5–8.0% - при пациенти с анамнеза за тежки хипогликемии, с очаквана малка продължителност на живота, авансирали усложнения, множество съпътстващи заболявания, и пациенти, при които трудно се постигат прицелните стойности въпреки интензивно обучение и инсулиново лечение.
- Кръвна захар (лабораторно изследване или данни от самоконтрол)
  - на гладно < 7.0 mmol/l

- постпрандиално < 7.8 mmol/l

- Телесно тегло – ИТМ < 25.0кг/м^2
- Липидни показатели
  - Общ холестерол < 4.5 mmol/l
  - HDL холестерол > 1.0 mmol/l (мъже) и > 1.2 mmol/l (жени)
  -
  - LDL холестерол < 1.8 mmol/l (при много висок риск < 1.4 mmol/l)
  - Триглицериди < 1.7 mmol/l
  - Артериално налягане < 130/80mmHg

15.5. Критерии за оценка на ефикасността на провежданата терапия:

- HbA1c
- Кръвно-захарен профил – кръвна захар на гладно, препрандиално и постпрандиално (лабораторно изследване или данни от самоконтрола);
- Телесно тегло;
- Остри усложнения на диабета – кетоацидози, хипогликемии;
- Хронични усложнения на диабета – диабетна ретинопатия, нефропатия, невропатия, макроангиопатия – ИБС, миокарден инфаркт, МСБ, мозъчен инсулт, периферна съдова болест, ампутации на крайници;
- Сърдечно-съдови рискови фактори (липидни показатели, кръвно налягане);
- Смъртност.

16.ЛЕЧЕНИЕ НА ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2 (E11.2, E11.3, E11.4, E11.5, E11.6, E11.7, E11.8, E11.9)

Понастоящем е налице пандемия от захарен диабет, като около 90% от пациентите страдат от захарен диабет тип 2.
Захарен диабет тип 2 е заболяване с комплексна патогенеза, в която участват редица фактори - нарушено инсулиново действие (инсулинова резистентност), нарушена инсулинова секреция, повишената глюкагонова секреция, повишена чернодробна глюкозна продукция, намаленото усвояване на глюкоза от мускулите, повишената липолиза, снижен инкретинов ефект, повишената реабсорбция на глюкоза на нивото на бъбреците, невротрансмитерна дисфункция.

При диагностициране на захарен диабет тип 2 трябва да се преоцени стила на живот и той да бъде променен съответно чрез:

- обучение на пациента;

- редовен самоконтрол;
- определяне на прицелната кръвна захар;
- диетичен режим;
- физически упражнения;
- ограничение в консумацията на алкохол;
- отказ от тютюнопушене;

При захарен диабет тип 2 е приложим холистичен, ориентиран към пациента, подход за контрол на заболяването, включващ 4 равнопоставени и взаимно свързани компоненти на грижа:

- контрол на кръвна захар
- контрол на телесно тегло
- контрол на сърдечносъдови рискови фактори
- кардиоренална протекция

С оглед на коморбидния профил на хората със захарен диабет тип 2, основната цел на лечението при високорисковите пациенти е намаляване на кардиореналния риск като част от цялостния холистичен подход.

16.1. Лечение с перорални и инжекционни неинсулинови хипогликемизиращи средства при захарен диабет тип 2

o Показания – лекарствената терапия се започва, когато:

- ✓ вече е проведено обучение/направена е адекватна промяна в стила на живот;
- ✓ HbA1c > 7.0%, венозна плазмена глюкоза на гладно > 6.1mmol/l;

o Групи продукти – използват се:

- Бигваниди (metformin);
- Инсулинови секретагози (СУП, меглитиниди);
- Тиазолидиндиони;
- Алфа-глюкозидазни инхибитори;
- DPP- 4 инхибитори
- Инкретинови рецепторни агонисти (GLP-1 рецепторни агонисти, GLP-1/GIP рецепторни агонисти)
- SGLT2 инхибитори

Основни перорални и инжекционни неинсулинови лекарствени продукти за лечение на захарен диабет тип 2

Продукт	Прием (пъти дневно)	Таблетки (mg)	Дневна доза (mg)
Инсулинови секретагози			

СУП – втора генерация			
Glibenclamide	1-2	5	2.5-20
Glibenclamide микронизиран	1-2	3.5	1.75-14
Gliclazide	2	80	80-320
Gliclazide с модифицирано освобождаване (MR)	1	60	30-120
Glipizide	3	5	2.5-30
Glipizide с удължено действие (XL)	1	5; 10	5-20
Glimepiride	1	1; 2; 3; 4; 6	1-8
Меглитиниди			
Repaglinide	3	0.5; 1; 2	0.5-16
Бигваниди			
Metformin	2-3	500; 850; 1000	500-3000
Metformin с удължено освобождаване (XR)	1	500; 750; 1000	500-3000

Алфа-глюкозидазни инхибитори			
Acarbose	3	50; 100	50-300
Тиазолидиндиони			
Pioglitazone	1	15; 30; 45	15-45
DPP-4 инхибитори			
Sitagliptin	1	100	25-100
Vilfagliptin	1-2	50	50-100
Saxagliptin	1	5	2.5-5
Linagliptin	1	5	5
SGLT2 инхибитори			
Dapagliflozin	1	10	10
Empagliflozin	1	10	10-25
Canagliflozin	1	100; 300	100-300

Ertugliflozin	1	5; 15	5-15

Комбинирани препарати			
Vildagliptin/Metformin	1-2	50/850; 50/1000	
Sitagliptin/Metformin	1-2	50/850 50/1000	
Linagliptin/Metformin	2	2.5/850 2.5/1000	
Saxagliptin/Metformin	2	2.5/850 2.5/1000	
Dapagliflozin/ Metformin	2	5/850, 5/1000	
Empagliflozin/Metformin	2	5/850 5/1000	
Canagliflozin/Metformin	2	50/850 50/1000 150/850 150/1000	

Ertugliflozin/Metformin	2	2.5/850 2.5/1000 7.5/850 7.5/1000	
Empagliflozin/Linagliptin	1	10/5	
Ertugliflozin/Sitagliptin	1	5/100; 15/100	
Saxagliptin/Dapagliflozin	1	5/10	
Pioglitazone/Metformin	2	15/850	
GLP-1 рецепторни агонисти	Инжектиране (пъти дневно)	Заредени писалки/фл	Дневна доза
Exenatide	2	300; 600μg	10-20μg
Lixisenatide	1	280; 560μg	10-20μg
Liraglutide	1	18 mg в 3ml	0.6-1.8 mg
Dulaglutide	1/седм	1,5 mg	1,5 mg/седмично
SEmaglutide	1/седм	2.0 mg/1.5 ml 4.0 mg/3.0 ml	0.5 mg/седмично 1,0 mg/седмично
GLP-1/GIP рецепторни агонисти			
Tirzepatide	1/седм	5.0 mg/0.5 ml 10.0 mg/0.5 ml 15.0 mg/0.5 ml	5 mg /10mg/ 15mg/ седмично
Комбинирани препарати базален инсулин/GLP-1 рецепторен агонист			
Insulin degludec/Liraglutide	1	300 единици/ 10.8 mg в 3ml	10-50 дозови стъпки (1 единица/ 0.036mg)
Insulin glargine/Lixisenatide	1	300 единици/ 150 μg в 3ml 300 единици/	10-40 дозови стъпки (1 единица/ 0.5 μg) 30-60 дозови

		100 µg в 3ml	стъпки (1 единица/ 0.33 µg)

16.2. Съображения при избор на продукт:

16.2.1.**Metformin**

- подходящ като начална терапия при новодиагностициран захарен диабет тип 2, при липса на противопоказания;
- *Положителни ефекти:*

✓ Подобрява гликемичния контрол;

✓ Неутрален по отношение на теглото при хронична употреба;

✓ Не увеличава риска от хипогликемия;

✓ Благоприятни ефекти върху липидните показатели;

✓ Има доказателства за сърдечно-съдови ползи;

✓ Установени ефекти на metformin по отношение протекция от канцерогенеза.

- *Странични ефекти* - от страна на стомашно-чревния тракт - метален вкус, гадене, повръщане, диарични изхождания, подуване на корема, флатуленция.
- *Противопоказания:* всички състояния, свързани с тежка тъканна хипоксия и исхемия - сърдечна недостатъчност, остър стадий на инфаркт на миокарда, чернодробна недостатъчност, бъбречна недостатъчност.
- Дозата на metformin трябва да се намали наполовина при гломерулна филтрация < 45 ml/min/1.73м^2 и лекарственият продукт трябва да се преустанови при гломерулна филтрация < 30 ml/min/1.73м^2; проследява се бъбречната функция поне веднъж годишно
- Употребата на metformin може да доведе до по-ниски нива на витамин B12 и до влошаване на симптомите на невропатия; поради това най-общо се препоръчва периодично проследяване и суплментация при дефицит на витамин B12, особено при пациенти с анемия и невропатия.
-

16.2.2.**Сулфонилурейни препарати**

- *Положителни ефекти:*

✓ Високо ефективни и мощни инсулинови секретагози

✓ Бъбречна протекция (Gliclazide MR)

- *Страничниефекти:*

✓ Риск от хипогликемия (по-изразен при дългодействащите продукти и при тези с активни метаболити - glibenclamide) – glibenclamide > glipizide > glimepiride > gliclazide; предразполагащи фактори за хипогликемия: възрастни пациенти, намален прием на храна, бъбречни и чернодробни заболявания, лекарствени взаимодействия (аспирин, други НСПВС, антикоагуланти, сулфонамиди,

фибрати),алкохол;

- ✓ Умерено увеличаване на теглото при почти всички проучвания с хронично приложение на СУП (най-нисък риск с Gliclazide MR);

- *Противопоказания:* пациенти със захарен диабет тип 1, диабетна кетоацидоза, панкреатогенен диабет, бременни и кърмещи жени, склонни към хипогликемии (с чернодробни и бъбречни заболявания), с тежки инфекции или травми, с анамнеза за странични ефекти към СУП.

16.2.3. **Меглитиниди**

- *Положителни ефекти:*
  - ✓ Бързодействащи инсулинови секретагози;
  - ✓ Контролират по-добре постпрандиалните екскурзии на кръвната захар (относително по-предпочитани пред сулфонилурейните препарати при по-високи постпрандиални стойности на кръвната захар);
  - ✓ Добра поносимост и ефективност, сходна с тази на сравнявани СУП, но при значимо (с 60%) по-нисък риск от хипогликемия спрямо други секретагози (СУП);
  - ✓ По-кратък полуживот, което налага по-чест прием;
- *Странични ефекти:*
  - ✓ Хипогликемия, която се наблюдава, когато приемането на лекарствения продукт не се последва от хранене;
  - ✓ Не е установен ефекта на препаратите върху телесното тегло.
- *Противопоказания:* пациенти със захарен диабет тип 1, диабетна кетоацидоза, с тежко нарушени бъбречна и чернодробна функция, бременни и кърмещи жени.

16.2.4. **Тиазолидиндиони (pioglotazone)**

- *Положителни ефекти:*
  - ✓ Подобряват директно инсулиновата чувствителност
  - ✓ По-траен дългосрочен ефект върху нивото на кръвната захар в сравнение със СУП и metformin
  - ✓ Благоприятни ефекти на pioglitazone върху липидните показатели;
  - ✓ Намаляване на висцералната мастна тъкан;
  - ✓ Не са свързани с риск от хипогликемия;
  - ✓ Умерен благоприятен ефект върху сърдечно-съдовите инциденти като вторична крайна цел (pioglitazone).
  - ✓ Приложение при всички степени на нарушена бъбречна функция (pioglitazone).
- *Страничниефекти:*
  - ✓ Задръжка на течности - отоци, анемия, сърдечна недостатъчност при предразположени пациенти;
  - ✓ Увеличаване на телесноттегло;

- ✓ Повишен риск от костни фрактури при мъже и жени;

- *Противопоказания:* бременност, активни тежки чернодробни заболявания, установена сърдечна недостатъчност III и IV ФК по NYHA.

16.2.5. **Алфа-глюкозидазни инхибитори**

- *Положителни ефекти:*
  - ✓ Ефективен контрол на постпрандиалната хипергликемия - намаляване на постпрандиалното покачване на нивото на кръвната захар след прием на въглехидрати (основен ефект);
  - ✓ Има данни за сърдечно-съдови ползи от приложение на acarbose;
  - ✓ Не са свързани с риск от хипогликемия (acarbose почти не се резорбира - под 1%).
- *Странични ефекти:* от страна на стомашно-чревния тракт - диария, флатуленция и коремни болки; дозата се титрира, за да се подобри толерансът;
- *Противопоказания:* креатининов клирънс под 25 ml/min/1.73m^2, бременност и кърмене, възпалителни чревни заболявания, възраст под 18 години.

16.2.6. **DPP-4 инхибитори**

- *Положителни ефекти:*
  - ✓ Възстановяват нивата на ендогенните инкретини (GLP-1 и GIP);
  - ✓ Подобряват трайно гликемичния контрол;
  - ✓ Глюкозо-зависим ефект, поради което приложението им не е свързано с риск от хипогликемия;
  - ✓ Неутрални по отношение на телесното тегло
  - ✓ Неутрални по отношение на сърдечно-съдов риск (sitagliptin, saxagliptin, alogliptin)
- *Странични ефекти:* наличните в клиничната практика представители на групата на DPP-4 инхибиторите се понясат добре, при изключително ниска честота на странични ефекти, сравними с тези на плацебо или сравнявани други лекарства; установена повишена честота на хоспитализации за сърдечна недостатъчност (saxagliptin).
- Дозата им трябва да се коригира според бъбречната функция, определена чрез ГФ (при linagliptin не се налага)
- *Противопоказания:* не трябва да се прилагат при пациенти със захарен диабет тип 1, по време на бременност и кърмене, при лица под 18-годишна възраст.

16.2.7. **Инкретинови рецепторни агонисти - GLP-1 рецепторни агонисти, GLP-1/GIP рецепторни агонисти**

- *Положителни ефекти:*

- ✓ Активират GLP-1 рецепторите; активират GLP-1 и GIP рецепторите
- ✓ Основно допълнително предимство е редукцията на тегло;
- ✓ Подобряват инсулиновата чувствителност (tirzepatide); водят до намаляване на серумните триглицериди (tirzepatide)
- ✓ Глюкозо-зависим ефект, поради което приложението им не е свързано с риск от хипогликемия.
- ✓ Сърдечно-съдови ползи - по-ниска честота на сърдечно-съдови събития и смъртност (semaglutide, dulaglutide);
- ✓ Сърдечно-съдови ползи – по-ниска честота на сърдечно-съдови събития и смъртност при пациенти с множествени рискови фактори без установено сърдечно-съдово заболяване (dulaglutide)
- ✓ Бъбречни ползи - значимо снижение на риска от нефропатия (liraglutide, semaglutide, dulaglutide)

- o *Странични ефекти:* основен страничен ефект са гаденето и повръщането, особено рано в хода на лечението; поради съобщени случаи на панкреатит в хода на лечение с GLP-1 рецепторни агонисти, пациентите трябва да бъдат информирани за характерните признаци на остър панкреатит и при съмнение за панкреатит лекарствените продукти трябва да бъдат преустановени.
- o *Противопоказания:* не трябва да се прилагат при пациенти със захарен диабет тип 1, диабетна кетоацидоза, по време на бременност и кърмене, при пациенти с тежки гастроинтестинални заболявания, при лица под 18-годишна възраст (под 10-годишна възраст за liraglutide); при ГФ < 30 ml/min/1.73m^2 (екзенатид, lixisenatide), при терминално бъбречно заболяване (liraglutide, semaglutide, dulaglutide).

16.2.8. **SGLT2 инхибитори**

- o *Положителни ефекти:*
  - ✓ Коригират повишената обратна реабсорбция на глюкоза в проксималните тубули;
  - ✓ Ефективни във всички стадии на захарен диабет тип 2
  - ✓ Намаляват телесното тегло;
  - ✓ Намаляват артериалното налягане;
  - ✓ Без риск от хипогликемия
  - ✓ Сърдечно-съдови ползи – по-ниска честота на сърдечно-съдови събития и смъртност при пациенти със сърдечно-съдови заболявания (empagliflozin, canagliflozin); по-ниска честота на сърдечно-съдови събития при пациенти със сърдечно-съдови заболявания или с много висок/висок сърдечно-съдов риск (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin); по-нисък риск от хоспитализация за сърдечна недостатъчност (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin)
  - ✓ Бъбречни ползи - значимо снижение на релативния риск от развитие или влошаване на съществуваща нефропатия (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin); по-нисък риск от смърт по всякаква причина при пациенти с ХБЗ

(dapagliflozin)

- *Странични ефекти:* генитални инфекции, диабетна кетоацидоза, ампутации на долни крайници (canagliflozin, ertugliflozin) и фрактури (canagliflozin)

  Противопоказания: не трябва да се прилагат по време на бременност и кърмене, при пациенти с намалена гломерулна филтрация < 20 ml/min/1.73m^2, при лица под 18-годишна възраст. Не трябва да се прилагат при пациенти със захарен диабет тип 1.

16.3. ***Лечение с инсулин***

Показания за инсулиново лечение при захарен диабет тип 2:

- невъзможност за постигане на добър гликемичен контрол, въпреки максималните дози на комбинации от перорални и инжекционни неинсулинови хипогликемизиращи препарати;
- противопоказания или свръхчувствителност към перорални и инжекционни неинсулинови антидиабетни лекарства;
- декомпенсация, свързана с интеркурентно заболяване;
- лечение в периоперативен период;
- бременност и лактация;
- пациенти в критично състояние.

Лечение с инсулин се включва когато HbA1c се повиши >7.0% след максимално полагане на грижи за хранителен режим и изчерпване на ефекта на пероралните и инжекционните неинсулинови хипогликемизиращи средства:

- отново се ревизира хранителния режим;
- ревизира се или започва провеждане на самоконтрол на кръвната захар;
- по преценка продължава приложението на metformin / инсулинови секретагози / DPP-4 инхибитори / GLP-1 рецепторни агонисти / SGLT2 инхибитори;

Прилагат се:

- NPH инсулин/базален инсулинов аналог преди сън в съчетание с перорални или инжекционни хипогликемизиращи препарати при лица с добри инсулинови секреторни резерви;
- Готови инсулинови смеси - конвенционални или аналогови;
- Интензифицирана терапия с конвенционални човешки инсулинови препарати/ инсулинови аналози

16.4. ***Алгоритъм за избор на препарат***

- Metformin, освен в случаите с противопоказания или непоносимост, е средство на първи избор при захарен диабет тип 2. Обичайно се назначава напосредствено след поставяне на диагнозата на заболяването.

- Като начална терапия може да се назначи друг медикамент/медикаменти, вкл. комбинирани препарати.
- При хора с установено сърдечно-съдово заболяване, трябва да се използва GLP-1 рецепторен агонист с доказани ползи, за да се намалят големите сърдечно-съдови събития, или SGLT2 инхибитор с доказани ползи, за да се намалят големите сърдечно-съдови събития и сърдечната недостатъчност, и да се подобрят бъбречните резултати.
- При хора без установено сърдечно-съдово заболяване, но с множество сърдечно-съдови рискови фактори (напр. възраст ≥ 55 години, затлъстяване, хипертония, тютюнопушене, дислипидемия, или албуминурия) може да се използва GLP-1 рецепторен агонист с доказани ползи, за да се намалят големите сърдечно-съдови събития, или SGLT2 инхибитор с доказани ползи, за да се намалят големите сърдечно-съдови събития и сърдечната недостатъчност, и да се подобрят бъбречните резултати.
- При хора със сърдечна недостатъчност, хронично бъбречно заболяване, установено атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване, или множество рискови фактори за сърдечно-съдово заболяване, решението за използване на GLP-1 рецепторен агонист или SGLT2 инхибитор с доказани ползи трябва да е независимо от провеждането на базисно лечение с metformin, както и от изходния HbA1c.
- При хора със сърдечна недостатъчност трябва да се използват SGLT2 инхибитори, тъй като подобряват сърдечната недостатъчност и бъбречните крайни цели.
- При хора с хронично бъбречно заболяване и eGFR≥ 20 ml/min/1.73 m^2, трябва да се включат SGLT2 инхибитори с доказани ползи, за да намалят риска от големи сърдечно-съдови събития, сърдечна недостатъчност и бъбречни крайни цели (вкл. терминално хронично бъбречно заболряване)
- SGLT2 инхибиторите (dapagliflozin, empagliflozin) се препоръчват при пациенти със захарен диабет тип 2 и СНнФИ за намаляване на хоспитализациите за сърдечна недостатъчност и сърдечно-съдовата смъртност
- Изборът на медикаменти за подобряване на сърдечно-съдовите и бъбречните крайни цели не трябва да се различава при по-възрастните хора.
- При по-млади хора с диабет (< 40 години) трябва да се има предвид ранна комбинирана терапия, тъй като те са с много висок риск от усложнения, и трябва да се лекуват съобразно това.
- При пациенти с изразена хипергликемия (кръвна захар > 17 mmol/l или HbA1c ≥ 10.0–12.0%) или с признаци на хипергликемия, може да се включи инсулин в самото начало. Инсулинова терапия е задължителна при наличие на прояви на катаболизъм и при кетонурия. След стабилизиране на състоянието е възможно редуциране на дозата или напълно преустановяване на инсулина и преминаване към неинсулинови антихипергликемични лекарства, най-често в комбинация.

- При пациенти с необходимост от намаляване на риска от хипогликемия се предпочитат DPP-4 инхибитори, GLP-1 рецепторни агонисти, GLP-1/GIP рецепторен агонист, SGLT2 инхибитори или тиазолидиндиони
- При пациенти с необходимост от намаляване на наддаването на тегло или с необходимост от снижение на телесното тегло се препоръчват GLP-1 рецепторни агонисти или GLP-1/GIP рецепторен агонист с добра ефикасност за намаляване на телесното тегло или SGLT2 инхибитори.
- При изчерпване на ефекта на пероралните средства в двойна/тройна комбинация се препоръчва включване на инжекционна терапия. Като първо инжекционно средство се препоръчва GLP-1 рецепторен агонист, GLP-1/GIP рецепторен агонист, Инсулин се препоръчва като първа инжекционна терапия при HbA1c > 11%, при наличие на симптоми или данни за катаболизъм (загуба на тегло, полиурия, полидипсия, които предполагат инсулинов дефицит), или при съмнение за захарен диабет тип 1.

16.4.1. ***Преминаване към инсулин***

Обичайно при започване на инсулинова терапия при захарен диабет тип 2 се предпочита включване на *базален инсулин*, освен в случаите, когато пациентът е с изразена хипергликемия и/или клинични признаци на хипергликемия. Започва се с ниска доза на базален инсулин - 0.1–0.2 Е/кг тегло или 10Е/дневно. Може да се прилагат интермедиерен инсулин или базален инсулинов аналог, като аналозите са свързани с по-нисък риск от хипогликемия през нощта и с по-малко наддаване на тегло. След включване на базален инсулин е необходимо адекватно титриране на дозата до постигане на целите за нивото на кръвната захар на гладно – например с 2 Е на всеки 3 дни до постигане на прицелното ниво на кръвната захар на гладно без хипогликемия.

При хипогликемия, ако не може да се определи причината, се препоръчва редуциране на дозата на базалния инсулин с 10-20%. При пациенти, които не постигат целите на гликемичен контрол на фона на терапия с базален инсулин в комбинация с перорални средства, терапията може да се интензифицира с включване на GLP-1 рецепторни агонисти, GLP-1/GIP рецепторен агонист, SGLT2 инхибитори, или прандиален инсулин. Когато базалният инсулин е титриран добре и е постигнато прицелното ниво на кръвната захар на гладно, или дозата на базаалния инсулин е > 0.7-1.0 Е/кг тегло, а HbA1c е над прицелното ниво, трябва да се има предвид добавяне на инсулин преди хранене. Най-точно и гъвкаво покритие на прандиалните инсулинови нужди се постига с *базално-болусен режим*, включващ добавяне на бързодействащ инсулин/аналог към базалния инсулин. Може да се приложи стъпаловиден подход, при който първоначално се добавя само една инжекция прандиален инсулин преди храненето, което води до най-голямо покачване на постпрандиалната кръвна захар, а впоследствие се добавят съответно втора и трета инжекция на бързодействащ инсулин/аналог. Може да се обсъди приложение на две или три апликации на

инсулинова смес дневно. При пациенти, които не са лекувани преди това с инсулин, обичайно се започва с доза 10-12Е дневно или 0.3Е/кг тегло.

При иницииране на инсулинова терапия трябва да продължи приемът на органно-протективните глюкозо-понижаващи медикаменти (SGLT2 инхибитори, GLP-1 рецепторни агонисти) и metformin.
Metformin обичайно остава в терапията след включване на базален инсулин, като редица проучвания са установили по-малко наддаване на тегло при комбиниране на инсулин и metformin. При приложение на базален инсулин може да продължи приемът на инсулинови секретагози (препоръчва се редуциране на дозата с 50%); те, обаче, трябва да се преустановят при включване на прандиален инсулин в терапевтичната схема. Съвместно с инсулин може да се прилагат също DPP-4-инхибитори, GLP-1 рецепторни агонисти, GLP-1/GIP рецепторен агонист, SGLT2 инхибитори. Разработени са и комбинирани препарати на GLP-1 рецепторен агонист и базален инсулинов аналог (lixisenatide/glargine, liraglutide/degludec).

Поддържане на добър кръвно-захарен контрол с перорални и инжекционни неинсулинови хипогликемизиращи продукти:

- Очаква се:
- ✓ влошаване на гликемичния контрол с времето;
- ✓ необходимост от повишение в дозите и добавяне на нови препарати с времето т.е. комбинирано лечение
- ✓ включване на инсулиново лечение при част от пациентите след различен период от време;

16.5. **Цели на лечението –** трябва да са индивидуализирани според възрастта на пациента, съпътстващите заболявания и усложнения на диабета, очакваната продължителност на живота.

- HbA1c <7%
  - HbA1c 6.0–6.5% - при пациенти с малка давност на заболяването, с голяма очаквана продължителност на живота, без значимо сърдечно-съдово заболяване, и ако това ниво може да бъде постигнато без значим риск от хипогликемия или други странични ефекти на терапията;
  - HbA1c 7.5–8.0% - при пациенти с анамнеза за тежки хипогликемии, с очаквана малка продължителност на живота, авансирали усложнения, множество съпътстващи заболявания, и пациенти, при които трудно се постигат прицелните стойности въпреки интензивно обучение и приложение на ефективни дози на различни глюкозо-понижаващи препарати, включително иинсулин.
- Кръвна захар (лабораторно изследване или данни от самоконтрол) на гладно < 7.0 mmol/l
  - постпрандиално < 7.8 mmol/l

- Телесно тегло – ИТМ < 25.0кг/м^2
- Липидни показатели
  - Общ холестерол < 4.5 mmol/l
  - HDL холестерол > 1.0 mmol/l (мъже) и > 1.3 mmol/l (жени)
  - LDL холестерол < 1.8 mmol/l (при много висок риск - < 1.4 mmol/l)
  - Триглицериди < 1.7 mmol/l
- Артериално налягане < 130/80mmHg

16.6. **Поведение при хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) и захарен диабет тип 2**

- При ХБЗ (с албуминурия), свързано със захарен диабет тип 2 при възрастни пациенти е показано приложение на финеренон (селективен нестероиден минералкортикоиден рецепторен антаагонист), за да забави прогресията на ХБЗ.
- При ХБЗ и eGFR≥ 20 ml/min/1.73 m^2 трябва да се включи SGLT2 инхибитор с доказани ползи, за да намали риска от прогресия на ХБЗ.

16.7. **Критерии за оценка на ефикасността на провежданата терапия:**

- HbA1c
- Кръвно-захарен профил – кръвна захар на гладно, препрандиално и постпрандиално (лабораторно изследване или данни от самоконтрола);
- Телесно тегло;
- Остри усложнения на диабета – кетоацидози, хипогликемии;
- Хронични усложнения на диабета – диабетна ретинопатия, нефропатия, невропатия, макроангиопатия – ИБС, миокарден инфаркт, МСБ, мозъчен инсулт, периферна съдова болест, ампутации на крайници;
- Сърдечно-съдови рискови фактори (липидни показатели, кръвно
- налягане); Смъртност.

17. ТИРЕОИДНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

17.1. ХИПЕРТИРЕОИДИЗЪМ (МКБ: E05.0, E05.1, E05.2, E05.3, E05.5, E05.8, E05.9)

Хипертиреоидизмът се характеризира с повишена продукция на тиреоидни хормони, водещи до тиреотоксикоза и може да се дължи на следните причини:

1. Базедова болест (токсична дифузна струма)

2. Хашитоксикоза (дифузен или нодозен вариант)
3. Нодозна базедовифицирана струма (токсична нодозна струма)
4. Токсичен аденом (декомпенсиран)
5. Йод-индуциран (Amiodarone, контрастни вещества и други)

Тиреотоксикозата при безболков, послеродон и подостър тиреоидит, както и някои медикаментозно индуцирани тиреоидити протичат без хипертиреоидизъм и не подлежат на методите за лечение, описани в този раздел.

17.1.1. Лечение на хипертиреоидизма

Възприети са три основни патогенетични метода на лечение:

1. Тиреостатично
2. Хирургично
3. Радиойодлечение

17.1.2. Тиреостатично лечение

Средство на първи избор при всички видове хипертиреоидизъм и във всички възрасти.
Показания: бременност, детска възраст, дифузна струма, нискостепенна струма, подготовка за хирургично лечение, подготовка за радиойодлечение, противопоказания за радикално лечение (хирургично и радиойодлечение), тиреотоксична криза
Недостатъци:
Ниска дългосрочна ефективност - при автоимунен хипертиреоидизъм тя е 50-80 % в зависимост от допълнителни фактори като тютюнопушене, размер на струмата, имунологична активност и др. При автономен хипертиреоидизъм (токсичен аденом или токсична полинодозна струма) тиреостатичното лечение няма траен ефект.

Странични ефекти:

- леки - 5 % (кожно-алергични обриви, левкопении,артралгии)
- тежки - < 1 % (токсичен или холестатичен хепатит, лупус-подобен синдром, агранулоцитоза)

Лекарствени продукти:

- **Thiamazole** – начална доза 20-40 мг, с постепенна редукция в зависимост от хормоналния и имунологичен статус.
- **Propylthiouracil** – начална доза 200-400 мг, с постепенна редукция в зависимост от хормоналния и имунологичен статус.
- Обща продължителност на лечението - при автоимунен хипертиреоидизъм средно 2 години. При възрастни и увредени пациенти може да остане като постоянна терапия в доза 1 – 2 т.

  Симптоматично лечиние с бета-блокери, антиаритмици (по възможност без Amiodarone), седатива

17.1.3. Хирургично лечение

Средство на втори избор, като е необходима предварителна тиреостатична подготовка за постигане на еутиреоидно състояние. Подходът зависи от подлежащото заболяване. При базедова болест и токсична полинодозна струма се извършва тиреоидектомия, целяща траен хипотиреоидизъм. При токсичен аденом се прави аденомектомия или парциална/субтотална лобектомия с добър шанс за запазване на функцията на щитовидната жлеза.

Показания:

1. суспекция за съпътстващ карцином на щитовидната жлеза (ЩЖ) високостепенна и/или нодозна струма, включително рецидивна ретростернална, ретротрахеална струма, компресивен синдром, чести рецидиви след тиреостатично лечение
2. тежки нежелани лекарствени реакции от тиреостатичното лечение
3. противопоказания или отказ от радиойодлечение
4. съпътстваща тиреоидасоциирана офталмопатия (ТАО)

Недостатъци: нисък процент на следоперативен еутиреоидизъм, следоперативни усложнения – увреждане на n. recurrence, хипотиреоидиъм, хипопаратиреоидизъм

Противопоказания:

1. Увредено общо състояние с относителни или абсолютни противопоказания за оперативно лечение под обща анестезия
2. Нискостепенна дифузна струма

17.1.4. Радиойодтерапия

Средство на втори или трети избор, като е необходимо предварително тиреостатично лечение за постигане на еутиреоидно състояние. Както хирургичното лечение, радиойодтерапията води при повечето пациенти до хипотиреоидизъм. Срокът на настъпване на хипотиреоидизма след лечението зависи от подлежащото заболяване и от приложената доза йод-131.

Показания:

Неефективно тиреостатично лечение

Рецидив след хирургично лечение

Противопоказания или нежелание за хирургично лечение

Противопоказания:

Абсолютни - бременност, кърмещи жени, детска възраст, подозиран или доказан злокачествен характер на възлите или струмата

Относителни - фертилна възраст, високостепенна струма, компресивен синдром, ретростернална и ретротрахеална струма, левкопения, ТАО, Йод-Базедов

17.2.ПРОСЛЕДЯВАНЕ В ХОДА НА ЛЕЧЕНИЕТО

Продължителността на тиреостатичното лечение зависи от тежестта и характера на заболяването (автоимунен или автономен хипертиреоидизъм), начина на протичане, склонността към рецидиви, нивото на антителата към рецептора на тиреостимулиращия хормон (TRAb), размера на струмата.
При възрастни началната доза е средно 30 мг дневно (20-40мг/дневно) с постепенно намаляване до постигане на индивидуална поддържаща доза и постигане на терапевтична и имунологична ремисия.
Лечението се контролира с изследване на тиреоидстимулиращия хормон (TSH) и свободния Т4 (FT4) на 1, 2 или 3 месеца в зависимост от активността на заболяването. Проследяването включва и изследване на TRAb и ехография на ЩЖ.
При прекратяване на лечението хормоналният статус се проследява на 3, 6 и 12 месец, след което веднъж годишно.

След **хирургично лечение** хормоналният статус се проследява на 1, 3, 6 и 12 месец, след което веднъж годишно. При пациенти, при които е направена частична или тотална тиреоидектомия, се започва заместително лечение с Levothyroxine веднага след операцията.

Уместно е изследване и на калциево-фосфорната (Ca-P) обмяна през първия месец след операцията за ранна диагноза и компенсация на евентуален постоперативен хипопаратиреоидизъм.

Оперираните болни с нодозни струми подлежат на ежегоден ехографски контрол.

Радиойодлечението се извършва в специализирани медицински заведения от комисия, включваща тиреоидолог и радиолог, по утвърдена схема, включваща спиране на тиреостатичното лечение 3-5 дни преди приема на радиойод. При комбинирано лечение с левотироксин, последният трябва да се спре поне 2 седмици преди приема на радиойод. Възприето е лечението да се провежда в доза 6 - 10 миликюри.
Хормоналният статус се проследява на 1, 3, 6 и 12 месец, след което веднъж годишно. При неуспешно радиойодлечение може да се даде втора доза след 6 – 12 месеца.
При наличие на нодозна струма задължително трябва да се проведе тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ) под ехографски контрол за изключване на карцином преди предприемане на радиойодтерапия.
На възрастни болни със сърдечно-съдови заболявания и риск от обостряне на хипертиреоидизма, се включва тиреостатично лечение 7 – 10 дни след приема на определената терапевтична доза за 1 месец. След този период трябва да се оцени ефективността на лечението и при настъпил хипотиреоидизъм да се започне заместително лечение с Levothyroxine.

17.3.ОСОБЕНОСТИ НА ЛЕЧЕНИЕТО НА ХИПЕРТИРЕОИДИЗМА ПРИ БРЕМЕННИ

Средство на избор – тиреостатично лечение

Лекарство на избор – Propylthiouracil в първия триместър на бременността, след което Methimazol

Доза на избор – най-малката възможна доза, която да поддържа нивото на FT4 около горна референтна граница.

Проследяване

изследване на FT4 иTSH ежемесечно по време на бременността

изследване на тиреоидната функция на новороденото

проследяване на хормоналния статус на 3 месеца след раждането, с оглед вероятността за обостряне на автоимунен хипертиреоидизъм в постпарталния период.

17.4.ОСОБЕНОСТИ НА ЛЕЧЕНИЕТО НА ХИПЕРТИРЕОИДИЗМА ПРИ ЙОД- БАЗЕДОВ

Лечението с Amiodarone води до нарушена тиреоидна функция при 15-20 % от болните. Наблюдават се два типа Amiodarone-индуциран хипертиреоидизъм:

Тип I се дължи основно на високото йодно съдържание на амиедароновата молекула и протича с хипертиреоидизъм, подобно на Базедовата болест. Установяват се повишени FT3 и FT4, нисък TSH, повишен кръвоток на жлезата при ехографското изследване, възможно наличие на възли, повишена ^{131}I-каптация

Лечението е тиреостатично (Propylthiouracil или Methimazol), като при трудно овладяване на хипертиреоидизма следва да се коментира тиреоидектомия или радиойодтерапия.

Тип II протича по типа на деструктивните тиреоидити, с повишен предимно FT4, потиснат TSH, намалена васкуларизация при ехографско изследване с цветен

Доплер ипотисната ^{131}I-каптация

Лечението се провежда с глюкокортикоиди, а при затегнат ход може да се прибегне до хирургично лечение – тиреоидектомия.

17.5. СУБКЛИНИЧЕН ХИПЕРТИРЕОИДИЗЪМ (МКБ: E05.0, E05.1, E05.2, E05.3, E05.8, E05.9)

Диагнозата е лабораторна, характеризира се с потиснат TSH (често < 0,1 mIU/ml) и нормални FT3 и FT4. Супресията на TSH може да бъде ендогенна или екзогенна.

Клинична симптоматика няма или е дискретна, изразяваща се предимно в сърцебиене, намален физически капацитет, умора, депресивност.

Субклиничният хипертиреоидизъм е рисков фактор за:

- прогресия към клиничен хипертиреоидизъм
- ритъмни нарушения на сърдечната дейност

- развитие на остеопороза

Поведение:

- хормонален контрол след 3 месеца за потвърждаване на диагнозата
- индивидуализиран подход

Тиреостатично лечение, евентуално радиойодтерапия се предвижда при:

- наличие на хипертиреоидна симптоматика;
- полинодозна струма или токсичен аденом;
- съпътстващо сърдечно-съдово заболяване (ССЗ) с повишен риск за ритъмни нарушения;
- съпътстваща остеопения или остеопороза;
- напреднала възраст

17.6. ТИРЕОИДАСОЦИИРАНА ОФТАЛМОПАТИЯ (ТАО) (МКБ H06.2)

Тиреоид-асоцииранатa офталмопатия представлява автоимунно усложнение на автоимунните заболявания на щитовидната жлеза – основно базедова болест и по-рядко автоимунен тиреоидит- наблюдава се при около 40% оп пациентите с базедова болест и според тежестта си ТАО се класифицира на лека, умерено тежка към тежка и застрашаваща зрението. Последните две категории засягат около 6% от пациентите с ТАО и изискват системно лечение.

Рискови фактори:

1. Тютюнопушене
2. Високо ниво на на TSH-рецепторни антитела
3. Хипотиреоидизъм, вкл. посттерапевтичен
4. Продължителност и тежест на хипертиреоидизма

17.6.1. Лечение на ТАО

Лечението на ТАО се провежда в специализирани ендокринни клиники от високо-квалифицирани специалисти ендокринолози в тясно сътрудничество с офталмолог. Възможно е прилагането на 3 терапевтични метода – самостоятелно или комбинирано, в зависимост от активността и тежестта на заболяването.

1. Медикаментозно – локално и системно с глюкокортикоиди (ГК), имуносупресори
2. Телегаматерапия на ретробулбарното пространство
3. Хирургично

*Общи грижи и профилактика за пациента:*спиране на тютюнопушенето при диагностициране на базедова болест, използване на висока възглавница, намален прием на сол, използване на тъмни очила, при затрудняваща функционирането диплопия - закриване на едното око

17.6.2. Лекарствена терапия

а/ общо лечение

- лечение на хипертиреоидизма с тиреостатици (вж. хипертиреоидизъм)
- включване на Levothyroxine при хипотиреоидизъм, дозиран в зависимост от хормоналния статус, възрастта и придружаващите заболявания.
- Селенови препарати в доза 200 мкг дневно за период от 6 месеца.
- Глюкокортикоиди:
  - *парентерално* – 3 сеанса от 3-кратни венозни инфузии през ден на 500 мг (максимум 1000 мг) Methylprednisolone, с междинно мускулно приложение на ГК, еднократно седмично, като общата кумулативна доза не бива да надхвърля 6 - 8 грама ГК. Продължителността на един курс на лечение е 4 – 6 месеца. Алтернативна схема е приложение на 500 мг еднократно седмично за 6 седмици, последвано от 250 мг еднократно седмично за още 6 седмици.
  - *Орално* – алтернираща прием в доза 15-20 мг през ден, предимно между пулсовете и като завършващ етап на лечението с ГК или телегаматерапията
- Cyclosporine – мощен имуносупресор, 5-7.5 mg/kg/дн в комбинация с ГК 60-100 mg/дн би следвало да се разглежда като средство на втора линия поради незадоволително съотношение полза/риск.

- Rituximab1000 mg 2 пъти през 2 седмици и ГК 100 mg преди това б/ локално лечение

17.7. колири с ГК и нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВ) – при изразена инекция и хемоза със субективни оплаквания

17.8. Фонофореза с ГК-унгвент – 5 – 10 процедури за един курс

17.9. Изкуствени сълзи при синдром на сухо око

17.10. Колири с бета-блокери и инхибитори на карбоанхидраза - при повишено вътреочно налягане (ВОН), под контрола на стойностите на ВОН

17.11. Антибиотични колири и унгвенти– при наличие на инфекция

17.6.3.Радиотерапия

17.12. ретробулбарно

17.13. 10 дни по 2 Gy

17.14. противопоказания при захарен диабет

17.15. усложнения – катаракта на лещите

17.6.4. Хирургично лечение

17.16. декомпресивна орбитотомия

17.17. тарзорафия

17.18. корекция на фиксиран страбизъм

Оценката на ефекта се извършва въз основа на резултатите от компютърната томография (КТ) на орбити, екзофталмометрията по Hertel, визус, ВОН, фундоскопия и изследване подвижността на очедвигателните мускули.

17.7. ХИПОТИРЕОИДИЗЪМ (МКБ: E03.0, E03.1, E03.2, E05.3, E03.4, E03.5, E03.8, E03.9)

Установява се в 6.3% от българската популация. Характеризира се с намалена секреция на тиреоидни хормони от ЩЖ и може да се дължи на следните причини:

1. Първичен хипотиреоидизъм

- тиреоидит на Хашимото
- постоперативен хипотиреоидизъм
- след радиойодтерапия
- след радиотерапия на шията
- лекарствен хипотиреоидизъм – тиреостатици, литий, йод, тирозисн-киназни инхибитори, препарати за имунотерапия
- инфилтративни възпалителни или неопластични заболявания на ЩЖ
- вродени или придобити дефекти на биосинтезата на тиреоидни хормони

2. Вторичен и третичен хипотиреоидизъм

- заболявания на хипофизата и хипоталамуса

Вродена резистентност към тиреоидните хормони

17.7.1. Лечение

Заместително лечение с Levothyroxine (L-T4) се включва при следните условия:

При серумен TSH > 10 mIU/L

При серумен TSH между 4.12 - 10 mIU/L може да се започне лечение при наличие на:

- клинична симптоматика
- исхемична болест на сърцето, сърдечна недостатъчност, или рискови фактори за тези заболявания
- задължително при млади жени, планиращи бременност

Пациенти с TSH м/у **3.0 – 5.0** mIU/l нямат клинично значими симптоми и лечението с L-T4 **не носи** реални ползи

При TSH м/у **5.0 – 10.0** mIU/l решението за лечение с L-T4 зависи от много фактори и придружаващи заболявания:

- TSH 2-кратно над 8 mIU/l или нарастващ прогресивно
- Наличие на гуша и/или повишени TAT, TPOAb
- Детско-юношеска възраст/млада възраст
- Терапевтичен опит за повлияване на клинична симптоматика
- Предпочитание на пациента
- ССЗ или СС рискови фактори

- Тютюнопушене
- Дислипидемия
- Биполярно разстройство,

депресия Прицелни стойности на TSH

- При възрастни индивиди и небременни пациентки на лечение с L-T4, TSH трябва да се поддържа в референтни граници **0.3 – 4.0** mIU/L

Средство на избор при възрастни е монотерапията с Levothyroxine в доза според недостига под формата на таблетки или течен разтвор. Цялостната дневна заместителна доза при тиреоидектомирани пациенти е около 1.6-2.0 mcg/kg телесно тегло, дневно, но индивидуалната доза може да варира в широки граници.

- При използване на таблетна форма на Levothyroxine медикаментът се приема сутрин на гладно 30-60 мин преди закуска и 90 минути преди прием на кафе.
- При използване на течна форма на Levothyroxine медикаментът се приема сутрин, на гладно 15-20 минути преди закуска. L-T4 не бива да се приема едновременно с вещества и лекарствени продукти, които интерферират с неговата резорбция и метаболизъм - хранителни добавки, препарати, съдържащи метални соли (желязо, калций, магнезий, цинк), инхибитори на протонната помпа, мляко, соеви продукти, секвестранти на жлъчните киселини и др.

Не е доказано предимство на комбинираното приложение на L-T4 и L-T3. Въпреки това, 5% - 10% от пациентите лекувани с L-T4 и с нормален TSH, съобщават за симптоми както при хипотиреоидизъм. Нормалният TSH при лечение с L-T4 не е гаранция за еутиреоидно състояние във всички тъкани. Определена категория пациенти с хипотиреоидизъм вероятно биха се повлияли благоприятно от комбинираното приложение на L-T4 и L-T3, което може да имитира по-успешно съотношението на FT3/FT4 при здрави. Все още обаче няма достатъчно данни, които да обяснят персистиращата симптоматика. Ето защо всички тиреоидни организации препоръчват L- T4 монотерапията като стандартно лечение на хипотиреоидизъм.

Комбинацията на L-T4 и L-T3 не трябва да се използва при **бременни** жени или при жени, **планиращи бременност**.

Не е доказано предимство на приложението на *Екстракт от щитовидна жлеза* пред това на монотерапия с L-T4.

Заместването с тиреоидни хормони става в зависимост от:

- възрастта
- тежестта на заболяването
- сърдечен статус
- съпътстващи ендокринни и други заболявания

Уточняването на дозата се извършва въз основа на стойностите на TSH през интервали от 6 – 8 седмици. След постигане на индивидуална поддържаща доза, контролът на лечението се извършва на 6 или 12 месеца.

Мониториране на заместителното лечение при пациенти с **вторичен** хипотиреоидизъм се извършва с изследване на FT4, като стойностите му трябва да са над средните за

съответните реф. граници.

При съпътстваща надбъбречно-корова недостатъчност, лечението с ГК трябва да предшества включването на заместително лечение с L-T4.

При тиреоидит на Хашимото е възможно преминаване от хипотиреоидизъм във фаза на хипертиреоидизъм, налагаща спиране на заместителното лечение и включване на тиреостатик.

Някои лекарства – Cholestyramine, Iron sulphate, Calcium, Sucralfate, антиацидни средства съдържащи алуминиев хидроксид, влошават резорбцията на Levothyroxine. Някои антиконвулсанти, Rifampin и други налагат употребата на по-висока доза поради повишения метаболизъм на Levothyroxine.

При пациенти с високи дози L-T4 (> 200 μg/дн) и повишен TSH трябва да се имат предвид 2 основни причини:

- липса на колаборация от страна на пациента
- проблеми с резорбцията на L-T4, която се повлиява основно от приемането му с храна или с др. лекарствени продукти
- заболявания на стомашно-чревния тракт, променящи кисеинността в стомаха и/или резорбтивната способност на червата – атрофичен гастрит, инфекция с H. pylori, състояние след гастректомия, инфестация с G. lamblia, синдром на късо черво и др.

По-рядко се наблюдава непоносимост към помощните вещества в таблетката, която може да причини малабсорбция на лекарственото вещество.

Предозиране с L-T4 се установява при около 20 % от лекуваните пациенти. Най-честите странични реакции в тези случаи са от страна на:

- сърдечно-съдовата система
- скелета
- някои афективни разстройства

Възрастните хора са склонни към изява на ритъмни нарушения, а постменопаузалните жени – към ускорена костна загуба.

L-T4 **не трябва** да се използва за лечение на симптоми, подобни на тези при хипотиреоидизъм, без биохимично потвърждение на диагнозата.

L-T4 **не трябва** да се използва за лечение на затлъстяване при еутиреоидни пациенти.

17.8. СУБКЛИНИЧЕН ХИПОТИРЕОИДИЗЪМ (МКБ: E03.0, E03.1, E03.2, E03.3, E03.4, E03.8, E03.9)

Това е състояние, характеризиращо се с леко до умерено повишен TSH (м/у 4,2 – 10 mIU/L) при нормални FT4 и FT3. Честотата е 3,6 % при българската популация, но е по- голяма при:

- жени, особено след менопаузата
- с напредване на възрастта
- затлъстяване
- по-високо съдържание на йод в диетата

Обикновено липсват клинични симптоми, установява се случайно при скринингово

изследване на TSH.
Най-честата причина за субклиничен хипотиреоидизъм е автоимунният тиреоидит, който в 3 – 20 % от случаите прогресира до клиничен хипотиреоидизъм.
Субклиничният хипотиреоидизъм е <u>рисков фактор за</u>:

- развитие на клиничен хипотиреоидизъм в
  - 17 % при TSH = 5 mIU/ml и TPO /+/
  - 44 % при TSH = 10 mIU/ml и TPO /-/
  - 83 % при TSH = 10 mIU/ml и TPO /+/
- увеличаване на сърдечно-съдовия риск (независим рисков фактор за инфаркт на миокарда и атеросклероза)
- дислипидемия
- невро–психични заболявания

<u>Поведение:</u>

- заместително лечение с Levothyroxine при всички болни с TSH над 10mIU/ml
- заместително лечение с Levothyroxine при TSH над 5,0 mIU/ml и наличие на струма или позитивни тиреоидни антитела и клинични прояви на хипотиреоидизъм или дислипидемия. При персистиране на оплакванията след нормализиране на нивото на TSH би следвало да се преразгледа нуждата от лечение.
- субклиничният хипотиреоидизъм се лекува задължително при млади жени, планиращи бременност.
- включването на заместително лечение зависи от рисковите фактори за развитие на предсърдно мъждене, остеопороза, ССЗ, депресия. Трябва да се имат предвид следните данни от анамнезата: пол, възраст, тютюнопушене, артериална хипертония, дислипидемия, захарен диабет

<u>Дозиране на лечението:</u>

Дозата на препарата зависи от нуждата за постигане и поддържане на желаните нива на TSH.

<u>Проследяване:</u>

- нивото на TSH трябва да се поддържа в границите 0,5 – 4,0 mIU/ml, в зависимост от възрастта и придружаващите ССЗ.
- след постигане на стабилна компенсация е уместен контрол веднъж годишно.

17.9. ХИПОТИРЕОИДИЗЪМ И СТЕРИЛИТЕТ ПРИ ЖЕНИ

Изявява се с менструални нарушения и стерилитет. При изявен хипотиреоидизъм включването на заместително лечение с Levothyroxine може да нормализира менструалния цикъл и да доведе до бременност.

17.10. ХИПОТИРЕОИДИЗЪМ И БРЕМЕНОСТ

Клиничният хипотиреоидизъм води до повишена честота на артериална хипертония,

прееклампсия, анемия, спонтанен аборт, камерна дисфункция и следродов кръвоизлив при майката, смърт на плода или новороденото, ниско тегло на новороденото, недоразвитие на мозъка.

Субклиничен хипотиреоидизъм по време на бременността може да доведе до нарушаване когнитивната функция на новороденото, да повиши риска от смърт на плода. Високият титър на тиреоидни антитела представлява самостоятелен рисков фактор за спонтанни аборти, но предимно при жени с нива на TSH над триместър-специфичните стойности.

При бременни жени на заместително лечение и тези с автоимунен тиреоидит, но еутиреоидни до момента на забременяването се използват следните горни граници на TSH, ако няма изработени триместър-специфични референтни граници за съответната популация:

- Първи триместър – 0.1-2.5 mIU/L
- Втори триместър – 0.2-3.0 mIU/L
- Трети триместър - 0.3-3.5 mIU/L

Поведение: лечение с L-T4 е оправдано при следните случаи:

- Жени в детеродна възраст с автоимунен тиреоидит (позитивни анти-тиреопероксидазни антитела) и ~~е~~ TSH > 2.5 mIU/L**,** ако са бременни в **I триместър**
  или планират бременност
- Бременни с автоимунен тиреоидит (позитивни анти-тиреопероксидазни антитела) във **II** и **III** триместър с TSH 3.0-3.5 mIU/L
- Жени, планиращи бременност или бременни без данни за автомунен тиреоидит (негативни анти-тиреопероксидазни антитела) и ТСХ над 4.0 mIU/l
- Жени в детеродна възраст, планиращи бременност с TSH над 2.5 mIU/l,
  - ако са имали спонтанен аборт или хипотиреоидизъм в миналото

Дозата на Levothyroxine при жени с хипотиреоидизъм на заместително лечение, при които се установява бременност, се увеличава с около 25%, нивото на TSH се проследява в 10-11 г.с. и дозата се коригира, ако TSH е над 2.5 mIU/l.

При бременни на заместително лечение с Levothyroxine TSH и FT4 се следят на 4 седмици до 20 г.с. и след това еднократно около 30 г.с. След раждането лечението се спира, ако родилката е била еутиреоидна преди забременяването, или се намалява до дозата от преди забременяването при жени с предхождащ бременността хипотиреоидизъм.

17.11. ХИПОТИРЕОИДИЗЪМ И ЗАХАРЕН ДИАБЕТ

Над 10 % от пациентите със захарен диабет тип I развиват съпътстващ автоимунен тиреоидит, със субклиничен или клиничен хипотиреоидизъм. Лечението е както при

останалите пациенти с хипотиреоидизъм.

17.12. ХИПОТИРЕОИДИЗЪМ И ДЕПРЕСИЯ

При всеки пациент с депресия трябва да се изключи съпътстващ хипотиреоидизъм – клиничен или субклиничен. Пациентите, получаващи литиеви препарати, подлежат на периодично изследване на ЩЖ (TSH, ехография), тъй като литият може да индуцира формиране на гуша и развитие на хипотиреоидизъм. Няма достатъчно данни за полза от приложението на L-T4 при еутиреоидни пациенти с **депресия.**

17.13. ЕУТИРЕОИДНА СТРУМА (ЕС) (МКБ: Е04)

Дифузната еутиреоидна струма може да се дължи на:

- йоден дефицит
- генетични фактори
- струмигенни фактори от околната среда
- фармакологични струмигенни фактори
- автоимунно заболяване

Нодозна еутиреоидна струма

Честотата на нодозната струма (НС) варира в зависимост от метода на изследване. С палпация се установява при 4–7 % от общата популация, с ехографско изследване– в 24–71%
%. Възрастта, женският пол и йодният дефицит са основни рискови фактори за развитието на възли в ЩЖ.

17.13.1. ПОВЕДЕНИЕ

17.13.1.1. Дифузна ЕС (МКБ: Е04.0)

Към момента лечение на дифузна или нодозна струма с Levothyroxine не се препоръчва поради недостатъчно данни за полза и съществен риск от ятрогенна тиреотоксикоза

17.13.1.2. Нодозна ЕС (МКБ: Е04.1, Е04.2, Е04.8)

За хирургично лечение са показани болни с:

- Данни за компресия
- Токсични декомпенсирани аденоми
- Възли с цитологични данни за малигненост

Следоперативно болните подлежат на ежегоден ехографски и хормонален контрол (FT4, TSH), чиято честота и други детайли зависят от характера на заболяването – бенигнено или малигнено, и от обема на операцията.
Нискостепенните нодозни струми също подлежат на ежегоден ехографски и хормонален контрол (FT4, TSH).
Прилагането на лечение с Levothyroxine при нодозна струма не се препоръчва.

17.14. ТИРЕОИДИТИ (МКБ Е06)

Група заболявания с различна етиология и патогенеза, характеризиращи се с възпалително-инфилтративен или деструктивен процес в щитовидната жлеза. Протичането им може да бъде остро, подостро и хронично. Етиопатогенетично могат да се групират както следва:

1/ Инфекциозни

Бактериални (остри, гнойни) Вирусни (подостри, грануломатозни) Микотични (подостри, хронични

Специфични (хронични, грануломатозни)

2/ Автоимунни

Хроничен лимфоцитарен (тиреоидит на Хашимото)

Постпартален

Безболков (тих)

При колагенози

3/ Фиброзен инвазивен тиреоидит (струма на Ридел)

4/ Ятрогенни

Лъчев (пострадиационен)

Лекарствено индуциран (Interferon, Amiodarone, Ketoconazole и др.)

17.14.1. Лечение

17.14.1.1. Остри бактериални **(МКБ Е06.0)** – широкоспектърно антибиотично лечение, при формиране на абсцес – инцизия

17.14.1.2. Подостри вирусни **(МКБ Е06.1)**

- глюкокортикоиди – Prednisolon в доза 40 – 60 мг, с постепенно намаляване на дозата през 7 – 14 дни в зависимост от повлияването на симптоматиката, за общ период от 2-3 месеца; в случай на затегнато протичане лечението може да продължи 6 и повечемесеци
- НСПВ –например Meloxicam 15 мг при по-леките случаи

17.14.1.3. Микотични **(МКБ Е06.9)** – антимикотични продукти (Ketoconazole, Amphotericin B)

17.14.1.4. Автоимунни **(МКБ Е06.3)** – заместително лечение на хипотиреоидизма – вж.Хипотиреоидизъм

17.14.1.5. Фиброзен тиреоидит **(МКБ Е06.5)** – хирургично при компресия, заместително при хипотиреоидизъм, антифибротично – Tamoxifene, ГК

17.14.1.6. Ятрогенни **(МКБ Е06.4)** – при възможност изключване на причинителя, симптоматично

17.14.2. Проследяване – ежегодно

- FT4, TSH
- Ехография на ЩЖ

18. КАРЦИНОМ НА ЩИТОВИДНАТА ЖЛЕЗА (МКБ С73)

18.1. Епидемиология

Тиреоидният карцином (ТК) е най-честият ендокринен карцином (90% от всички ендокринни карциноми) и смъртността от него е равна на тази от всички ендокринни карциноми взети заедно. Годишната заболеваемост варира от 0,5 до 10 на 100 000.

Честота:

- жени – 2.0–3.8/100 000
- мъже – 1.2–2.6/100 000
- деца – 0.02–0.3/100 000

Смъртност:

- жени – 0.4–2.8/100 000
- мъже – 0.2–1.2/100 000

20.1.1. средно под1%

При адекватно лечение преживяемостта е много висока, но рискът от рецидиви десетилетия след диагнозата е висок. Това налага продължително (доживотно) проследяване на тези пациенти.

Особености:

- 2 – 4 пъти по-чест при жени
- рядко се среща под 16 годишна възраст, а под 10 годишна възраст е изключение
- честотата нараства между 16 и 40 години и след 60 години
- в райони без йоден дефицит преобладават диференцираните форми (85 %) с превес на папиларния карцином (60–80%)
- в райони с йоден дефицит нараства процента на фоликуларния и недиференцирания карцином

Хистологични видове ТК:

- Папиларен – фоликуларен вариант, дифузен склерозиращ, tall cell вариант, микрокарцином
- Фоликуларен
- Hürthle-клетъчен
- Анапластичен
- Медуларен

18.2. ЛЕЧЕНИЕ

А. Хирургично

- тотална или субтотална тиреоидектомия с лимфна дисекция

- операция по повод локален рецидив или метастази в шийни лимфни възли

Б. Радиойодтерапия

- радиойодаблация на тиреоиден остатък
- радиойодтерапия при наличие на метастази

В. Външна радиотерапия - използва се рядко, при по-големи и по-ниско диференцирани тумори с ниска или липсваща радиойодкаптация

- при наличие на локална инвазия на тумора и нерадикална операция
- при медуларен карцином с локална инвазия
- при лимфом на ЩЖ
- при локализирани костни метастази

Г. Химиотерапия

- рядко, при неоперабилен ТК, неотговарящ на радиойодлечението и неподходящ за лъчелечение
- при анапластичен карцином като част от комплексното лечение
- при лимфом на ЩЖ

Д. Лечение с киназни инхибитори

Медуларен ТК

Авансирал папиларен карцином

Нискодиференциран и анапластичен карцином

18.3. ПРОСЛЕДЯВАНЕ

А. Определяне на тиреоглобулин (Tg) – веднъж годишно

- в условията на хипотиреоидизъм или след стимулация с рекомбинантен човешки TSH(rhTSH)
- под супресия с Levothyroxine

ако Tg < 2 ng/ml, ретест след една година при ниско-рискови пациенти
ако Tg е от 2 – 5 ng/ml, ретест след rhTSH
ако Tg > 5 ng/ml, целотелесно скениране след спиране на Levothyroxine

Показания за приложение на rhTSH:

А. При пациенти с тиреоидектомия и:

Невъзможност за генериране на ендогенен TSH след спиране на супресивното лечение

при контраиндикации за спиране на супресивното лечение с Levothyroxine като:

1) съпътстваща ТАО от клас 3 до клас 6.
2) тежки депресивни състояния
3) застойна сърдечна недостатъчност
4) мозъчно-съдова болест с усложнения
5) тежка хиперхолестеролемия (>10ммол/л)
6) тежки странични ефекти и/или усложнения на

придружаващо заболяване, настъпили при предшестващо спиране на супресивното лечение с Levothyroxine

Б. При невъзможност за извършване на тиреоидектомия

Протокол:

- 0,9 mg мускулно rhTSH в два последователни дни без да се спира супресивното лечение с Levothyroxine
- изследване на Tg и прием на 4 mCi ^{131}I на третия ден (72 ч.) след последната инжекция на rhTSH
- целотелесно скениране 48-72 часа по-късно

Б. Ехографско изследване на шията – веднъж годишно, включва:

– оглед на тиреоидно ложе

- шийни лимфни възли

В. Целотелесно скениране - в условията на хипотиреоидизъм или след стимулация с rhTSH

1/ Диагностично

- 6–12 месеца след радиойодаблация
- ежегодно до получаване на негативен образ при целотелесно скениране $_{c}^{131}I$

2/ Посттерапевтично – 4 до 10 дни след получаване на лечебна доза радиойод

Г. Супресивно лечение с Levothyroxine доживот.

При пациенти с нисък риск за рецидиви TSH се поддържа от 0,5-2.0 mIU/ml

При пациенти с междинен риск за рецидиви TSH се поддържа от 0.1-0.5 mIU/l

При пациенти с висок риск за рецидиви TSH се поддържа под 0,1 mIU/ml

19. ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ПАРАЩИТОВИДНИТЕ ЖЛЕЗИ (ПЩЖ), РАЗСТРОЙСТВА В СЕКРЕЦИЯТА И ДЕЙСТВИЕТО НА ПАРАТХОРМОНА (ПТХ), ОБМЯНАТА НА ФОСФАТИТЕ И ВИТАМИН D

1. Хиперпаратиреоидизъм
    a. Първичен(E21.0)
    b. Вторичен (E21.1,N25.8)
2. Хипопаратиреоидизъм (E20.0,E89.2)
3. Псевдохипопаратиреоидизъм(E20.1)
4. Витамин Д резистентен рахит(E83.3)
5. Псевдо витамин Д резистентен рахит(E83.3)
6. Хипофосфатемични рахити(E83.3)
7. Хипофосфатазия (E83.3)

19.1 Дефиниция

Хиперпаратиреоидизъм (ХПТ) представлява състояние на неадекватно висока на серумното ниво на калция секреция на паратхормон (ПТХ). Проявява се с хиперкалциемия, хипофосфатемия, остеопороза, остеомалация, нефролитиаза и нефрокалциноза, невро-психични нарушения.

Хипопаратиреоидизъм представлява състояние на неадекватно ниска на серумното ниво на калция секреция на ПТХ. Проявява се с хипокалциемия с различно изявена до живото-застрашаваща тетанична симптоматика, ектопичня тъканна калцификация.

Псевдохипопаратиреоидизъм представлява група състояния, характеризиращи се с нарушено действие на ПТХ (резистентност) при запазена секреция на хормона, но дефект в рецептора или пострецепторните механизми за предаване на сигнала. Проявите са разнообразни в зависимост от типа на дефекта.

Витамин Д резистентен рахит е вродено заболяване, характеризиращо се с дефект в рецептора на витамин Д. Псевдо витамин Д резистентен рахит е вродено заболяване, характеризиращо се с дефект в ензима, който катализира последната стъпка от превръщането на витамин Д в активния метаолит Calcitriol (1-алфа хидроксилаза) и нарушено активиране на витамин Д в бъбрека. Нарушенията в синтеза и действието на витамин Д водят до хипокалциемия, вторичен хиперпаратиреоидизъм и нарушена минерализация на скелета. Клинично се изявяват с мускулна слабост, дефекти в развитието на скелета и рахит при децата, остеомалация при възрастните. Витамин-Д резистентният рахит се проявява и с редица други вродени аномалии на дентицията, тотална алопеция и други.

Хипофосфатемичният рахит е хетерогенна група заболявания, характеризиращи се с екстремна уринна загуба на фосфати и хронична хипофосфатемия..Вродените се дължат на дефект във фосфатуричните системи или на ъобречни тубулни дефекти, а придобитите – на фосфатурични фактори, секретирани най-често от тумор и някои бенигнени състояния като синдром на McCune-Albright. Хроничната хипофосфатемия е причина за дефект в развитието на скелета и рахит в детска възраст и остеомалация при възрастните.

Хипофосфатазията представлява тежко, инвалидизиращо вродено заболяване, което се характеризира с намалена или липсваща активност на ензима алкална фосфатаза. В резултат на това се нарушава дефосфорилирането на субстратите на ензима – неорганичен пирофосфат, пиридоксал 5’-фосфат и фосфоетаноламин и техните нива в тъканите и циркулацията се увеличават. Пирофосфатът е инхибитор на минерализацията и клиничният резултат от високата му концентрация в костта е дефект в минерализацията с нарушено изграждане на костите и рахит при децата, трудно зарастващи фрактури и остеомалация при възрастните. Натрупването на пиридоксал 5’-фосфат предизвиква гърчове при децата и разнообразна неврологична и психична симптоматика при възрастните – световъртеж, депресии, тревожност и невропатия.

19.2. Етиология

-

Първичен ХПТ

- Аденом, хиперплазия или карцином на една или повече

- ПЩЖ Вторичен ХПТ
  - Хиперплазия или аденом на ПЩЖ резултат на друго състояние, най-често хронично бъбречно заболяване, малабсорбция, дефицит на
- витамин Д

Хипопаратиреоидизъм

- Следпроцедурен: Отстраняване или хирургично увреждане на ПЩЖ
- Идиопатичен: Нарушение в развитието или автоимунна увреда на

- ПЩЖ Псевдохипопаратиреоидизъм
  - Вроден дефект в рецептора за ПТХ или пострецепторните структури
- Хипофосфатемични рахити
  - Вродени дефекти в регулаията на синтеза и елиминирането или в структурата на фибробластен растежен фактор 23 (FGF23)
  - Вродени или придобити бъбречни тубулни дефекти (вроден и придобит синдром на Fanconi)
  - Тумори, секретиращи FGF23
- Хипофосфатазия
  - Типът на генетичния дефект определя тежестта на заболяването, според което се разграничават шест клинични форми на заболяването. Най-тежка е перинаталната форма, чиято честота е около 1:300000 и е летална. Най-леката форма е тази при възрастни, с честота 1:3000-1:500.

19.3. Поставяне на диагнозата

Диагнозата на нарушенията в секрецията и действието на ПТХ и обмяната на фосфатите и витамин Д се поставя въз основа на клинична находка, лабораторни изследвания и образни методики. Диференциална диагноза въз основа на лабораторната констелация при тези заболявания е представена в Таблица 1. *Подборът на конкретните изследвания се индивидуализира от лекаря* въз основа на анамнестичните и клинични данни (таблица1).

Таблица 1.Заболявания и възможни диагностични изследвания

Заболяване	sCa	iP	ALP	PTH	uCa	1,25(OH)2 D	Creatinine
Първичен ХПТ	Висок	Нисък	Висока Нормална	Висок	Различен	Нормален Висок	Нормален*
Вторичен ХПТ**	Нисък Нормален	Висок Нормален Нисък	Висока Нормална	Висок	Нисък	Нисък Нормален	Висок Нормален

Хипопаратир еоидизъм	Нисък	Висок	Ниска Нормална	Нисък	Нисък	Нисък	Няма отношение към диагнозата
Псевдо-хипопаратире оидизъм***	Нисък	Висок	Ниска Нормална	Висок	Нисък	Нисък	Няма отношение към диагнозата
Витамин Д резистентен рахит	Нисък	Нисък	Висока Нормална	Висок	Нисък	Висок	Няма отношение към диагнозата
Псевдо витамин Д резистентен рахит	Нисък	Нисък	Висока Нормална	Висок	Нисък	Нисък	Няма отношение към диагнозата
Хипофосфате мичен рахит	Нормален Нисък	Много нисък	Висока, много висока	Нормален Висок	Нисък	Нисък Нормален	Няма отношение към диагнозата
Хопофосфатазия****	Висок	Висок	Ниска	Нисък	Висока	Нормален	Няма отношение

** При дългогодишен ХПТ е възможно увреждане на бъбречнатафункция*

*** Част от лабораторните показатели зависят от етиологичната причина*

**** За уточняване на точния тип на заболяването се прилагат допълнителни специфични изследвания*

***** FGF23 е повишен при повечето вродени дефекти на обмяната на FGF23 и при тумор-индуцираната остеомалация, и е нисък при вроден/придобит синдром на Fanconi.*

****** Ключово за диагноза на фипофосфатазия е ниско ниво на обща алкална фосфатаза, като стойност под 40 IU/l се приемат за диагностични. Допълнителни диагностични маркери са висок уринен фосфоетаноламин и висок серумен пиридоксал-5'-фосфат.*

19.4. Лечение - задачи и основни методи

19.4.1. Първичен хиперпаратиреоидизъм

- Хирургическо лечение – за отстраняване на хиперплазиралата жлеза, аденома или карцинома с 95% вероятност за пълно нормализиране на показателите на

калциево-фосфорнатаобмяна.

- Показания за хирургическо лечениеса:
  - Серумен калций над 0.25 mmol/l над горна референтраграница
  - Гломерулна филтрация под 60ml/min/1.73m^2
  - Остеопороза
  - Възраст под 50 години
  - Хиперкалциурия над 10 mmol/24 h

- При невъзможност или противопоказания за хирургическо лечение се прилагат някой от следните методи:

- Лекарствена терапия – за потискане на повишената секреция на ПТХ и нормализиране на нивата на калция и неорганичните фосфати при пациенти, противопоказани за операция, с неуспешна паратиреоидектомия или персистиращо или рецидивиращо заболяване при наличие на паратиреоиден карцином. Изброените по-долу лекарства се прилагат поотделно или заедно според клиничната преценка.
  - Бифосфонати:(Alendronate, Zolendronate, Risedronate):
    - В стандартни дози за лечение на остеопороза постигат задържане или повишаване на костната минерална плътност на прешленни тела, бедрена шийка или дистални 33% радиус. Не повлияват нивата на серумния ПТХ. При по-високи дози могат да понижат серумните нива на калция. По време на лечението се проследяват серумен калций, неорганични фосфати, ПТХ, креатинин, калциурия, КМП на 12 месеца. Лечението продължава около 5 години, като след този период се прави преоценка на съотношението полза/риск и се обсъжда по- нататъшното поведение.
  - Калцимиметици (Cinacalcet)
    - Значимо намалява или нормализира нивата на серумния калций, намалява нивата на серумния ПТХ и повишава нивата на серумния фосфат в доза 30-180 мг дневно в зависимост от тежестта на заболяването. Цинакалцет не повлиява костната минерална плътност при ПХПТ. По време на лечението се проследяват серумен калций, неорганични фосфати, ПТХ, креатинин, калциурия, КМП на 12 месеца. Лечението продължава до поява на възможност за радикално лечение или неограничено.
- Алтернативни подходи за разрушаване на хиперфункциониращата паратиреоидна тъкан при невъзможност за хирургическо лечение и подходящи анатомо- физиологични характеристики на пациента.
  - Перкутанно склерозиране с абсолютен алкохол под ехографски контрол
  - Перкутанна радиофреквентна или лазерна термоаблация
  - Перкутанна аблация с високоенергиен фокусиран ултразвук

Критерии за оценка на ефекта от лечението:

Нормализиране на серумните нива на калций,фосфати, ПТХ, изчезване на клиничните прояви на заболяването.

19.4.2. Вторичен хиперпаратиреодизъм

- Лекарствена терапия – за поддържане на нивата на показателите на калциево-фосфорната обмяна в оптимални за състоянието граници. Лечението е доживотно.
  - Cinacalcet в доза 30-180 мг намалява значимо нивата на ПТХ при болни на хрониодиализа. По време на лечението се проследяват серумен калций, неорганични фосфати, ПТХ, креатинин.
  - Calcitriol коригира недостига на Calcitriol в резултат от бъбречното увреждане. В доза 0.25 мкг през ден или ежедневно увеличава серумния калций при болни с ХБЗ и такива на хрониодиализа и хипокалциемия и намалява нивата на ПТХ. По време на лечението се проследяват серумен калций, неорганични фосфати,ПТХ.
  - Paricalcitol 0.5-2 мкг дневно намалява нивата на ПТХ и увеличава слабо серумния калций при болни с ХБЗ и такива на хрониодиализа. По време на лечението се проследяват серумен калций, неорганични фосфати, ПТХ, креатинин.
- Хирургическо – за отстраняване на хиперплазиралите ПЩЖ
- Алтернативни подходи за разрушаване на хиперфункциониращата паратиреоидна тъкан при невъзможност за хирургическо лечение и подходящи анатомо-физиологични характеристики на пациента
  - Перкутанно склерозиране с абсолютен алкохол под ехографскиконтрол
  - Радиофреквентна или перкутанна лазерна аблация
  - Перкутанна аблация с високоенергиен фокусиран ултразвук

Критерии за оценка на ефекта от лечението:

Поддържане на нормални серумни нива на калций и фосфати. Поддържане на нивата на ПТХ до 3-6 пъти над горна референтна граница.

19.4.3. Хипопаратиреоидизъм (постоперативен и идиопатичен)

- Лекарствена терапия – за заместване на активния метаболит на витамин Д. Цел - възстановяване и поддържане на нивата на серумния калций в долната 1/3 на референтния интервал и серумните фосфати в референтни граници. По време на лечението се проследяват серумен калций, неорганични фосфати, креатинин, калциурия. Не е необходимо следене на нивата на ПТХ. Независимо от етиопатогенезата, лечението на хипопаратиреоидизма е непрекъснато и доживотно.
  - Calcitriol в доза 0.25 – 3.0 мкг според индивидуалните нужди.
  - Alfacalcidol в доза 1-3 мкг като алтернатива наCalcitriol.
  - В допълнение към горепосочените се прилага калций в доза 0.5-3 г. дневно.

- Cholecalciferol в супрафизиологични дози (50 000-100 000 IU/d) може да се опита при отделни пациенти. При липса на ефект се преминава към Calcitriol или Alfacalcidol.
- При пациенти, при които не се постига добър контрол на състоянието, е показано заместително лечение с човешки рекомбинантен ПТХ.

Критерии за оценка на ефекта от лечението:

Поддържане на серумните калциеви нива около долна референтна граница, нормални серумни фосфатни нива и бъбречна калциева екскреция; липса на хипокалциемична симптоматика.

19.4.4. Псевдохипопаратиреоидизъм

- Лекарствена терапия – за заместване на активния метаболит на витамин Д. Цел - възстановяване и поддържане на нивата на серумния калций в долната 1/3 на референтния интервал и серумните фосфати в референтни граници. По времена лечението се проследяват серумен калций, неорганични фосфати, креатинин, калциурия. Не е необходимо следене на нивата на ПТХ. Лечението на псевдохипопаратиреоидизма е непрекъснато и доживотно.
  - Calcitriol в доза 0.25 – 3.0 мкг според индивидуалните нужди.
  - Alfacalcidol в доза 1-3 мкг като алтернатива на Calcitriol.
  - В допълнение към горепосочените се прилага калций в доза 0.5-2.5 г. дневно.
  - Cholecalciferol в супрафизиологични дози (50 000-100 000 IU/d) може да се опита при отделни пациенти. При липса на ефект се преминава към Calcitriol илиAlfacalcidol .

Критерии за оценка на ефекта от лечението:

Поддържане на серумните калциеви нива около долна референтна граница, нормални серумни фосфатни нива и бъбречна калциева екскреция; липса на хипокалциемична симптоматика.

19.4.5. Витамин Д резистентен рахит

- Лекарствена терапия с активни метаболити на витамин Д. Цел – преодоляване на рецепторната нечувствителност в дози до постигане на ефект. Лечението на заболяването е непрекъснато и доживотно.
  - Calcitriol според нуждата, без горен праг на дозата.
  - Alfacalcidol според нуждата, без горен праг на дозата като алтернатива на Calcitriol.
  - В допълнение към горепосочените се прилага калций в доза 0.5-3.0 г дневно.

Критерии за оценка на ефекта от лечението:

Поддържане на серумни калциеви нива близки до долна референтна граница, изчезване

на болковия синдром и възстановяване на подвижност и възможност за извършване на ежедневни дейности.

19.4.6. Псевдо витамин Д резистентен рахит

- Лекарствена терапия с активни 1-алфа хидроксилирани метаболити на витамин Д. Цел - заобикаляне на ензимния дефект. Лечението на заболяването е непрекъснато и доживотно.
    - Calcitriol в доза 0.5 – 3.0 мкг дневно.
    - Alfacalcidol в доза 1-3 мкг като алтернатива на Calcitriol.
    - В допълнение към горепосочените се прилага калций в доза 0.5-3.0 г дневно.

Критерии за оценка на ефекта от лечението:

Поддържане на нормални серумни калциеви нива и бъбречна калциева екскреция и изчезване на клиничната симптоматика.

19.4.7. Хипофосфатемичен рахит

- Лекарствена терапия. Цел – поддържане на серумните нива на неорганичните фосфати в или близо до референтния интервал и компенсиране на вторичния дефект в активирането на витамин Д. При вродените форми ранното започване на лечението подобрява прогнозата по отношение на растежа, развитието и нормалната минерализация на скелета. При вродените форми на заболяването лечението е доживотно. При тумор-индуцирана остеомалация заболяването може да отзвучи след откриване и отстраняване на тумора. При всички пациенти с хронична хипофосфатемия се прилагат фосфат-съдържащи перорални препарати. При хипофосфатемия, дължаща се на дефект в регулацията или продукцията на FGF-23, се добавят и активни метаболити на витамин Д.

° Лекарствени продукти, съдържащи неорганични фосфати в доза 1 - 2 г, рядко повече, неорганичен фосфат дневно. Прилагат се при всички пациенти с хронична хипофосфатемия - всички вродени форми и при ТИО. При повечето пациенти се постига значимо покачване на серумните фосфати, понякога до нормализиране. Важно е да се следи нивото на серумни и уринни калций и фосфати. При част от пациентите високите дози перорални фосфати могат да провокират диария, което да ограничи оптималното дозиране.

• Phosphoneuros капки, по 8 мг неорганичен фосфат в капка. Прилага се в три-четири разделни приема и обща доза според нуждите. Не е наличен за употреба в България.

• Reducto special таблетки, по 612.2 мг неорганичен фосфат в таблетка. Прилага се в три- четири разделни приема и обща доза според нуждите. Не е наличен за употреба в България.

° Активни 1-алфа хидроксилирани метаболити на витамин Д. Заобикалят дефекта в активирането на витамин Д в резултат на високите нива на FGF-23. Прилагат се при ТИО и при всички вродени форми на хипофосфатемичен рахит с изключение на

хипофосфатемичен рахит с хиперкалциемия. Цели се нормализиране на нивото на Calcitriol и поддържане на ниско-нормални серумни нива на калций. Следят се серумни калций и фосфати. Задължително се следи уринната калциева екскреция поради риск от хиперкалциурия и преципитиране на нефрокалциноза. Следи се нивото на ПТХ поради риск от развитие на вторичен хиперпаратиреоидизъм.

• Calcitriol в доза 0.5 - 2.0 мкг дневно

• Alfacalcidol в доза 1 - 3 мкг дневно.

° Други лекарствени продукти:

• INN Burosumab. Представлява рекомбинантно човешко моноклонално антитяло срещу FGF-23. Посредством инхибирането на FGF23 Burosumab повишава тубулната реабсорбция на фосфата от бъбреците и увеличава серумната концентрация на 1,25 дихидроксивитамин D. Показан е за лечение на Х-свързана хипофорфатемия (XLH) при деца и юноши на възраст 1-17 години с рентгенографски данни за костно заболяване и при възрастни. Приложението на фосфат-съдържащи препарати и активни метаболити на витамин Д трябва да се прекрати поне една седмица преди започване на лечение с бурозумаб поради риск от хиперфосфатемия, хиперкалциемия и ектопични калциеви отлагания. Прилага се като подкожна инжекция в мишницата, корема, седалището или бедрото. Препоръчителната начална доза за деца и юноши на възраст от 1 до 17 години е 0,8 mg/kg телесно тегло на всеки две седмици. Ако серумният фосфат на гладно е под долната граница на референтния диапазон за съответната възраст, дозата може да бъде повишена на стъпки по 0,4 mg/kg до максимална доза 2,0 mg/kg (максимална доза 90 mg). Дозата Burosumab не трябва да се коригира по-често от веднъж на всеки 4 седмици. Серумните фосфати на гладно се следят на две седмици през първия месец от лечението, през следващите два месеца – на всеки четири седмици и както е подходящо след това.
Деца и юноши на възраст от 1 до 17 години трябва да бъдат лекувани, като се използват дадените по-горе насоки за прилагане. На 18-годишна възраст пациентът трябва да премине на дозата за възрастни и дадената по-долу схема на прилагане.
Дозировка при възрастни с XLH - препоръчителната начална доза при възрастни е 1,0 mg/kg телесно тегло, закръглено към най-близките 10 mg, до максимална доза 90 mg, прилагана на всеки 4 седмици.
След започване на лечението с burosumab серумният фосфат на гладно трябва да се измерва на всеки 2 седмици през първия месец от лечението, на всеки 4 седмици през следващите 2 месеца и както е подходящо след това. Серумният фосфат на гладно трябва да се измерва 2 седмици след предходната доза burosumab. Ако серумният фосфат е в рамките на референтния диапазон, трябва да се продължи със същата доза. При предиатрични пациенти с XLH лекарственото лечение с burosumab постига нормализиране на серумните фосфати, увеличаване на реабсорбцията на фосфати в бъбречните тубули и подобряване на костната минерализация. Тежестта на рахита намалява значимо повече, отколкото с конвенционалната терапия с фосфати и активни метаболити на витамин Д.
При възрастни пациенти с XLH терапията с burosumab води до повишение на серумните фосфати над долната граница на нормата (LLN) и при повече пациенти, спрямо плацебо, води до излекуване на фрактури и превдофрактури. Burosumab повлиява положително докладваните от пациентите болка, физическа функция и скованост.

Препоръчва се наблюдение за признаци и симптоми на нефрокалциноза - ехография на бъбреците, при започване на лечението, на всеки 6 месеца през първите 12 месеца от лечението и ежегодно след това. Нужно е да се следят серумни алкална фосфатаза, калций, ПТХ и креатинин на всеки 6 месеца (на всеки 3 месеца за деца на възраст 1 - 2 години), калций и фосфат в урината се следят на всеки 3 месеца.

Критерии за оценка на ефекта от лечението:

Нормализиране на серумните фосфати, поддържане на нормални серумни калциеви нива и калциурия; изчезване на клиничната симптоматика. Лечението на заболяването е доживотно.

19.4.8. Хипофосфатазия

- Лекарствена терапия: Единственото специфично лечение е ензим-заместващо лечение с рекомбинантна алкална фосфатаза, INN asfotase alfa. Препаратът представлява рекомбинантна молекула, с две идентични полипептидни вериги. Всяка от тях с се състои от тъкан-неспецифична алкална фосфатаза, притежаваща ензимна активност, свързана с Fc фрагмент от човешки IgG и пептидна последователност от десет аспартатни остатъка. Предлага се във флакони от 18 mg/0.45 ml, 28 mg/0.7 ml, 40 mg/1 ml и 80 mg/0.8 ml. Активността на ензима е 620-1250 IU/ml.
    - Показани за лечение с asfotase alfa са пациенти с хипофосфатазия, диагностицирана в ранна възраст (перинатална, детска, ювенилна).
    - Дозировка: Препоръчаната доза е 6 mg/kg на седмица, приложена като три подкожни инжекции по 2 mg/kg през ден или по 1 mg/kg в продължение на шест дена за седмица. При липса на достатъчен клиничен ефект (подобрение в дишането, растежа при деца и рентгенологичните промени в костите) дозата може да бъде увеличена до 9 mg/kg – по 3 mg/kg три пъти седмично. Общата седмична доза се изчислява като се умножи дозата на килограм по телесната маса на пациента. Разделянето на общата доза на концентрацията дава обема за инжектиране в милилитри. Разделянето на този обем на броя седмични дози дава обема на еднократната доза. Ако еднократната доза надвишава 1 ml, тя трябва да се раздели на две части и да се инжектира на различни места.
    - Нежелани лекарствени реакции при приложение на asfotase alfa: локални на мястото на инжектирането (болка, зачервяване, сърбеж, уплътняване, липодистрофия), ектопични калцификати (възможно резултат от заболяването, а не от лечението), реакции на свръхчувствителност. При под 1% от лекуваните може да се наблюдават хипокалциемия и спадане на нивото на витамин B6, което се асоциира с биологичното действие на препарата.

Критерии за оценка на лечението: Осигуряване на растеж и развитие на скелета при децата и корекция на рахита, овладяване на респираторните и неврологичните симптоми и нормализиране на минерализацията при възрастни.

20. ОСТЕОПОРОЗА

Определение на остеопорозата (National Institutes of Health 2001) - костно увреждане, характеризиращо се с нарушена здравина на костите, предразполагащо индивида към повишен риск от фрактури. Здравината на костите отразява съчетанието на две основни характеристики: костна плътност и качество на костната тъкан.

20.1. Поставяне на диагноза и показания за лечение

Диагнозата остеопороза може да се постави при постменопаузални жени и мъже след 50-годишна възраст при 2 клинични сценария:

1. Измерен с DXA Т-скор на лумбални прешлени, общо бедро или бедрена шийка ≤ -2.5 (**дензитометрична или инструментална диагноза**). Дензитометричната диагноза е приета като оперативна и е основание за фармакологично лечение и в момента се ползва и при реимбурсирането му.
2. Наличие на бедрени фрактури (независимо от КМП) или на прешленни фрактури, такива на проксимален хумерус, таз или ребра (дори и само при понижена КМП), получени при нискоенергийна травма – **клинична диагноза.** Клиничната диагноза може да бъде основание за фармакологично лечение, но не и за реимбурсирането му.

20.2. Цели на лечението:

1. Намаляване честотата на новите фрактури;
2. Намаляване на свързаната с фрактурите болестност;
3. Повлияване на рисковите фактори – основно КМП и падания;

20.3. Принципи на лечението:

1. Съобразен начин на живот с основна цел намаляване на паданията
2. Здравословно хранене – достатъчен прием с храната на калций и витамин D; при недостатъчен прием - добавяне на лекарствени продукти, съдържащи калций и витамин D
3. Лекарствена терапия – антирезорбтивни, кост-изграждащи и лекарствени продукти с двойно действие

20.4. Калций и витамин D. За всички пациенти с остеопороза се препоръчва минимален дневен прием на 1000 mg калций, 800-1000 UI витамин D и 1 g/kg телесно тегло белтък (съчетано от храната и с добавки). При определени подгрупи – с недостатъчност или дефицит на витамин D, дневната му доза може да се увеличи – до 2000-4000 UI дневно съобразно препоръките за лечение на недостатъчност и дефицит на витамин D.

20.5. Групи лекарствени продукти за лечение на остеопорозата:

- Бифосфонати (Alendronate, Risedronate, Ibandronate, Zoledronate)
- Инхибитор на RANKL (Denosumab),
- Производни на паращитовидния хормон (Teriparatide)
- Селективни модулатори на естрогеновия рецептор (Raloxifen, Bazedoxifen).
- Допълнителни средства (хормонално-заместително лечение, производни на витамин D) и очаквани нови препарати (инхибитор на остеосклеростина – Romosozumab)

20.5.1. Бифосфонати:

1. Alendronate е показан за лечение на остеопороза, както и на глюкокортикоид-индуцирана такава при жени и мъже в еднократна седмична доза от 70 mg. Комбинираната форма с витамин D 2800 или 5600 IU е регистрирана за употреба само при жени (за профилактика на гръбначни и бедрени фрактури).
2. Risedronate е показан за лечение на остеопороза при жени (намалява риска от гръбначни и бедрени фрактури) и при мъже в еднократна седмична доза от 35 mg.
3. Ibandronate е показан за лечение на постменопаузална остеопороза (профилактика на гръбначни фрактури, и само в подбрани групи – и на невертебрални) в перорален прием от 150 mg 1 път месечно или под формата на интравенозна инфузия 3 mg 1 път на 3 месеца.
4. Zoledronate е показан за лечение на остеопороза при постменопаузални жени (понижава честотата на вертебралните, невертебралните и бедрените фрактури), при мъже, както и за лечение на глюкокортикоид-индуцирана остеопороза. Прилага се 1 път годишно в доза от 5 mg в интравенозна инфузия (за над 30 минути).

Противопоказания за приложение на бифосфонати: свръхчувствителност, лезии на хранопоровода (например стриктури или ахалазия), невъзможност за седене или стоене за поне 30 мин. и хипокалциемия

Интравенозни форми на бифосфонатите са показани при:

- противопоказания за перорални бифосфонати, а останалите средства са неподходящи или неефективни;
- заболявания, които компрометират абсорбцията;
- обосновано съмнение за непридържане към пероралното лечение.

20.5.2. Инхибитор на RANK-лиганда (Denosumab)

Denosumab е показан за лечение на постменопаузална остеопороза (понижава вертебрални, невертебрални и бедрени фрактури) и мъже с увеличен риск от фрактури. Регистриран е и за лечение на загубата на костна маса при хормоно-аблативна терапия при мъже с рак на простатата и увеличен риск от фрактури (намалява вертебрални фрактури), както и за профилактика и лечение на глюкортикоид-индуцирана

остеопороза. Прилага се в в доза 60 mg подкожно на всеки 6 месеца. *Denosumab е противопоказан* при свръхчувствителност или хипокалциемия. При чернодробна недостатъчност няма проучвания за безопасност.

20.5.3. Производни на рекомбинантен човешки паращитовиден хормон

Teriparatide е показан за лечение на остеопороза при постменопаузални жени (понижава вертебрални и невертебрални фрактури) и мъже (понижава вертебралния фрактурен риск); а също и за лечение на глюкокортикоид-индуцирана остеопороза при мъже и жени. Прилага се подкожно в доза 20 μg ежедневно. *Противопоказания* за приложението му са напреднало хронично бъбречно заболяване, както и костни заболявания с повишен костен обмен (предшестваща хиперкалциемия, болест на Пейджет, хиперпаратиреоидизъм, предшестващо лъчелечение при карциномна костна болест и други).

20.5.4. Селективни естроген-рецепторни модулатори

Raloxifene е утвърден като единична таблетка 60 mg/ден, а Bazedoxifene - 20 mg/ден, без да се има предвид хранене или прием в определен час от деня. Те са *показани при предотвратяване на вертебрални фрактури при постменопаузни жени с остеопороза. Bazedoxifene предотвратява и невертебрални фрактури*. *Противопоказани* за това лечение са жени преди менопаузата, такива с предшестващ венозен тромбоемболизъм, ограничена бъбречна или чернодробна функция (включително холестаза), неизяснено маточно кръвотечение или съмнение за рак на ендометриума.

20.6. Избор на лекарствен продукт

Той зависи от ефикасността на отделните лекарствени продукти, профила на безопасност (нежелани лекарствени действия), начина на приложение, цената им и предпочитанията на пациента.

Ефикасност:

Всички антиостеопорозни средства понижават вертебралния фрактурен риск. Някои от тях понижават и риска за невертебрални фрактури, а отделни представители – и риска за бедрени фрактури (таблица 1).

Таблица 1. Антифрактурна ефективност на лекарствените продукти за лечение на остеопороза (2018)

Лекарствени Продукти	**Върху вертебрални фрактури**	**Върху невертебрални фрактури**

	Остеопороза	**Остеопороза + прешленни фрактури**	**Остеопороза**	**Остеопороза + прешленни фрактури**
Alendronate	+	+	Няма данни	+ (и бедро)
Risedronate	+	+	Няма данни	+ (и бедро)
Ibandronate	Няма данни	+	Няма данни	+*
Zolendronate	+	+	Няма данни	+ (и бедро)**
ХЗЛ	+	+	+	+ (и бедро)
Raloxifene	+	+	Няма данни	Няма данни
Teriparatide	Няма данни	+	Няма данни	+
Denosumab	+	+	+ (и бедро)	+

** само в post hoc анализ*

*** пациенти със и без прешленни фрактури*

Н*ай-чест избор за първоначално лечение се прави между бифосфонатите и Denosumab.* Бифосфонатите са предпочитани при лица с нисък или умерен фрактурен риск (например при изходен Т-скор на бедрена шийка >-3.0). При лица с висок фрактурен риск (например Т-скор на бедрена шийка < - 3.0) се предпочита Denosumab. Teriparatide има най-мощен ефект при лица с множествени вертебрални фрактури и много ниска КМП (висок фрактурен риск). Raloxifene и Bazedoxifene биха били най-уместни в ранната постменопауза при умерен фрактурен риск (основно вертебрален).

Таблица 2. Препоръки за избор на лекарствен продукт в зависимост от вида на желания ефект и лекуваната подгрупа

	Alendronate	Risedronate	Ibandronate	Zoledronate	Denosumab	SERM	Teriparatide
Вертебрален фрактурен риск	□	□	□	□	□	□	□*
Невертебрален риск	□	□	✓**	✓	✓	✓***	□*
Риск бедрени Фрактури	✓	✓		✓	✓		
Мъже	✓	✓		✓	✓****		✓

Глюкокортикоид-индуцирана остеопороза	✓			✓	✓		✓

* *резервно средство (на втора линия)*

** *в подбрани групи с Т-скор на бедрото под -2.5SD и налични прешленни фрактури*

*** *само при Bazedoxifene в подбрани групи*

**** *само при лечение с хормонални средства за простатен карцином*

Най-чести нежелани странични действия на антиостеопорозните лекарствени продукти.

Таблица 3. Основни нежелани ефекти на антиостеопорозните **лекарствени продукти**

Препарат	**Най-значими извънкостни действия**
SERM	1. Засилване на климактеричната симптоматика („топли вълни”); 2. Увеличение на риска от тромбоемболизъм до 3 пъти; 3. Понижаване честотата на инвазивния карцином на млечната жлеза.
Бифосфонати	1. Проблеми от горния отдел на храносмилателния тракт - при седмичен или месечен прием те са сходни с плацебо; при поява на оплаквания се препоръчва евентуално гастроскопско изследване; 2. Атипични фрактури и остеонекроза на челюстта (редки явления, при определени условия и съпътстващи заболявания); 3. Острофазова реакция – главно след интравенозно приложение; мускуло-скелетно болки; 4. Очно засягане – склерит, ирит (много рядко, описвани при Alendronate, Zolendronate); 5. Предсърдно мъждене – при бърза инфузия на Zolendronate; 6. Изостряне на латентна хипокалциемия – задължителна е суплементация с калций и витамин D.
Denosumab	1. Кожни реакции по типа на целулит или екзема – редки 2. Флатуленция
hPTH(1-34)	Хиперкалциурия, по-рядко хиперкалциемия с гадене и безапетитие

ХЗЛ	Увеличение на риска от венозен тромбоемболизъм, мозъчни инсулти, исхемични сърдечни инциденти и рак на млечната жлеза

20.7. Продължителност на лечението

Лечението **продължава средно 3 до 5 години (с изключение на Teriparatide - ≤ 2 год.)**. След това фрактурният риск се преоценява и се взема решение за по-нататъшно поведение. Ако фрактурният риск се прецени като нисък – лечението се спира за период от 2 до 5 години, но суплементацията с калций и витамин D продължава в оптимални дози. Лечението не се спира след 5-годишен период при наличие на един от следните фактори:

- предшестваща фрактура на прешлени или бедро

- Т-скор на бедрена шийка или общо бедро в края на периода ≤ -2.5 SD

- висок фрактурен риск поради неотстраними фактори, например провеждано лечение с глюкокортикоиди.

Към края на 2018 г. максималният срок с доказана ефикасност е: 10 години за Alendronate, 7 години за Risedronate, 5 години за Ibandronate, 6-9 години за Zolendronate, 10 години за Denosumab, 7 години за SERM, 2 години за Teriparatide и препоръчително до 1 година с Romosozumab.

Лечението с антиостеопорозни лекарствени продукти се рестартира при наличие на едно от следните обстоятелства:

- настъпване на нова голяма фрактура;

- повишаване на beta-CrossLaps над горната граница за пременопаузални жени

- спад на КМП с над 0.030 g/cm^2 на прешлени и бедрена шийка

- изтичане на 2 до 5 години терапевтична ваканция.

Не могат да се дадат указания дали да се продължи с прилагания дотогава препарат или да се премине към друга група. Преценката е индивидуализирана.

20.8. Показатели за успех на прилаганото лекарствена терапия

20.8.1. Краткосрочен показател – понижаване с над 56 % спрямо изходните стойности на beta-CrossLaps между 3^{ти} и 6^{ти} месец от началото на лечението или с над 35 % на Osteocalcin или P1NP на 6^{ти} месец. При липса на изходни данни за beta-CrossLaps, за приемлива стойност по време на лечението се приема такава под медианата на нормалната стойност, тоест < 0.2 – 0.3 ng/dl.

20.8.2. Средносрочен показател – стабилизиране (липса на значим спад) или повишение на КМП на прешлени, общо бедро или бедрена шийка, изследвана на 1^{та} година от началото на лечението и след това – на 2-3-годишни интервали.

20.8.3. Дългосрочен показател – понижаване на фрактурния риск

Настъпващите през първата година от началото на лечението фрактури не са показател за неуспех. След този период от време настъпването на нова остеопорозна фрактура

изисква проверка на правилния прием от страна на пациента, както и изключване на други причиняващи фактори като дефицит на витамин D, ограничена бъбречна функция, лекарствени продукти и заболявания, водещи до вторична остеопороза.

20.9. Неуспех на лечението

Той се дефинира като:

- настъпване на две или повече нови нискоенергийни фрактури по време на лечението

- липса на потискане на костните маркери при антирезорбтивно лечение

- продължаващо понижение на КМП.

21. ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ДЕФИЦИТ/НЕДОСТАТЪЧНОСТ НА ВИТАМИН D

Клинично хиповитаминоза D се проявява с рахит при децата и остеомалация при възрастните, което е свързано с мускулна слабост, склонност към падания и фрактури. Превенцията и лечението на хиповитаминоза D включва повишено излагане на ултравиолетова светлина (специално на слънце), по-добър хранителен прием на витамин D и орална суплементация с витамин D.

Практическият въпрос, който стои пред нас е: Каква да бъде субституиращата доза витамин D?

Имайки превид данните от епидемиологичното проучване на Българско дружество по ендокринология от 2012 г. върху 2033 лица от 12 региона на страната или общо 58 гнезда (големи и малки градове и прилежащите им села), както и резултатите от взаимоотношенията между ниското серумно ниво на 25(OH)D и промените в серумното ниво на PTH, **ние приемаме за българската популация праг на достатъчност за 25(OH)D >50 nmol/l, за недостатъчност между 25-49.99 nmol/l и за дефицит <25 nmol/**l. На Консенсусната конференция (Bergmeyer Conference) от 2012 г. в Eibsee, Germany се посочват същите стойности за трите нива на 25(OH)D. Това позволява спокойно да правим сравнителен анализ на нашите резултати с получените от други изследователи и касаещи други кохорти. Така ще има възможност да се направят изводи относно размера на проблема в нашата страна и той да бъде сравнен с други страни.

Практическите изводите при суплементация с витамин D са три:

1. С по-голяма доза се достига по-високо прицелно ниво
2. С по-голяма доза не се скъсява срокът за достигане на плато
3. За насищане с витамин D трябва да се изчака срок от поне 3 месеца. Това е важен практически извод при предварителната подготовка на болните с остеопороза преди включване на лечението с антиостеопорозни средства. В противен случай болният ще бъде не-отговарящ (non-responder) на провежданото антиостеопорозно лечение.

21.1. ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, СЪДЪРЖАЩИ ВИТАМИН D – ВИДОВЕ, НАПРАВЛЕНИЯ ЗА ОПТИМАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ

21.1.1. Retinyl palmitate, Ergocalciferol

Комбиниран продукт - разтвор, перорални капки; 1 мл разтвор съдържа 30 000 IU retinyl palmitate (витамин A) и 40 000 IU ergocalciferol (витамин D2).
Кога, защо ?

- ✓ главно за деца
- ✓ за възрастни
- ✓ при дефицит на витамин A и витамин D
- ✓ слаб Ergocalciferol (D2) спрямо Cholecalciferol (D3)

21.1.2. Cholecalciferol - разтвор, перорални капки (1 капка=500 IU)

Кога, защо ?

- ✓ за профилактика на витамин D дефицит респ. рахит
- ✓ за лечение на витамин D дефицит респ. рахит
- ✓ за базисно задължително нефармакологично лечение при остеопороза
- ✓ за популационно приложение
- ✓ удобен
- ✓ евтин
- ✓ ефективен

21.1.3. Alfacalcidol (1alfa D3)

Кога, защо?

- ✓ при ХБЗ
- ✓ за по-възрастни лица
- ✓ за лечение на витамин D дефицит респ. рахит
- ✓ за Постменопаузална остеопороза - самостоятелно
- ✓ за глюкокортикоид-индуцирана остеопороза
- ✓ при Хипопаратиреоидизъм
- ✓ ефективен

21.1.4. Calcitriol

Кога, защо ?

- ✓ при болни с ХБЗ
- ✓ при Хипопаратиреоидизъм
- ✓ при хипо-Са рахит
- ✓ при хипо-Р рахит
- ✓ при хронични чернодробни заболявания
- ✓ при употреба на лекарствени продукти, влияещи върху метаболизма на витамин D в черния дроб
- ✓ при витамин D резистентните форми на рахит
- ✓ при Постменопаузална остеопороза – отделни случаи

21.1.5. Paricalcitol – по класификацията на Световната Здравна Организация е антипаратиреоиден препарат. Прилага се при болни с хронично бъбречно заболяване. Синтетичен селективен активатор на VDR. Има по-малък хиперкалцемичен и хиперфосфатемичен ефект. Капсули – 1 μg. Дефинирана дневна доза – 2 μg.
За профилактика и лечение на дефицита на витамин D се използва Cholecalciferol, като се спазват няколко правила:

- ❑ С по-голяма доза се достига по-високо прицелно ниво
- ❑ С по-голяма доза не се скъсява срокът за достигане на плато
- ❑ За насищане с витамин D трябва да се изчака срок от поне 3 месеца. Това е важен практически извод при предварителната подготовка на болните с остеопороза преди включване на лечението с антиостеопорозни средства. В противен случай болният ще бъде не-отговарящ (non-responder) на провежданото антиостеопорозно лечение.

Ниво на витамин D	**Статут на витамин D**	**Здравен ефект**	**Лечение**
<30 nmol/l (10 ng/ml)	Дефицит	Рахит, остеомалация	Високи дози Cholecalciferol, С последваща поддържаща доза
30-50 nmol/l (10-20 ng/ml)	Недостатъчност	Риск от заболяване	Поддържаща суплементация с витамин D

50-75 nmol/l (20-30 ng/ml)	Адекватно ниво	Здрав	Благоразумен стил на живот
>75 nmol/l (>30 ng/ml)	Оптимално ниво	Здрав	Нищо допълнително

Съгласно Глобалния консенсус на Препоръките за превенция и лечение на рахита от 2016 г, както и Препоръките за Централна Европа от 2013 г. се представят нивата на витамин D за достатъчност, недостатъчност, дефицит, токсично ниво и размера на заместване в зависимост от конкретното серумно ниво на 25(OH)D за профилактика и лечение, като данните са обобщени от Munns CF. et al. (2016).

Сравнение на Препоръките за суплементация в Централна Европа – 2013 г. и глобалните Препоръки за превенция и лечение на рахита – 2016 г.

Размерът за заместване с витамин D се определя от серумното ниво на 25(OH)D (1 ng/ml = 2.5 nmol/l)		
	Препоръки за Централна Европа, 2013 г.	**Глобални препоръки, 2016 г.**
Оптимално ниво		
Деца и подрастващи Възрастни и старци	>30–50 ng/ml	>20 ng/ml
Недостатъчност	>20–30 ng/ml	12–20 ng/ml
Дефицит	0–20 ng/ml	<12 ng/ml
Токсично ниво	>100 ng/ml	>100 ng/ml

Препоръки за дозата на vitamin D за суплеменация (40 iU = 1 µg)		
0–6 месеца	400 IU/дневно	400 IU/дневно
6–12 месеца	400–600 IU/дневно	400 IU/дневно
2–18 години	600–1,000 IU/дневно	600 IU/дневно
>18 години	800–2,000 IU/дневно	600 IU/дневно
Бременост и кърмене	1,500–2,000 IU/дневно	600 IU/дневно

Препоръки за дозата на vitamin D за лечение на дефицита (40 iU = 1 µg)		
<1 месец	1,000 IU/дневно	-
<3 месеци	-	2,000 IU/дневно

1–12 месеци	1,000–3,000 IU/дневно	-
3–12 месеци	-	2,000 IU/дневно
2–19 години	3,000–5,000 IU/дневно	-
2–12 години	-	3,000–6,000 IU/дневно
>19 години	7,000–10,000 IU/дневно	-
>12 години	-	6,000 IU/дневно

Единична натоварваща доза на vitamin D за овладяване на дефицита (40 iU = 1 µg)		
<3 месеца	Не се препоръчва	Не се препоръчва
3–12 месеца	Не се препоръчва	50,000 IU/ 3 месеца
2-12 години	Не се препоръчва	150,000 IU / 3 месеца
>12 години	Не се препоръчва	300,000 IU/3 месеца

Състоянието по отношение статуса на витамин D в нашата страна е недооценено от здравеопазната система.

С дефиниране на нива на достатъчност в българската популация ще се дадат възможности за развитието на адекватни стратегии за превенция и лечение в клиничната практика.

Забележка:

Лечението с неразрешени за употреба лекарствени продукти се извършва при условията и по ред, определени с Наредба № 10 от 17 ноември 2011 г. за условията и реда за лечение с неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти, както и за условията и реда за включване, промени, изключване и доставка на лекарствени продукти от списъка по чл. 266а, ал. 2 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (обн. ДВ бр.95 от 2.12. 2011г., доп. ДВ бр.24 от 12.03. 2013 г.) на министъра на здравеопазването.